

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ: Том 17, випуск 3 (59), 2017р.
ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

ISSN 2542-2298 Виходить 4 рази на рік

Заснований в 2001 році

Зміст

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА БІОЛОГІЯ

Гаврелюк С.В., Левенец С. В.	5
ВЛИЯНИЕ ВАГОТОННИИ НА ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ И ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ БЛОКАДЕ СВ1 РЕЦЕПТОРОВ КАННАБИНОИДОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	
Гертман В.З., Пушкарь Е.С., Пономаренко С.В.	9
РАЗРАБОТКА ПАРАМЕТРОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ФОТОДИНАМИЧНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СВЕТА В ОПТИЧЕСКОМ ДИАПАЗОНЕ И ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА МЕТИЛЕНОВОГО СИНЕГО	
Дейко Р.Д., Штриголь С.Ю., Лар'яновська Ю.Б., Горбач Т.В., Губіна-Вакулик Г.І., Дев'яткіна Н.М., Штриголь Д.В.	13
ХРОНИЧНА БЛОКАДА ЦЕНТРАЛЬНИХ МУСКАРИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ У ЩУРІВ ВІДТВОРЮЄ ПЕРВИННІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА	
Зяблицев С. В., Стародубська О. О., Богза С. Л.	25
ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ	
Макаренко А., Ковтун А., Петров Ф., Джугля И.	29
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ГЛИАЛЬНОЙ ФОРМУЛЫ (ГФ) И ГЛИАЛЬНЫХ ИНДЕКСОВ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ (ГИК) КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ СПОСОБ ИЗУЧЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ГЛИАЛЬНОЙ КЛЕТОЧНОЙ СИСТЕМЫ ОБРАЗОВАНИЙ МОЗГА	
Москаленко Р.А.	37
РОЛЬ ПАТОЛОГІЧНОЇ БІОМІНЕРАЛІЗАЦІЇ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОМУ УРАЖЕННІ АОРТИ	
Наконечна С.А., Гафт К.Л., Кошій Є.Є., Наконечний Є.В.	42
ВПЛИВ ПОХІДНИХ ФЕНОЛУ НА СПОЛУЧЕНІСТЬ ПРОЦЕСІВ МІКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ Й БІОЕНЕРГЕТИКИ В ХРОНИЧНОМУ ДОСЛІДІ НА ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИНАХ	
Науменко О.М., Дєєва Ю.В., Васильєв О.В., Небор І.Я.	46
ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЇ ПРИГЛУХУВАТОСТІ СУДИННОГО ҐЕНЕЗУ	
Рыкова Ю.А., Шупер В.А.	50
ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМИКИ МАССЫ ЛЁГКИХ КРЫС РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПОД ИНГАЛЯЦИОННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ ТОЛУОЛА	
Самура І.Б., Григор'єва Л.В., Романенко М.І.	54
ВИВЧЕННЯ АНТИАРИТМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 1,8-ДИЗАМІЩЕНИХ ТЕОБРОМІНУ	
Сидоренко А.Г., Весніна Л.Е., Микитюк М.В., Рудь М.В., Луценко Р.В.	59
ВПЛИВ ЕТИЛОВОГО ЕФІРУ 4-[2-ГІДРОКСИ-2-(2-ОКСО-1,2-ДИГІДРО-ІНДОЛ-3-ЛІДЕН)-АЦЕТАМІНО]-МАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ НА СИМПТОМИ ДЕПРЕСИВНОПОДІБНОГО СТАНУ У ЩУРІВ	
Скотаренко Т. А.	64
ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЕПІНЕФРОЦИТІВ ТА НОРЕПІНЕФРОЦИТІВ МОЗКОВОЇ РЕЧОВИНИ НАДНИРКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ КОРЕКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНІТУ ВВЕДЕННЯМ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ	
Шевцов А.А.	67
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕКОТОРЫХ СТРУКТУР ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА	

КЛІНІЧНА ТА ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

Аксенов Е.В.	71
БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ І УСКЛАДНЕННЯ РЕНТГЕН-ЕНДОВАСКУЛЯРНИХ ОПЕРАЦІЙ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ФРАКЦІЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА МЕНШЕ 40%	
Безуголова С.С., Боряк Х.Р., Подробаха А.С., Ткаченко М.В.	76
ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОТРЕКАТАТУ В КОМБІНАЦІЇ З ІНШИМИ ХВОРОБОМОДИФІКУЮЧИМИ ПРОТИРЕВМАТИЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ РАНЬНОМУ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ	
Беловол А.Н., Бобронникова Л.Р.	82
ОСОБЕННОСТИ АДИПОЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА	
Бугаевский К.А.	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕРОДОВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРОМЕЖНОСТИ	
Васько Л.М.	90
ЗНАЧЕННЯ ПРОМЕНЕВИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ	
Герасименко Л.О.	93
ВІДМІННОСТІ КОГНІТИВНОГО ДЕФІЦИТУ ПРИ ТЕРАПІЇ АТИПОВИМИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ШИЗОФРЕНІЄЮ	
Глухова Е.И.	96
СОВРЕМЕННЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И ТЕРРИТОРИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО И ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ ОБЛАСТИ	
Гречаник м.м.	101
КАРДИОГЕМОДИНАМІКА ТА ПОКАЗНИКИ ПРУЖНО-ЕЛАСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КАРОТИДНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОЗОМ ПЕЧІНКИ	
Дем'янчук Д.М., Ткаченко Р.П., Курик О.Г., Яковенко В.О., Баздирєв В.В.	106
МОРФОЛОГІЧНА ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ДІАГНОСТИКА ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ ПУХЛИН ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ	
Sheyko V.D., Dolzhkovyy S.V., Prykhidko R.A., Kalenyuk D.O.	111
FREQUENCY OF SIRS OCCURRENCE IN PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE THORACOTOMY	
Іоффе О.Ю., Молнар І.М., Цюра Ю.П., Тарасюк Т.В., Стеценко О.П., Кривопустов М.С., Діброва Ю.А.	115
ВИБІР ОПТИМАЛЬНИХ СТРОКІВ ВИКОНАННЯ РАДИКАЛЬНИХ БАРІАТРИЧНИХ ОПЕРАЦІЙ ПІСЛЯ ВИДАЛЕННЯ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОГО БАЛОНУ	
Кадикова О.І., Риндіна Н.Г., Крапівко С.О.	118
ЗМІНИ КАРДИОГЕМОДИНАМІКИ ТА ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФНОГО ЛОКУСУ C-174G ГЕНА ІНТЕРЛЕЙКІНА-6	
Кудря І.П., Шевченко Т.І., Шапошник О.А.	122
АУТОКОЇДИ ЯК ТРИГЕРИ І ПОТЕНЦІАТОРИ ЦИРКАДНИХ ЗМІН СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ	
Лазиди Е. Л., Рудык Ю. С.	127
СВЯЗЬ УРОВНЯ АЛЬДОСТЕРОНА С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ИОННОГО ГОМЕОСТАЗА, МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА І ПАРАМЕТРАМИ КАРДИОГЕМОДИНАМІКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН І СОХРАНЕНОЇ ФРАКЦІЄЮ ВИБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	
Малик С.В., Драбовський В.С., Лугіна М.М.	132
УДОСКОНАЛЕННЯ ЕСТЕТИЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ АБДОМІНОПЛАСТИКИ У ПАЦІЄНТІВ З ДОЛІХОМОРФНОЮ ФОРМОЮ ТУЛУБА	
Марченко О.Г., Коваль Т.І.	135
АНАЛІЗ ПОШИРЕНОСТІ ПОЛІМОРФІЗМІВ ASP299GLY ГЕНА TLR4 ТА GLN11LEU ГЕНА TLR7 СЕРЕД ВІЛ/ВГС-КОІНФІКОВАНИХ ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ	
Науменко Л.Ю., Спіріна І.Д., Борисова І.С., Кузьменко В.І., Тітов Г.І., Березовський В.М.	139
КРИТЕРІЇ ОБМЕЖЕНЬ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ СТРЕССОВОМУ РОЗЛАДІ У УЧАСНИКІВ БОЙОВИХ ДІЙ	
Овчаренко Л.К., Циганенко І.В.	146
ВПЛИВ КОНКОРУ В КОМПЛЕКСІ З ВЕРОШПІРОНОМ НА ГІПЕРТРОФІЮ МІОКАРДА ПРИ ЛІКУВАННІ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	
Олешко Т.Б., Свириденко Д.Ю., Гарбузова В.Ю.	149
АСОЦІАЦІЯ C+70G АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА EDNRA З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ У ОСІБ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА НОРМАЛЬНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ	
Плужнікова Т. В., Костріков А. В.	153
АНАЛІЗ ПОШИРЕНОСТІ ТА ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ОСНОВНІ КЛАСИ ХВОРОБ У НАСЕЛЕННЯ ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ ТА В УКРАЇНІ (2006 – 2015 РР.)	
Якубі Ранда, В.П.Федотов	156
ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ВОДНО-ЛІПІДНОЇ МАНТІЇ ТА МІКРОБІОЦИНОЗУ ШКІРИ, ОБМІНУ КАЛЬЦІУ У ХВОРИХ НА ВУГРОВУ ХВОРОБУ З СУПУТНЬОЮ КАНДИДОЗНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ШКІРИ	

Савчук Н.В., Вакалюк І.П.161	ОПТИМІЗАЦІЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІЗ ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ ШЛЯХОМ ДОДАВАННЯ ДО БАЗОВОЇ ТЕРАПІЇ ЕПЛЕРЕНОНУ ТА РИВАРОКСАБАНУ
Серняк Ю.П., Рошин Ю.В., Фуксзон А.С., Слободянюк Е.Н, Мех В.А.167	ПРОФИЛАКТИКА И АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ТРАВМЫ МОЧЕТОЧНИКА ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ
Танцура Е.А., Николенко Е.Я., Сокруто О.В., Кратенко А.С., Вовк К.В., Григорьева Л.В., Александрова Н.К., Кандыба В.П., Ларичева Л.В.174	РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭПИЛЕПСИЙ
Талаш В.В.177	ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРУ АКТИВАЦІЇ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА КВ МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ НИРОК ЗА УМОВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ
Топчій І.І., Якименко Ю.С., Гальчинська В.Ю., Денисенко В.П., Щеняєвська О.М., Семенових П.С.182	ОСОБЛИВОСТИ ПРОДУКЦІЇ ФАКТОРА РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ-23 У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ЗАХВОРЮВАННЯ

СТОМАТОЛОГІЯ

Аветіков Д.С., Стебловський Д.В.188	МЕТОДИКА ПРОВЕДЕННЯ НИЖНЬОЇ РИТИДЕКТОМІЇ З УРАХУВАННЯМ БІОМЕХАНІКИ ШКІРИ
Безеушко Е.В., Шпотюк О.О.191	ОЦІНКА ЗАСТОСУВАННЯ ПЛОМБУВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ ТВЕРДИХ ТКАНИН ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ У ДІТЕЙ
Брайло Н.М., Ткаченко І.М.194	РЕСТАВРАЦІЯ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ З КЛИНОПОДІБНИМИ ДЕФЕКТАМИ
Воронкова Г.В., Смаглюк Л.В.199	ЗМІНИ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ РОТОВОЇ РІДИНИ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЗНАХОДЯТЬСЯ НА ОРТОДОНТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ БРЕКЕТ-СИСТЕМОЮ
Дізік С.В., Романова Ю.Г.202	ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ РОТОВОЇ РІДИНИ ПІД ЧАС ПРОФІЛАКТИКИ ПОРУШЕНЬ ЇЇ ГОМЕОСТАЗУ У ЖІНОК З СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗУ ЯЄЧНИКІВ
Довженко А.В., Трофименко К.П.206	ПОГЛЯД НА ОРТОДОНТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ОЧИМА ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ
Карасюнок А.Є.211	РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПСИХОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ ПРИ ОРТОДОНТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ У ПЕРІОД ЗМІННОГО ПРИКУСУ
Каськова Л.Ф., Уласевич Л.П.215	ПОКАЗНИКИ МІКРОБНОГО ОБСІМЕНІННЯ ТА АНТИМІКРОБНОГО ЗАХИСТУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ДІТЕЙ ВІКОМ 3-5 РОКІВ З ГІПЕРТРОФІЄЮ АДЕНОЇДІВ В ПЕРІОД ПРОВЕДЕННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ
Клітинська О.В., Мельник В.С., Горзов Л.Ф.219	ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ОСВІТНЬОЇ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ПРОГРАМИ «ЗДОРОВА УСМІШКА ДІТЕЙ ЗАКАРПАТТЯ» НА ПРИКЛАДІ ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ
Кузь В.С., Дворник В.М., Кузь Г.М.224	ВІДНОВЛЕННЯ ЖУВАЛЬНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ПОВНИМИ ЗНІМНИМИ ПРОТЕЗАМИ, ВИГОТОВЛЕНИМИ З РІЗНИХ ГРУП БАЗИСНИХ МАТЕРІАЛІВ
Нарепеха О.Т., Дубецька-Грабуос І.С.226	ОСОБЛИВОСТІ МІКРОКРИСТАЛІЗАЦІЇ РОТОВОЇ РІДИНИ У ДІТЕЙ ІНТЕРНАТНИХ ЗАКЛАДІВ
Нідзельський М.Я., Давиденко В.Ю., Давиденко Г.М., Кузнецов В.В., Чикор В.П.231	РЕЗУЛЬТАТИ БІОФІЗИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ РОТОВОЇ РІДИНИ В РІЗНІ ТЕРМІНИ АДАПТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ДО ЗНІМНИХ ПРОТЕЗІВ, ЇХ ВПЛИВ НА СМАКОВУ ЧУТЛИВІСТЬ
Патлякевич О.А., Макарова О.М.235	МІКРОЕСТЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ ПОСМІШКИ У ДІТЕЙ ІЗ ДИСТАЛЬНИМ ПРИКУСОМ
Попович І.Ю.239	ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РІЗНИХ СПОСОБІВ ШИНУВАННЯ РУХОМИХ ЗУБІВ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ
Силенко Б.Ю., Дворник В.М.242	ФІЗИКО-МЕХАНІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ БАЗИСНОЇ ПЛАСТМАСИ З МОДИФІКОВАНОЮ ПОВЕРХНЕЮ
Сокологорська-Нікіна Ю.К., Куроедова В.Д.246	РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО СТОМАТОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ПОРОЖНИНИ РОТА ДІТЕЙ З ВАДАМИ СЛУХУ

ГУМАНІТАРНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ ТА ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

Lysanets Yu.V., Havrylieva K.H.250	MEDICAL NEOLOGISMS IN THE BRITISH MASS MEDIA DISCOURSE
Варданян А.О., С.М. Ефендісева, Н.М. Ніколасєва253	ФОРМУВАННЯ ОСНОВНИХ ГРУП КОМПЕТЕНТНОСТЕЙ СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ

Ковтун М.І......256
МЕДИКО-ПРАВОВИЙ АСПЕКТ СИСТЕМИ НАДАННЯ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА КАТАРАКТУ

Коломієць Б. С......261
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИЧИН ТА РЕЗУЛЬТАТІВ НАВЧАННЯ ВПРОДОВЖ ЖИТТЯ

Оленець С.Ю......265
СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ ПІДГОТОВКИ ВИКЛАДАЧА ДО ЯКІСНОГО ПУБЛІЧНОГО ВИСТУПУ

Чуприна К.С......269
ГРОМАДСЬКО-ПРОСВІТНИЦЬКА ТА БЛАГОДІЙНА ДІЯЛЬНІСТЬ ВИПУСКНИЦЬ МАРІЇНСЬКОЇ ЖІНОЧОЇ ГІМНАЗІЇ ПОЛТАВСЬКОЇ ГУБЕРНІЇ (XIX – ПОЧАТКУ XX СТ.)

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Денисенко С.В., Костенко В.О......273
ЕКЗОГЕННІ НІТРАТИ: КОРЕКЦІЯ ФІЗИЧНОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ ТА МОЖЛИВІ РИЗИКИ ДЛЯ ЧОЛОВІЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

Мануша Ю.І., Казаков Ю.М......277
ВИСВІТЛЕННЯ СПІЛЬНИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНИЙ ЖИРОВІЙ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Рябушко Р.М., Ляховський В.І., Рябушко Н.О......282
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ВЕНОЗНИХ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК НИЖНІХ КІНЦІВОК

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Цимбалюк В.І., Ольховський В.О., Торяник І.І., Бабіченко М.С., Бабіченко Р. І., Данильченко С. І......288
ОЦІНКА ТАНАТОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ЗОНИ БОЙОВИХ ДІЙ

Бойко В.В., Смачило Р.М......293
ЖОВЧНІ НОРИЦІ: ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ ТА ІСНЮЮЧІ КЛАСИФІКАЦІЇ

Скиба О. М......299
ЛОКАЛЬНО ПОШИРЕНИЙ РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ – СКРИНІНГ ТА ОЦІНКА СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ

Удовиченко М.М., Рудьк Ю.С......304
СЕРДЕЧНО-ЛОДЫЖЕЧНЫЙ СОСУДИСТЫЙ ИНДЕКС – НОВЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Чекаліна Н.І......310
МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Черкун О.Ю., Кас'ян В.В., Капюжка А.С., Шейко В.Д......315
ПРОГНОЗУВАННЯ ЕТАПНИХ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ ІНФЕКЦІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕННЯХ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ

ОБМІН ДОСВІДОМ

Зверева И.С., Климентьев В.В., Товажнянская В.Д., Сакал А.А......319
СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА ИЗ ПРАКТИКИ ДЕТСКОГО ПАТОЛОГОАНАТОМА

Насонов П.И., Винник Н.И., Старченко И.И., Совгиря С.Н., Филенко Б.Н......322
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Герасименко О.І......326
НОВІТНІ МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ ЗАЖИТТЄВОСТІ УШКОДЖЕНЬ В СУДОВО-МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Савка І. Г......329
ВСТАНОВЛЕННЯ ЗАЖИТТЄВИХ ОЗНАК ВНАСЛІДОК ДІЇ ТРАВМУЮЧИХ ЧИННИКІВ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА БІОЛОГІЯ

УДК612.1:616-073.432.19

Гаврелюк С.В., Левенец С. В.

ВЛИЯНИЕ ВАГОТОНИИ НА ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ И ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ БЛОКАДЕ СВ1 РЕЦЕПТОРОВ КАННАБИНОИДОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко, г. Старобельск
Кабинет ультразвуковой диагностики, г. Славянск

В работе рассматриваются актуальные вопросы изучения механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы к воздействию ваготонии на фоне длительной блокады СВ1 рецепторов каннабиноидов. Исследования выполнены на четырех сопоставимых группах стодневных крыс линии Вистар, которые обследовались методом ультразвукового сканирования на протяжении десятидневного срока воздействия блокады СВ1 рецепторов каннабиноидов на фоне ваготонии. В результате проведенного эксперимента было установлено, что длительная ваготония у стодневных самцов крыс вызывает уменьшение внутрипросветного диаметра брюшной аорты, нарушение функции эндотелия и повышение жесткости сосудистой стенки. Длительная блокада СВ1 рецепторов каннабиноидов в сопоставимом эксперименте вызывает уменьшение внутрипросветного диаметра брюшной аорты, утрату реакции эндотелия на ацетилхолин и повышение жесткости стенки сосуда с нарушением ЭНЗД. Сопровождение же длительной блокады СВ1 рецепторов каннабиноидов ваготонией сохраняет функцию эндотелия, эластичность сосудистой стенки и нормальную реакцию на нитроглицерин, однако не предотвращает развития нарушений гемодинамики и уменьшения внутрипросветного диаметра брюшной аорты.

Ключевые слова: рецепторы каннабиноидов, дисфункция эндотелия, брюшная аорта, параметры гемодинамики.

Данная работа является фрагментом общей темы кафедры анатомии, физиологии человека и животных Луганского национального университета имени Тараса Шевченко «Механизмы адаптации организма при влиянии эндогенных и экзогенных факторов среды» под номером государственной регистрации темы 019800026641.

С момента открытия фитоканнабиноидов в 1960-х годах и идентификации эндоканнабиноидов в начале 1990-х годов изучается влияние каннабиноидов на функцию сердечно-сосудистой системы (ССС) [7]. Установлено участие эндоканнабиноидной системы в регуляции сердечного выброса, контроле системного артериального давления и регионального сосудистого сопротивления [10]. Мишенями каннабиноидов в сосуде являются периваскулярные нервные волокна, эндотелиальные и гладкомышечные клетки [4,12]. Активация СВ1 рецепторов каннабиноидов вызывает расширение сосудов и гипотензию, при этом эффект проявляется даже при удалении эндотелия [11]. Однако, некоторые исследователи считают, что доминирующим механизмом действия каннабиноидов на ССС является модуляция вегетативной нервной системы (ВНС) на пресинаптическом уровне [6].

Известно, что в норме парасимпатический отдел ВНС не участвует в иннервации кровеносных сосудов, а нервная регуляция их просвета осуществляется преимущественно симпатическим отделом. При патологии ССС вегетативный баланс смещается в сторону симпатиче-

ского преобладания [1,2], поэтому в последние годы для коррекции этих нарушений как одно из новых стратегических направлений изучается стимуляция парасимпатической нервной системы [3,8]. Описаны результаты благоприятного воздействия на ССС и эндотелий кратковременного введения пиридостигмина, который смещает вегетативный баланс в сторону парасимпатического преобладания [9,13].

Однако, до сих пор мало исследований, посвященных непосредственно изучению сосудистой функции в условиях блокады рецепторов каннабиноидов на фоне ваготонии.

Цель исследования

Оценить изменения ультразвуковых характеристик гемодинамики и функции эндотелия брюшной аорты на модели ваготонии при длительной блокаде СВ1 рецепторов каннабиноидов в эксперименте.

Объект и методы исследования

Данное исследование было проведено у 40 стодневных самцов лабораторных крыс линии Wistar массой 180–200 г.

Блокада рецепторов каннабиноидов достига-

лась введением селективного антагониста CB1 с центральным и периферическим действием – римонабанта гидрохлорида, ваготония моделировалась введением антихолинэстеразного препарата обратимого действия – пиридостигмина бромидом.

Животные содержались в обычных условиях вивария на стандартном рационе по 10 особей в клетке при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище.

Крысы были разделены на 4 группы по 10 в каждой: I группа – контрольная – животные, которым ежедневно *per os* вводили 1 мл 0,9 % раствора NaCl, II группа – крысы, которым ежедневно *per os* вводили свежеприготовленный раствор пиридостигмина бромидом из расчета 0,15 мг·кг⁻¹ массы в сутки, III группа – животные, которым ежедневно *per os* вводили раствор римонабанта гидрохлорида из расчета 10 мг·кг⁻¹ массы в сутки и IV группа – животные, которым ежедневно вводили: *per os* раствор римонабанта гидрохлорида из расчета 10 мг·кг⁻¹ и раствор пиридостигмина бромидом из расчета 0,15 мг·кг⁻¹ массы в сутки. Длительность эксперимента составила 10 дней. Животных на 10-е сутки выводили из эксперимента путем декапитации в состоянии наркоза (калпосол из расчета 16 мг·кг⁻¹ массы животного внутрибрюшинно).

Перед началом и на 10-й день эксперимента проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшного отдела аорты, используя стационарный сканер «Харіо» (Toshiba, Япония) с широкополосным линейным датчиком с рабочей апертурой 40 мм и частотой 5-12 МГц. В В-режиме проводили количественную оценку внутрипросветного диаметра сосуда (D), толщины комплекса интима – медиа (КИМ), эндотелийзависимую (ЭЗД) и эндотелийнезависимую (ЭНЗД) дилатацию. В режиме импульсноволновой доплерографии (PW-режим) осуществляли исследование количественных характеристик кровотока: пиковую систолическую скорость кровотока (V_{ps}), □ максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed}), □ индекс резистентности (RI) и систолодиастолическое отношение (S/D). Среднюю скорость кровотока (V_m) рассчитывали по формуле:

$$V_m = \frac{V_{ps} + 2V_{ed}}{3}$$

где V_{ps} – пиковая систолическую скорость кровотока, V_{ed} – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока.

Изменения диаметра сосуда оценивали в процентном отношении к исходной величине. Коэффициент дилатации (KD) брюшной аорты вычислялся по формуле:

$$KD = \frac{(D_1 - D_0)}{D_0} \times 100\%$$

где D₁ – диаметр брюшной аорты после введения медиатора дилатации, D₀ – исходный

диаметр брюшной аорты.

ЭЗД и ЭНЗД оценивали как изменение диаметра брюшной аорты после болюсного введения в бедренную вену медиаторов дилатации, соответственно: ацетилхолина хлорида (из расчета 40 мг·кг⁻¹ массы животного) и нитроглицерина (из расчета 2 мг·кг⁻¹ массы животного).

Все манипуляции в ходе содержания и постановки эксперимента проводили в соответствии с биоэтическими принципами, изложенными в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 2005), «Общих этических принципах экспериментов на животных», принятых V Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013).

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью лицензионного компьютерного пакета программ Microsoft Excel 2007 и лицензионной программы GraphPad InStat (США). Определяли среднюю арифметическую выборки (M), стандартную ошибку средней арифметической (±m); достоверность различий (p) между выборками оценивали с использованием критерия Стьюдента, поскольку по критерию Шапиро-Уилка полученные данные отвечали нормальному закону распределения.

Результаты исследований и их обсуждение

Оценка изучаемых показателей свидетельствовала, что до начала эксперимента во всех группах животных не отмечалось достоверной разницы.

На 10-й день эксперимента ультразвуковым исследованием брюшного отдела аорты у животных II, III и IV групп было выявлено достоверное уменьшение внутрипросветного диаметра исследуемого сосуда. Во всех опытных группах отмечалось снижение (p < 0,05) значений V_{ps} и V_m в сравнении с данными I группы. Значения индексов, характеризующих периферическое сопротивление стенки сосуда, были достоверно снижены во всех опытных группах по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Данные таблицы 1 свидетельствуют, что после болюсного введения ацетилхолина хлорида у животных III группы была выявлена выраженная вазоконстрикция брюшной аорты (KD < 0 %), в то время как у животных I, II и IV групп отмечалась дилатация сосуда. При этом в I и IV группах расширение брюшной аорты было в пределах нормы (KD > 10 %), а во II группе отмечалась недостаточная дилатация исследуемого сосуда (KD < 10 %). При оценке количественных характеристик кровотока у животных I, III и IV групп выявлялось снижение показателей V_{ps}, в то время как у крыс II группы значения этого показателя достоверно увеличивались. Кроме того, оценка ЭЗД выявила достоверное снижение V_{ed} и V_m в III и IV группах животных, в то время как во II группе значение показателя

Ved не менялось, а Vm – достоверно увеличилось. В контрольной же группе отмечалось повышение значения показателя Ved, при этом Vm – не изменялось. Значения индексов, характеризующих периферическое сопротивление

стенки сосуда, имели тенденцию к повышению во всех опытных группах, что характеризовало повышение жесткости сосудистой стенки. В группе контроля RI и S/D достоверно снижались (см. табл. 1).

Таблица 1

Показатели гемодинамики в брюшной аорте крыс на 10-й день эксперимента при эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой дилатации (ультразвуковое исследование)

№ группы		D (мм)	КИМ (мм)	Vps (см·с ⁻¹)	Ved (см·с ⁻¹)	Vm (см·с ⁻¹)	RI	S/D	KD (%)
I группа	Исходные	1,52±0,08	0,28±0,04	159,4±2,1	11,4±1,6	59,6±2,7	0,93±0,01	15,0±2,2	-
	ЭЗД	1,83±0,1**	-	135,8±3,2**	21,5±2,3**	60,4±3,2	0,84±0,02**	6,4±1,2**	21,2±5,5
	ЭНЗД	1,85±0,1**	-	93,8±2,2**	12,4±1,0	38,0±1,9**	0,87±0,01**	7,8±1,5**	22,3±4,5
II группа	Исходные	1,2±0,08*	0,32±0,04	57,3±2,3*	10,1±0,9	25,8±1,8*	0,82±0,01*	5,8±0,7*	-
	ЭЗД	1,3±0,08*	-	104,0±7,8**	9,8±1,8*	41,2±1,5**	0,9±0,02**	10,6±1,1**	9,3±3,1*
	ЭНЗД	1,5±0,08**	-	83,4±4,1**	5,5±1,3**	31,5±2,3**	0,91±0,02**	15,2±1,2**	25,3±2,7
III группа	Исходные	1,3±0,05*	0,3±0,04	81,0±4,0*	14,2±0,9	36,5±1,5*	0,83±0,02*	5,7±0,6*	-
	ЭЗД	1,1±0,05**	-	48,9±3,4**	7,9±1,5**	21,5±1,4**	0,85±0,03	6,3±1,2	- 10,3±3,7*
	ЭНЗД	1,4±0,04*	-	39,9±3,1**	7,7±0,9**	18,4±1,5**	0,82±0,01	5,2±0,9	9,0±1,3*
IV группа	Исходные	1,1±0,08*	0,3±0,05	83,1±6,3*	14,0±2,8	37,0±2,6*	0,83±0,01*	6,0±1,3*	-
	ЭЗД	1,2±0,1*	-	47,3±3,7**	5,6±1,3**	19,5±2,1**	0,88±0,02**	8,8±2,9	10,5±2,7
	ЭНЗД	1,25±0,1*	-	35,0±2,5**	8,6±1,9*	17,4±1,7**	0,76±0,01**	4,1±0,8*	13,7±4,9

Примечания: ЭЗД – эндотелийзависимая дилатация; ЭНЗД – эндотелийнезависимая дилатация; D – внутрисосудистый диаметр брюшного отдела аорты; КИМ – комплекс интима-медиа; Vps – пиковая систолическая скорость кровотока; Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; Vm – средняя скорость кровотока; RI – индекс резистентности; S/D систолодиастолическое отношение; * – достоверно (p<0,05) в сравнении с данными в контрольной группе; ** – достоверно (p<0,05) в сравнении с исходными данными.

Оценка ЭНЗД брюшной аорты выявила дилатацию исследуемого сосуда у животных всех групп, однако у крыс III группы увеличение внутрисосудистого диаметра было недостаточным (KD <10 %). При оценке значений количественных характеристик кровотока выяснилось, что после введения нитроглицерина у животных I, III и IV групп отмечалось снижение значений Vps и Vm, в то время как во II группе значения этих показателей достоверно повышались. Значения Ved снижались лишь во II и III группах. Индексы, характеризующие периферическое сопротивление в сосуде после введения нитроглицерина, снижались в I, III и IV группах, в то время как во II группе было выявлено их повышение (см. табл. 1).

Существует гипотеза, что устойчивая чрезмерная симпатическая активация разрушительна, а хроническая парасимпатическая активация – защитна [1]. Однако результаты наших исследований в моделировании длительной ваготонии у здоровых животных свидетельствуют о развитии нарушений функции эндотелия и повышения жесткости сосудистой стенки. В то же время, сопровождение ваготонией длительной блокады СВ1 рецепторов каннабиноидов сохраняет функцию эндотелия и эластичность стенки сосуда, но не предотвращает развития нарушений гемодинамики и уменьшения внутрисосудистого диаметра брюшной аорты. По-видимому, это связано с тем, что активность рецепторов каннабиноидов в отношении сосудов меняется в зависимости от условий гомеостаза при развитии патологического процесса [5,14].

Выводы

Таким образом, в результате проведенного

эксперимента было установлено, что длительная ваготония у стодневных самцов крыс линии Вистар приводит к уменьшению внутрисосудистого диаметра брюшной аорты, нарушению функции эндотелия и повышению жесткости сосудистой стенки. Длительная блокада СВ1 рецепторов каннабиноидов в сопоставимом эксперименте вызывает уменьшение внутрисосудистого диаметра брюшной аорты, развитие эндотелиальной дисфункции с повышением жесткости стенки сосуда и нарушением ЭНЗД. Сопровождение длительной блокады СВ1 рецепторов каннабиноидов ваготонией сохраняет функцию эндотелия, эластичность сосудистой стенки и нормальную реакцию на нитроглицерин, однако не предотвращает развития нарушений гемодинамики и ремоделирования сосуда по рестриктивному типу.

Для понимания механизмов развития дисфункции эндотелия при сочетании вегетативных нарушений с блокадой СВ1 рецепторов каннабиноидов необходимо проведение дополнительных исследований.

Литература

1. Abboud F.M. The Walter B. Cannon Memorial Award Lecture. Physiology in perspective: the wisdom of the body. In search of autonomic balance: the good, the bad, and the ugly. / F.M. Abboud // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2010. – №298. – P.1449-1467.
2. Abboud F.M. Autonomic neural regulation of the immune system: implications for hypertension and cardiovascular disease. / F.M. Abboud, S.C. Harwani, M.W. Chapleau // Hypertension. – 2012. – №59. – P.755-762.
3. He X. Novel strategies and underlying protective mechanisms of modulation of vagal activity in cardiovascular diseases / X. He, M. Zhao, X. Bi, L. Sun, X. Yu et al. // Br. J. Pharmacol. – 2015. – № 172. – P. 5489-5500.
4. Lipez-Miranda V. Vasorelaxation caused by cannabinoids. Mechanisms in different vascular beds. / V. Lipez-Miranda, E. Herradon, M.I. Martin // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2008. – №6. – P.335-346.

5. Lobato N.S. Reduced endothelium-dependent relaxation to anandamide in mesenteric arteries from young obese Zucker rats. / N.S. Lobato, F.P. Filgueira, R. Prakash, F.R. Giachini, A. Ergul et al. // PLoS One. – 2013. – №8 – P.63449.
6. Malinowska B. Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: do we understand the mechanism? / B. Malinowska, M. Baranowska-Kuczko, E. Schlicker // Br. J. Pharmacol. – 2012. – № 165. – P. 2073-2088.
7. Montecucco F. At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. / F. Montecucco, V. Di Marzo // Trends Pharmacol. – 2012. – №33. – P.331-340.
8. Payrits T. Vagal stimulation – a new possibility for conservative treatment of peripheral arterial occlusion disease / T. Payrits, A. Ernst, E. Ladits, H. Pokorny, I. Viragos et al. // Zentralbl Chir. - 2011. - №136. - C. 431-435.
9. Sabino J.P.J. The treatment with pyridostigmine improves the cardiocirculatory function in rats with chronic heart failure. / J.P.J Sabino, C.A.A. da Silva CAA, R.F. de Melo, R.Jr. Fazan, H.C. Salgado // Auton Neurosci Basic Clin. – 2013. – №173. – P.58-64.
10. Stanley C. Vascular targets for cannabinoids: animal and human studies. / C. Stanley, S.E. O'Sullivan // Br J Pharmacol. – 2014. - №171. – P.1361-1378.
11. Szekeres M. Angiotensin II induces vascular endocannabinoid release, which attenuates its vasoconstrictor effect via CB1 cannabinoid receptors. / M. Szekeres, G.L. Nadasy, G. Turu, E. Soltész-Katona, Z.E. Toth et al. // J Biol Chem. – 2012. – № 287(37). – P. 31540-31550.
12. Tiyerili V. CB1 receptor inhibition leads to decreased vascular AT1 receptor expression, inhibition of oxidative stress and improved endothelial function. / V. Tiyerili, S. Zimmer, S. Jung, K. Wassmann, C.P. Naehle [et al.] // Basic Res Cardiol. – 2010. – № 105(4). – P. 465-477.
13. Qin F. Pyridostigmine prevents peripheral vascular endothelial dysfunction in rats with myocardial infarction / F. Qin, Y. Lu, X. He, M. Zhao, X. Bi et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2014. – № 41. – P. 202-209.
14. Wheal A.J. Effects of chronic nitric oxide synthase inhibition on the cardiovascular responses to cannabinoids in vivo and in vitro. / A.J. Wheal, T. Bennett, M.D. Randall, S.M. Gardiner // Br. J. Pharmacol. – 2007. – №150 – P.662-671.

Реферат

ВПЛИВ ВАГОТОНІЇ НА ПАРАМЕТРИ ГЕМОДИНАМІКИ І ФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІЇ ЗА ТРИВАЛОЇ БЛОКАДИ СВ1 РЕЦЕПТОРІВ КАНАБІНОЇДІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Гаврелюк С.В., Левенець С.В.

Ключові слова: рецептори канабіноїдів, дисфункція ендотелію, черевна аорта, параметри гемодинаміки.

У роботі розглядаються актуальні питання вивчення механізмів адаптації серцево-судинної системи до дії ваготонії на тлі тривалої блокади СВ1 рецепторів канабіноїдів. Дослідження виконані на чотирьох порівнянних групах стодобових щурів лінії Вістар, які обстежувалися методом ультразвукового сканування протягом десятидобового терміну дії блокади СВ1 рецепторів канабіноїдів на тлі ваготонії. В результаті проведеного експерименту було встановлено, що тривала ваготонія у стодобових самців щурів викликає зменшення внутрішньопросвітнього діаметру черевної аорти, порушення функції ендотелію і підвищення жорсткості судинної стінки. Тривала блокада СВ1 рецепторів канабіноїдів в порівняльному експерименті викликає зменшення внутрішньопросвітнього діаметру черевної аорти, втрату реакції ендотелію на ацетилхолін і підвищення жорсткості стінки судини з порушенням ЕНЗД. Супровід же тривалої блокади СВ1 рецепторів канабіноїдів ваготонією зберігає функцію ендотелію, еластичність судинної стінки і нормальну реакцію на нітрогліцерин, проте не запобігає розвитку порушень гемодинаміки і зменшення внутрішньопросвітнього діаметру черевної аорти.

Summary

IMPACT OF VAGOTONIA ON HEMODYNAMIC PARAMETERS AND FUNCTIONS OF ENDOTHELIUM UNDER PROLONGED CB1 CANNABINOID RECEPTOR BLOCKADE IN EXPERIMENT

Havrelyuk S.V., Levenets S.V.

Key words: cannabinoid receptors, endothelial dysfunction, abdominal aorta, hemodynamic parameters.

This article describes the issues on the adaptation mechanisms of cardiovascular system to vagotonia against the prolonged blockade of CB1 cannabinoid receptors. The study involved four groups of comparable 100-day old Wistar rats, which were examined by ultrasound scan for 10-day blockade of CB1 cannabinoid receptors under vagotonia. The results of the experiment have showed prolonged vagotonia in 100-day old male rats causes a narrowing of diameter in the abdominal aorta, endothelial dysfunction and increased rigidity of the vascular wall. The prolonged blockade of the CB1 cannabinoid receptors in comparable groups results in luminal narrowing of the abdominal aorta, the loss of endothelial response to acetylcholine and increased vessel wall stiffness. Prolonged blockade of the CB1 cannabinoid receptor under vagotonia preserves endothelial function, elasticity of the vascular walls and normal reaction to nitro-glycerine, but does not prevent the development of hemodynamic impairments and narrowing of the abdominal aorta diameter.

УДК 616+615-001.27

Гертман В.З., Пушкарь Е.С., Пономаренко С.В.

РАЗРАБОТКА ПАРАМЕТРОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ФОТОДИНАМИЧНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СВЕТА В ОПТИЧЕСКОМ ДИАПАЗОНЕ И ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА МЕТИЛЕНОВОГО СИНЕГО

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

Проведены исследования *in vitro* по разработке эффективной схемы антибактериальной фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения инфицированных локальных радиационно-индуцированных повреждений кожи. Целью работы является подбор оптимальной концентрации, времени экспозиции выбранного фотосенсибилизатора (метиленового синего) и параметров экспозиции облучения с помощью светодиодного (LED) красного света (λ - 630-650 нм) для проведения антибактериальной ФДТ. Исследования проводились *in vitro* на культурах *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* в чашках Петри. В качестве фотосенсибилизатора использовался водный раствор красителя метиленового синего в виде аппликаций 0,1% и 0,05% раствора. Источником светодиодного излучения служил фотонный аппарат «БАРВА-LED / 630». Установлено, что отдельные компоненты ФДТ - фотосенсибилизатор метиленовый синий и светодиодное излучение - не оказывали заметного антимикробного действия. При сочетании выбранных оптимальных параметров фотосенсибилизатора (0,1% водный раствор метиленового синего) и фотодиодного излучения (λ - 630-650 нм, 45 Дж / см²), т.е. при фотодинамическом действии, происходила гибель 99,8-99,98 % микробных клеток тест-штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Полученные результаты позволяют рекомендовать данную схему антибактериальной ФДТ для проведения исследований *in vivo*.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, метиленовый синий, фотодиодное излучение, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Работа выполнялась в рамках плановой научно-исследовательской работы «Вивчення ефективності фотодинамічної терапії для лікування інфікованих променевих ушкоджень шкіри», № гос. реєстрації 0114U000058.

В незаживающих язвах различного генеза, а тем более на поверхности лучевых язв, довольно редко встречается бактериальная монокультура, обычно микробный пейзаж представлен полимикробным обсеменением [2]. По данным ряда авторов, в долго незаживающих язвах, в том числе лучевого генеза, чаще всего встречаются ассоциации из 2-3-х видов микробов, при этом лидирующее положение среди микрофлоры занимают *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [2,4].

Известно, что традиционным методом лечения инфицированных лучевых язв является антибиотикотерапия. Однако, подобное лечение значительно усложняется развитием резистентности микробов к антибиотикам. На этом фоне в последнее десятилетие стало активно развиваться направление с использованием альтернативных немедикаментозных методов лечения инфицированных ран и язв. В этом плане одним из перспективных направлений в медицине является фототерапия, в частности, фотодинамическая терапия (ФДТ).

ФДТ является светозависимой методологией и включает в себя два основных компонента – световое излучение различных длин волн в оптическом диапазоне и фотосенсибилизатор (ФС), способный накапливаться в клетках-мишенях [7].

Главное назначение фотосенсибилизатора – это способность поглощать падающую энергию направленного светового потока с развитием фотохимической реакции и передачей образо-

вавшейся энергии возбуждения присутствующему в тканях молекулярному кислороду, что приводит к образованию большого количества активных форм кислорода (АФК), прежде всего синглетного кислорода (¹O₂) и супероксид анион радикала кислорода (O₂⁻ •). Последние запускают целую цепь окислительных процессов, которые приводят к гибели клеток-мишеней посредством апоптоза или некроза [7].

Метод ФДТ широко применяется в онкологии, хирургии и других областях медицины. Одним из новых направлений в использовании ФДТ является лечение инфицированных дефектов кожи и мягких тканей [6,8]. Для этих целей применяются различные виды фотосенсибилизаторов.

Фотосенсибилизатор – это особое вещество, способное селективно накапливаться в целевых клетках и впоследствии активно воздействовать на них под влиянием видимого света с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения конкретного ФС. Для ФДТ разработано большое количество ФС с различными путями введения в организм: энтеральный, парентеральный, ингаляционный, аппликационный [8].

Для лечения ран и поверхностных повреждений кожи и мягких тканей чаще всего используют аппликационное введение ФС. В этом плане фотосенсибилизирующими свойствами обладают некоторые красители (метиленовый синий, бриллиантовый зеленый, генциан-виолет), фитопрепараты (хлорофиллипт, новоиманин) [1, 5].

Цель работы

Подбор оптимальной концентрации, времени экспозиции избранного фотосенсибилизатора (метиленового синего) и параметров экспозиции облучения светодиодным красным светом ($\lambda = 630-650$ нм) для проведения антибактериальной фотодинамической терапии.

Материал и методы исследования

Исследования проводились *in vitro* на суточных микробных культурах *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* в чашках Петри диаметром 35 мм с питательным агаром. Использовались референтные штаммы *S. aureus* ATCC 25923 и *P. aeruginosa* ATCC 27853, полученные из Музея живых микроорганизмов ГУ «ИМИ НАМН».

Микробная нагрузка на одну чашку Петри составляла $3 \cdot 10^7$ или $3 \cdot 10^6$ микробных клеток стафилококка или синегнойной палочки соответственно. Число живых микроорганизмов определяли методом серийных разведений с последующим высевом на соответствующие питательные среды (для стафилококка маннит-солевой агар, для синегнойной палочки – питательный агар) [3]. Посевы культивировали в течение 18 часов при температуре 37°C . Идентификацию тест-штаммов проводили по морфологическим, тинкториальным и биохимическим свойствам. Концентрацию микроорганизмов определяли путем подсчета колониеобразующих единиц (КОЕ) с учетом разведения исследуемого материала. Для удобства полученные результаты выражали в десятичных логарифмах количества микроорганизмов в 1 мл – lg КОЕ/мл.

В качестве ФС использовался водный раствор красителя метиленового синего

(Methylenum coeruleum – $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) в виде аппликаций 0,1 и 0,05 % растворов. При подборе наиболее эффективной концентрации ФС исследования проводили для каждого вида бактерий. На поверхность, засеянную соответствующим видом микроорганизма, наносили салфетку, смоченную 0,1 или 0,05 % раствором метиленового синего. Экспозиция ФС составляла 30 мин.

Источником немонахроматического светодиодного красного излучения служил фотонный аппарат «БАРВА-LED/630». Условия светового воздействия были следующими:

- длина волны – 630–650 нм;
- мощность красного излучения – 25 мВт;
- плотность мощности на поверхности – 3 мВт/см²;
- плотность энергии за сеанс – 45 Дж/см²;
- экспозиция света – 20, 30 и 60 мин.

Контролем служил показатель роста тест-штаммов, которые не подвергались какому-либо воздействию, а содержались в условиях фонового освещения в течение 60 мин.

Опыты проводили в трех повторах. Статистическую обработку полученных результатов проводили общепринятыми методами статистики с помощью пакета программ STATISTICA. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для выяснения оптимальных параметров избранного варианта фотодинамической терапии на первом этапе работы было проведено исследование противомикробной активности ФС метиленового синего в зависимости от его концентрации. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1
Изменение количества жизнеспособных бактерий под действием фотосенсибилизатора метиленового синего в разных концентрациях при экспозиции 30 мин

Вид бактерий	Концентрация ФС	Среднее количество бактерий, (M ± m), lg КОЕ/мл	
		Опыт	Контроль
<i>S. aureus</i>	0,1 %	7,28 ± 0,19	7,31 ± 0,15
<i>S. aureus</i>	0,05 %	7,30 ± 0,11	
<i>P. aeruginosa</i>	0,1 %	7,29 ± 0,13	7,33 ± 0,06
<i>P. aeruginosa</i>	0,05 %	7,32 ± 0,17	

Таблица 2
Изменение количества жизнеспособных бактерий под действием светодиодного красного излучения (диапазон длин волн от 630 до 650 нм)

Вид бактерий	Контроль	Среднее количество бактерий, (M ± m), lg КОЕ/мл		
		Опыт, время облучения, минуты		
		20	30	60
<i>S. aureus</i>	7,52 ± 0,14	7,51 ± 0,16	7,49 ± 0,15	7,49 ± 0,18
<i>P. aeruginosa</i>	7,27 ± 0,08	7,28 ± 0,13	7,22 ± 0,11	7,21 ± 0,16

Анализ полученных данных показал, что 0,1 % и 0,05 % растворы метиленового синего не понижали значимо количество жизнеспособных клеток бактерий, то есть сам по себе ФС не обладал противомикробным эффектом. Так, независимо от концентрации ФС, выживаемость микробных клеток сохранялась на уровне 90–100 % (проценты считали от числа абсолютного

количества бактерий).

Во второй серии экспериментов были проведены исследования по выяснению противомикробной активности сверх ярких светодиодов в оптическом диапазоне при длине волны 630–650 нм. Чашки Петри, засеянные тест-штаммами, облучали потоком света при разной экспозиции – 20, 30 и 60 мин. Результаты ис-

следования представлены в таблице 2.

Анализ результатов действия светодиодного красного излучения продемонстрировал его незначительное влияние на жизнеспособность как *S. aureus*, так и *P. Aeruginosa* (табл. 2). Так, освещение в течение 20 мин практически не уменьшало количество *S. aureus* и *P. aeruginosa*, микробы сохраняли способность к размножению в 98–100 % случаев. При освещении с экспозицией 30 мин наблюдалась тенденция к снижению количества выживших микробов (относительно контроля), особенно в культуре *P. aeruginosa* (на 20 %, $p > 0,05$). При экспозиции света 60 мин количество живых бактерий *S. aureus* оставалось на том же уровне (94 %), как и при предыдущей экспозиции. При 60-минутном световом облучении культуры *P. aeruginosa* наблюдалось недостоверное увеличение гибели микробов на 22 % ($p > 0,05$).

Выявленную тенденцию к снижению количества жизнеспособных клеток очевидно можно

связать с наличием в клетках микроорганизмов эндогенных фотосенсибилизаторов с максимумом поглощения красного света, которые относятся к классу порфиринов. Это может объяснить факты восприимчивости микроорганизмов к действию некоторых видов излучения [7].

Эксперименты, проводившиеся на следующем этапе работы, были направлены на выяснение наибольшей антимикробной эффективности плотности световой энергии на поверхности 10 см^2 за сеанс при экспозициях 20, 30 и 60 мин. При этом определение данного параметра светового излучения проводили совместно с ФС метиленовым синим, чтобы оценить значимость длительности световой экспозиции для антимикробного эффекта. Использовали водный раствор фотосенсибилизатора метиленового синего в 0,1 % концентрации при его экспозиции 30 мин. Полученные данные приведены в таблице 3.

Таблица 3
Выбор оптимальной плотности энергии светового излучения при его разных экспозициях по показателям количества жизнеспособных микробов (мощность 25 мВт/см^2)

Вид бактерий	Концентрация ФС	Время действия ФС, мин	Экспозиция светового излучения мин	Плотность энергии светового излучения, Дж/см ²	Среднее количество выживших бактерий (M ± m), lg КОЕ/мл
<i>S. aureus</i>	0,1 %	30	20	30 Дж/см ²	6,11 ± 0,15*
<i>S. aureus</i>	0,1 %	30	30	45 Дж/см ²	4,98 ± 0,23*
<i>S. aureus</i>	0,1 %	30	60	90 Дж/см ²	4,12 ± 0,17*
<i>S. aureus</i> Контроль	0	0	0	0	7,53 ± 0,17
<i>P. aeruginosa</i>	0,1 %	30	20	30 Дж/см ²	5,07 ± 0,31*
<i>P. aeruginosa</i>	0,1 %	30	30	45 Дж/см ²	5,08 ± 0,24*
<i>P. aeruginosa</i>	0,1 %	30	60	90 Дж/см ²	4,98 ± 0,26*
<i>P. aeruginosa</i> Контроль	0	0	0	0	7,12 ± 0,07

Примечание: * – разница достоверна по отношению к контролю, $p < 0,05$.

Продемонстрированные в табл. 3 результаты свидетельствуют о том, что фоновое излучение (контроль) не вызывает гибели микробных клеток. При обработке исследуемых микроорганизмов 0,1 % раствором метиленового синего уже при экспозиции светового излучения 20 мин с плотностью энергии на поверхности за сеанс 30 Дж/см² происходила гибель 98 % микробных клеток стафилококка и 99,4 % синегнойной палочки ($p < 0,05$).

При увеличении экспозиции освещения до 30 мин и повышении плотности энергии на поверхности до 45 Дж/см² происходила значительная элиминация бактерий *S. aureus* – количество жизнеспособных клеток составляло всего 0,2 – 0,02 % относительно контроля ($p < 0,05$). Примерно такие же показатели наблюдались при анализе результатов действия ФДТ на тест-штаммы *P. aeruginosa*.

При увеличении времени воздействия до 60 мин (плотность энергии на поверхности 90 Дж/см²) наблюдалась тенденция к усилению антимикробного эффекта.

Выводы и перспективы дальнейших исследований

При действии на микробные клетки отдельных составляющих комплекса фотодинамической терапии (фотосенсибилизатор метиленовый синий и облучение сверхяркими светодиодами в красном участке оптического спектра) не выявлено достоверного снижения количества жизнеспособных клеток относительно контроля.

Обработка микроорганизмов фотосенсибилизатором с последующим светодиодным облучением, то есть воздействие на микроорганизмы ФДТ, оказывало выраженный противомикробный эффект как на грамположительные (стафилококки), так и на грам-отрицательные бактерии.

С увеличением плотности энергии светового излучения при проведении ФДТ противомикробный эффект возрастает.

Последовательное использование фотосенсибилизатора (0,1 % водного раствора метиленового синего) и монохроматического светодиодного излучения (длина волны 630 – 650 нм, экспозиция 30 мин) вызывает гибель 99,8–99,98 % микробных клеток тест-штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

На основании проведенных *in vitro* экспериментов подобраны оптимальные параметры концентрации и экспозиции фотосенсибилизатора, а также дозы плотности поверхностной энергии излучения, что обусловило выбор этих компонентов ФДТ для проведения дальнейших исследований *in vivo* в терапии инфицированных локальных радиационно-индуцированных повреждений кожи.

Литература

1. Садыков Р.А. Возможности метиленовой сини в фотодинамической инактивации антибиотикорезистентных штаммов бактерий / Р.А. Садыков, Л.В. Баженова, К.Р. Касимова, Р.Р. Садыков // Фотобиология та фотомедицина. – 2011. – № 1. – С. 84–87.
2. Гайдунь К.В. Раневая инфекция. Этиология, диагностика и антимикробная терапия. Краткое информационное пособие для практических врачей / К.В. Гайдунь, А.А. Муконин. - Новосибирск : ООО «АБОЛмед», 2005. – 31 с.

3. Лабинская А.С. Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований / А.С. Лабинская, А.П. Блинова, А.С. Ещина. – М. : Медицина, 2004. – 576 с.
4. Медицинские средства профилактики и терапии радиационных поражений. Учебное пособие / А.Н. Гребенюк, В.И. Легеза, В.Б. Назаров, А.А. Томашевский. – СПб. : ООО Издательство ФОЛИАНТ, 2011. – 92 с.
5. Плавский В.Ю. Первичный отбор фотосенсибилизаторов для антимикробной фотодинамической терапии из экстрактов и настоек лекарственных растений / В.Ю. Плавский, Л.Г. Плавская, А.И. Третьякова [и др.] // Лазерно-информационные технологии в медицине, биологии и геоэкологии–2010: труды XVIII междунар. конф. 7–11 сентября 2010 г., п. Абрау-Дюрсо, г. Новороссийск, Краснодарский край. – Новороссийск, 2010. – С. 24–25.
6. Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей / Е.Ф. Странадко // Фотобиология та фотомедицина. – 2011. – № 2. – С. 14–19.
7. Узденский А.Б. Клеточно-молекулярные механизмы фотодинамической терапии / А.Б. Узденский. – М. : Наука, 2010. – 321 с.
8. Jori G. Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspective applications / G. Jori, C. Fabris, M. Soncin [et al.] // Lasers Surg Med. – 2006. – Vol. 38 (5). – P. 468–481.

Реферат

РОЗРОБКА ПАРАМЕТРІВ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ СВІТЛА В ОПТИЧНОМУ ДІАПАЗОНІ І ФОТОСЕНСІБІЛІЗАТОРА МЕТИЛЕНОВОГО СИНЬОГО

Гертман В.З., Пушкар О.С., Пономаренко С.В.

Ключові слова: фотодинамічна терапія, метиленовий синій, фотодіодне випромінювання, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Проведено дослідження *in vitro* з розробки ефективної схеми антибактеріальної фотодинамічної терапії (ФДТ) для лікування інфікованих локальних радіаційно-індукованих пошкоджень шкіри. Метою роботи став підбір оптимальної концентрації, часу експозиції обраного фотосенсибілізатора (метиленового синього) і параметрів експозиції опромінення за допомогою світлодіодного (LED) червоного світла (λ - 630-650 нм) для проведення антибактеріальної ФДТ. Дослідження проводилися *in vitro* на культурах *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* в чашках Петрі. В якості фотосенсибілізатора використовувався водний розчин барвника метиленового синього у вигляді аплікацій 0,1% і 0,05% розчину. Джерелом світлодіодного випромінювання служив фотонний апарат «BARVA-LED / 630». Встановлено, що окремі компоненти ФДТ - метиленовий синій фотосенсибілізатор і світлодіодне випромінювання - не проявили помітного антимікробного ефекту. Комбінація обраного оптимального фотосенсибілізатора (0,1% водного розчину метиленового синього) і фотодіодного випромінювання (λ - 630-650 нм, 45 Дж / см²), тобто з фотодинамічною дією, привела до знищення 99,8-99,98 % мікробних клітин тест-штамів *S. aureus* і *P. aeruginosa*. Отримані результати дозволяють рекомендувати цю антибактеріальну схему ФДТ для досліджень *in vivo*.

Summary

ELABORATION OF PARAMETERS FOR ANTIBACTERIAL PHOTODYNAMIC THERAPY WITH USING LIGHT IN OPTICAL RANGE AND METHYLENE BLUE PHOTOSENSITIZER

Gertman V. Z., Pushkar O. S., Ponomarenko S. V.

Key words: photodynamic therapy, methylene blue, photodiode radiation, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

This *in vitro* study focuses on the elaboration of effective scheme of antibacterial photodynamic therapy (PDT) to treat infected local radiation-induced skin injuries. The purpose of the work is to select optimal concentration, exposure time of the photosensitizer (methylene blue) and exposure parameters of irradiation with light-emitting diode (LED) red light (λ – 630-650 nm) for antibacterial PDT. The studies were performed *in vitro* on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* germ cultures in the Petri dishes. Methylene blue aqueous solution in the form of 0, 1% and 0, 05% solution applications was used as a photosensitizer. A source of LED radiation was a photon devise “BARVA-LED/630”. It was found that separate components of PDT – methylene blue photosensitizer and LED radiation – did not produce a noticeable antimicrobial effect. The combination of selected optimal photosensitizer (methylene blue 0, 1% aqueous solution) and photodiode radiation (λ – 630-650 nm, 45 J/cm²) with photodynamic action, led to complete elimination of microorganisms (*P. aeruginosa* and *S. aureus*). The obtained results enables to recommend this antibacterial PDT scheme for further *in vivo* studies.

УДК 616.831-005.1:616.8-009:616-08:577.112.6

Дейко Р.Д., Штриголь С.Ю., Лар'яновська Ю.Б., Горбач Т.В.,
Губіна-Вакулик Г.І., Дев'яткіна Н.М., Штриголь Д.В.

ХРОНІЧНА БЛОКАДА ЦЕНТРАЛЬНИХ МУСКАРИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ У ЩУРІВ ВІДТВОРЮЄ ПЕРВИННІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Харківський національний медичний університет, м. Харків

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків

Хвороба Альцгеймера (ХА) – найрозповсюдженіше нейродегенеративне захворювання, патогенез якого до кінця не відомий. Існує припущення, що тривала блокада центральних М-холінорецепторів призводить до розвитку первинних ланок цього захворювання, проте прямих свідчень бракує. Мета дослідження – встановити вплив тривалої блокади центральних М-ХР на гістоструктуру, накопичення бета-амілоїдного білка (β -АБ) та нейромедіаторний профіль головного мозку (ГМ) щурів. У щурів зі скополамін-індукованою ХА досліджували когнітивні функції у тестах відкритого поля, екстраполяційного вивільнення та умовного рефлексу пасивного уникнення, визначали артеріо-венозну різницю за глюкозою у церебральному басейні, коефіцієнт маси мозку. Вимірювали рівень ацетилхоліну (АХ) та активність ацетилхолінерастери у синапсосомах нейронів, у цілому ГМ – вміст АТФ, ГАМК, серотоніну, глутамату та аспартату. Морфологічно досліджували сенсомоторну кору (СМК) великих півкуль та CA_1 і CA_3 зони гіпокампа на предмет нейродегенерації. У нейропії визначали β -АБ. У щурів зі скополамін-індукованою ХА встановлено виразне порушення когнітивних функцій, енергетичного обміну ГМ (зменшення споживання глюкози та рівню АТФ), патологічну оверекспресію АХЕ та усіх медіаторів окрім АХ, рівень якого значно знижується. Морфологічно виявлено нейродегенерацію СМК та гіпокампа, β -амілоїдну інфільтрацію нейропії та стінок дрібних церебральних артерій. Таким чином, тривала блокада центральних М-ХР у щурів призводить до розвитку первинних ланок ХА, що варто враховувати як в експериментальній фармакології, так і при лікуванні пацієнтів холінолітичними засобами.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, патогенез, М-холіноблокатори, експеримент

Виконано за планом науково-дослідної роботи НФаУ «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ державної реєстрації 0114U000956)

Вступ

Хвороба Альцгеймера (ХА) – хронічне нейродегенеративне захворювання, етіопатогенез якого остаточно не встановлений. Згідно з класичними уявленнями, первинною ланкою ХА є протеїнопатія, що виявляється накопиченням бляшок бета-амілоїдного білка (β -АБ) та нейрофібрилярних клубків. Згодом розвивається нейродегенерація (страждають насамперед холінергічні нейрони кори великих півкуль та гіпокампа), порушення центральної холінергічної трансмісії та слабоумство [1]. У патогенезі ХА встановлено вагомое значення багатьох регулювальних систем ГМ (нейротрансмітерних, нейротрофічних факторів, білків-шаперонів, цитокінів тощо) [2]. Перш за все, привертає увагу холінергічна система мозку (ХСМ), ключова роль якої встановлена понад 40 років тому [3]. Тоді з'ясувалося, що холінонегативні засоби (зокрема, нейролептики з виразними холінолітичними властивостями) погіршують когнітивні функції пацієнтів, тоді як холінопозитивні (наприклад, інгібітор ацетилхолінерастери (іАХЕ) фізостигмін) покращують їх. Сьогодні це спостереження розвинулося до рівня «холінергічної парадигми» ХА. Однією зі складових цієї парадигми є гіпотеза про те, що негативна регуляція ХСМ призводить до розвитку первинних ланок ХА, зокрема, нейродегенерації та амілоїдозу [4,5,6]. Ця гіпотеза заснована на низці експериментальних та

клінічних даних, отриманих при вивченні холінопозитивних засобів (іАХЕ, орто- та алостеричних агоністів, позитивних алостеричних модуляторів мускаринових (М-ХР) та нікотинових холінорецепторів), які зменшують нейродегенерацію та амілоїдоз за ХА. Але прямих свідчень того, що блокада ХСМ призводить до розвитку первинних ланок ХА, наразі немає. Постає питання про причинно-наслідкові зв'язки: накопичення β -АБ та нейрофібрилярних клубків порушує ХСМ чи первинна блокада М-ХР здатна викликати ці структурні порушення нейронів? Для відповіді необхідно безпосередньо дослідити стан ГМ на тлі блокади М-ХР на предмет розвитку первинних патогенетичних ланок ХА. Відомо, що такими є не лише нейродегенерація та відкладення амілоїду. Одним із патернів патогенезу ХА є так званий «нейротрансмітерний зсув» – зміна вмісту низки нейромедіаторів ГМ при ХА. Він виникає унаслідок того, що ХСМ є функціонально взаємопов'язаною із багатьма іншими нейротрансмітерними системами, а холінергічні нейрони експресують рецептори, лігандами яких є гамма-аміноасляна кислота (ГАМК), серотонін, глутамін тощо [7,8]. Тому метою дослідження стало з'ясування впливу хронічної блокади ХСМ на стан ГМ щурів, а саме його гістологічну структуру, накопичення β -АБ, зміни енергетичного обміну та основних нейротрансмітерних систем, що залучаються до патогенезу ХА.

Матеріали та методи дослідження

В експерименті, як одну з моделей когнітивного дефіциту у щурів, що розвивається при ХА, використовують хронічну блокаду центральних М-ХР скополаміном [9,10]. Скополамін є оптимальним для моделювання ХА блокатором М-ХР, оскільки добре проникає у ГМ та блокує усі види М-ХР, роль кожного з яких у формуванні нейродегенерації та протеїнопатії остаточно не встановлено [11].

Моделювання хвороби Альцгеймера. Згідно з методичними рекомендаціями [10], для відтворення когнітивного дефіциту щурам віком 1-1,5 року щоденно протягом 20 днів внутрішньочеревино (в/о) вводять скополамін у дозі 1 мг/кг у вигляді водного розчину 1 раз на день. Оскільки зазвичай холінонегативний вплив (наприклад, лікування психічних розладів пацієнтів із ХА нейролептиками з холінолітичними властивостями) є тривалим, у нашому дослідженні період введення скополаміну подовжено до 27 днів.

Використано 14 білих рандомбредних щурів-самців віком до 1,5 року, отриманих із віварію Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ, яких утримували у стандартних умовах віварію за природного світлового режиму «день-ніч». Дослідження виконано відповідно до положень Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради ЄС «Про охорону тварин, використовуваних з науковою метою» (2010). Щурів розподіляли на групи інтактного контролю (ІК) та модельної патології (МП) по 7 у кожній. Тваринам групи МП протягом 27 днів вводили скополамін як описано вище, щурам групи ІК – еквівалентний об'єм ізотонічного розчину NaCl в/о. З 28 по 38 день усі тварини отримували ізотонічний розчин NaCl (відмивочний період). Надалі досліджували стан психічних функцій у тестах умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ, на 1 і 10 день після відмивочного періоду), відкритого поля (ВП, на 1 день) та екстраполяційного вивільнення (ЕВ, на 1 день) [10,12]. У тесті УРПУ визначали латентний час входу до затемненого відсіку приладу та кількість тварин, що досягли критерію навченості (перебування в освітленому відділі протягом щонайменше 180 с).

На 10 добу після останньої перевірки УРПУ у цільній артеріальній (загальна сонна артерія) та венозній (каротидний синус твердої мозкової оболонки ГМ) крові, яку брали під тіопенталовим наркозом, глюкозооксидазним методом вимірювали рівень глюкози та розраховували артеріо-венозну різницю (АВР, маркер споживання глюкози ГМ). Тварин декапітували, виймали та зважували ГМ. Розраховували коефіцієнт маси мозку (КММ) у % до маси тіла тварини. Надалі ГМ розділяли на півкулі. Ліві півкулі частини щурів консервували 96% розчином етанолу, іншої частини – 10% розчином формаліну для гістологіч-

них досліджень. Праві півкулі заморожували рідким азотом для біохімічних досліджень.

Біохімічні дослідження ГМ. У синаптосомах холінергічних нейронів, виділених за методом Хаєша [13], спектрофотометрично визначали вміст ацетилхоліну (АХ) та активність ацетилхолінестерази (АХЕ) [14,15]. У тканині цілого мозку вимірювали вміст аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) методом [16], серотоніну [17], ГАМК, глутамінової та аспарагінової кислот [18,19].

Гістологічні дослідження ГМ. Досліджували стан сенсомоторної кори (СМК) великих півкуль та вентрального гіпокампа. На фіксованому спиртом ГМ робили фронтальний надріз на рівні передніх країв скроневої доли (для дослідження СМК) та на рівні медіального скроневого відділу півкулі (для дослідження гіпокампа). Отримані зразки заливали в парафін за стандартною методикою, зрізи фарбували гематоксилін-еозином та тіоніном за методом Ніссля [20]. Здійснювали морфометричний аналіз. На забарвлених тіоніном зрізах у V шарі СМК та пірамідному шарі СА₁ та СА₃ зон вентрального гіпокампа визначали кількість нормохромних (рівномірний розподіл базofil'ної речовини у нейроплазмі), гіпохромних (зниження кількості базofil'ної речовини), гіперхромних зі зморщуванням та гіперхромних без зморщування нейронів, а також клітин із вогнищевим хроматолізом (ділянки просвітлення нормальній базofil'ної речовини). Аналізували у полі зору мікроскопа (окуляр 10, об'єктив 40) у 4-5 повтореннях із перерахунком на 100 клітин. На виконаних за допомогою програми *ImageJ* фотографіях (окуляр 10, об'єктив 20) забарвлених гематоксилін-еозином зрізів визначали площу тіл нейронів V шару СМК та пірамідного шару СА₁ та СА₃ зон гіпокампа (мкм²).

Консервовані 10% розчином формаліну півкулі заливали в парафін та робили поперечні зрізи на рівні тім'яної доли ГМ товщиною 5-6 мкм. Фарбували специфічним для β-АБ барвником – конго червоним [21]. Препарати фотографували за допомогою камери *Grain* ДСМ 310.

Статистична обробка результатів. Результати обробляли статистично за допомогою програм *Statistica 8.0*. Використовували однофакторний дисперсійний аналіз (*one-way ANOVA*) або кутове перетворення Фішера ϕ при урахуванні результатів в альтернативній формі. Відмінності вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати тесту ВП наведено у табл. 1. За умов тесту у щурів зі скополамін-індукованою ХА орієнтовно-дослідницька активність зменшується у 2,1 разу ($p < 0,05$ проти ІК). Оскільки орієнтовно-дослідницька активність є одним із проявів пізнавальної діяльності тварини, її зменшення свідчить про погіршення останньої за умов хронічного введення скополаміну.

Таблиця 1
Показники тесту відкритого поля інтактних щурів та тварин зі скополамін-індукованою моделлю хвороби Альцгеймера

Показники (за 3 хв)	Інтактний контроль (n=7)	Моделльна патологія (n=7)
Рухова активність (квадрати)	15,29±3,68	14,29±3,18
Орієнтовно-дослідницька активність:		
– Сійки	5,71±1,17	2,43±0,57*
– Отвори	12,43±1,57	6,29±1,39*
Сума показників	18,00±2,08	8,71±1,76*
Емоційні реакції:		
– Фекальні болюси	1,00±0,69	0,86±0,86
– Уринації	0,71±0,29	1,14±0,40
– Грумінг	4,14±0,67	2,29±0,78
Сума показників	5,86±0,60	4,29±0,97
Сума усіх показників тесту	39,15±5,83	27,29±4,50 (– 30,3)

Примітка. У дужках – % змін до групи контролю; * – відмінності статистично значущі ($p \leq 0,05$) проти інтактного контролю.

Прикметно, що зниження орієнтовно-дослідницької активності відбувається на тлі збереженої рухової функції. Таким чином, хронічне введення скополаміну пригнічує у тварин здебільшого когнітивний, проте не моторний компонент активності ГМ, що характерно для ХА.

Як видно з табл. 2, усі тварини обох досліджуваних груп виконують завдання ЕВ, пірнаючи під край циліндру приладу впродовж 180 с. Проте, у щурів групи КП час вивільнення статистично значущо зростає на 38% порівняно з показником ІК ($p < 0,05$). Це свідчить про порушення адаптивної поведінки у ситуації гострого стресу, що вказує на погіршення інтегральної розсудкової діяльності [22]. Таким чином, тривале введення скополаміну щурам формує виразний когнітивний дефіцит, що виявляється порушенням їх пізнавальної та інтегральної розсудкової діяльності.

У тварин групи ІК електробольове подразнення формує стійкий УРПУ, що виявляється зростанням латентного часу входу до затемненого відсіку як через 24 год, так і через 10 діб після навчання (табл. 3). У щурів зі скополамін-індукованою моделлю ХА значно погіршена функція запам'ятовування, оскільки латентний час входу до затемненого відсіку зменшується як на 1 добу (у 2,4 рази, $p < 0,05$), так і на 10 добу (у 2,6 рази, $p < 0,05$) порівняно з показником групи ІК. До того ж із табл. 3 видно, що кількість тварин групи МП зі сформованим УРПУ значно нижча за відповідний показник групи ІК (14,3% проти 71,4%). Зберігаючись протягом тривалого часу (10 діб відмивочного періоду та 10 днів – період тестування), таке виразне погіршення мнестичних функцій у щурів зі скополамін-індукованою ХА може свідчити про формування не лише функціональних, а й органічних порушень ГМ.

Таблиця 2
Показники тесту екстраполяційного вивільнення інтактних щурів та тварин зі скополамін-індукованою моделлю хвороби Альцгеймера

Показники (за 3 хв)	Інтактний контроль (n=7)	Моделльна патологія (n=7)
Час екстраполяційного вивільнення, с	37,17±8,51	51,29±3,12*
% тварин, що виконали завдання	100%	100%

Примітка. * – відмінності статистично значущі ($p \leq 0,05$) проти інтактного контролю.

Таблиця 3
Показники тесту умовного рефлексу пасивного уникнення інтактних щурів та тварин зі скополамін-індукованою моделлю хвороби Альцгеймера

Група, n	Латентний час входу в затемнений відсік приладу, с (% тварин, що досягли критерію навченості УРПУ)		
	Вихідний	Через 24 год	Через 10 діб
Інтактний контроль (n=7)	18,71±3,52	167,86±11,49* (71,4%)	99,86±17,06* (14,3%)
Контрольна патологія (скополамін) (n=7)	20,29±5,54	70,29±16,44# (0,0%#)	38,86±11,62# (0,0%)

Примітка. У дужках – % тварин зі сформованим УРПУ; відмінності статистично значущі ($p \leq 0,05$): # – з інтактним контролем, * – з вихідним показником всередині групи.

Когнітивні порушення, виявлені у тестах ВП, ЕВ та УРПУ, супроводжуються виразними змінами енергетичного обміну ГМ, а саме збільшенням АВР за глюкозою та зменшенням рівня АТФ (рис. 1).

На тлі зростання АВР за глюкозою (у 1,5 разу) тенденцію до збільшення на 16,7% у групі КП виявляє КММ (рис. 1). Кількість АТФ у тварин цієї

групи зменшується статистично значущо у 1,5 разу порівняно з показником ІК ($p < 0,05$). Порушення метаболізму глюкози й фолдингу білка при ХА взаємопов'язані та корелюють із виразністю когнітивного дефіциту [23].

Моделльна патологія характеризується також виразними змінами медіаторного профілю ГМ (рис. 2-4). Зокрема, у синапсоммах холінергіч-

них нейронів ГМ щурів із моделлю ХА зростає активність АХЕ (на 30,6%, $p < 0,05$ проти ІК) та зменшується кількість АХ (на 29,0%, $p < 0,05$ проти ІК). Як видно із рис. 3 та 4, у цілому ГМ тварин зі скополамін-індукованою ХА зростають рівні ГАМК, глутамату, аспартату та серотоніну. Вміст

гальмівного медіатора ГАМК збільшується статистично значущо на 55%, а збуджувальних (глутамату та аспартату) – на 64,8% та 61,5% відповідно ($p < 0,05$ проти ІК); серотоніну – на 69,1% ($p < 0,05$ проти ІК).

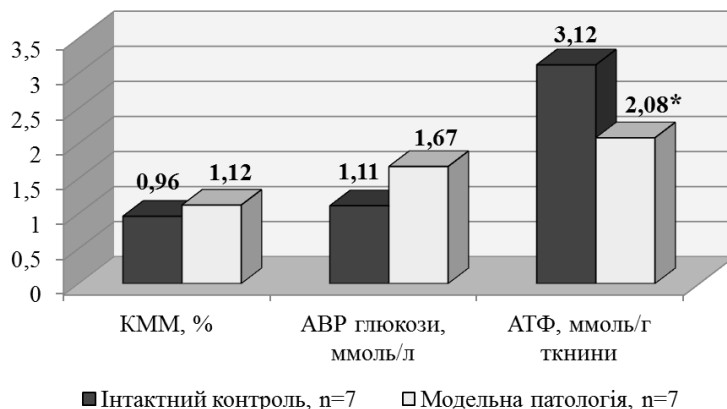


Рисунок 1. Коефіцієнт маси мозку, артеріо-венозна різниця вмісту глюкози у крові церебрального басейну та вміст АТФ у головному мозку інтактних щурів і за скополамін-індукованої моделі хвороби Альцгеймера.

Примітка. * – відмінності статистично значущі ($p \leq 0,05$) проти інтактного контролю.

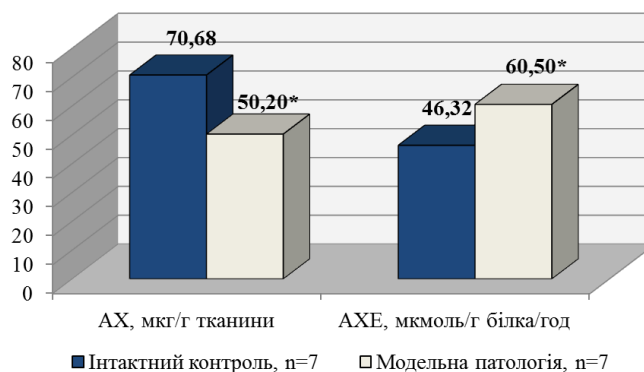


Рисунок 2. Вміст ацетилхоліну та активність ацетилхолінестерази у синаптосомах холінергічних нейронів головного мозку інтактних щурів та за скополамін-індукованої моделі хвороби Альцгеймера.

Примітка. * – відмінності статистично значущі ($p \leq 0,05$) проти інтактного контролю.

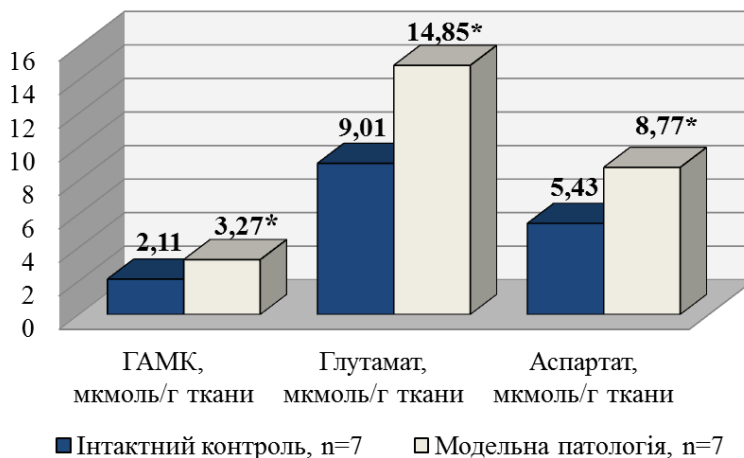


Рисунок 3. Вміст гамма-аміномасляної кислоти, глутамату та аспартату у цілому головному мозку інтактних щурів та за скополамін-індукованої моделі хвороби Альцгеймера.

Примітка. * – відмінності статистично значущі ($p \leq 0,05$) проти інтактного контролю.

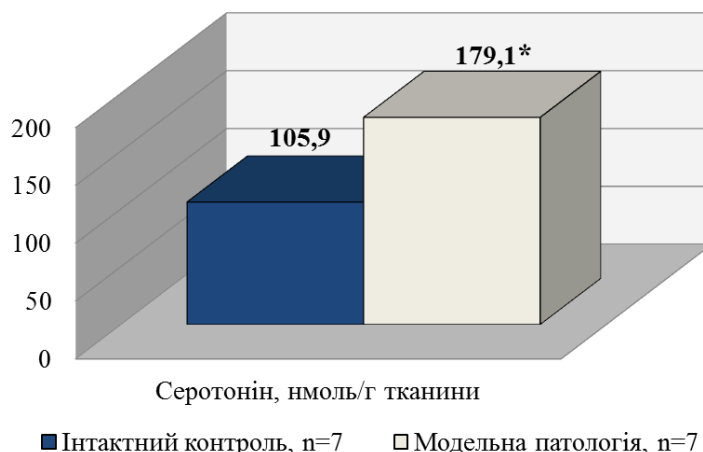


Рисунок 4. Вміст серотоніну у цілому головному мозку інтактних щурів та за скополамін-індукованої моделі хвороби Альцгеймера.

Примітка. * – відмінності статистично значущі ($p \leq 0,05$) проти інтактного контролю.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що скополамін-індукована ХА призводить не лише до порушень психічних функцій тварин, але й до виразних змін енергетичного метаболізму ГМ (зростання кількості неспожитої глюкози та зменшення вмісту основної макроергічної сполуки – АТФ), дизрегуляції холінергічної та функціонально пов'язаних із нею ГАМК-, глутамат- та серотонінергічної нейротрансмітерних систем.

За результатами морфометричного аналізу встановлено, що хронічна блокада М-ХР скополаміном призводить до виразної дегенерації нейронів V шару СМК та пірамідного шару СА₁ і СА₃ зон гіпокампа. Як видно з табл.4, у щурів групи КП статистично значущо зменшується кількість функціонально повноцінних (нормохромних) нейронів та зростає кількість дегенерованих (гіпо- та гіперхромних). Нейродегенерація виявляється також статистично значущим зменшенням площі тіл нейронів: на 10,1% у СМК, на 19,% та 21,2% у пірамідному шарі СА₁ і СА₃ зон гіпокампа відповідно ($p < 0,05$ відносно ІК).

На мікропрепаратах ГМ щурів групи ІК речо-

вина мозку містить усі облігатні шари нейронів, які варіюють за розміром, об'ємом нейроплазми, щільністю розташування. Контур тіл нейронів чіткий та рівний. Розташоване у центрі ядро округлої форми, хроматин неконденсований. Гліоцити розташовані як поодинокі, так і групами по 2-3. Іноді перинеурально зустрічаються клітинисателіти. Цитоплазма нейронів рівномірно заповнена тигроїдом, більшість клітин V шару нормохромна (рис. 5).

Спостерігається типова морфологічна структура пірамідного шару СА₁ і СА₃ зон вентрального гіпокампа (рис. 6), що відповідає даним літератури [24]. Як видно із рис. 6, у щурів групи ІК зона СА₁ утворена середніми за розміром, компактно розташованими, рядами нейронів. Ядра клітин округлі, ядерце чітке, форма перикаріону – наближена до округлої. Зона гіпокампа СА₃ (рис. 7) утворена крупнішими, але менш щільно розташованими рядами нейронів полігональної (наближеної до трикутної) форми, що містять ядро з ядерцем та мають чіткі апікальні дендрити. Тигроїд рівномірно розподілений у нейроплазмі.

Таблиця 4

Морфометричні показники нейронів V шару сенсомоторної кори переднього мозку та пірамідного шару СА₁ і СА₃ зон гіпокампа інтактних щурів та щурів з моделлю скополамін-індукованої хвороби Альцгеймера

Група тварин, n	Показники	Регіон головного мозку		
		Сенсомоторна кора	Гіпокамп	
			СА1	СА3
Інтактний контроль, n=7	Нормохромні нейрони, %	51,96±2,01	96,52±0,21	97,79±0,81
	Гіпохромні нейрони, %	4,66±0,50	0,68±0,09	0,33±0,17
	З вогнищевим хроматолізом, %	19,59±0,75	1,27±0,11	1,18±0,22
	Гіперхромні зі зморщуванням, %	4,98±0,77	0,55±0,11	0,18±0,18
	Гіперхромні без зморщування, %	18,79±1,79	0,98±0,11	0,51±0,31
	Площа тіл нейронів, мкм ²	120,03±0,73	112,17±0,90	130,9±0,79
Контрольна патологія, n=7	Нормохромні нейрони, %	30,33±1,30*	57,76±0,29*	67,75±0,95*
	Гіпохромні нейрони, %	13,83±0,33*	7,33±0,34*	6,07±0,80*
	З вогнищевим хроматолізом, %	23,75±1,40*	10,09±0,29*	8,47±0,44*
	Гіперхромні зі зморщуванням, %	17,41±1,51*	11,31±0,13*	7,98±0,12*
	Гіперхромні без зморщування, %	14,81±3,51	13,47±0,13*	9,73±0,27*
	Площа тіл нейронів, мкм ²	107,96±1,71*	90,0±1,79*	103,13±2,14*

Примітка. * – відмінності статистично значущі ($p \leq 0,05$) проти інтактного контролю.

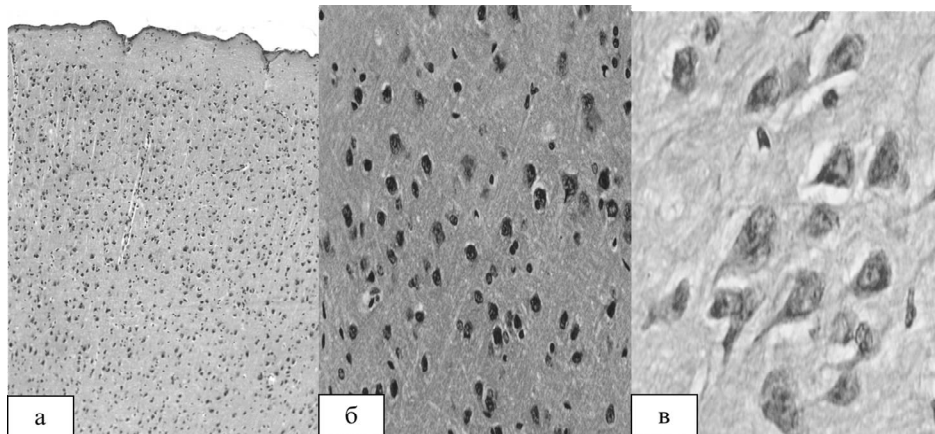


Рисунок 5. Сенсомоторна кора переднього мозку щура групи інтактного контролю: а – типова архітектоніка шарів ($\times 100$), б – нормальний стан клітин нейропілю та глії ($\times 250$), в – нормохромні нейрони V шару ($\times 400$); а, б – гематоксилін-еозин, в – тіонін за Ніслем.

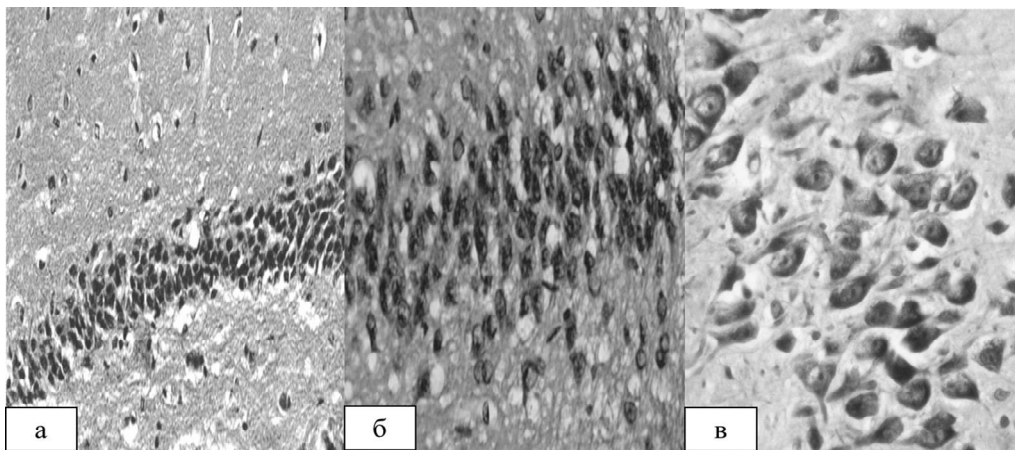


Рисунок 6. Зона СА₁ вентрального гіпокампа щура групи інтактного контролю: а – компактно розміщені ряди нейронів округлої форми ($\times 200$), б – нормальний стан нейронів ($\times 250$), в – нормальний стан тигроїду в нейроплазмі ($\times 400$); а, б – гематоксилін-еозин, в – тіонін за Ніслем.

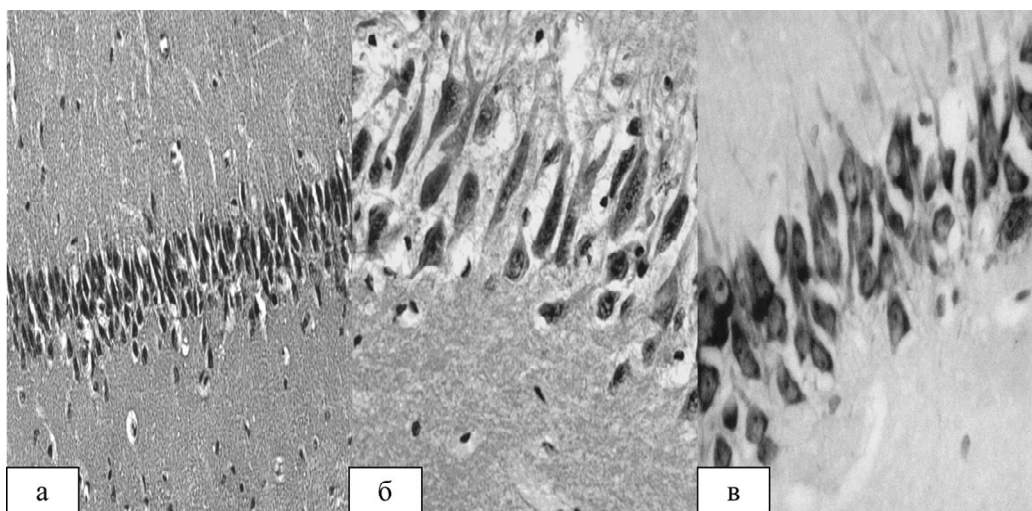


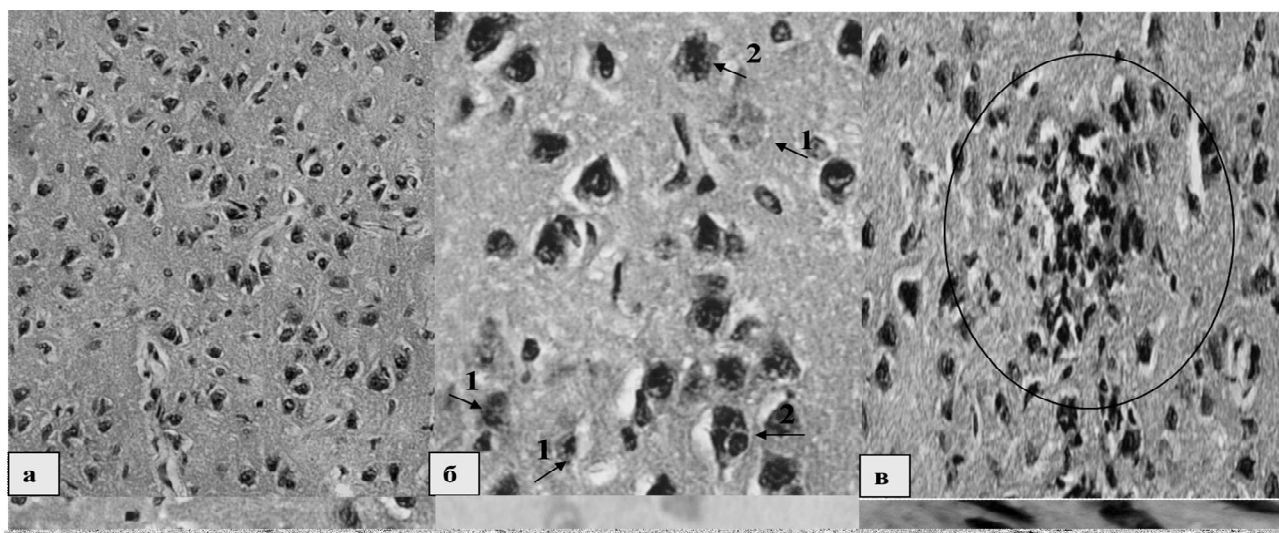
Рисунок 7. Зона СА₃ вентрального гіпокампа щура групи інтактного контролю: а – пухкіше розташування нейронів полігональної форми ($\times 200$), б – незмінений стан тіл та апікальних дендритів нейронів ($\times 400$), в – нормальний стан тигроїду в нейроплазмі ($\times 400$); а, б – гематоксилін-еозин, в – тіонін за Ніслем.

На тлі скополамін-індукованої ХА у ГМ зростає кількість «клітин-тіней», випадків нейронофагії (клітини глії руйнують нейрон), збільшується сателітоз клітин. Має місце виразний перикапілярний та перицелюлярний набряк мозкової тканини (рис. 8 а-г), збільшення кількості гіпо- та гіперхромних клітин, нейронів із вогнищевим хроматолізом (рис. 8, г-д, табл. 4). Пікнотичні гіперхромні клітини (зі зморщуванням) утворюють конгломерати. Кількість гіпохромних нейронів у СМК ГМ щурів зі скополамін-індукованою ХА зростає статистично значущо у 2,97 разу, гіперхромних – у 3,5 разу, а клітин із вогнищевим хроматолізом – на 21,2% ($p < 0,05$ проти ІК). За даними літератури [25,26], такі зміни вказують на необоротну нейродегенерацію.

Хронічне введення скополаміну призводить

до дезорганізації рядів нейронів у пірамідному шарі CA₁ та CA₃ зон вентрального гіпокампа, а місцями – до значного зменшення щільності їх розташування (рис. 9).

Місцями спостерігається часткове спустошення нейрональних рядів («випадання» нейронів). Пірамідні нейрони зазнають дегенеративних змін різного ступеню – від незначного помутніння та зміни оптичної щільності нейроплазми до повної втрати ядерця, гомогенності хроматину, лізису або пікнозу ядра. Тіла деяких клітин втрачають чіткість контурів, деформуються. Апікальні дендрити багатьох пірамідних нейронів CA₃ зони вентрального гіпокампа мають «ампутований» вигляд



*Рисунок 8. Сенсомоторна кора переднього мозку щура з моделлю скополамін-індукованої хвороби Альцгеймера:
а – перикапілярний та перицелюлярний набряк,
б – «клітини-тіні» (1) та нейронофагія (2),
в, г – виразний сателітоз клітин, r1, r2 – гіпохромні нейрони,
д – гіперхромні клітини;
а-г – гематоксилін-еозин, г,д – тіюнін за Нісслем; а – × 200, в-г – × 250, б, г, д – × 400.*

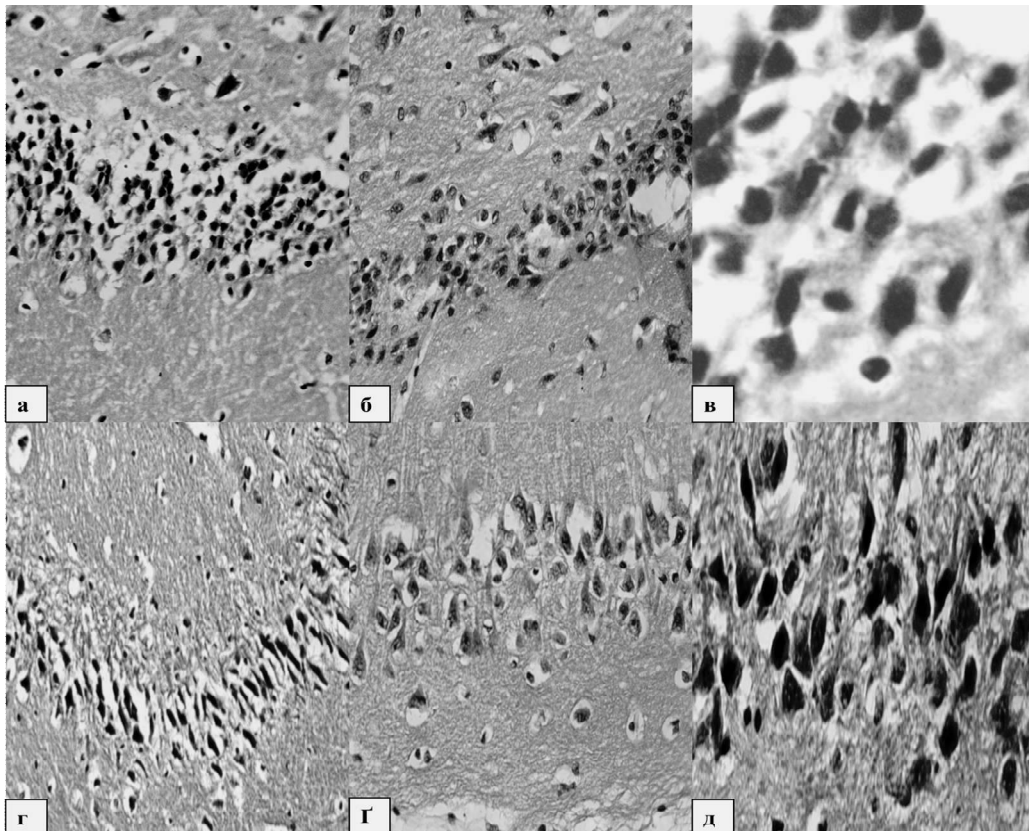


Рисунок 9. Зона CA1 (а-в) та CA3 (г-д) вентрального гіпокампа щура зі скополамін-індукованою хворобою Альцгеймера: а, г – дезорганізація та зменшення щільності розташування нейронів у рядах, в, г – «випадання» нейронів, в, д – дистрофічно-деструктивні зміни нейронів; гематоксилін-еозин, а, б, г – $\times 200$, г – $\times 250$, д – $\times 400$.

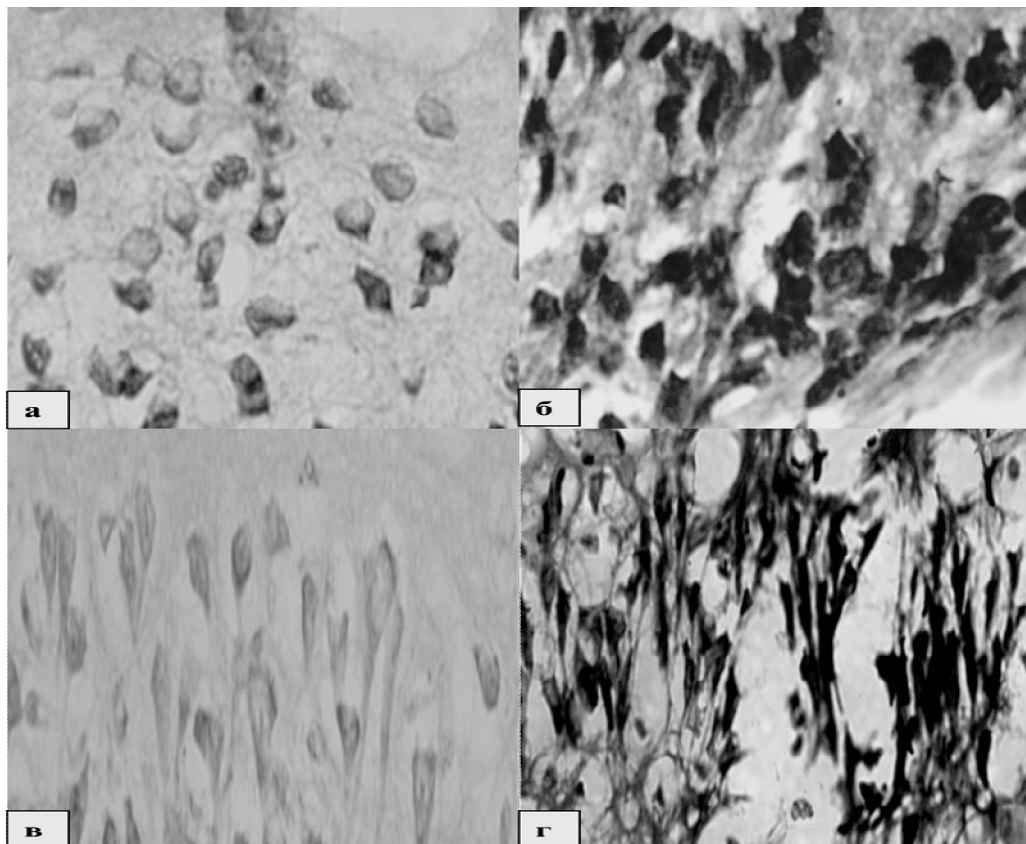


Рисунок 10. Зона CA1 (а-б) та CA3 (в-г) вентрального гіпокампа щура з моделлю хвороби Альцгеймера: а, в – гіпохромні нейрони, б, г – гіперхромні нейрони; тіонін за Нісслем, $\times 400$.

На зрізах, пофарбованих тіоніном за методикою Ніссля, встановлено виразні поліморфні зміни хроматофільної речовини нейронів пірамідного шару CA₁ та CA₃ зон вентрального гіпокампа (рис. 10).

Кількість нормохромних нейронів у CA₁ та CA₃ зонах вентрального гіпокампа у щурів із моделлю ХА зменшується відповідно у 1,67 та 1,44 разу порівняно з показником тварин групи ІК ($p < 0,05$), тимчасом як кількість дегенеративних – значно зростає (табл. 4).

При фарбуванні зрізів амілоїд-специфічним барвником конго червоним встановлено, що у

ГМ щурів групи ІК відсутні бляшки β -АБ (рис. 11).

Натомість у тварин із моделлю ХА встановлено значну кількість конгофільних мас у всіх ділянках ГМ. Накопичення β -АБ простежуються як у нейропілі, так і у стінках дрібних церебральних артерій (рис. 12). Дифузні амілоїдні маси, що розташовані у нейропілі, мають інтенсивне забарвлення. Форма скупчень β -АБ неправильна. На ділянках, інфільтрованих конгофільними масами, нейропілі має однорідну структуру, втрачається його волокнистість, що також є ознакою нейродегенерації.

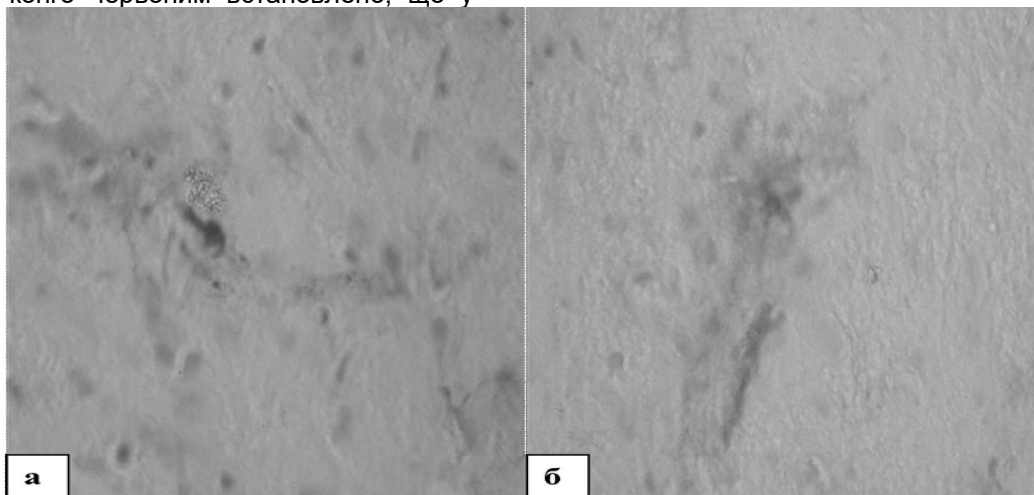


Рис. 11. Нейропілі великих півкуль щура групи інтактного контролю: а – відсутність накопичення β -амілоїдного білка, б – незначні конгофільні маси у стінці дрібної артерії; а, б – конго червоний ($\times 250$).

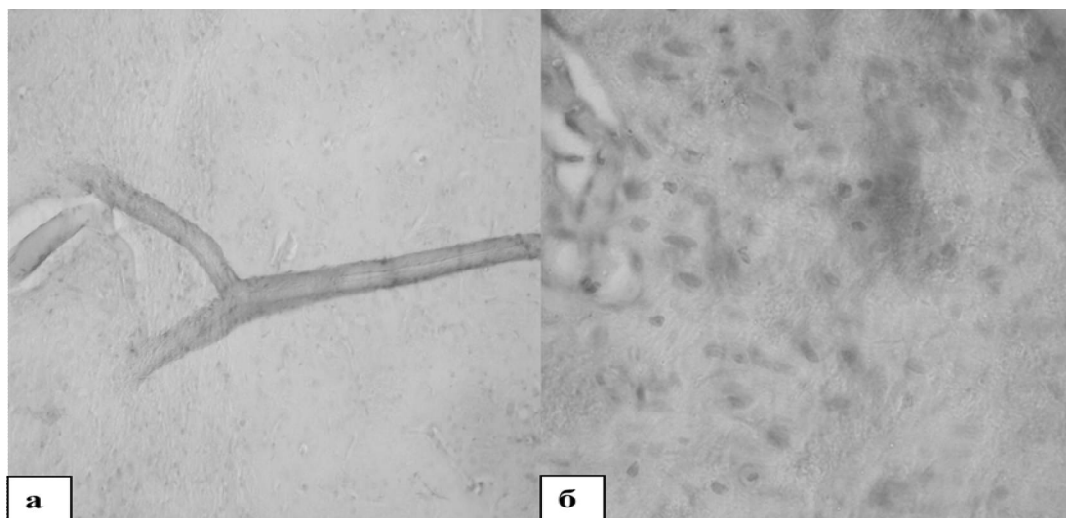


Рисунок 12. Кора великих півкуль щура з моделлю скополамін-індукованої хвороби Альцгеймера: а – дрібна церебральна артерія із потовщеними β -амілоїдним білком стінками та звуженим просвітом; нейрони та гліоцити навколо артерії відсутні ($\times 100$), б – скупчення щільної гомогенної конгофільної речовини у нейропілі ($\times 400$); а, б – конго червоний.

Таким чином, тривала блокада центральних М-ХР скополаміном призводить до порушення енергетичного обміну, змін нейромедіаторного профілю ГМ, характерних для ХА, виразної дегенерації нейронів V шару СМК і вентрального гіпокампа, а також до значної β -амілоїдної інфільтрації нейропілі в корі великих півкуль та стінок дрібних церебральних артерій. Означені

зміни нейронів ГМ мають органічний характер та є первинними ланками патогенезу ХА, що за клінічних умов передують холінергічному дефіциту.

Зіставлення отриманих результатів і даних літератури дозволяє виявити імовірні механізми розвитку виявлених біохімічних та морфологічних змін на тлі блокади центральних М-ХР. Перш за все, привертає увагу виразне підви-

щення активності АХЕ після тривалого введення скополаміну. Це явище пояснюється у рамках «ацетилхолінергестерасної гіпотези», запропонованої у роботі Shen Z.-H. [27]. Згідно з цією гіпотезою, нейрони ГМ, що експресують М-ХР, відрізняються один від одного не лише підтипом останніх (M₁-M₅), але також співвідношенням АХЕ та холінацетилтрансферази (ХАТ) – ключових ферментів синтезу та депонування АХ. Залежно від того, який фермент нервової клітини синтезує у переважній кількості, розрізняють АХЕ- та ХАТ-позитивні нейрони. Встановлено, що більшість холінергічних нейронів базальних гангліїв, лімбіко-паралімбічної системи, септальних ядер, що проєціюють свої волокна на гіпокамп та кору великих півкуль (структури, що найбільше страждають при ХА), є АХЕ-позитивними. Наслідком альтерації цих нейронів є зміна активності АХЕ в бік зменшення або збільшення, залежно від регіону ГМ [28]. У випадку хронічної блокади М-ХР скополаміном оверекспресія АХЕ відбувається саме внаслідок руйнування нейронів, тобто є вторинним процесом відносно нейродегенерації [29].

Імовірні механізми останньої на тлі негативної регуляції ХСМ є предметом інтенсивної наукової дискусії. Існує широкий спектр припущень щодо цього питання, проте усі вони базуються на положенні, що ключовою ланкою цього патологічного процесу є порушений внутрішньоклітинний сигналінг холінергічних нейронів [3]. Тригерним фактором виступає, зокрема, толерантність рецепторів (downregulation of receptors), що виникає на тлі тривалої ліганд-рецепторної взаємодії (наприклад, блокади рецептора антагоністом) [6]. Модифікований внаслідок толерантності рецепторів імпульс, опосередкований G_{q/11} білком, знижує активність протеїнкінази С (PKC), зокрема, її ізоформ PKC α та PKC ϵ . Ці ізоформи ферменту модулюють активність металопротеаз ADAM10 та ADAM17, інактивація яких призводить до альтернативного процесингу білка-попередника амілоїду (amyloid precursor protein, APP) за участі β -секретази [5]. Наслідок такої зміни – утворення β -форми амілоїдного білка (β -АБ) та зниження активності α - та γ -секретази, що за фізіологічних умов стимулюють продукцію нейропротекторного білка С83 [30]. Агрегуючи з неспецифічним цитозольним пептидом PrP^C, β -АБ формує внутрішньо- та позаклітинні бляшки.

β -АБ-опосередкована нейродегенерація супроводжується підвищеним рилізінгом низки медіаторів, зокрема, ГАМК, аспартату, глутамату та серотоніну. Оверекспресія цих медіаторів свідчить про пошкодження не лише холінергічних нейронів, але й ГАМК- та глутаматергічних [8]. Про підвищений рилізінг серотоніну повідомляється, зокрема, в огляді [7], де показано, що його оверекспресія при ХА корелює з виразністю когнітивного дефіциту та дегенерацією як холінергічних, так і 5-HT₂- та 5-HT₆-серотонінових рецепторів.

Останнім часом досліджують лікарські препарати, що здатні активувати α - та γ -секретазний процесинг APP чи зменшувати толерантність М-ХР. Така властивість притаманна ендогенним ростовим факторам (NGF, BDNF) та засобам із нейротрофічною активністю. Механізм нейропротекторної дії останніх базується на активації внутрішньоклітинного MAPK (mitogen activated protein kinase) сигнального каскаду, а саме його нейропротекторних складових – JNK та p38 [31]. Підвищенню чутливості холінергічних рецепторів (upregulation of receptors) також сприяють засоби, що виявляють цитокін-опосередковані протизапальні властивості. Оскільки рилізінг низки цитокінів (TNF α , IL-1 β) регулюється ХСМ [32], зниження опосередкованої останніми запальної реакції за принципом зворотного зв'язку підвищує трансдукційний потенціал М-ХР. Важливим фактором, що стимулює β -процесинг APP та нейродегенерацію, є гіперактивація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової (ГГНС) системи, яка характеризує дистресову ситуацію [6]. В експерименті хронічний імобілізаційний стрес у щурів спричиняє виразну дегенерацію нейронів CA₁ та CA₃ зон гіпокампа [33], виступаючи, таким чином, предиктором когнітивного порушення за альцгеймерівським типом. Тому високий терапевтичний потенціал мають стреспротекторні засоби, що нормалізують активність ГГНС. Отримані дані дозволяють спрогнозувати ключові вимоги до оптимального засобу для терапії ХА. Незалежно від механізму холінопозитивної активності (пригнічення АХЕ чи модуляція мускаринового рецепторного комплексу), такий нейропротектор має поєднувати нейротрофічні, цитокін-опосередковані протизапальні та стреспротекторні властивості.

Отже, результати дослідження переконують, що тривала блокада центральних М-ХР скополаміном відтворює практично всі компоненти патогенезу ХА, у тому числі накопичення β -АБ та нейродегенерацію, а не лише когнітивний дефіцит. З іншого боку, результати дають підставу для висновку, що модель скополаміндукованої ХА дозволяє досліджувати вплив лікарських засобів не лише на когнітивні функції тварин, але також на енергетичний обмін, неромедіаторний профіль, перешкоджати нейродегенерацію та амілоїдоз. Насамкінець, небезпечні нейротоксичні властивості центральних М-холіноблокаторів аж до нейродегенеративних процесів, очевидно, варто враховувати у практиці фармакотерапії, уникаючи тривалого застосування таких препаратів.

Висновки

1. Тривала (27 діб) блокада центральних М-холінорецепторів скополаміном призводить до стійкого когнітивного дефіциту у щурів, порушення енергетичного обміну головного мозку, нейротрансмітерного зсуву, а також до погіршення морфофункціонального стану нейронів

СМК та СА₁ і СА₃ зон гіпокампа.

2. Конітивний дефіцит щурів зі скополамін-індукованою хворобою Альцгеймера виявляється виразним та тривалим погіршенням пізнавальної, розсудкової та мнестичної функцій, встановленим за тестами відкритого поля, екстраполяційного вивільнення та умовного рефлексу пасивного уникнення.

3. Порушення енергетичного обміну характеризується зростанням артеріо-венозної різниці вмісту глюкози в крові церебрального басейну у 1,5 разу, що свідчить про зниження її споживання головним мозком, та еквівалентним за кратністю зменшенням кількості АТФ у тканині головного мозку.

4. Зміни нейромедіаторного профілю виявляються гіперактивацією ацетилхолінестерази, зменшенням кількості ацетилхоліну у синапсах холінергічних нейронів, реактивною оверекспресією гамма-аміномасляної кислоти, глутамату, аспартату та серотоніну.

5. Морфологічні зміни головного мозку характеризуються зменшенням кількості функціонально повноцінних нейронів V шару сенсомоторної кори та СА₁ і СА₃ зон гіпокампа, інфільтрацією нейропілью та дрібних церебральних артерій β-амілоїдним білком.

6. Отже, хронічна блокада центральних мускаринових рецепторів скополаміном відтворює як когнітивний дефіцит, так і первинні нейродегенеративні ланки патогенезу хвороби Альцгеймера. Це дозволяє використовувати зазначену модель для дослідження нейропротекторних властивостей засобів для лікування хвороби Альцгеймера.

Література

1. Swerdlow R.H. Pathogenesis of Alzheimer's disease / R.H. Swerdlow // *Clinical Interventions in Aging*. – 2007. – Vol. 2, № 3. – P. 347-359.
2. De-Paula V.J. Alzheimer's Disease / V.J. De-Paula, M. Radanovic, B.S. Diniz, O.V. Florenza // *Subcellular Biochemistry*. – 2012. – Vol. 65. – P. 329-352.
3. Bartus R.T. On Neurodegenerative Diseases, Models, and Treatment Strategies: Lessons Learned and Lessons Forgotten a Generation Following the Cholinergic Hypothesis / R.T. Bartus // *Experimental Neurology*. – 2000. – Vol. 163. – P. 495-529.
4. Perry E.K. Increased Alzheimer Pathology in Parkinson's Disease Related to Antimuscarinic Drugs / E.K. Perry, L. Kilford, A.J. Lees [et al.] // *Ann Neurol*. – 2003. – Vol. 54, № 2. – P. 235-238.
5. Fisher A. Cholinergic Modulation of Amyloid Precursor Protein Processing with Emphasis on M1 Muscarinic Receptor: Perspectives and Challenges in Treatment of Alzheimer's Disease / A. Fisher // *Journal of Neurochemistry*. – 2012. – Vol. 120 (Suppl. 1). – P. 22-33.
6. Konishi K. Hypothesis of Endogenous Anticholinergic Activity in Alzheimer's Disease / K. Konishi, K. Hori, M. Tani [et al.] // *Neurodegenerative Diseases*. – 2015. – Vol. 15. – P. 149-156.
7. Francis P.T. Neurochemical Basis for Symptomatic Treatment of Alzheimer's disease / P.T. Francis, M.J. Ramirez, M.K. Lai // *Neuropharmacology*. – 2010. – Vol. 59. – P. 221-229.
8. Granger A.J. Cotransmission of acetylcholine and GABA / A.J. Granger, N. Mulder, A. Saunders, B.L. Sabatini // *Neuropharmacology*. – 2016. – Vol. 100. – P. 40-46.
9. Gilles C. Pharmacological Models in Alzheimer's Disease Research / C. Gilles, S. Ertle // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2000. – Vol. 2, № 3. – P. 247-255.
10. Воронина Т.А. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия / Т.А. Воронина, Р.У. Островская, Т.Л. Гарибова // *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных*

- ных средств. Издание: ФГБУ «НЦЭМСП» Минздрава России. Москва. Часть 1. Глава. – 2012. – Т. 17. – С. 276-296.
11. Bubser M. Muscarinic Receptor Pharmacology and Circuitry for the Modulation of Cognition / M. Bubser, N. Byun, M.R. Wood, C.K. Jones // *Handb Exp Pharmacol*. – 2012. – Vol. 208. – P. 121-166.
12. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. / Vogel H. (ed.). – Springer Science & Business Media, 2007. – P. 902-942.
13. Hajos E. An Improved Method for the Preparation of Synaptosomal Fractions in High Purity / E. Hajos // *Brain Res*. – 1975. – Vol. 93, № 3. – P. 485-489.
14. Способ определения ацетилхолина: пат. 2256920 Российская Федерация : МПК G01N33/50 / Трубицына И.Е., Дроздов В.Н., Лазебник Л.Б., Лычкова А.Э. (RU). – 2003127761/15 ; заявл. 27.03.05 ; опубл. 20.07.05, Бюлл. 20. – 15 с.
15. Ellman G.L. A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity / G.L. Ellman, K.D. Courtney, V.J. Andres, R.M. Featherstone // *Biochemical Pharmacology*. – 1961. – Vol. 7. – P. 88-95.
16. Ещенко Н.Д. Определение содержания АТФ в тканях // *Методы биохимических исследований* / Н.Д. Ещенко; Под ред. проф. М.И. Прохоровой. – Ленинград: Из-во ЛГУ, 1982. – с. 256-258.
17. Atack C. A procedure for the isolation of noradrenaline (together with adrenaline), dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissue sample using a single column of strongly acidic cation exchange resin / C. Atack, T. Magnusson // *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. – 1978. – Vol. 42 (1). – P. 35-57.
18. Joseph M.H. Electrochemical activity of o-phthalaldehyde-mercaptoethanol derivatives of amino acids: Application to high-performance liquid chromatographic determination of amino acids in plasma and other biological materials / M.H. Joseph, P. Davies // *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. – 1983. – Vol. 277. – P. 125-136.
19. Kimelberg H.K. Swelling-Induced Release of Glutamate, Aspartate, and Taurine from Astrocyte Cultures / H.K. Kimelberg, S.K. Goderie, S. Higman [et al.] // *The Journal of Neuroscience*. – 1990. – Vol. 10 (5). – P. 1583-1591.
20. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. / Г.А. Меркулов – М.: Медицина, Ленингр. отд-е, 1969. – 424 с.
21. Böck P. Färbung von Amyloid mit Kongorot / P. Böck // *Der Semidünnschnitt*. – München, 1984. – P. 106.
22. Крушинский Л.В. Биологические основы рассудочной деятельности. Эволюционный и физиолого-генетический аспекты поведения: монография / Л.В. Крушинский; предисл. Д.К. Беляева, А.Ф. Семиохинной. – 3-е изд. – М.: URSS, 2009. – 270 с.
23. Mark R.J. Amyloid β-Peptide Impairs Glucose Transport in Hippocampal and Cortical Neurons: Involvement of Membrane Lipid Peroxidation / R.J. Mark, Z. Pang, J.W. Geddes [et al.] // *Journal of Neurosciences*. – 1997. – Vol. 17, № 3. – P. 1046-1054.
24. El Falougy H. The Microscopical Structure of the Hippocampus in the Rat / H. El Falougy, E. Kubikova, J. Benuska // *Bratisl. Lek Listy*. – 2008. – Vol. 109, № 3. – P. 106-110.
25. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. / Ю.М. Жаботинский – Л.: Медицина. 1965. – 322 с.
26. Максимова К.Ю. Морфологические изменения нейронов в гиппокампе крыс при преждевременном старении / К.Ю. Максимова, Н.А. Стефанова, С.В. Логвинов // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2014. – Т. 13, №1. – С. 56-61.
27. Shen Z.-H. Acetylcholinesterase Provides Deeper Insights into Alzheimer's Disease / Z.-H. Shen // *Medical Hypotheses*. – 1994. – Vol. 43. – P. 21-30.
28. Kasa P. The Cholinergic System in Alzheimer's disease / P. Kasa, Z. Rakonczay, K. Gulya // *Progress in Neurobiology*. – 1997. – Vol. 52. – P. 511-535.
29. Park H.R. Fermented Sipjeondaebotang Alleviates Memory Deficits and Loss of Hippocampal Neurogenesis in Scopalamine-induced Amnesia in Mice / H.R. Park, Lee H., Cho W.-K., Ma J.Y. // *Sci Rep*. – 2016. – Vol. 6. – P. 22405.
30. Multhaup G. Alzheimer's Disease / G. Multhaup, L. Munter // *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. Ed. by S. Offermanns and W. Rosenthal. – Berlin, Heidelberg, New York, 2008. – P. 65.
31. Haring R. Mitogen-Activated Protein Kinase-Dependent and Protein Kinase C-Dependent Pathways Link the M1 Muscarinic Receptor to Beta-Amyloid Precursor Protein Secretion / R. Haring, A. Fisher, D. Marciano [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 1998. – Vol. 71, № 5. – P. 2094-2103.
32. Carnevale D. Microglia-Neuron Interaction and Degenerative Diseases: Role of Cholinergic and Noradrenergic Systems / D. Carnevale, R. De Simone, L. Minghetti // *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*. – 2007. – Vol. 6. – P. 388-397.
33. Тверской А.В. Морфологические изменения нейронов областей СА₁ и СА₃ гиппокампа крыс при хроническом иммобилизационном стрессе (морфометрическое исследование) / А.В. Тверской // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. – 2014. – № 3. – С. 37-41.

Реферат

ХРОНИЧЕСКАЯ БЛОКАДА ЦЕНТРАЛЬНЫХ МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ У КРЫС ВОСПРОИЗВОДИТ ПЕРВИЧНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Дейко Р.Д., Штрыголь С.Ю., Ларьяновская Ю.Б., Горбач Т.В., Губина-Вакулик Г.И., Девяткина Н.Н., Штрыголь Д.В.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, патогенез, М-холиноблокаторы, эксперимент

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее распространенное нейродегенеративное заболевание, патогенез которого до конца не известен. Существует предположение, что длительная блокада центральных М-ХР приводит к развитию первичных звеньев этого заболевания, однако прямых доказательств недостаточно. Цель исследования – установить влияние длительной блокады М-ХР на гистоструктуру, накопление бета-амилоидного белка (β -АБ) и нейромедиаторный профиль головного мозга (ГМ) у крыс. У крыс со скополамин-индуцированной БА исследовали когнитивные функции в тестах открытого поля, экстраполяционного избегания и условного рефлекса пассивного избегания. Изменяли уровень ацетилхолина (АХ) и активность ацетилхолинэстеразы (ХА) в синапсосомах нейронов, в целом ГМ – уровень АТФ, ГАМК, серотонина, глутамата и аспартата. Морфологически исследовали сенсомоторную кору (СМК) больших полушарий, CA_1 и CA_3 зоны гиппокампа на предмет нейродегенерации. В нейропиле определяли β -АБ. У крыс со скополамин-индуцированной БА установлено выраженное нарушение когнитивных функций, энергетического обмена (уменьшение потребления глюкозы и уровня АТФ), патологическую оверэкспрессию АХЭ и всех медиаторов кроме АХ, уровень которого значительно снижается. Морфологически выявлена нейродегенерация СМК и гиппокампа, β -амилоидная инфильтрация нейропиля и стенок мелких церебральных артерий. Таким образом, длительная блокада центральных М-ХР приводит к развитию первичных звеньев БА, что необходимо учитывать как в экспериментальной фармакологии, так и при лечении пациентов холинолитическими средствами.

Summary

CHRONIC BLOCKADE OF CENTRAL MUSCARINIC RECEPTORS IN RATS INDUCES PRIMARY PATHOGENETIC LINKS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Deiko R.D., Shtrygol' S.Yu., Laryanovskaya Yu.B., Gorbach T.V., Gubina-Vakulik G.I., Devyatkina N.M., Shtrygol' D.V.

Key words: Alzheimer's disease, pathogenesis, M-cholinoblockers, experiment

Introduction. Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative diseases, which pathophysiological mechanisms are still unclear. The cholinergic hypothesis of AD postulates that the long-term blockade of the central muscarinic receptors results in development of the primary AD links (neurodegeneration, β -amyloid protein (β -AP) deposition and neurotransmitters imbalance). The aim of our study is to evaluate the influence of long-term muscarinic receptors blockade with scopolamine on the brain morphological structure, energetic metabolism, main AD-related neurotransmitters level and enzymes activity, as well as β -AP deposition. **Materials and methods.** Scopolamine-induced AD was reproduced in rats by i. p. scopolamine administration (1 mg/kg, once a day for 27 days). After 10 days of the washout period the cognitive functions were determined using open-field test (OFT), extrapolation escape test (EET), and conditioned reflex of passive avoidance test (CRPAT). The two first tests were done once, on the 1st day, and CRPAT was done twice (on 1st and 10th days). Glucose level in the venous and arterial blood of the cerebral pool was measured 10 days after cognitive testing. The arterial-venous difference (AVD) of glucose content was calculated. The rats were killed, and the brains were removed immediately. The level of adenosine triphosphate (ATP), serotonin (5-HT), gamma-aminobutyric acid (GABA), glutamate, and aspartate were measured in the entire brain, while acetylcholine (ACh) and acetylcholinesterase (AChE) were measured in the synaptosomes of the cerebral muscarinic receptors. The number of normochromic and degenerative neurons in motor and sensory regions of cerebral cortex of frontal lobe as well as in CA_1 and CA_3 regions of hippocampus, β -amyloid protein infiltration of brain tissue were evaluated morphologically. **Results.** Firstly, it has been shown that the rats with scopolamine-induced AD were characterized by the pronounced cognitive deficit and memory disorders. In particular, the latent time of the avoidance in CRPAT decreased in 2.4 and 2.6 times (on 1st and 10th days respectively) when compared with the intact animals ($p < 0.05$), while the time of escape in EET was considerably longer than the value of animals without modelled AD. The changes found were followed with the energetic metabolism disturbance, namely the AVD was increased in 1.5 times, while ATP level was decreased in 1.5 times (statistically significant versus intact animals indices, $p < 0.05$). Secondly, the significant changes in the brain neurotransmitters system were established by the biochemical studies. Pronounced AChE over expression resulted in the depletion of ACh level that reached 29.0% (statistically significant compared with the intact animals value, $p < 0.05$). On the other hand, the levels of 5-HT, GABA, glutamate and aspartate were reactively increased, the increments ranged from 55% to 69% ($p < 0.05$ vs intact animals indices). The neurotransmitters disturbance might be explained through the cholinergic neurons alterations and death. According to the results of the brain morphological analysis, it was revealed that the number of normochromic neurons was extremely reduced in all investigated brain regions. The number of degenerative neurons (hypochromic and hyperchromic, with focal chromatolysis) was notably increased. Expressive neurodegeneration was manifested in the reduction of the neurons somas square, es-

pecially in CA₁ and CA₃ regions of hippocampus. β -amyloid protein deposition was established in the cerebral neuropil and arterial walls, with occasional perivascular plaques. Thus, it can be concluded that scopolamine-induced AD modulates the major hallmarks of AD such as cognitive and memory impairments, disturbance of brain neurotransmitters system and energetic metabolism, neurodegeneration in motor and sensory sensory regions of cerebral cortex of frontal lobe as well as in hippocampus and, finally, β -amyloid protein deposition. The data obtained confirm the key role of the brain cholinergic system in AD pathogenesis and allow using of scopolamine-induced AD model not only for cognitive enhancers search, but also for the complex investigation of neuroprotectors.

УДК 616.831 - 001:575.1

Зяблицев С. В., Стародубська О. О., Богза С. Л.

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

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

Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії імені Л.М. Литвиненка НАН України, м. Київ

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. Мета роботи. Визначення ефективності використання карбацетаму з метою відновлення когнітивних функцій при експериментальній ЧМТ. Матеріали та методи. Дослідження проведено на 112 білих безпородних щурах-самцях; моделювання ЧМТ відтворювали за методикою В.М. Єльського, С.В. Зяблицева (2005). Контрольну групу склали 16 хибнотравмованих тварин, дослідні групи з ЧМТ склали по 48 тварин: 1-а група – з введенням карбацетаму (5 мг/кг маси), 2-а група – з введенням 1 мл фізіологічного розчину, внутрішньочеревно протягом 10 діб після травми. Когнітивні розлади досліджені за методиками: відкрите поле, норковий рефлекс, восьмирукавний лабіринт через 7 та 30 діб після травми. Результати. Внаслідок ЧМТ відбувається суттєве пригнічення когнітивних функцій, про що свідчили показники тестів обох дослідних груп як через 7, так і через 30 діб після травми. Відновлення показників відбувалося під дією карбацетаму, який ефективно поліпшував 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 восьмирукавним лабіринтом. Висновки. Результати вивчення ефективності карбацетаму при експериментальній ЧМТ показали відновлення протягом 30 діб показників орієнтовно-рухової активності, навчально-дослідної діяльності та пам'яті.

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 [3,7,9]. В Україні щорічно до 200 000 пацієнтів з ЧМТ потрапляють в лікарні, у 45 % з них відбувається втрата працездатності [8,9]. Чисельні дослідження свідчать про розвиток когнітивних порушень при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) не тільки в гострому періоді, але й на протязі років після ушкодження [11,13]. 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) [7,12]. В гострому періоді травми можуть розвиватися такі порушення як непритомність та посттравматична амнезія, в подальшому у постраждалих спостерігаються порушення сну, збудження, афективна лабільність [4]. За даними А.Р.

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 [12]. 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 [3]. Як правило, страждають такі когнітивні функції, як пам'ять, увага, процеси міркування, контролю та прийняття рішень [12].

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 [7,10,13]. У цьому ряді вигідно відрізняється вітчизняний препарат карбацетам,

який був розроблений в Інституті фізіко-органічної хімії та вуглехімії НАН України (м. Донецьк) [2]. Карбацетам відноситься до ендогенних модуляторів ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу, похідних β -карболіну [2]. Ефективність застосування карбацетаму з метою зниження оксидативного стресу та ендогенної інтоксикації при політравмі показана в роботах Д.В. Козак [5, 6].

Мета роботи

Визначення ефективності використання карбацетаму з метою відновлення когнітивних порушень при експериментальній ЧМТ.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведено на 112 білих безпородних щурах-самцях віком від шести до семи місяців, вагою 170-210 г, при вільному доступі до їжі та води. 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 біоетики та законодавства України.

ЧМТ відтворювали за методикою В.М.Єльського, С.В.Зяблицева (2005) [1]. Відтворення травми завдавалося завдяки вільному падінню вантажу на фіксовану голову тварини з енергією удару 0,425 Дж. Під час патологоанатомічного макроскопічного дослідження було встановлено, що травма характеризувалася наявністю шкірної та «оболонкової» гематом у зоні удару; переломами кісток склепіння черепа без зсуву середньо-важкого ступеня; розтрощенням кори тім'яних і скроневи часток (у зоні удару) й основи лобових і скроневи часток (у зоні протиудару); у тканині головного мозку були наявні дифузні дрібноточкові крововиливи. Раніше нами були встановлені порушення неврологічного дефіциту при експериментальній ЧМТ, які були змодельовані за даною методикою та позитивний вплив карбацетаму на їх відновлення [14].

Карбацетам представляє собою карболіновий ізостер (1-оксо-3,3,6-триметил-1,2,3,4-тетрагідроіндол[2,3-с]хінолін); β -карболінова структура є основою для алкалоїдів (β -карболінів), які виділені з квітки – гармали звичайної [2].

Контрольну групу склали 16 хибнотравмованих тварин; яких піддавали всім маніпуляціям та дослідженням і в ті самі строки, як і в опитних групах, за винятком нанесення самої травми (контроль травми). 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 (опитна група), 2-а група (48 тварин) – з введенням 1 мл фізіологічного розчину, внутрішньочеревно (контроль введення препарату). Дозу карбацетаму визначали виходячи з даних [5,6] про активність препарату при травмі та даних, отриманих при розробці препарату [2].

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 активність, ОРА); 2) норковий рефлекс (НР) – визначення часу за який тварина переходить до темної камери; 3) восьмирукавий лабіринт (ВЛ) – вимірювання кількості заходів в рукави з гідваницями без повторів.

Обчислення показників описової статистики (середні величини і їх стандартні помилки, характер розподілу даних), порівняльний аналіз вибірок в групах і між групами з використанням критерію t (Стьюдента) для залежних і незалежних змінних, відповідно здійснювали в середовищі прикладних програм Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). У всіх випадках порівняльного аналізу критичний рівень значущості був прийнятий рівним 0,05.

Результати та їх обговорення

Перевірка характеру розподілу всіх варіаційних рядів підтвердила відповідність критеріям нормальності (використовували тест Колмогорова-Смірнова).

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 вдалих заходів до рукавів виявлено не було ($p > 0,05$). Тобто, сам процес вимірювання не впливав на когнітивні функції тварин цієї 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 вдалих заходів до рукавів – $6,9 \pm 0,73$ од.

Дослідження когнітивних функцій у травмованих тварин проводили через 7 та 30 діб після ЧМТ. За тиждень вже закінчується гострий період травматичного ушкодження, починається відновлення функцій ушкоджених нейронів головного мозку завдяки пластичності нервової системи та перебудови зв'язків між нейронами [1,8].

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, норкового рефлексу та тесту з восьмирукавим лабіринтом ($M \pm t$)

Показник	Група	7 доба		30 доба	
		1-а	2-а	1-а	2-а
Кількість пересічених квадратів, од.	контрольна	13,98±2,01			
	1-а	7,35±0,66 ¹		10,40±0,92 ^{2,3}	
	2-а	5,41±1,86 ¹		6,78±1,42 ¹	
Кількість оглянутих отворів, од.	контрольна	10,87±1,49			
	1-а	6,27±0,56 ^{1,3}		8,78±0,84 ^{2,3}	
	2-а	3,56±0,71 ¹		5,24±0,83 ¹	
Норковий рефлекс, сек.	контрольна	53,8±8,4			
	1-а	114,2±10,6 ¹		61,6±3,5 ^{2,3}	
	2-а	136,5±12,8 ¹		91,3±12,7 ^{1,2}	
Кількість вдалих заходів до рукавів, од.	контрольна	6,91±0,73			
	1-а	4,80±0,51 ¹		7,29±0,68 ^{2,3}	
	2-а	3,49±0,53 ¹		4,32±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-ї груп.

Через 7 діб було відмічено суттєве пригнічення когнітивних функцій у тварин обох експериментальних груп. Спостерігалось вірогідне зменшення ОРА в порівнянні з показниками контрольної групи. Найнижчі показники відмічено у тварин на тлі введення фізіологічного розчину (2-а група) – кількість пересічених квадратів 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 (1-а група; відповідно, 52,6 % та 57,7 %; $p < 0,05$ для обох випадків).

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

При дослідженні НР через 7 діб було визначено подовження часу переходу до темної камери більш ніж в два рази: для 1-ї групи термін збільшився у 2,1 рази, а для 2-ї групи – у 2,5 рази до показників контрольної групи ($p < 0,05$ для всіх порівнянь). 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, застосування карбацетаму 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 обох експериментальних груп. Так, для 1-ї групи показник знизився до 69,5 %, а для 2-ї групи – до 50,5 % від контрольних показників ($p < 0,05$ для всіх порівнянь). Отже, як і для НР, при оцінці через 7 діб результатів тесту з ВЛ, впливу карбацетаму не виявлено.

Таким чином, через 7 діб після травми було відмічено суттєве пригнічення когнітивних функцій, що проявлялось зниженням всіх досліджу-

ваних показників. На тлі введення карбацетаму були відмічені вірогідно вищі показники ОРА (за кількістю оглянутих отворів) в порівнянні з тваринами, які отримували фізіологічний розчин.

Через 30 діб після травми визначення ОРА показало зміни в поведінці тварин, що проявлялось збільшенням показників в порівнянні з попереднім строком спостереження. Так, кількість пересічених квадратів у тварин 1-ї 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 групи показник збільшився у 1,3 рази, що теж не було статистично значущим ($p > 0,05$). При цьому були відмічені значущі відмінності між 1-ю та 2-ю групами: показники були вище у 1,4 рази ($p < 0,05$).

Кількість оглянутих отворів через 30 діб після ЧМТ також суттєво зростала у тварин 1-ї групи – у 1,4 рази в порівнянні з 7-ю добою ($p < 0,05$). Кількість оглянутих отворів тваринами 2-ї групи зростала не значуще та на 30 добу була суттєво нижче, ніж у 1-ї групі (у 1,3 рази; $p < 0,05$).

Отже результати дослідження введення карбацетаму свідчило на користь більшої швидкості відновлення ОРА за 30 діб.

Дослідження НР через 30 діб показало зменшення латентного часу переходу тварин до темної камери. У тварин 1-ї групи показник знизився у 1,9 рази та майже повертався до контрольного значення. У тварин 2-ї групи також було відмічено позитивну динаміку, але вона суттєво відставала від динаміки 1-ї групи.

Кількість вдалих заходів до рукавів через 30 діб після травми збільшувалась у всіх травмованих тварин. У тварин 1-ї групи показник відновлювався до контрольних значень. Тварини 2-ї групи 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 ви-

ражене пригнічення когнітивних функцій. Через 7 діб після травми у тварин обох 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 відновлення ОРА, про що свідчили вірогідні відмінності показнику оглянутих отворів. Це вказувало на швидше відновлення асоціативних зв'язків нейронів та, відповідно – активацію нейропластичних процесів на тлі введення карбацетаму.

На 30-у добу у тварин з фармакологічною корекцією спостерігалось покращення когнітивної діяльності: результати тестів вірогідно поліпшилися в порівнянні з 7-ю добою. На тлі введення карбацетаму мало місце відновлення показнику НР та тесту ВЛ; значення показників ОРА хоча і були нижчими від контролю, але такі різниці не мали статистичної значущості. Тобто досліджений препарат показав досить високу ефективність 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 більш ефективно відновлює ОРА (за показником кількості оглянутих отворів) у порівнянні з фізіологічним розчином.

3. На 30 добу спостереження карбацетам фактично відновлював показники ОРА, НР та тесту з ВЛ, що свідчило на користь високої ефективності препарату у плані відновлення навчально-дослідних реакцій та процесів пам'яті.

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. Дуленко В.И. β-карболины. Химия и нейробиология / В.И. Дуленко, И.В. Комиссаров, А.Т. Долженко, Ю.А. Николкин. Отв. ред. С.А. Андронати; АН Украины. Ин-т физ.-орг. химии и углеродной химии – Киев: Наук. Думка, 1992. – 216 с.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Козак Д.В. Динаміка синдрому ендогенної інтоксикації в умовах політравми та його корекція карбацетамом / Д.В. Козак // Здоров'я клінічної і експериментальної медицини. – 2015. – № 2-3. – С. 58-60.
7. 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.
8. Хобзей Н.К. Эпидемиология инвалидности вследствие черепно-мозговых травм в Украине / Н.К. Хобзей, Е.Г. Педаченко, В.А. Голик [та ін.] // Україна. Здоров'я нації. – 2011. – № 3 (19). – С. 30-34.
9. Школьник В.М. Когнітивні розлади у віддаленому періоді черепно-мозгової травми як причина обмеження життєдіяльності потерпілих / В.М. Школьник, Г.Д. Фесенко, В.А. Голик [та ін.] // Український нейрохірургічний журнал. – 2015. – № 2. – С. 5-10.
10. 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.
11. Draper K. Cognitive functioning ten years following traumatic brain injury and rehabilitation / K. Draper, J. Ponsford // Neuropsychology. – 2008. – Vol. 22 (5). – P. 618-625.
12. 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.
13. Tsoulosides T. Cognitive rehabilitation following traumatic brain injury: assessment to treatment / T. Tsoulosides, W.A. Gordon // Mt. Sinai J. Med. – 2009. – Vol. 76 (2). – P. 173-181.
14. Ziablitsev S.V. Analysis of the neurologic deficit under the traumatic brain injury and methods of its correction / S.V. Ziablitsev, O.O. Starodubskaya, S.L. Bogza // Journal of Education, Health and Sport (formerly of Health Sciences). – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 525-533.

Реферат

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Зяблицев С. В., Стародубская О. О., Богза С. Л.

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. Цель работы – определение эффективности использования карбацетаму для восстановления когнитивных функций при экспериментальной ЧМТ. Материалы и методы. Исследование проведено на 112 белых беспородных крысах-самцах; моделирование ЧМТ проводили по методике В.Н. Ельского, С.В. Зяблицева (2005). В контрольную группу включили 16 ложнотравмированных животных, опытные группы с ЧМТ составили по 48 животных: 1-я группа – с введением карбацетаму (5 мг/кг массы), 2-я группа – с введением 1 мл физраствора, внутрибрюшинно в течение 10 суток после травмы. Когнитивные расстройства исследованы по методиками: открытого поля, норкового рефлексса, восьмирукавного лабиринта через 7 и 30 суток после травмы. Результаты. В результате ЧМТ происходит существенное угнетение когнитивных функций, о чем свидетельствовали показатели тестов обеих опытных групп как через 7, так и через 30 суток после травмы. Возобновление показателей происходило только под действием карбацетаму, который эффективно улучшал показатели 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 восьмирукавым лабиринтом. Выводы. Результаты определения эффективности карбацетама при экспериментальной ЧМТ показали восстановление в течение 30 суток показателей ориентировочно-двигательной активности, учебно-исследовательской деятельности и памяти.

Summary

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF COGNITIVE DISTURBANCES IN BRAIN INJURY

Ziablitsiev S. V., Starodubska O. O., Bogza S. L.

Key words: traumatic brain injury, cognitive disturbances, Carbacetam

Numerous researches demonstrate the cognitive disturbances can develop not only in the acute period of traumatic brain injury (TBI), but in several years following the trauma. Damage of the highest functions of the brain is observed in a third of patients with mild TBI, while victims with moderate and severe injuries develop more expressed disturbances. Carbacetam is a new GABA-benzodiazepine modulator of a receptor complex, a β -Carboline derivative. The goal of this study was to investigate the efficiency of Carbacetam in restoring cognitive functions in modeled TBI. Methods. The research was conducted on 112 white outbred male rats; TBI was modeled by V. N. Elsky and S. V. Ziablitsiev technique (2005). The control group included 16 pseudo traumatized rats, the test groups included 48 animals with TBI in each: the 1st group received Carbacetam (5 mg/kg), the 2nd group received 1 ml of saline solution intraperitoneally within 10 days after the trauma. Cognitive disorders were investigated by open field test, mink reflex test, eight-hose labyrinth test in 7 and 30 days after the trauma. TBI results in essential oppression of cognitive functions that was evident by findings of the tests in both groups in 7 and 30 days after the trauma. Renewal of indicators started developing only under the influence of Carbacetam, which effectively renewed parameters of approximate motor performance to reference level in 30 days after trauma. We observed the restoration of educational and research activity, emotionality, anxiety and memory by findings the mink reflex and eight-hose labyrinth tests. Carbacetam was assessed as effective means to restore cognitive functioning after modeled TBI within 30 days, especially in indicators of approximate motor performance, educational and research activity and memory.

УДК 616.831.-005.1/7+576.7

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

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ГЛИАЛЬНОЙ ФОРМУЛЫ (ГФ) И ГЛИАЛЬНЫХ ИНДЕКСОВ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ (ГИК) КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ СПОСОБ ИЗУЧЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ГЛИАЛЬНОЙ КЛЕТОЧНОЙ СИСТЕМЫ ОБРАЗОВАНИЙ МОЗГА

ГВУЗ «Переяслав-Хмельницкий государственный педагогический университет имени Г.С. Сковороды», Переяслав-Хмельницкий

Институт защиты растений НААНУ, Киев

Институт продовольственных ресурсов НААНУ, Киев

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

Глиальная система образований мозга в значительной мере подвержена влиянию разнообразных факторов внешней и внутренней среды. Методики анализа глиальной формулы (ГФ) и глиальных индексов количественных (ГИК) позволяет охарактеризовать цитологические параметры различных клеточных образований мозга, в норме, объективно оценивать влияние патологических факторов, а также оценить эффективность терапии патологии ЦНС различными лекарственными препаратами и средствами.

Ключевые слова: глиальная формула, образования головного мозга, патология центральной нервной системы.

Введение

Различные клеточные образования головного мозга обладают неоднородной структурно-функциональной организацией. Данные различия касаются в том числе их глиальной клеточной системы. Такие образования мозга, как сомоторный цереброкортекс (и разные его локусы), образования гипоталамуса, мозжечка и т.д. характеризуются не только отличительными особенностями в виде различного абсолютного числа глиоцитов (астроцитов, олигодендроцитов, микроглиоцитов), но и разными межклеточ-

ными соотношениями [11].

Глиальная система образований мозга в значительной мере подвержена влиянию разнообразных факторов внешней и внутренней среды, включая генетические, патологические и т.д. В результате развития патологических изменений, вызванных действием патогенов (различных неврологических, нейродегенеративных или инфекционных заболеваний), глиальный гомеостаз образований мозга нарушается вследствие повреждения или гибели не только нейронов, но и части глиоцитов. Эти изменения сопровожда-

ются изменением их абсолютного числа и процентной доли в общем составе, а также характера взаимоотношений. Кроме того, использование терапевтических средств, призванных минимизировать последствия воздействия комплекса патологических факторов, способствует восстановлению глиальной системы (глиома) к состоянию, близкому к норме, о чем могут свидетельствовать изменения ее качественных и количественных показателей [5,6,8,11,13].

Таким образом, анализ структуры и функционального состояния глиоцитов позволяет охарактеризовать цитологические параметры различных клеточных образований мозга, в норме, объективно оценивать не только влияние патологических факторов на образования мозга (в частности на их глиально-клеточный гомеостаз), но и оценить эффективность терапии патологии ЦНС различными лекарственными препаратами и средствами.

Целью данной работы являлся обзор результатов исследований, полученных с помощью разработанных авторами методик анализа глиальной формулы (ГФ) и глиальных индексов количественных (ГИК 1-3) при изучении клеточных структур мозга крыс в состоянии нормы, а также после воспроизведения модели цереброваскулярной патологии и проведения соответствующей фармакотерапии.

Материалы и методы

Для проведения гистологических исследований отбирались участки сенсомоторного цереброкортекса после фиксации ткани головного мозга белых крыс в результате перфузии 10% раствором нейтрального формалина (рН 7,4), приготовленном на фосфатном буфере. Головной мозг обезжировали в батарее возрастающих спиртов и заливали в парафин. На санном микротоме МС-2 (Россия), получали фронтальные срезы толщиной 6-7 мкм, которые окрашивали растворами метилового синего, тионина или гематоксилином-эозином. Все экспериментальные исследования на животных проводились согласно нормативам Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (1996) [10]. В окрашенных срезах в светооптическом микроскопе Micromed XS-5520 (Китай) (общее увеличение 160х (объектив - 10х, окуляр - 16х)), на стандартной площади среза 689000 мкм² исследовали 10 полей зрения каждого из изучаемых образований мозга. Целью исследования был анализ общего состава и количества разных типов глиоцитов – астроцитов, олигодендроглиоцитов и микроглиоцитов в паравентрикулярном, вентромедиальном, дорсомедиальном ядрах и латеральной зоне гипоталамуса, и сенсомоторном цереброкортексе крыс. Типы глиальных клеток определяли и подсчитывали с использованием основных дифференциальных критериев: структуры клеток, формы ядер и клеточных тел, интенсивности их окраски и характера ядерно-

цитоплазматических отношений.

Фотографирование клеточных образований мозга проводили с помощью цифровой камеры TourCam SCMOS03000KPA 3.0. (Китай), обработка микрофотографий осуществлялась в графическом редакторе Adobe Photoshop CS6.

Во всех проведенных исследованиях по изучению качественных и количественных параметров изменения глии в мозге контрольных и опытных крыс применялись авторские методики, включавшие анализ глиальной формулы (ГФ) и глиальных индексов количественных (ГИК 1-3). Системно-клеточный показатель оценки глиальной формулы (ГФ) характеризует количественное (или процентное) содержание отдельных типов клеток (астроцитов, олигодендроцитов, микроглиоцитов) по отношению к общему количеству глиоцитов в стандартной площади гистосреза. Глиальный индекс количественный (ГИК) существенно отличается от ГФ. Он объективно характеризует соотношение одного типа глиоцитов к другому. В частности, ГИК1 представляет соотношение суммы астроцитов к микроглиоцитам, ГИК 2 – суммы олигодендроцитов к микроглиоцитам и ГИК 3 – суммы астроцитов к общему количеству олигодендроглиоцитов [3].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами описательной и вариационной статистики, используя программу SPSS StatisticsDataEditor. Для описания общих количественных закономерностей в исследуемых группах использовали отдельные статистические показатели (меру центральной тенденции с вычислением среднего арифметического и меру изменчивости для вычисления стандартного отклонения). Достоверность различий между данными контрольной и опытной групп оценивали по U-критерию Манна-Уитни (при $p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

1. Применение методик анализа глиома для характеристики системной глиальной организации различных клеточных образований мозга в зависимости от их периода их формирования в филогенезе.

Результаты применения методик анализа ГФ и ГИК 1-3 подтверждают выдвинутую нами гипотезу о взаимосвязи между эволюционным процессом формирования различных отделов, образований головного мозга и их клеточным (глиальным) содержанием (контентом) (табл.1) [6]. Благодаря качественному и количественному анализу состава глии было установлено, что более древний тип глиоцитов (микроглиоциты) составляют значительно большую часть в структуре филогенетически более древних образований мозга (например, нейросклеточного паравентрикулярного ядра гипоталамуса). В отличие от этого, глиальные клетки, возникшие на более поздних этапах эволюции (например, олигодендроциты) составляют значительно большую часть и доминируют в филогенетически

более поздних отделах и образованиях головного мозга млекопитающих (в частности, сенсомоторного цереброкортекса). Следует отметить, что указанные отличия обнаружены не только в левом, но и, особенно, в правом полушарии го-

ловного мозга крыс, что, гипотетически, может быть объяснено более выраженной ролью испилатеральных правополушарных кортикофугальных влияний на клеточные образования гипоталамуса [1].

Таблица 1
Сравнительный анализ результатов глиальной формулы клеточных образованиях головного мозга белых крыс (площадь поля зрения 0,689 мм², (10 полей зрения, $\bar{x} \pm s_x$)

Исследуемые образования головного мозга	Глиальные клетки		
	Микроглиоциты	Астроциты	Олигодендроциты
Левое полушарие			
Паравентрикулярное ядро	76,66±17,55 31,38%	77,0±10,58 31,52%	90,6±9,71 37,1%
Вентромедиальное ядро	64,66±7,37 28,57%	63,0±14,73 27,83%	98,66±10,06 43,60%
Латеральная зона гипоталамуса	48,0±3,46 24,74%	66,66±7,63 34,36%	79,33±8,14 40,90%
Сенсомоторный цереброкортекс	270,7±42,9 17,65%	365,0±39,03 23,79%	898,4±103,4 58,56%
Правое полушарие			
Паравентрикулярное ядро	60,0±8,71 25,10%	61,66±7,63 25,80%	117,33±15,53 49,10%
Вентромедиальное ядро	60,0±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 отчетливо различия в системной организации глии были получены и продемонстрированы при сравнительной оценке количественных глиальных индексов (ГИК 1-3) (табл.2). При анализе полученных результатов оказалось, что наиболее информативным оказался показатель ГИК 2. В сенсомоторном цереброкортексе левого полушария данный индекс 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 каждом исследованном клеточном образовании 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%. Эти данные подтверждают высказанную ранее гипотезу об эволюционном детерминировании глиального представительства в филогенетически неоднородных образованиях ЦНС и, в частности, в клеточных структурных образованиях гипоталамуса и цереброкортекса.

Данные индекса ГИК3 свидетельствует о степени концентрации астроцитов в исследованных образованиях головного мозга крыс. В частности, значения ГИК3 были наименьшими в обоих полушариях. По сравнению 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 эволюционно более молодых образованиях гипоталамуса и сенсомоторного цереброкортекса 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). Значения ГИК 1 не позволило выявить искомую зависимость от филогенеза клеточного образования или от локализации в соответствующем большом полушарии мозга.

Таким образом, применение данных методик анализа глиома позволяет объективно оценить состав и структурную гетерогенность глии в различных клеточных образованиях головного мозга в норме, а его целью является усовершенствование анализа параметров и гистологических характеристик эволюционно неоднородных клеточных систем и образований мозга интактных белых крыс.

2. Применение методик анализа для изучения состояния глиальной системы некоторых клеточных образований гипоталамуса белых крыс при моделировании острого геморрагического инсульта (ГИ)

При воспроизведении острого ГИ в ядрах гипоталамуса опытных животных наблюдалось уменьшение числа астроцитов и олигодендроцитов на фоне существенного увеличения числа микроглиоцитов (табл.3). Наиболее отчетливо эти изменения проявлялись в дорсомедиальном ядре и латеральной клеточной зоне гипоталамуса. Нарастание указанных изменений в глиальной системе наблюдалось в ряду клеточных образований от паравентрикулярного ядра пе-

реднего гипоталамуса к латеральной зоне среднего гипоталамуса (табл.3). Об этом свидетельствует также постепенное уменьшение показателей значений ГИК 1, 2 (что связано с утратой

ядрами гипоталамуса при ГИ доли астроцитов и олигодендроцитов), на фоне постепенного изменения значений ГИК 3, связанного с увеличением доли микроглиоцитов (табл.4).

Таблица 2
Анализ количественных отношений глиоцитов (индексы ГИК 1-3) клеточных образований головного мозга белых крыс (площадь поля зрения 0,689 мм², (10 полей зрения, х±sx))

Исследуемые образования 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 цереброкортес	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 цереброкортес	1,471	3,781	0,389

Условные обозначения: А – сумма астроцитов, О – сумма олигодендроцитов, М – сумма микроглиоцитов.

Рассмотрим эти вопросы более подробно. В нейросекреторном крупноклеточном паравентрикулярном ядре гипоталамуса, после моделирования острого ГИ наблюдалось системное изменение количества астроцитов, олигодендроцитов и микроглиоцитов (табл.3). При этом

число астроцитов уменьшалось на 22,2% в сравнении с показателем контрольной группы, олигодендроцитов – на 1,4%, т.е. оставалось практически прежним в то время, как число микроглиоцитов одновременно увеличивалось на 18,5% (табл.3).

Таблица 3
Изменение количественного состава глиоцитов образований переднего и среднего гипоталамуса при моделировании острого ГИ (по данным показателя ГФ)

Клеточное образование гипоталамуса	Статус исследуемой зоны	Астроциты	Олигодендроциты	Микроглиоциты
Паравентрикулярное ядро	Контроль	61,66±7,63 25,80%	117,33±15,53 49,10%	60,0±8,71 25,10%
	После моделирования ГИ	48,0±7,21 20,22%	115,66±12,89 48,75%	73,66±8,14 31,03%
Вентромедиальное ядро	Контроль	66,33±6,02 26,65%	122,66±13,20 49,26%	60,0±5 24,09%
	После моделирования ГИ	53,0±7,93 28,35%	72,33±8,73 38,68%	61,66±11,59 32,97%
Дорсомедиальное ядро	Контроль	81,0±6,55 29,38%	151,0±9,0 54,77%	43,66±5,68 15,85%
	После моделирования ГИ	84,66±10,78 29,85%	117,66±13,27 41,48%	81,33±11,01 28,67%
Латеральная зона гипоталамуса	Контроль	53,66±9,07 25,15%	115,33±9,45 54,06%	44,33±5,13 20,79%
	После моделирования ГИ	66,0±12,0 33,12%	64,66±15,01 32,44%	68,66±11,01 34,44%

Условные обозначения: ГИ – геморрагический инсульт; ГФ – глиальная формула.

В вентромедиальном ядре среднего гипоталамуса (N. w.-m.) (табл.3) у крыс с острым ГИ наблюдалась следующая картина изменений. Установлено, что число астроцитов уменьшилось на 20,1%, олигодендроцитов – на 41,03%, а число микроглиоцитов оставалось практически без изменений, частично увеличиваясь (только на 2,7%) по сравнению с контрольными показателями. Однако, по структуре глиальной формулы изменения существенно отличались от таковых у паравентрикулярного ядра переднего гипоталамуса. Доля астроцитов, например, увеличилась на 1,7% (несмотря на уменьшение в абсолютном выражении), олигодендроцитов уменьшилась на 10,6%, в то время как доля микроглиоцитов увеличилась на 8,9%). Такая динамика изменений в большей мере присуща и

характерна для эволюционно более молодых клеточных образований головного мозга млекопитающих (табл. 3,4). В отличие от N. w.-m., в дорсомедиальном ядре среднего гипоталамуса было обнаружено значительное увеличение числа микроглиоцитов (на 46,3%), в то время как число астроцитов, и олигодендроцитов уменьшилось соответственно на 4,3% и на 22,0% в сравнении с показателями, установленными у контрольных животных. При этом доля астроцитов в ГФ практически не изменялась, олигодендроцитов – уменьшилась на 13,3%, а микроглиоцитов – увеличивалась на 12,8% (табл.3).

У последнего из группы изученных образований – латеральной зоны среднего гипоталамуса после моделирования острого ГИ было обнаружено увеличение числа астроцитов и микро-

глиоцитов (на 18,7% и на 35,4% соответственно) на фоне одновременного значительного уменьшения числа олигодендроцитов (на 43,9%) по сравнению с соответствующими показателями у контрольных животных. Доля астроцитов и микроглиоцитов в глиальной формуле выросла на 8,0% и 13,65% соответственно, а олигодендроцитов – резко уменьшилась на 21,6% (табл.3). Эти данные свидетельствуют об идентичном реагировании глиального состава (глиома) образований мозга (и, в частности, гипоталамуса) на действия патогенетических факторов и, в частности, при развитии (моделировании) острой недостаточности мозгового кровообращения. В то же время, эти процессы в значительной степени зависят от эволюционного процесса фор-

мирования мозговых образований.

Анализ качественных изменений соотношений глиоцитов в паравентрикулярном ядре гипоталамуса показал, что после моделирования ГИ показатель ГИК 1 уменьшился на 36,7% в сравнении с соответствующим показателем контрольной группы. В то же время другие показатели ГИК 2 и ГИК 3 также снижались на 19,9% и 21,1% соответственно. Эти данные отображают объективно характер изменений глиальной системы паравентрикулярного ядра, и свидетельствуют об увеличении числа микроглиоцитов, их доли в общей системе глиоцитов в филогенетически древнем крупноклеточном нейросекреторном ядре переднего гипоталамуса в условиях острого ГИ (табл.4).

Таблица 4
Изменение глиальных индексов клеточных образований гипоталамуса животных при моделировании острого ГИ (по данным изучения ГИК 1-3)

Клеточное образование гипоталамуса	Статус исследуемой зоны	ГИК1 (А/М)	ГИК2 (О/М)	ГИК3 (А/О)
Паравентрикулярное ядро	Контроль	1,028	1,960	0,526
	После моделирования ГИ	0,651	1,570	0,415
Вентромедиальное ядро	Контроль	1,106	2,044	0,541
	После моделирования ГИ	0,860	1,173	0,733
Дорсомедиальное ядро	Контроль	1,855	3,459	0,536
	После моделирования ГИ	1,041	1,447	0,719
Латеральная зона гипоталамуса	Контроль	1,210	2,602	0,465
	После моделирования ГИ	0,961	0,942	1,021

Условные обозначения: ГИК – глиальный индекс количественный.

А – сумма астроцитов, О – сумма олигодендроцитов, М – сумма микроглиоцитов.

Изучение изменений глиальных индексов, характеризующих вентромедиальное ядро гипоталамуса (табл.4), свидетельствует о том, что после моделирования ГИ отмечалось уменьшение показателей ГИК 1 и ГИК 2 на 22,2% и 42,6% соответственно в сравнении с показателями, соответствующими данным контрольных животных. При этом показатель ГИК 3 увеличивался на 26,2% и свидетельствовал об увеличении числа астроцитов (чего не наблюдалось в паравентрикулярном ядре), а также о резком снижении количества олигодендроцитов.

Показатели ГИК дорсомедиального ядра отличались от таковых, описанных у других клеточных образований гипоталамической области. Показатель ГИК 1 изучаемого ядра при ГИ уменьшался на 43,9%, ГИК 2 еще более существенно (на 58,2%), а ГИК 3, наоборот, увеличивался на 25,5% в сравнении с показателями изучаемого ядра контрольной группы животных. Выявленность обнаруженных изменений превосходила таковые ГИК 1-3 паравентрикулярного и вентромедиального ядер гипоталамуса. Таким образом, обнаруженные изменения в дорсомедиальном ядре характеризуют в первую очередь не только значительное увеличение абсолютного числа микроглиоцитов и их доли в структуре глиома данного клеточного образования гипоталамуса, но и резкое уменьшение числа и доли олигодендроцитов (табл.4).

И наконец, было установлено, что основные изменения показателей глиальной индексов количественных, характеризовавших латеральную зону гипоталамуса, проявлялись уменьшением ГИК 1 на 20,6%, и ГИК 2 – на 63,8% на фоне одновременного значительного увеличения ГИК 3 – на 54,5%. Эти данные свидетельствуют о резком увеличении абсолютного числа и доли микроглиоцитов в кластере глиальной системы данного гетерогенного клеточного образования, а также об уменьшении роли и вклада олигодендроцитов в ее функционирование при ГИ (табл.4).

3. Изучение влияния патогенов острого геморрагического инсульта (ГИ) на состояние глиальной системы образований мозга белых крыс и эффективности лечебных препаратов, используемых с целью его специфической фармакотерапии

Результаты анализа данных ГФ и ГИК 1-3 у данной группы животных позволили установить следующие закономерности [5]. После моделирования у белых крыс острого геморрагического инсульта число астроцитов и олигодендроцитов в сенсомоторном цереброкортексе по данным ГФ уменьшалось на 52,0% и 55,01% соответственно, при этом число микроглиоцитов увеличивалось соответственно на 13,7% (табл.5). Дополнительно была обнаружена разница эффективности и особенностей фармакоглиопротек-

торного действия исследованных препаратов «Ампассе», «M₂» и «Церебрал» (табл.5). В частности, препарат «Ампассе» влиял сбалансировано и эффективно, восстанавливая число всех изучаемых типов глиоцитов, нормализуя при этом показатели ГИК 1 и ГИК 2. Фармакопрепарат обладал и более выраженным астро- и олигопротекторным действием, чем «M₂» и специфическое противоинсультное средство «Церебрал» (табл.5).

В отличие от такого действия, средство «M₂» обладало выраженным глио-, и в частности, астропротекторным влиянием, нормализуя пока-

затель ГИК 1. Однако, и по данному показателю «M₂» существенно уступало «Ампассе» в равной мере, как и по степени олигоглиопротекторной активности (табл.6).

Фармакотерапия экспериментального воспроизведенного острого ГИ у белых крыс благодаря использованию трофинотропного средства «Церебрал» сопровождалось значительным увеличением числа микроглиоцитов и частичным увеличением числа олигодендроцитов. Соответствующим образом происходило изменение показателей ГИК 1-3, о чем более подробно будет изложено ниже (табл.5,6)

Таблица 5

Изменения показателей глиальной формулы сенсомоторного цереброкортекса при моделировании острого геморрагического инсульта и использовании средств для его фармакотерапии (площадь поля зрения 0,689 мм², (10 полей зрения, х±sx)

Группы животных	Глиоциты		
	Астроциты	Олигодендроциты	Микроглиоциты
Контроль	298,67±29,11 17,88%	876,00±31,64 52,42%	496,50±22,66 29,70%
ГИ	143,50±62,73 [*] 12,90%	393,50±112,52 [*] 35,38%	575,30±108,27 [*] 51,72%
ГИ+Ампассе (0,1 мг/кг)	353,14±19,19 ^{***} 22,86%	660,10±35,64 ^{***} 42,73%	531,41±31,44 ^{***} 34,40%
ГИ+M ₂ (0,1 мг/кг)	255,80±36,21 ^{***} 30,35%	212,70±18,03 ^{***} 25,25%	374,10±34,40 ^{***} 44,40%
ГИ+Церебрал (0,15 мг/кг)	143,0±54,43 [*] 9,25%	485,40±191,40 [*] 31,38%	918,60±192,53 ^{***} 59,37%

*Словесные обозначения: ГИ – геморрагический инсульт; M₂ – Митохондрин. * – статистически достоверно (при p≤0,05) к контрольным значениям, ** – статистически достоверно (при p≤0,05) к группе ГИ.*

Предложенная и использованная методика оценки ГФ позволила выявить и детализировать не только количественные, но и качественные особенности влияния изученных лекарственных препаратов на клеточные образования цереброкортекса при воспроизведении ГИ. Она является достаточно чувствительной, может быть использована при оценке влияния и других или инновационных лекарственных средств, препаратов, являясь количественным и качественным системным показателем, необходимым для проведения современных нейронаучных исследований.

Детальный анализ взаимоотношений различных типов глиоцитов цереброкортекса был осуществлен при оценке показателей ГИК 1-3 (табл.6). У опытных животных с ГИ использовали ряд ранее указанных фармакологических препаратов. Было установлено, что ГИК 1 уменьшался практически в 3 раза после воспроизведения ГИ в сравнении с данным показателем у животных контрольной группы. После использования лечебных средств «Ампассе» и «M₂» данный показатель нормализовался. Однако после использования средства «Церебрал» ГИК 1 в 4 раза уступал этому показателю у контрольных животных. Полученные данные свидетельствуют о том, что «Церебрал» не только не оказывает проастроцитарного протекторного действия, но и способствует существенному увеличению популяции микроглиоцитов в сенсомоторном цереброкортексе.

После воспроизведения у крыс ГИ ГИК 2 существенно уменьшался (практически в 3 раза). Наиболее близкие к данным контрольных животных значения ГИК 2 были обнаружены после терапии ГИ «Ампассе», в то время как терапия острой недостаточности мозгового кровообращения (ОНМК) «M₂» и «Церебралом» не предупреждали уменьшения данного количественного индекса даже по сравнению с результатами опытной группы с ГИ (табл.6).

И, наконец, показатель ГИК3, который частично увеличивался в цереброкортексе после моделирования ГИ, свидетельствовал об уменьшении в этих условиях общего числа олигодендроцитов. Использование средств «Ампассе» и «M₂» увеличивало показатели данного индекса практически в 2 и в 4 раза соответственно (по сравнению с контролем), в то время, как при использовании «Церебрала» было отмечено его резкое уменьшение. Таким образом, для «Ампассе» и, особенно, «M₂» характерно соответствующее проастроцитарное влияние, в то время, как для «Церебрала», такой тип фармакологического действия не характерен (табл.6).

Сравнительный анализ влияния антиинсультных средств на сенсомоторный цереброкортекс опытных крыс с моделью ГИ свидетельствует о высокой чувствительности методик ГИК 1-3, а также возможности объективного изучения и оценки селективности влияния фармакологических средств на отдельные пулы глиоци-

тов, формирующих с нейронами клеточные образования головного мозга млекопитающих. Полученные результаты свидетельствуют, по видимому, о важной роли самих глиоцитов в системной деятельности образований мозга в норме, условиях патологии различного генеза,

важном глиопротекторном фармакологическом механизме действия отдельных препаратов в реализации нейро- и психофармакологического действия лекарственных препаратов при лечении заболеваний мозга различной этиологии.

Таблица 6
Анализ показателей глиальных индексов количественных (ГИК 1-3) сенсомоторного цереброкортеса после моделирования геморрагического инсульта и использования изучаемых фармакотерапевтических средств

Группы животных	ГИК 1 (А/М)	ГИК 2 (О/М)	ГИК 3 (А/О)
Контроль	0,604	1,765	0,343
ГИ	0,261	0,682	0,400
ГИ+Ампассе (0,1 мг/кг)	0,665	1,242	0,535
ГИ+М ₂ (0,1 мг/кг)	0,693	0,573	1,212
ГИ+Церебрал(0,15 мг/кг)	0,155	0,528	0,312

Условные обозначения: ГИ – геморрагический инсульт;
М₂ – Митохондрин. А – сумма астроцитов,
О – сумма олигодендроцитов, М – сумма микроглиоцитов.

Полученные благодаря использованию методик ГФ и ГИК (1-3), результаты имеют не только важное теоретическое, но и существенное практическое значение. В частности, они могут быть использованы для изучения проблем патогенеза ГИ, а также других экспериментальных моделей травматических, цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний нервной системы, эффективной терапии и предупреждения развития постинсультных и других отдаленных последствий, а также оценки эффективности разрабатываемых инновационных нейрофармакотерапевтических средств.

Заключение

Использование количественных методик анализа ГФ и ГИК (1-3) в процессе изучения глиальной системы различных клеточных образований мозга в условиях нормы, патологии и после проведения фармакотерапии экспериментально воспроизведенной цереброваскулярной патологии показало, что данные методики являются чувствительными и пригодными для выполнения научно-исследовательских и практических задач. В частности, во время исследований обнаружено, что анализ результатов глиальной формулы и глиальных индексов количественных позволил объективно проанализировать структуру глии различных клеточных образований головного мозга в норме с целью усовершенствования и внедрения в научно-исследовательскую работу объективных параметров оценки соответствующих гистологических характеристик. Полученные результаты позволили не только качественно, но и количественно оценить особенности нарушений глиального гомеостаза различных клеточных образований мозга (цереброкортеса, различных ядер гипоталамуса) при моделировании ГИ, они могут быть использованы и при моделировании других патологий центральной нервной системы. В настоящее время такое исследование вы-

полняется при моделировании у грызунов одной из моделей депрессии [9].

При этом впервые удалось проанализировать и сравнить эффект различных лечебных средств на глиальную систему образований мозга в условиях терапии острой цереброваскулярной патологии мозга с целью выбора наиболее оптимального и эффективного препарата.

На основе полученных результатов проведенной работы был разработан детальный алгоритм изучения изменений глиального гомеостаза глиома образований мозга с помощью анализа ГФ и ГИК 1-3. Рассмотрим 3 основных его этапа, которые рекомендуются для использования при проведении соответствующих исследований:

1. Для изучения предлагаем использовать не менее 8-10 фиксированных и окрашенных стандартными красителями срезов мозга исследуемых (в эксперименте) какого-то конкретного среди изучаемых образований мозга. Для окраски возможно использовать гематоксилин-эозин, а также специфические красители, которые в настоящее время используются для окраски отдельных типов глиоцитов, например, окраска на GFAP (Glial fibrillary acidic protein) – астроциты, на антитело Ох-42 – на олигодендроциты, ММР (главный белок миелина) – на микроглиоциты. В отличие от неспецифических, специфические красители эти позволяют наиболее точно выявить и установить число отдельных типов глиальных клеток для расчета ГФ и ГИК (1-3).

2. Для реализации алгоритма изучения необходимо использовать два варианта увеличения при работе с окрашенными срезами: 1) увеличение 80-100х – общий вид, используется для выбора и фиксации конкретного участка изучения (Рис.1) и 2) увеличение 400х – основной вид, для непосредственной оценочной работы с выбранными клеточными объектами в конкретном четко очерченном поле зрения (Рис.2).

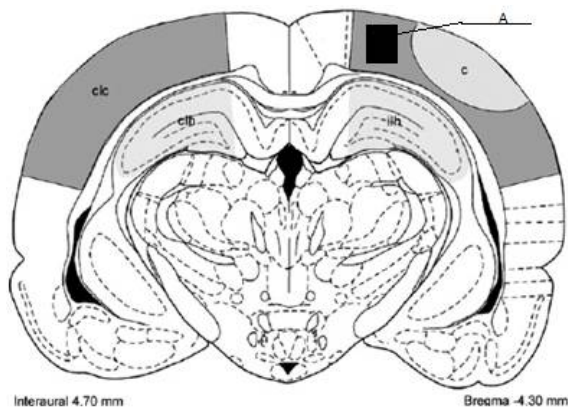


Рис.1. Пример общего среза мозга общего вида [12].
А- пример указания местонахождения исследуемого участка клеточного образования.

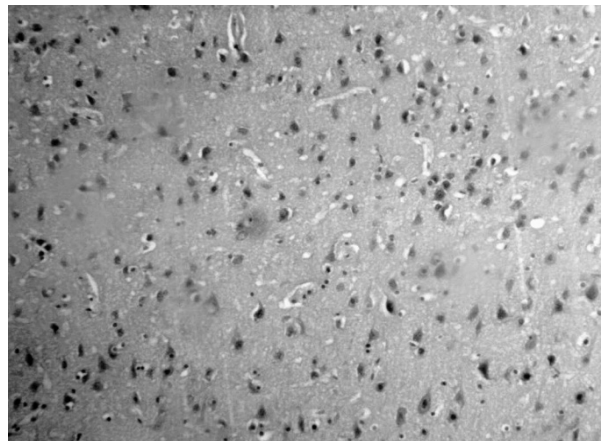


Рис.2. Пример исследуемого участка сенсомоторного цереброкортекса белой крысы. Моделирование ГИ, ипсилатеральное полушарие. Об. 40, ок. 10. Окраска гематоксилин-эозином.

Выбор и фиксация участка исследования важны для оценки возможных различий ГФ и ГИК 1-3 в разных участках гетерогенного клеточного образования или различных участках образований мозга.

3. После подсчета числа разных типов глиоцитов изучаемого образования мозга (n=8-10) необходимо рассчитать ГФ и ГИК 1-3, как описано выше и детально было изложено в опубликованных ранее работах [2,3,7].

Література

1. Карамян А.И. Эволюция конечного мозга позвоночных / А.И. Карамян. – Л.: Наука, Ленинградское отд. – 1976. – 251 с.
2. Макаренко А.Н. Изменения в глиальной системе сенсомоторного цереброкортекса белых крыс при экспериментальном воспроизведении цереброваскулярной патологии / А.Н. Макаренко, Ковтун А.Н., Кривонос В.В., Черная С.И. // Фундаментальные проблемы нейронаук. Функциональная асимметрия. Нейропластичность. Нейродегенерация. Материалы Всеросс. науч. Конференции с междунар. участием (Москва, РФ), 18-19 декабря 2014. – С.599-614.
3. Макаренко А.Н. Изучение нейро- и глиоглиальных преобразований в клеточных системах головного мозга в норме и при моделировании цереброваскулярной патологии / А.Н. Макаренко, В.Н. Бибикова, Н.Н.Терещенко, С.И. Савосько // Актуальные проблемы современной медицины: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2014. – Т. 14, №1(45). – С. 100-106.
4. Макаренко А. Н. Состояние нейроглиальной системы некоторых ядер гипоталамуса при экспериментальном остром геморрагическом инсульте / А. Н. Макаренко, А.Н. Ковтун, Ф.И. Петров // Материалы II Всеросс. науч. конф. с междунар. участием. «Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация». – (Москва, 15-16 декабря, 2016 года). - 2016. – С.586-593.

5. Макаренко А. Н. Сравнительный анализ влияния лечебных средств «Ампассе», «М₂» и «Церебрала» на системную глиальную клеточную реакцию сенсо-моторного цереброкортекса белых крыс при моделировании острого геморрагического инсульта (ГИ) / А. Н. Макаренко, А.Н. Ковтун, Ф.И. Петров, И.Г. Васильева // Актуальные проблемы современной медицины: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2017. - Т.17, №1(57). – С.243-247.
6. Макаренко А. Н. Сравнительная характеристика системной нейроглиальной организации образований головного мозга млекопитающих / А. Н. Макаренко, А.Н. Ковтун, Ф.И. Петров // Актуальные проблемы современной медицины: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2017. – №2(58). – С.32-36.
7. Макаренко О.М. Порівняльна оцінка кількісно-якісного стану гліальної системи в цереброкортексі головного мозку щурів / О. М. Макаренко, Ковтун А.М., Петров П.І. // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2016. - Т.16, №1 (53). – С. 219-226.
8. Banasr M. Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive-like behaviors. / M. Banasr, R.S. Duman // Biological psychiatry. – 2008. – V.64(10). – P.863-870.
9. Eldomiaty Magda A. Voluntary running improves depressive behaviours and the structure of the hippocampus in rats: A possible impact of myokines. / Magda A.Eldomiaty, Shaima M. Almasry, Maha K. Desouky, Sami A. Algaldi // Brain Research. – 2017. – V.1657. - P.29-42.
10. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. / Institute of Laboratory Animal Resources. Commission on Life Sciences. National Research Council. National Academy Press. Washington, D.C. – 1996. – 98 p.
11. Parpura V. Glial cells in (patho)physiology. / V. Parpura, M.T. Heneka, V. Montana [et al.] // J. Neurochemistry. – 2012. – V.121(1). – P. 24-27.
12. Paxinos G. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, 6th Edition. / G. Paxinos, C. Watson – Academic Press. – 2006. – 456 p.
13. Rajkowska G. Gliogenesis and glial pathology in depression. / G. Rajkowska, J.J. Miguel-Hidalgo // CNS Neurol Disord Drug Targets. – 2007. – V.6. – P. 219-233.

Реферат

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ДАНИХ ГЛІАЛЬНОЇ ФОРМУЛИ (ГФ) І ГЛІАЛЬНИХ ІНДЕКСІВ КІЛЬКІСНИХ (ГІК) ЯК ПОТЕНЦІЙНИЙ СПОСІБ ВИВЧЕННЯ СТАНУ ГЛІАЛЬНОЇ КЛІТИННОЇ СИСТЕМИ УТВОРЕНЬ МОЗКУ

Макаренко А., Ковтун А., Петров Ф., Джугля І.

Ключові слова: гліальна формула, утворення головного мозку, патологія центральної нервової системи.

Гліальна система утворень мозку в значній мірі схильна до впливу різноманітних факторів зовнішнього і внутрішнього середовища. Методики аналізу гліальної формули (ГФ) і гліальних індексів кількісних (ГІК) дозволяє охарактеризувати цитологічні параметри різних клітинних утворень мозку, в нормі, об'єктивно оцінювати вплив патологічних факторів, а також оцінити ефективність терапії патології ЦНС різними лікарськими препаратами і засобами.

Summary

COMPARATIVE ANALYSIS OF GLIAL FORMULA AND GLIAL QUANTITATIVE INDICES AS A WAY OF INVESTIGATING GLIAL CELL SYSTEM OF THE BRAIN

Makarenko A., Kovtun A., Petrov F., Dzuhlyia I.

Key words: glial cells, glial formula, glial quantitative indices, brain.

Glial system of the brain is largely influenced by various factors of external and internal environment. Techniques of analysis glial formula and glial quantitative indices allows us to characterize the cytological parameters of various cellular structures of the brain in normal conditions, to evaluate the influence of pathological factors objectively, and to assess the effectiveness of the therapy of various CNS pathologies.

УДК 616.131-004-06:577.128

Москаленко Р.А.

РОЛЬ ПАТОЛОГІЧНОЇ БІОМІНЕРАЛІЗАЦІЇ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОМУ УРАЖЕННІ АОРТИ

Сумський державний університет

Метою роботи було морфологічне дослідження мінералізованих тканин аорти, ураженої атеросклерозом. Всього було досліджено 60 зразків мінералізованих аорт (I група) та 10 зразків тканини стінки аорт без ознак біомінералізації (II група), які виступали у якості контролю. Під час дослідження використали гістологічні, гістохімічні методи та скануючу електронну мікроскопію з рентгенівською дифракцією. Середній вік померлих з атеросклеротичним ураженням аорти становив $68,43 \pm 1,32$ року, а без явищ мінералізації – $51,8 \pm 2,56$ років. Для дослідження було відібрано рівну кількість чоловіків і жінок (30 і 30 пацієнтів). При макроскопічному дослідженні виявлено, що при атеросклеротичному ураженні біомінеральні депозити локалізувалися у ділянці внутрішнього шару стінки аорти. Гістологічне дослідження показує, що в уражених компонентах тканини аорти виявляється потовщення фіброзного шару та еластичних волокон, вогнищеве відкладення ліпідів, холестеринові кісти, явища набряку. Присутність сполук кальцію у виявлених біомінералах підтверджувалася за допомогою гістохімічних забарвлень алізаріновим червоним та методом фон Косса. При SEM із рентгенівським мікроаналізом мінералізовані елементи тканин аорти виявлялися як яскраві об'єкти біло-сірого кольору у вигляді брил, грудок, дрібних порошкоподібних частинок, які були інкрустовані у гістологічну структуру стінки і тісно пов'язані зі сполучнотканинним компонентом органу. В окремих місцях спостерігалось розшаровування еластичних і сполучнотканинних волокон, в інших локаціях біомінеральна тканина плавно переходила в навколишню строму. Рентгенівські дифрактограми мінералізованих компонентів стінки аорти усіх локалізацій показували подібний хімічний склад, близький за співвідношенням кальцію та фосфору, переважна більшість яких відповідала гідроксиапатитам.

Ключові слова: аорта, гідроксиапатит, морфологічні зміни, атеросклероз, біомінералізація.

Робота виконана за підтримки науково-дослідної теми «Дослідження змін у кістках при переломах за умов використання наноматеріалів для метал-остеосинтезу з урахуванням функції м'язового апарату», № державної реєстрації 0116U006815.

Вступ

Біомеханічні властивості тканини аорти залежить від мікроархітектури екстрацелюлярного матриксу [1]. Кальцифікати порушують гістоархітектуру через відкладення твердих мінеральних депозитів у м'яких тканинах аорти [2]. Втрата біомеханічної злагоженості тканини (аорти) серцево-судинної системи призводить до гострих або хронічних несприятливих ускладнень, таких як порушення цілісності та деформації стінок судин і серця, клапанного апарату, інфарктів. Найбільше значення для здоров'я людини мають два типи кардіоваскулярної біомінералізації: мікро- і макрокальцифікація [3].

Погляди на те, що мікрокальцифікація або т.з «точкова кальцифікація» (spotty calcification), асоційована з підвищенням кардіоваскулярної смертності є загальноприйнятною [4]. Біомеханічним аспектам мікрокальцифікації присвячені кілька нещодавніх робіт, в яких розглядається

розподіл тиску в атеросклеротичній бляшці і механізм її розриву мінеральним депозитом [5,6]. Дифузні кальцифікати, які утворюють суцільні фрагменти більше ніж 5 мм, розташовані, як правило, у вигляді листів (sheet-like calcification), визначаються як прояв макрокальцифікації [7]. На відміну від точкової кальцифікації, макрокальцифікація стабілізує атеросклеротичну бляшку і слугує бар'єром на шляху запалення [3].

Мета роботи

Морфологічне дослідження мінералізованих тканин аорти, уражених атеросклерозом.

Матеріали та методи дослідження

Протокол комісії етики. Проведення дослідження було схвалено етичним комітетом Медичного інституту СумДУ (протокол №3/6, 7.06.16).

Дослідження проводилось на секційному матеріалі, отриманому під час аутопсій на базі Сумського обласного патологоанатомічного бю-

ро (СОПАБ). Для дослідження були відібрані аорти з ознаками атеросклеротичного ураження та біомінералізації. Всього було досліджено 60 зразків мінералізованих аорт (АМ, I група) та 10 зразків тканини аорт без ознак біомінералізації (АН, II група), які виступали у якості контролю. Для виявлення патологічної біомінералізації тканина серцевих клапанів досліджувалася за допомогою методів макроскопічного описання, гістології та гістохімії, скануючої електронної мікроскопії з мікроаналізом.

Визначення вмісту мінерального компонента

Для встановлення кількості мінерального вмісту у тканині аорти зразки піддавали термообробці у муфельній печі при температурі 200°C впродовж 1 години. Це дозволило видалити органічну частину органо-мінерального агрегату і вільну воду та зберегти структуру мінералу незміненою. При такій низькотемпературній термообробці попіл органічних тканин легко механічно відокремити від щільної тканини біомінералів.

Гістологічний та гістохімічний методи

Для гістологічного дослідження матеріал стінок аорт фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну протягом 24 годин. Проводку й виготовлення парафінових блоків здійснили за загальноприйнятною методикою. На ротаційному мікромомі Shandon Finnesse 325 (Thermo Scientific) виготовляли парафінові серійні зрізи завтовшки 4–5 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином, алізариним червоним та за методом фон Косса.

Скануюча електронна мікроскопія

Пробопідготовка. Гістологічні зрізи з парафінових блоків препаратів завтовшки 7-10 мкм розміщували на графітових предметних столиках. Препарати витримували 30 хв у термостаті при температурі 60°C. Після цього парафінові зрізи тричі покривали ксилолом по 5 хв, потім тричі покривали 96% етанолом по 5 хв, споліскували дистильованою водою. Виготовлені препарати досліджували на скануючому мікроскопі РЕММА 100У з енергодисперсивним рентгенівським спектроскопом (Selmi, Україна).

Статистичний аналіз

Обробка даних проводилася прикладними статистичними методами, за допомогою програми Microsoft Excel 2010 з додатком AtteStat 12.0.5. Результати досліджень були перевірені на нормальний розподіл (НР) за критерієм Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk). Для оцінювання статистичної значущості використали непараметричний критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney). У випадку, якщо вибірки даних мали правильний ро-

зподіл, їх порівняння проводилося за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента за умови підтвердження випадковості розбіжностей ($F_{крит} > F_{експ}$) згідно критерію Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення

Всього було досліджено матеріал з 70 секційних випадків, з них у 60 пацієнтів були з проявами патологічної біомінералізації у м'яких тканин стінки аорти та 10 контрольних зразків тканин аорти з ознаками атеросклерозу, але без відкладення біомінеральних депозитів. Середній вік померлих з проявами біомінералізації аорти становив $68,43 \pm 1,32$ року, з атеросклеротичним ураженням аорти без відкладення мінеральних сполук – $51,8 \pm 2,56$ років. Група I (АМ) містила по 30 зразків аорт, отриманих від пацієнтів чоловічої та жіночої статі. При вивченні особливостей біомінералізації аорти за гендерною ознакою різниці між віком померлих (чоловіки - $68,23 \pm 1,92$ року та жінки $68,63 \pm 1,85$ року), середньою вагою зразка (чоловіки $3,66 \pm 0,62$ та жінки $3,46 \pm 0,47$ відповідно), середнім вмістом мінерального компонента у зразку ($0,49 \pm 0,09$ та $0,51 \pm 0,12$ відповідно) не спостерігається ($p > 0,05$).

При макроскопічному дослідженні аорт I-ї групи уражені сегменти судин потовщені, мають нерівний ландшафт інтими за рахунок атеросклеротичних бляшок розмірами від 0,2 до 1,0 см. Інтима мала жовтуватий або сіруватий колір з жовтими відтінками. Нерідко траплялися атеросклеротичні бляшки з виразкуванням. Більшість препаратів мали великі ділянки затверділої тканини, які часто зливалися між собою, утворюючи гладку сірувато-жовтувату поверхню інтими з численними мікротріщинами (рис. 1 А). Така тканина легко відділяється від інших шарів аорти у вигляді пластини. Інші зразки при візуальному обстеженні не мали явних ознак біомінералізації, проте розрізалися з характерним хрустом.

Гістологічне дослідження тканини аорти показує присутність у її внутрішньому шарі атеросклеротичних бляшок з формуванням детриту, сполучної тканини, депозитів мінеральної речовини (рис. 1 В). Також відмічається присутність змішано клітинної запальної інфільтрації у ділянці формування кальцифікатів. Ступінь виразності атеросклеротичного процесу в аорті варіює, але в її уражених компонентах виявляється потовщення фіброзного шару та еластичних волокон, вогнищеве відкладення ліпідів, холестеринові кісти, явища набряку. Патологічна біомінералізація аорти добре виявлялася у мікропрепаратах, забарвлених гематоксилін-еозином (у вигляді фіолетових або темно-синіх відкладень).

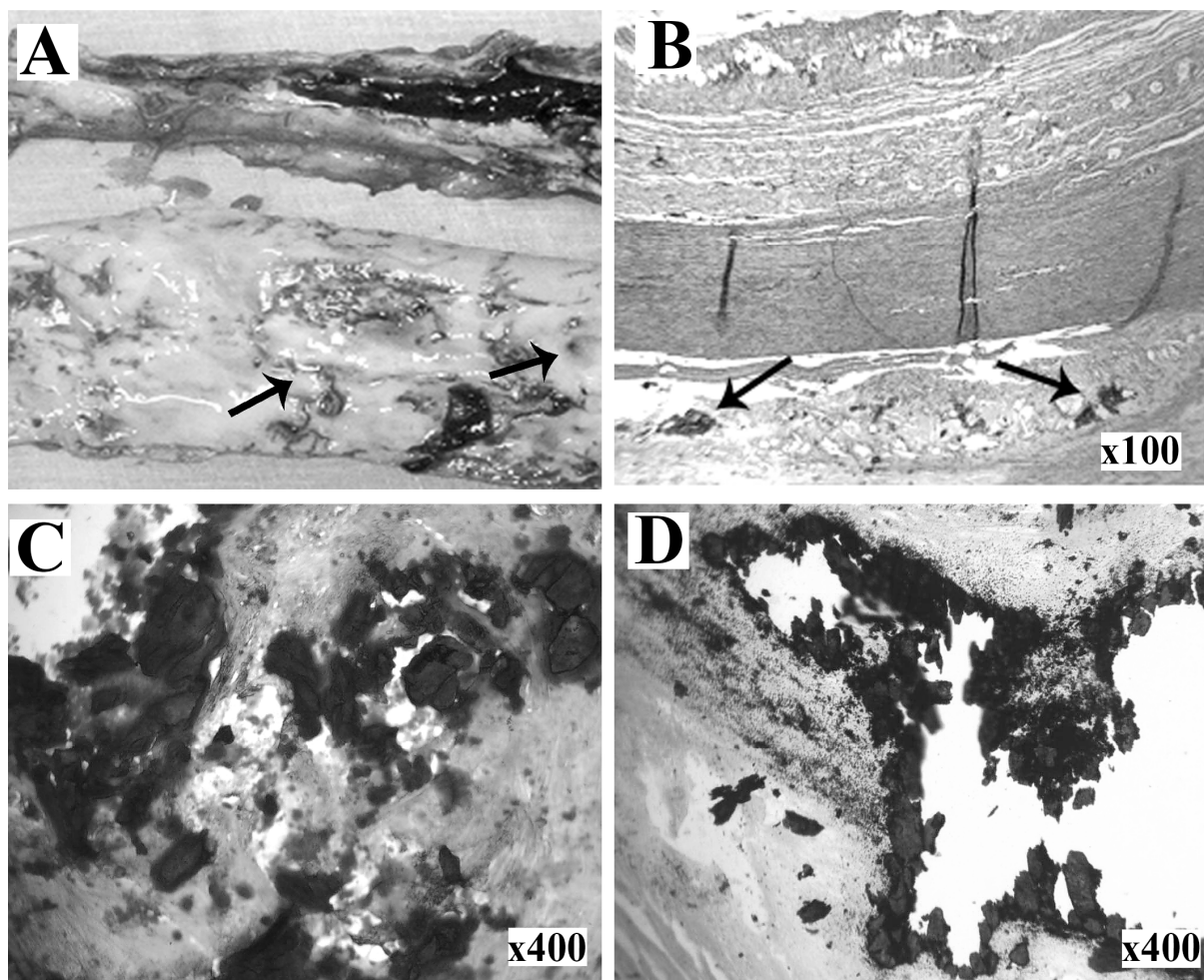


Рис. 1. Гістологічні зміни у тканині стінки аорти, ураженої атеросклерозом. А. Макрофото аорти з атерокальцинозом: ділянки макрокальцифікації білувато-сірого кольору (вказано чорними зірочками), атеросклеротичні бляшки з виразкуванням. В. Аорта з утворенням атеросклеротичної бляшки та мікрокальцифікатами (вказано стрілками). Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$. С. Відкладення сполук кальцію у інтимі та медії аорти. Забарвлення алізариновим червоном. Збільшення $\times 400$. D. Відкладення сполук кальцію у інтимі та медії аорти. Забарвлення алізариновим червоном. Збільшення $\times 400$. Забарвлення методом фон Косса.

Присутність сполук кальцію у виявлених біомінералах підтверджувалася за допомогою спеціальних гістохімічних забарвлень алізариновим червоном та методом фон Косса: ділянки відкладення сполук кальцію в стінці аорти часто поширювалися на середній шар судини, мали переважно неправильну полігональну форму, нечіткі контури (рис. 1 С, 1 D). Біомінеральні депозити були відмежовані від навколишніх тканин чітким «фіброзним» кордоном та, у значній частині випадків, запальним інфільтратом. У мікропрепаратах помітно, що біомінерали розташовані у вигляді аморфної маси, грудочок, сферолітів. Також значна частина кальцифікатів була представлена масивними пластинками та суцільними брилами. Необхідно відмітити, що у процесі підготовки зрізів на мікротомі біомінералізована тканина кришиться, руйнується, з-за чого в мікропрепаратах наявні артефакти та дефекти.

При СЕМ із рентгенівським мікроаналізом мінералізовані елементи аорти виявлялися як яс-

краві об'єкти біло-сірого кольору у вигляді брил, пластинок, грудок, дрібних порошкоподібних частинок (рис. 2 А-В). Великі біомінеральні утворення мають ознаки руйнування та фрагментації, що виникають внаслідок пошкодження зрізів при виготовленні мікротомних зрізів. Біомінеральна частина інкрустована в гістологічну структуру стінки аорти та тісно пов'язана зі сполучнотканинним компонентом судини. В окремих місцях спостерігалось розшарування еластичних і сполучнотканинних волокон. Мікрокальцифікати у тканині аорти виглядали як дрібні мінеральні об'єкти у вигляді зірочок, кристалів або об'єктів неправильної форми, органічно вплітаючись в сполучнотканинний каркас (рис. 2А). Фрагменти макрокальцифікатів при умові їх ощадної підготовки мають будову пластинок, клаптиків або стрічок, при чому товщина цього утворення однакова і, як правило, є незначною (кілька мікрометрів) (рис. 2 В).

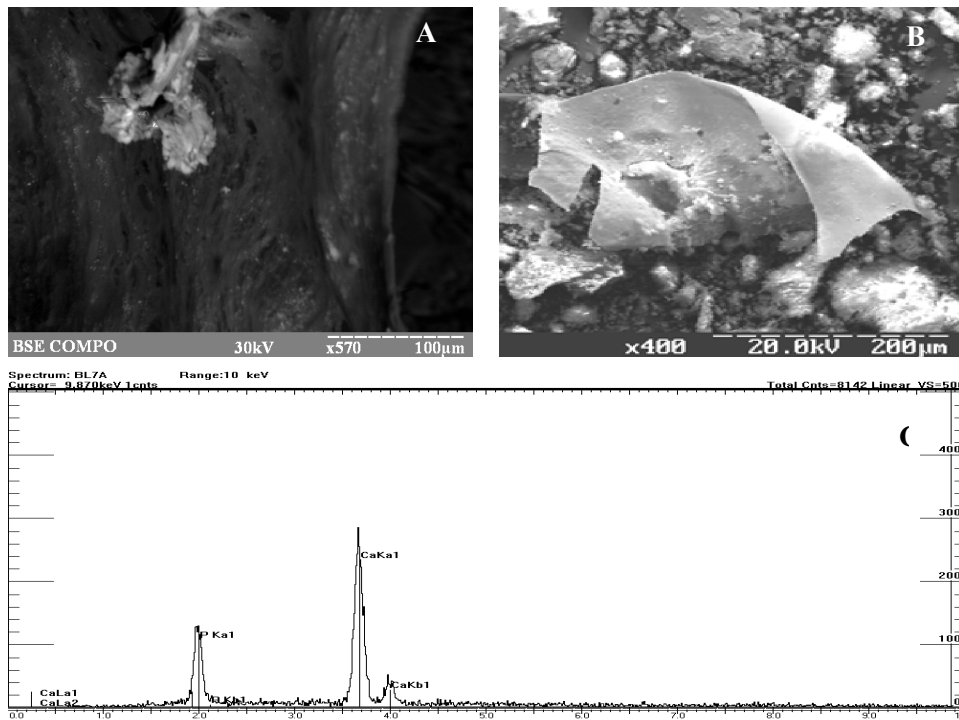


Рис. 2. Скануюча електронна мікроскопія з мікроаналізом. Аорта з біомінеральними депозитами. А. Мікрокальцифікація. В. Макрокальцифікація. Збільшення та маркер вказані у правому нижньому куті мікрофотографій. С. Типова рентгенівська дифрактограма мінеральних компонентів аорти.

Рентгенівські дифрактограми мінералізованих компонентів усіх локалізацій та морфологій стінки аорти показують подібний хімічний склад, близький за співвідношенням кальцію та фосфору (рис. 2 С).

Згідно з класичним визначенням ВООЗ, поняття атеросклерозу включає в себе «варіабельну комбінацію внутрішньої оболонки артерій, яка складається з відкладень ліпідів, вуглеводів, компонентів крові, сполучної тканини та мінералів». Загальний механізм, який приводить до розвитку біомінералізації у судинах сьогодні активно досліджується, але повністю ще не зовсім зрозумілий. Атеросклеротичне ураження у серцево-судинній системі з присутністю кальцифікації у класичній патологічній анатомії вважається проявом ускладненого атеросклерозу, але мікрокальцифікати починають зароджуватися ще на ліпідній стадії [8]. Очевидно, що відкладення мінералів кальцію фосфату у стінці аорт, уражених атеросклеротичним процесом, потребує певного часу з моменту виникнення основного захворювання. У цьому дослідженні це підтверджується при порівнянні середнього віку пацієнтів у досліджуваній та контрольних групах, що відповідає $68,43 \pm 1,32$ (АМ) та $51,8 \pm 2,56$ (АН) ($p < 0,05$) років відповідно.

При макроскопічному дослідженні тканини аорти з біомінералізацією було виявлено, що на фоні атеросклеротичного ураження сполуки кальцію відкладалися у ділянці внутрішньої оболонки судини, у випадках виразних ступенів розвитку патологічного процесу кальцифікація поширювалася і на середню оболонку. Гістологічне

дослідження показало типовий перелік патологічних змін у стінці аорти: вогнищеве відкладення ліпідів з формуванням холестеринових кіст, склеротичні зміни з потовщенням колагенових та еластичних волокон, явища набряку, відкладення депозитів кальцію різної морфології та величини, хронічна запальна інфільтрація.

Такий елемент, як запалення може виникати як реакція на атероматозний детрит та біомінералізацію. Значенню хронічного запалення у розвитку патологічної біомінералізації в останні роки відводять надзвичайно важливе значення. Вважається, що переважання прозапальних стимулів при розвитку атеросклеротичного процесу призводить до розвитку прогностично несприятливої мікрокальцифікації, а у випадку переважання протизапальних стимулів виникає макрокальцифікація, яка сприяє стабілізації атеросклеротичної бляшки [3].

СЕМ із рентгенівським мікроаналізом підтвердила, що біомінеральна частина зразків аорт І-ї групи складається переважно з гідроксиапатитів, що також узгоджується з попередніми дослідженнями матеріалознавчого спрямування [9].

Тісна взаємодія мінеральної і органічної частини стінки атеросклеротичної аорти призводить до формування структури за типом біокompatного матеріалу. Цікава різниця у морфології кристалів мікро- та макрокальцифікатів. Мікрокальцифікати мають гострі краї, променясту або неправильну форму, що може сприяти процесам запалення та руйнування м'яких тканин атеросклеротичної бляшки та її розриву. З іншого боку, макрокальцифікати мають правильну форму

з відносно гладкими краями та рівномірною товщиною, що можливо є наслідком їх формування на гладенькій поверхні біологічної тканини (наприклад, сполучнотканинній покривці атеросклеротичної бляшки) за механізмом матрично-спрямованого росту на органічній підкладці у сприятливих умовах при відсутності запалення та інших стресорних впливів.

Висновки

та перспективи подальших досліджень

Морфологічне дослідження серцевих клапанів показує типовий перелік патологічних змін у тканинах аорти: вогнищеве відкладення ліпідів з формуванням холестеринових кіст, склеротичні зміни з потовщенням колагенових та еластичних волокон, явища набряку, відкладення депозитів кальцію різної морфології та величини, хронічна запальна інфільтрація.

Середній вік групи пацієнтів з патологічною біомінералізацією аорти достовірно переважає середній вік контрольної групи - $68,43 \pm 1,32$ (AM) та $51,8 \pm 2,56$ (АН) років ($p < 0,05$), що відповідає уявленням про часові проміжки розвитку ускладненого атеросклерозу.

Дослідження за допомогою методу СЕМ з мікроаналізом показало, що депозити біомінерального компонента поділяються на мікро- і макрокальцифікати та є різними за морфологією,

але за всі вони за фазовим складом відповідають гідроксиапатитам. Наявність кристалічних утворень фосфатів кальцію різної морфології свідчить про різні механізми виникнення та розвитку біомінералів у серцево-судинній системі.

Література

1. Sacks M.S. Heath valve function: a biomechanical perspective. / M.S. Sacks, A.P. Yoganathan // *Philos Trans R Soc Lond B: Biol Sci.* – 2007. – V.362(1484). – P. 1369-1391.
2. Wu M. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment. / M. Wu, C. Rementer, C.M. Giachelli // *Calcif Tissue Int.* – 2013. – V.93(4). – P. 365-373.
3. Pugliese G. The dark and bright side of atherosclerotic calcification. / G. Pugliese, C. Iacobini, C. Blasetti-Fantanauci, S. Menini // *Atherosclerosis.* – 2015. – V. 238(2). – P. 220-223.
4. Criqui M.H. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. / M.H. Criqui [et al.] // *JAMA.* – 2014. – V.311(3). – P. 271-278.
5. Kelly-Arnold A. Revised microcalcification hypothesis for fibrous cap rupture in human coronary arteries / A. Kelly-Arnold, N. Maldonado, D. Laudier [et al.] // *PNAS.* – 2013. – V.110. – P.10741-10746.
6. Maldonado N. The explosive growth of small voids in vulnerable cap rupture: cavitation and interfacial debonding. / N. Maldonado [et al.] // *J Biomech.* – 2013. – V.46 (2). – P. 396-401.
7. Otsuka F. Do vulnerable and ruptured plaques hide in heavily calcified arteries? / F. Otsuka, A.V. Finn, R. Virmani // *Atherosclerosis.* – 2013. – V. 229. – P. 34-37.
8. Becker A. A comparative study of clinically well-characterized human atherosclerotic plaques with histological, chemical, and ultrastructural methods. / A. Becker, M. Epple, K.M. Müller, I. Schmitz // *Journal of Inorganic Biochemistry.* – 2004. – V.9. – P. 2032-2038.
9. Danilchenko S. N. The mineral component of human cardiovascular deposits: morphological, structural and crystal-chemical characterization. / S. N. Danilchenko, V. N. Kuznetsov [et al.] // *Crystal research and technology.* – 2013. – V. 48 (3). – P. 153-162.

Реферат

РОЛЬ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ БИОМИНЕРАЛИЗАЦИИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ АОРТЫ

Москаленко Р.А.

Ключевые слова: аорта, гидроксиапатит, морфологические изменения, атеросклероз, биомінералізація.

Целью работы явилось морфологическое исследование минерализованных тканей аорты, пораженной атеросклерозом. Всего было исследовано 60 образцов минерализованных тканей аорты (I группа) и 10 образцов ткани стенки аорты без признаков биомінералізації (II группа), которые выступали в качестве контроля. Во время исследования использовали гистологические, гистохимические методы и сканирующую электронную микроскопию с рентгеновской дифракцией. Средний возраст умерших с атеросклеротическим поражением аорты составил $68,43 \pm 1,32$ года, а без явлений минералізації - $51,8 \pm 2,56$ лет. Для исследования было отобрано равное количество мужчин и женщин (30 и 30 пациентов). При макроскопическом исследовании ткани стенки аорты выявлено, что при атеросклеротическом поражении биомінерального депозиты локализовались в области внутреннего слоя стенки аорты. Гистологическое исследование показывает, что в пораженных компонентах аорты выявляется утолщение фиброзного слоя и эластических волокон, очаговое отложение липидов, холестериновые кисты, отек. Присутствие соединений кальция в выявленных биомінералах подтверждалась с помощью гистохимических окрасок ализариновым красным и методом фон Косса. При СЭМ с рентгеновским микроанализом минерализованные элементы тканей аорты выявлялись как яркие объекты белосерого цвета в виде глыб, комков, мелких порошкообразных частиц, которые были инкрустированы в гистологическую структуру ткани аорты и были тесно связаны с соединительнотканым компонентом органа. В отдельных местах наблюдалось расслаивание эластичных и соединительнотканых волокон, в других локациях минеральный компонент плавно переходил в окружающую строму. Рентгеновские дифрактограммы минерализованных компонентов стенки аорты всех локализаций показывали подобный химический состав, близкий по соотношению кальция и фосфора, подавляющее большинство которых отвечали гидроксиапатиту.

Summary

ROLE OF PATHOLOGICAL BIOMINERALIZATION IN CASES OF ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF AORTA

Moskalenko R.A.

Key words: aorta, hydroxyapatite, morphological changes, atherosclerosis, biomineralization.

This work aims at studying morphological characteristics of aortic mineralized tissue affected by atherosclerosis. We examined 60 samples of mineralized aortic tissues (group I) and 10 samples of aortic wall tissues without any signs of biomineralization (group II, control group). The study was based on histological,

histochemical techniques and scanning electron microscopy with X-ray diffraction. The average age of the dead persons with atherosclerotic aorta was $68, 47 \pm 1, 32$ years, and in those having no signs of mineralization was $51, 8 \pm 2, 56$ years. The equal number of men and women (both 30 patients) were selected for the study. During the macroscopic study of wall tissue, biomineral deposits were found to be located in the inner layer of the aortic wall in the case of atherosclerosis. Histological study has shown the thickening of fibrous layer and elastic fibers, focal lipid plaques, cholesterol fissures, oedema in the affected aortic components. The presence of calcium compounds in identified biominerals was confirmed by using histochemical staining by Alizarin Red and Von Kossa method. SEM with X-ray microanalysis has demonstrated mineralized elements in aortic tissue are detected as bright greyish-white objects in the form of blocks, clots, and fine powder particles, inlaid into histological structure of valves and closely related to connective tissue components of the organ. In some sites elastic and connective fibers foliation was observed, in other locations biomineral component smoothly turns into the surrounding stroma. X-ray diffraction of aortic mineralized components in all sites has showed a similar chemical composition, close to the ratio between calcium and phosphorus, most of which corresponds to hydroxyapatite.

УДК 616 - 099: 547. 593] - 036.11 - 092. 9

Наконечна С.А., Гафт К.Л., Коцїй Є.Є., Наконечний Є.В.

ВПЛИВ ПОХІДНИХ ФЕНОЛУ НА СПОЛУЧЕНІСТЬ ПРОЦЕСІВ МІКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ Й БІОЕНЕРГЕТИКИ В ХРОНІЧНОМУ ДОСЛІДІ НА ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИНАХ

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна
ДУ «Харківський науково-дослідний інститут загальної
та невідкладної допомоги НАМН України імені В.Т. Зайцева»

У статті був описаний взаємозв'язок між активністю монооксигеназної системи та станом процесів ліпопероксидації у мікросомах печінки щурів при дії на організм похідних фенолу. Використовуючи методи диференційованого ультрацентрифугування, спектрофотометрії та хемілюмінесцентного аналізу, визначено активність НАДФ-цитохром-с-редуктази, вміст цитохромів b₅ та P-450, дієнових кон'югатів, гідропероксидів ліпідів, малонового діальдегіду, інтенсивність вільнорадикальних процесів та антирадикальну спроможність мікросом печінки білих щурів-самців лінії Вістар. Встановлено, що напрямок ступеню порушень й строки виникнення змін компонентів монооксигеназної системи, показників окремих стадій перекисного окиснення ліпідів визначаються як будовою, так й інтенсивністю та тривалістю дії ксенобіотиків.

Ключові слова: мікросомальне окиснення, ксенобіотики, цитохроми, тканинне дихання, окисне фосфорилування.

Робота виконана у рамках науково-дослідної роботи «Медико-екологічна характеристика факторів навколишнього й виробничого середовища та здоров'я Харківського регіону у зв'язку з проблемою формування методичних підходів впровадження моніторингу здоров'я», № держ. реєстрації 01940038038.

Вступ

У процесі еволюції в живих організмах сформувалися ферментні системи, які забезпечують їхнє виживання в умовах агресивного хімічного оточення. Ці системи представлені численними ферментами, які здійснюють окиснення, відновлення, гідроліз і кон'югацію чужорідних сполук. Біотрансформація ксенобіотиків тісно пов'язана з метаболізмом ендogenous речовин і для багатьох ферментів виявлені як ксенобіотичні, так і ендобіотичні субстрати [1]. У більшості випадків метаболічні перетворення чужорідних хімічних речовин в організмі приводить до прискорення їхньої елімінації й зниження біологічної активності. Однак, нерідко в процесі метаболізму ксенобіотиків утворюються реакційноспроможні інтермедіати й активні форми кисню, які ковалентно зв'язуються із клітинними макромолекулами, компонентами мембран і активують оксидативний стрес. Істотний внесок у забезпечення механізмів формування оксидативного стресу вносить структурно-функціональний стан моноокси-

геназної системи й дихального ланцюга електронного транспорту клітин різних органів, тканин і в першу чергу печінки, нирок, легенів, наднирників та ін. [2]. Індукція або блокування активності метаболізуючих ферментів ендоплазматичної сітки, мітохондрій, пероксисом, лізосом має істотний вплив на перетворення ксенобіотиків в організмі й розвиток патологічних станів. Для оцінки резервних можливостей, ступеня стійкості організму шкідливим факторам навколишнього й виробничого середовища, найбільш адекватними є методи вивчення модифікуючої дії хімічних забруднювачів на рівні мікросомальної оксигеназної системи з паралельним дослідженням можливих несприятливих ефектів на рівні мембраноструктурних ферментів [3]. Основною структурно-функціональною одиницею, що здійснює ці процеси, є ендоплазматична сітка гепатоцитів, а саме ферментна система мікросомальної мембрани, яка приймає участь у детоксикації неполярних чужорідних сполук. Особливий інтерес представляють дослідження й метаболі-

чних процесів у мітохондріях за впливу на організм шкідливих антропогенних факторів. Найважливішою ланкою, яка забезпечує функціонування відновних синтезів, являються біоенергетичні процеси й пов'язані з ними поглинання неорганічного фосфату й споживання кисню. Наявні в літературі дані про функціональний стан мітохондрій вказують на істотні порушення процесів дихання й фосфорилування в умовах інтоксикації організму [4,5]. Оцінка стану мікросомального окиснення, процесів дихання й фосфорилування є актуальним при вивченні механізму біологічної дії ксенобіотиків.

Мета дослідження

У зв'язку з вищевикладеним метою роботи було вивчення монооксигеназної системи мікросом і сполучення процесів тканинного дихання та фосфорилування в умовах хронічного експерименту при впливі ксенобіотиків.

Об'єкт та методи дослідження

Об'єктом дослідження були тварини популяції Вістар, яким перорально за допомогою металевого зонда вводилися водянні розчини ксенобіотиків в дозах 1/10; 1/100; 1/1000 DL₅₀. Тривалість підгострого досліду на теплокровних тваринах становила 1,5 місяця. По закінченні експерименту проведено вивчення впливу похідних фенолу на дві мікросомальні електронно-транспортні системи печінки щурів: НАДФ·Н-пов'язану із цитохромом P₄₅₀ як кінцева ланка й НАД·Н-систему із цитохромом b₅ як акцептор електронів. Досліджували такі параметри мікросомального окиснення, як дихальна активність, вміст цитохромів P₄₅₀, b₅, активність редуктаз. Найбільш повно й об'єктивно активність системи мікросомального окиснення може бути оцінена по швидкості метаболізму ксенобіотиків, що відображає активність як початкових (НАДФ·Н, НАД·Н-редуктаз), так і термінальних (цитохроми) ділянок. Як субстрат мікросомальної P₄₅₀-залежної системи використали р-нітроанізол – ксенобіотик, який піддається окисному деметилюванню з утворенням р-нітрофенолу, який має характерний спектр поглинання в лужному середовищі. У роботі досліджували такі параметри мікросомального окиснення як активність о-деметилази, НАДФ·Н-цитохром-с-редуктази, НАД·Н-цитохром с-редуктази, швидкість ендogenous подиху мікросом, швидкість окиснення НАДФ·Н, швидкість окиснення НАД·Н у присутності ЕДТА, швидкість перекисного окиснення ліпідів і вміст цитохромів P₄₅₀ і b₅ [7]. Вимір активності Ca²⁺ і Mg²⁺-залежної АТФази проводили загальноприйнятим

методом.

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).

Результати досліджень та їх обговорення

Вивчення о-деметилазної активності мікросом печінки щурів показав, що під впливом похідних фенолу в дозі 1/10 і 1/100 DL₅₀ процеси детоксикації ксенобіотиків інтенсифікуються. У більшій мірі посилення деметилювання відзначалося в 1/10 DL₅₀, істотно нижче ці процеси були в дозі 1/100 DL₅₀, однак у всіх випадках вірогідно підвищувалися порівняно до контрольної групи. Ксенобіотики в умовах підгострого досліду підвищували НАДФ·Н й НАД·Н-цитохром-с-редуктазну активність, утворюючи вплив на два електронно-транспортні мікросомальні ланцюги: монооксигеназний та редуктазний. Швидкість ендogenous подиху мікросом і окиснення НАДФ·Н, НАД·Н у присутності ЕДТА, а також інтенсивність перекисного окиснення ліпідів підвищувалися у випадку перорального надходження в організм 1/10 і 1/100 DL₅₀ ксенобіотиків. Речовини підвищували вміст цитохрому P₄₅₀ і не впливали на концентрацію цитохрому b₅.

Результати оцінки впливу ксенобіотиків на монооксигеназний та редуктазний ланцюг мікросом ендоплазматичної мережі гепатоцитів свідчать про те, що дані речовини, що є стресовим фактором на тваринний організм, збільшували всі досліджені параметри мікросомального окиснення, окрім вмісту цитохрому b₅. Отримані дані виявили, що випробувані препарати стимулюють вільнорадикальні процеси, перекисне окиснення ліпідів, є індукторами продукції активних форм кисню, що підтверджується підвищенням рівня практично всіх параметрів окисної гідроксилуючої монооксигеназної системи (табл. 1).

Найважливішим фактором, який забезпечує функціонування відновних синтезів, є біоенергетичні процеси й пов'язані з ними поглинання неорганічного фосфату й споживання кисню, які супроводжуються генерацією макроергічних субстратів і в першу чергу АТФ [8]. У зв'язку з вищевикладеним актуальним було вивчення впливу ксенобіотиків у субтоксичній дозі на біоенергетичні процеси в умовах хронічного експерименту.

*Таблиця 1
Вплив похідних фенолу на систему мікросомального окиснення в дозі 1/100 DL₅₀.*

Показники	Дослід	Контроль
О-деметилаза (нмоль р-нітрофенолу/хв-мг білка)	9,62 ± 0,90*	6,69 ± 0,64
НАДФ·Н-цитохром-с-редуктаза (нмоль цитохрому с/хв-мг білка)	222,1 ± 30,3	202,0 ± 24,3
НАД·Н-цитохром-с-редуктаза (нмоль цитохр с/хв-мг білка)	1205,2±293,4	955,1± 182,3
Швидкість ендogenous подиху (нмоль O ₂ /хв-мг білка)	2,84 ± 0,33*	1,40 ± 0,35

Швидкість окиснення НАДФ-Н у присутності ЕДТА (нмоль O ₂ /хв·мг білка)	6,06 ± 0,42*	2,91 ± 0,52
Швидкість окиснення НАДФ-Н у присутності ЕДТА (нмоль O ₂ /хв·мг білка)	8,90 ± 1,24*	3,31 ± 0,41
Швидкість перекисного окиснення ліпідів (нмоль O ₂ /хв·мг білка)	2,91 ± 0,60*	0,42 ± 0,11
Вміст цитохрому P ₄₅₀ (нмоль/мг білка)	0,917±0,211*	0,652±0,212
Вміст цитохрому b ₅ (нмоль/мг білка)	0,647±0,131	0,620±0,104

Примітка: * - розходження достовірні $p < 0,05$.

Таблиця 2

Вплив похідних фенолу в дозі 1/100 DL₅₀ на метаболічний стан мітохондрій гепатоцитів в умовах хронічного досліджу (M±m)

Показники	Дослід	Контроль
Подих після додавання сукцинату (нмоль O ₂ ·хв ⁻¹ ·мг ⁻¹ білка)	1,38±0,024*	1,7 ± 1,04
Подих після додавання АДФ (нмоль O ₂ ·хв ⁻¹ ·мг ⁻¹ білка)	4,10 ± 1,20*	6,15 ± 0,36
Подих після додавання роз'єднувача 2,4-ДНФ (нмоль O ₂ ·хв ⁻¹ ·мг ⁻¹ білка)	5,00 ± 0,16*	7,3 ± 0,44
Дихальний коефіцієнт ДК = АТФ/сукцинат (відн. од.)	2,97 ± 0,16*	3,8 ± 0,18
Коефіцієнт фосфорилування – АДФ/O ₂	1,70 ± 0,04*	2,7 ± 0,3
Mg ²⁺ -активована АТФаза (мкмоль Р/мг білка·1годину)	64,03 ± 1,7*	81,52 ± 2,4
Ca ²⁺ -активована АТФаза (мкмоль Р/мг білка·1годину)	59,65±1,73*	66,3 ± 2,1

Примітка: * - розходження достовірні $p < 0,05$.

Результати досліджень показали, що швидкість окиснення сукцинату сукцинатдегідрогеназою у метаболічному стані мітохондрій досліджуваних груп тварин трохи знижувалася в порівнянні з контрольною групою (табл. 2).

З огляду на тісний зв'язок ферменту сукцинатдегідрогенази із внутрішньою мембраною мітохондрій, можна припускати порушення її структурно-функціонального стану, пов'язаного зі зміною фізико-хімічних властивостей: мембранної проникності, в'язкості, заряду, гідрофобного об'єму, полярності та ін. Зміна фізико-хімічних властивостей мембран сполучена з порушенням біоенергетичних і синтетичних процесів [8]. Експериментальне вивчення метаболічного стану мітохондрій гепатоцитів щурів контрольної групи виявило досить його високий рівень за всіма досліджуваними показниками і енергетичними станами. Так, додавання акцептора та додатково роз'єднувача 2,4-ДНФ викликало збільшення швидкості подиху в присутності сукцинату й АТФ, пов'язаного зі зниженням мембранного потенціалу [9]. При цьому спостерігали зниження швидкості подиху в присутності 2,4-ДНФ, що супроводжувалося зниженням дихального коефіцієнта до 2,97 ± 0,16 відн.од. Дослідження виявили, що ксенобіотики в умовах хронічного досліджу на білих щурах приводили до зниження окисного фосфорилування в мітохондріях гепатоцитів і збільшували частку вільного дихання. Про це свідчило зниження інтенсивності дихання в безакцепторному середовищі й у метаболічному стані після додавання АДФ. Дихальний коефіцієнт (відношення АТФ/сукцинату) і коефіцієнт фосфорилування (АДФ/O₂) істотно знижувався в досліджуваних групах тварин, що дозволило судити про роз'єднання дихання й фосфорилування [10]. Регенерація АДФ при оцінці АТФ-гідролазної реакції знижувалася також у досліджуваних групах порівняно з контролем. Виражене пригнічення дихання указує на зниження інтенсивності реакції окисного фосфорилування й синтезу АТФ, яке може бути пов'язане зі зміною структури мітохондрій і їхньою фрагментацією. Дослідження свідчили, що ксенобіотики в

дозах 1/10; 1/100 DL₅₀ приводять до порушення окисного фосфорилування й тканинного дихання, що супроводжується зниженням продукції макроергічних субстратів і в першу чергу АТФ. Наведені результати про порушення метаболічного стану мітохондрій гепатоцитів корелювали з активністю їхніх АТФаз (табл. 2). Оскільки активність АТФаз мітохондрій пов'язують із процесами окиснення й фосфорилування, ці дані становлять значний інтерес для розуміння структурно-метаболічних механізмів формування патогенезу інтоксикації організму експериментальних тварин, що піддавалися впливу похідних фенолів.

Висновки

Таким чином, результати досліджень свідчать про те, що похідні фенолів в дозах 1/10 і 1/100 DL₅₀ інгібуюче впливають на процеси біоенергетики, приводять до роз'єднання тканинного дихання й окисного фосфорилування, стимулюють вільнорадикальні процеси й перекисне окиснення ліпідів, формуючи при цьому патологічні реакції, в основі яких лежить вільнорадикальна патологія, енергетичний голод і тканинна гіпоксія клітин.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується вивчення активності нейромедіаторів і «вторинних месенджерів» при дії на організм теплокровних тварин малих доз досліджуваних речовин з метою обґрунтування особливостей механізму їхньої біологічної дії, виявлення змін енергетичного забезпечення пристосувальних реакцій.

Література

1. Григорьев А. И. Молекулярные механизмы адаптации к стрессу: гены раннего ответа / А. И. Григорьев, А. Г. Тоневичкий // Физиол. ж-л. - 2009. - Т. 95, № 10. - С. 1041-1057.
2. Зайцева О.В. Структурно-функциональное состояние цитоплазматических мембран при субхроническом токсическом воздействии на организм теплокровных животных оксизетилированного ксилита Л-655-2-100 / О.В. Зайцева, В.А. Телегин, В.И. Жуков [та ін.] // Экспериментальная и клиническая медицина. - 2007. - № 3. - С. 63-67.
3. Андреев А.Ю. Метаболизм активных форм кислорода в митохондриях / А.Ю. Андреев, Ю.Е. Кушнарева, А.А. Старков // Биохимия. - 2005. - Т. 70, Вып. 2. - С. 246-264.

4. Попова Л.Д. Олигоэфирные – модуляторы радиомиметических эффектов / Л.Д. Попова, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов [и др.] // Медицина сегодня и завтра. – ХГМУ. – 2004. - № 4. – С. 51-59.
5. Биологическая активность детергентов – производных нонилбензолов в связи с проблемой охраны водных объектов / [В.И. Жуков, С.А. Стеценко, В.И. Пивень и др.]. – Белгород : ОАО «Белвитамин», 2000. – 237 с.
6. Методические основы регламентации сложных смесей: триэтаноламиновых солей алкилфосфатов и алкилполифосфатов в воде водоёмов / [А.Я. Цыганенко, Н.Г. Щербань, Л.А. Бондаренко и др.]. – Белгород, 2001. – 178 с.
7. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.
8. Боев В.М. Свободнорадикальное окисление в оценке риска здоровья / В.М. Боев, С.И. Красиков, Н.В. Свистунова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2006. - № 5. – С. 19-20.
9. Октябрьский О.Н. Редокс-регуляция клеточных функций / О.Н. Октябрьский // Биохимия. - 2007. - Т. 72, Вып. 2. - С. 158-174.
10. Луцак В.И. Свободнорадикальное окисление белков и его связь с функциональным состоянием организма / В.И. Луцак // Биохимия. - 2007. – Т. 72, Вып. 8. - С. 995-1017.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОЛА НА СОПРЯЖЕНИЕ ПРОЦЕССОВ МИКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И БИОЭНЕРГЕТИКИ В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Наконечная С.А., Гафт К.Л., Коший Е.Е., Наконечный Е.В.

Ключевые слова: микросомальное окисление, ксенобиотики, цитохромы, тканевое дыхание, окислительное фосфорилирование.

В статье была описана взаимосвязь между активностью монооксигеназной системы и состоянием процессов липопероксидации в микросомах печени крыс при действии на организм производных фенола. Используя методы дифференцированного ультрацентрифугирования, спектрофотометрии и хемилюминесцентного анализа, определена активность НАДФ-цитохром-с-редуктазы, содержание цитохромов b_5 и P-450, диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов, малонового диальдегида, интенсивность свободнорадикальных процессов и антирадикальную способность микросом печени белых крыс-самцов линии Вистар. Установлено, что направление, степени нарушений и сроки возникновения изменений компонентов монооксигеназной системы, показателей отдельных стадий перекисного окисления липидов определяются как строением, так и интенсивностью и длительностью действия ксенобиотиков.

Summary

INFLUENCE OF PHENOL DERIVATIVES ON CONNECTION BETWEEN PROCESSES OF MICROSOMAL OXIDATION AND BIOENERGY IN CHRONIC EXPERIMENT ON TEST ANIMALS

Nakonechna S. A., Gaft K. L., Koshchii Ye.Ye., Nakonechniy Ye. V.

Key words: microsomal oxidation, oxidative stress, biotransformation of xenobiotics, alkylphenols, isononilphenols.

This article describes the interconnection between the activity of monooxygenase system and the state of lipid peroxydation in liver microsomes of rats exposed to oxyethylated alkyl phenols and isononilphenols. We used differential ultracentrifugation, spectrophotometry and chemo luminescence analysis, as well as we assessed the activity of NADF cytochrome reductases, the content of B_5 and P-450 cytochromes, diene conjugates, lipid hydroperoxides, malonic dialdehyde, the intensity of free radical processes and antiradical capability of liver microsomes of white Wistar male rats. The findings obtained have demonstrated that direction and intensity of damages as well as the terms when component changes of monooxygenation system arise, the indices of separate stages of lipid peroxydation are determined by the structure, intensity and duration of xenobiotic action.

УДК 616.28-008.14-092.4

Науменко О.М., Дєєва Ю.В., Васильєв О.В., Небор І.Я.

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЇ ПРИГЛУХУВАТОСТІ СУДИННОГО ҐЕНЕЗУ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

В роботі досліджено вплив препарату з групи антиоксидантів (янтарна кислота) у поєднанні з препаратом групи глюкокортикоїдів (дексаметазон) на відновлення слуху у тварин в умовах змодельованої сенсоневральної приглухуватості (СНП) судинного ґенезу. Отримані результати свідчать, що поєднання цих груп препаратів є ефективним в лікуванні експериментальної СНП судинного ґенезу.

Ключові слова: модель гострої сенсоневральної приглухуватості, експериментальна сенсоневральна приглухуватість, отоакустична емісія, лікування сенсоневральної приглухуватості.

Робота є фрагментом науково-дослідної тематики кафедри оториноларингології «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики захворювань вуха та верхніх дихальних шляхів», № державної реєстрації 0198U003083.

За даними літератури, захворюваність на сенсоневральну приглухуватість (СНП) реєструється в межах від 2 до 20 випадків на 100 000 населення на рік [1,2]. Механізми виникнення гострої СНП досить різноманітні. Серед них виділяють найбільш поширені фактори, а саме: порушення кровообігу, вірусні інфекції, вплив деяких груп препаратів та автоімунні чинники [2,3]. СНП може виникнути в будь-якому віці, але частіше вражає пацієнтів від 43 до 53 років [1,2,3]. Іноземні автори показали, що у пацієнтів, хворих на СНП, посмертне гістологічне дослідження завитка часто демонструє ознаки хронічного ішемічного ушкодження [5,6,8]. Оскільки при гострій СНП судинного ґенезу втрата слуху здебільшого відбувається раптово, ми припустили, що кохлеарна ішемія є найбільш імовірною причиною виникнення даних порушень [6]. Виходячи з цього, розроблена нами тваринна модель з розвитком кохлеарної ішемії у монгольських піщанок (*Meriones unguiculatus*) дозволяє вивчити розвиток СНП судинного ґенезу та можливості її ефективного лікування.

Є декілька теорій, які пояснюють позитивний механізм дії антиоксидантів на відновлення структур спірального органа після виникнення кохлеарної ішемії [7,8]. Відомо, що при ішемії виділяються вільні радикали, такі як супероксид та оксид азоту (NO), які індукують деструкцію клітинної стінки. Декілька досліджень показали, що після ішемії спірального органа в експерименті в його структурах підвищується вміст вільних радикалів, що посилює каскад деструктивних реакцій та в подальшому призводить до незворотної загибелі волоскових клітин [9,10]. Антиоксиданти блокують ланцюгову реакцію виділення вільних радикалів з утворенням їх малоактивних форм. При цьому зменшується вплив окислювальних процесів на структури спірального органа і активується відновлення функції волоскових клітин [8,9,10]. В нашому експерименті у якості антиоксиданта ми обрали янтарну кислоту.

Кортикостероїди є найбільш поширеними препаратами для лікування гострої СНП у світі [2,3]. Численні клінічні дослідження показали, що кортикостероїди поліпшують слух, впливаючи на

різні фізіологічні процеси, в тому числі імунну відповідь, реакцію на стрес, запалення, катаболізм білків та вуглеводний обмін [2,3].

В нашому експерименті ми дослідили ефект кортикостероїдів та препаратів з групи антиоксидантів на зменшення ішемії в структурах спірального органа після моделювання гострої СНП судинного ґенезу.

Мета дослідження

Дослідити ефективність використання глюкокортикостероїдів та антиоксидантів в лікуванні гострої СНП судинного ґенезу в експерименті.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні ми використовували 24 монгольських піщанок (*Meriones unguiculatus*) 12 тижнів життя, вагою 70-90г, зі змодельованою попередньо СНП судинного ґенезу.

Експериментальне дослідження було проведено згідно 26 статті Закону України про захист тварин від насильства (№3447-IV, 21.02.2006) і Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних дослідженнях (Strasbourg, 1986, №12-1).

Результати змін слухової функції досліджували за допомогою отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення (ПСОАЕ) за допомогою комп'ютерної системи «Нейроаудіо», з подальшою їх оцінкою.

Особливістю вказаного типу ПСОАЕ є одночасна подача двох тональних стимулів f_1 і f_2 при їх співвідношенні: $f_1 < f_2$ і $f_2/f_1 = 1,22$. Автоматично проводився аналіз отриманої відповіді на частотах від 1,0 до 10,0 кГц. З врахуванням технічних можливостей приладу, інтенсивність парних стимулів на частотах від 1 до 2 кГц становила 66-67 дБ УЗД, а на більш високих частотах коливалась в діапазоні 64-65 дБ УЗД. Дослідження проводилось з кроком 4 вимірювання на октаву. Дані накопичувались протягом 180 сек. Аналізувались лише такі показники ОАЕ, амплітуда яких за шкалою була вище за рівень шуму на даній частоті на 5 дБ [1,2,3].

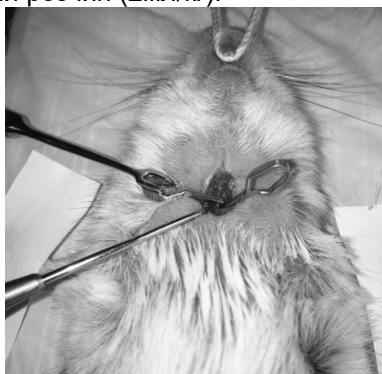
Всім піщанкам була змодельована СНП судинного ґенезу шляхом двостороннього лігуван-

ня вертебральної артерії протягом 20 хвилин за допомогою мікрокліпс. Після підтвердження розвитку гострої СНП, шляхом об'єктивної аудіометрії, щіщанки були розподілені на 3 групи.

Група А налічувала 10 тварин, яким було проведено лікування за допомогою інтраперитонеального введення розчину дексаметазону (1мг/кг) та фізіологічного розчину 0,9% (1мл/кг).

Група В включала 10 тварин, яким вводився інтраперитонеально дексаметазон (1мл/кг) та препарат з групи антиоксидантів – янтарна кислота (1мл/кг).

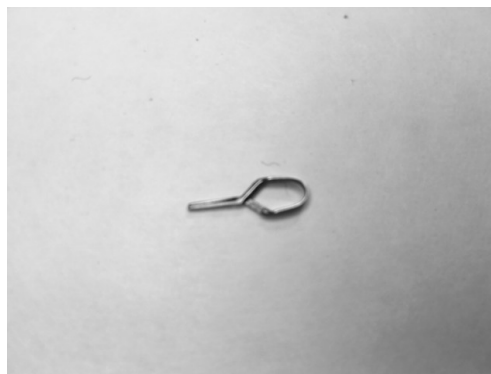
Щіщанки групи С складали контрольну групу з 4 тварин, яким вводився інтраперитонеально фізіологічний розчин (2мл/кг).



Мал. 1. Виділена та лігована вертебральна артерія з обох сторін за допомогою мікрокліпс (Micro Serrefine).

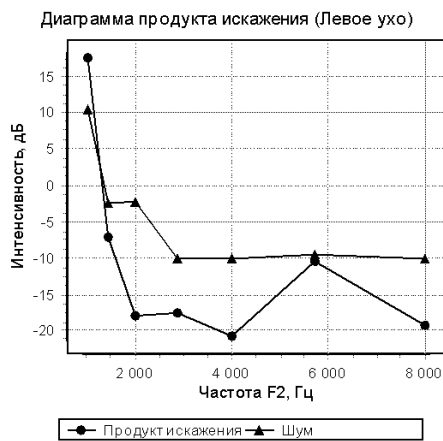
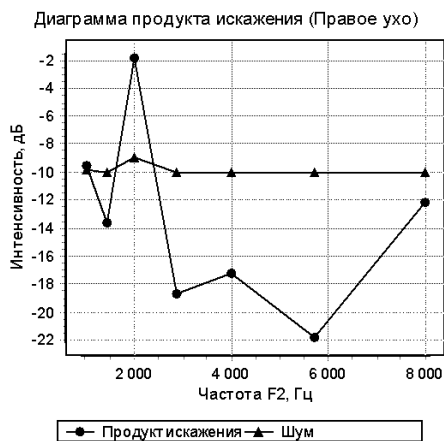
Результати дослідження та їх обговорення

Моделювання СНП судинного ґенезу. Тваринам перед моделюванням була проведена анестезія шляхом інтраперитонеальної ін'єкції 0,1мл розчину Каліпсол (кетамін) та 0,01мл розчину Седазин (ксилазин гідрохлорид) [5,6,7]. Розрахунок дози препаратів проводився згідно інструкції, враховуючи середню вагу щіщанки 70-80г. Використовуючи хірургічний стереомікроскоп всім щіщанкам були виділені та ліговані вертебральні артерії на термін 20 хв. (мал.1) за допомогою мікрокліпсів (мал.2).



Мал. 2. Мікрокліпси (Micro Serrefine) для лігування артерій, розміром 6x1 мм.

Мал. 3. Результати ОАЕ на частоті продуктів спотворення після проведення експерименту.



F2, Гц	F1, дБ	F2, дБ	ПИ, дБ	Шум, дБ	С/ш, дБ	ОАЭ
1000	65,6	55,9	-9,48	-9,79	0,3	✗
1429	65,0	55,3	-13,65	-10,00	-3,7	✗
2000	65,0	55,2	-1,83	-8,97	7,1	✓
2857	65,7	55,9	-18,67	-10,00	-8,7	✗
4000	66,6	56,4	-17,25	-10,00	-7,2	✗
5714	66,8	55,0	-21,78	-10,00	-11,8	✗
8000	62,4	52,7	-12,11	-10,00	-2,1	✗

F2, Гц	F1, дБ	F2, дБ	ПИ, дБ	Шум, дБ	С/ш, дБ	ОАЭ
1000	64,2	54,3	17,53	10,39	7,1	✓
1429	64,8	54,4	-7,11	-2,33	-4,8	✗
2000	65,2	54,5	-17,92	-2,29	-15,6	✗
2857	64,9	55,1	-17,41	-10,00	-7,4	✗
4000	64,2	45,6	-20,66	-10,00	-10,7	✗
5714	55,9	52,3	-10,35	-9,55	-0,8	✗
8000	61,3	57,0	-19,23	-10,00	-9,2	✗

Зареєстровано відсутність відповіді волоскових клітин, що свідчить про порушення слуху у тварин.

Погіршення слуху у тварин та розвиток змодельованої в експерименті СНП підтверджувалося за допомогою ПСОАЕ. Як видно з даних (мал.3), у тварин всіх груп зі змодельованою СНП визначались суттєві зміни співвідношення сигнал/шум на різних частотах від $1,3 \pm 0,15$ дБ до $4,78 \pm 1,1$, що свідчить про відсутність відгуку волоскових клітин у тварин зі змодельованою СНП.

Лікування в експерименті. Введення препаратів з метою лікування змодельованої СНП проводилося протягом 10 днів після підтвердження порушення слуху у піддослідних тварин в експерименті. Для введення використовувалися одноразові стерильні інсулінові шприци (об'єм 1мл). Терапія проводилася без попередньої седації тварин, препарати вводилися інтраперитонеально.

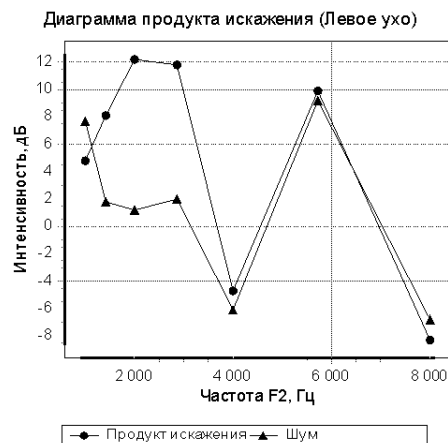
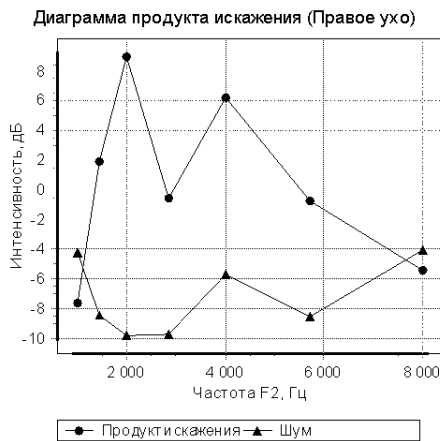
У якості лікувальної терапії використовувалися препарати з групи глюкокортикостероїдів (дексаметазон), антиоксидантів (янтарна кислота) та, для контролю, розчин 0,9 % NaCl. Кожна доза препаратів вводилася окремо по 1мл в шприці (по 2 уколи кожен день).

В подальшому реєстрація показників ПСОАЕ

проводилася в усіх групах тварин на 10 день від початку лікувальної терапії.

На 10й день у 6 піщанок з 10 в групі А було зафіксовано збільшення співвідношення сигнал/шум на різних частотах від $3,8 \pm 0,2$ дБ до $4,93 \pm 0,8$ дБ починаючи з частоти 2кГц (мал.5). У 9 тварин з 10 групи В співвідношення сигнал/шум на різних частотах становило від $4,0 \pm 1,1$ дБ до $5,2 \pm 0,6$ дБ (мал.6). В групі С показники залишилися в межах попередніх результатів - $1,3 \pm 0,15$ дБ до $4,78 \pm 1,1$ дБ. Ці дані свідчать про об'єктивне покращення відповіді волоскових клітин внутрішнього вуха у піддослідних тварин з групи А, яким вводився препарат дексаметазон та групи В, яким вводився дексаметазон та препарат з групи антиоксидантів (янтарна кислота), у порівнянні з контролем. При чому показники ПСОАЕ групи В свідчать про значно кращий ефект від лікування, у порівнянні з групою А.

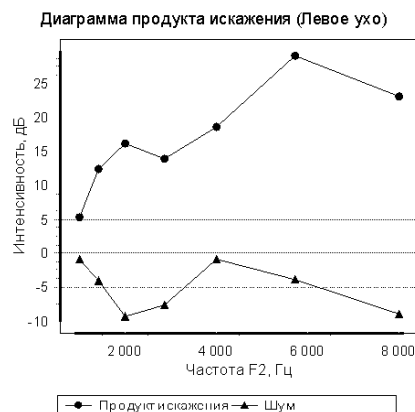
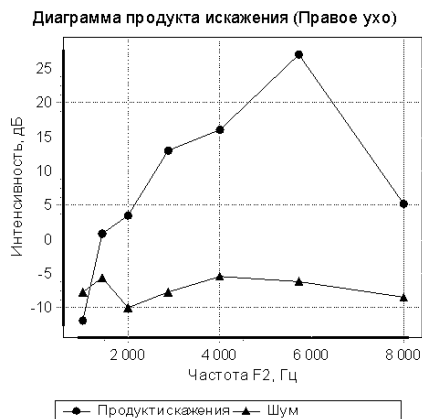
У піщанок з групи С лише у однієї тварини була зареєстрована відповідь на низьких частотах у правому вусі.



F2, Гц	F1, дБ	F2, дБ	ПИ, дБ	Шум, дБ	С/ш, дБ	ОАЭ
1000	64,1	56,7	-7,67	-4,24	-3,4	✗
1429	65,0	57,1	1,93	-8,51	10,4	✓
2000	65,4	56,8	8,98	-9,84	18,8	✓
2857	64,8	57,1	-0,59	-9,75	9,2	✓
4000	63,9	57,0	6,26	-5,72	12,0	✓
5714	63,7	57,1	-0,76	-8,53	7,8	✗
8000	62,2	48,1	-5,46	-4,02	-1,4	✗

F2, Гц	F1, дБ	F2, дБ	ПИ, дБ	Шум, дБ	С/ш, дБ	ОАЭ
1000	64,6	58,3	4,76	7,69	-2,9	✗
1429	64,4	58,7	8,11	1,81	6,3	✓
2000	64,8	55,3	12,22	1,20	11,0	✓
2857	62,9	55,8	11,83	1,95	9,9	✓
4000	67,4	59,4	-4,67	-6,11	1,4	✗
5714	68,7	55,8	9,91	9,19	0,7	✗
8000	61,8	48,7	-8,33	-6,87	-1,5	✗

Мал. 5. Результати ПСОАЕ у тварин з групи А на 10 день лікування. Зареєстровано відповіді на 1000 – 5000 Гц, що свідчить про відновлення слуху у тварин переважно на низьких частотах.



F2, Гц	F1, дБ	F2, дБ	ПИ, дБ	Шум, дБ	С/ш, дБ	ОАЭ
1000	64,4	53,5	-11,83	-7,56	-4,3	✗
1429	64,7	53,7	0,85	-5,53	6,4	✓
2000	64,7	54,6	3,58	-10,00	13,6	✓
2857	66,0	51,6	12,95	-7,62	20,6	✓
4000	63,4	50,3	16,06	-5,40	21,5	✓
5714	60,4	52,8	27,08	-6,10	33,2	✓
8000	65,0	51,5	5,31	-8,45	13,8	✓

F2, Гц	F1, дБ	F2, дБ	ПИ, дБ	Шум, дБ	С/ш, дБ	ОАЭ
1000	64,6	54,1	5,23	-0,91	6,1	✓
1429	64,8	54,6	12,49	-4,10	16,6	✓
2000	64,8	54,8	16,17	-9,29	25,5	✓
2857	64,0	53,9	13,86	-7,70	21,6	✓
4000	64,3	55,8	18,61	-0,92	19,5	✓
5714	64,3	56,2	29,13	-3,86	33,0	✓
8000	61,3	53,1	23,19	-8,83	32,0	✓

Мал. 6. Результати ПСОАЕ у тварин з групи В на 10 день лікування. Відмічається відповідь як на низьких, так і на високих частотах, що свідчить про повне відновлення слуху

Висновки

Лікування препаратом з групи антиоксидантів (янтарна кислота) у поєднанні з препаратом групи глюкокортикоїдів (дексаметазон) показав кращі результати по відновленню слуху у тварин в експерименті, порівняно з введенням тільки глюкокортикоїдів та контрольною групою. Це дає нам підстави вважати, що поєднання цих груп препаратів є ефективним в лікуванні експериментальної СНП судинного ґенезу.

Перспективи подальших досліджень

В даній статті нами було досліджено ефективність лікування гострої СНП судинного ґенезу препаратом з групи антиоксидантів (янтарна кислота) у поєднанні з препаратом групи глюкокортикоїдів (дексаметазон). Отримані результати підтвердили, що розроблена нами модель СНП судинного ґенезу робить можливим вивчення ефективності дії різних груп препаратів на лікування цієї патології.

Література

1. Мітін Ю.В. Визначення стану внутрішньолабіринтного тиску при сенсоневральній приглухуватості за даними отоакустичної емісії / Ю.В. Мітін, Ю.В. Дєєва // Журн. Вушних, носових і горлових хвороб. — 2002. — № 3 — С 54.

2. Шидловська Т.В. Загальні принципи діагностики і лікування хворих з сенсоневтральною приглухуватістю / Т.В. Шидловська, Т.А. Шидловська // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2005. — №4. — С. 2—17.
3. Шидловська Т.В. Андрейченко С.В. Експериментальне дослідження комплексної дії шуму і рентгенівського опромінення на перекісе окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів головного мозку у щурів / Т.В. Шидловська, М.С. Козак, І.О. Постригам, М.О. Демченко, С.В. Андрейченко // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2004. — № 3. — С. 9—12.
4. Hakuba N. Efflux of glutamate into the perilymph of the cochlea following transient ischemia in the gerbil. / N. Hakuba, K. Gyo, N. Yanagihara, A. Mitani, K. Kataoka // Neurosci Lett. — 1997. — V.230. — P. 69-71.
5. Koga K. Transient cochlear ischemia causes delayed cell death in the organ of Corti: an experimental study in gerbils. / Koga K, Hakuba N, Watanabe F, Shudou M, Nakagawa T, Gyo K. // J Comp Neurol — 2003. — V.456. — P. 105-111.
6. Morizane I. Transient cochlear ischemia and its effects on the stria vascularis. / I. Morizane, N. Hakuba, Y. Shimizu, Y. Shinomori, K. Fujita, T. Yoshida [et al.] // Neuroreport — 2005 — V.16. — P.799-802.
7. Fujita K. Ginsenoside Rb1 protects against damage to the spiral ganglion cells after cochlear ischemia. / K. Fujita, N. Hakuba, R. Hata, I. Morizane, T. Yoshida, M. Shudou [et al.] // Neurosci Lett. — 2007. — V.415. — P. 113-117.
8. Hata R. Differential vulnerability in the hindbrain neurons and local cerebral blood flow during bilateral vertebral occlusion in gerbils. / R. Hata, M. Matsumoto, T. Hatakeyama, T. Ohtsuki, N. Handa, M. Niinobe // Neuroscience — 1993. — V.56. — P.423-439.
9. Tabuchi K. Glucocorticoids and dehydroepiandrosterone sulfate ameliorate ischemia-induced injury of the cochlea. / K. Tabuchi, K. Oikawa, I. Uemaetomari, S. Tsuji, T. Wada, A. Hara // Hear Res. — 2003. — V.180. — P. 51-56.
10. Xiao L, Qi A, Chen Y. Cultured embryonic hippocampal neurons deficient in glucocorticoid (GC) receptor: a novel model for studying nongenomic effects of GC in the neural system. / L. Xiao, A. Qi, Y. Chen // Endocrinology. — 2005. — V.146. — P. 4036-4041.

Реферат

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА

Науменко А.Н., Деева Ю.В., Васильев А.В., Небор И.Я.

Ключевые слова: острая сенсоневральная тугоухость, отоакустическая эмиссия, лечение тугоухости.

В работе исследовались эффективность лечение острой сенсоневральной тугоухости (СНТ) сосудистого генеза с помощью препаратов группы глюкокортикоидов и антиоксидантов в экспериментальных условиях. Песчанкам со смоделированной СНТ после подтверждения нарушений вводились препараты с группы глюкокортикоидов и антиоксидантов. По данным отоакустической эмиссии продуктов искажения, лечение острой СНТ сосудистого генеза в сочетании этих двух групп препаратов является более эффективным по сравнению с введением только глюкокортикоидов и контрольной группой.

Summary

OPTIMIZATION IN THERAPEUTIC APPROACH FOR MANAGING OF EXPERIMENTAL SENSORINEURAL HEARING LOSS OF VASCULAR GENESIS

Naumenko A.N., Deeva Yu.V., Vasiliev AV, Nebore I.Ya.

Key words: acute sensorineural hearing loss, otoacoustic emission, treatment of deafness.

The efficacy of the treatment of acute sensorineural hearing loss (SNHL) of vascular genesis by medications of the group of glucocorticoids and antioxidants under experimental conditions was studied. Mongolian gerbils with simulated SNHL after confirming the disorders were administered glucocorticoids and antioxidants. According to the data of otoacoustic emission of the products of distortion, the treatment of acute SNHL of vascular genesis by the combination of these two groups of drugs is more effective in comparison with the introduction of only glucocorticoids in the control group.

УДК [616.24-099:547.533]-073.175-092.9:612.661.

Рыкова Ю.А., Шупер В.А.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМИКИ МАССЫ ЛЁГКИХ КРЫС РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПОД ИНГАЛЯЦИОННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ ТОЛУОЛА

Харьковский национальный медицинский университет

Исследована динамика показателей массы лёгких крыс после длительного ингаляционного воздействия на организм толуола. Экспериментальное исследование проведено на 60 белых беспородных крысах-самцах, возрастом 12 недель и весом 130-150г. Животные были разделены на две группы. Первую составили интактные животные. Во вторую группу вошли животные, которые ежедневно на протяжении двух месяцев в установке для ингаляционного введения веществ получали ингаляции толуола с единоразовой экспозицией 4 часа. Ингаляционное введение толуола моделировали с 8 часов утра до 13.00 (по 5 часов ежедневно) на протяжении 60 дней. Выявлено достоверное снижение массы органов в соответствии с интактными животными. Снижение массы в правом лёгком более выражено, чем в левом. Максимальное снижение приходится на первые сутки, к 60 суткам снижение отмечается менее значительное.

Ключевые слова: легкие, масса, толуола, крысы.

Данная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Харьковского национального медицинского университета МОЗ Украины (ХНМУ) и является составной частью научно-исследовательской темы кафедры анатомии человека «Морфологические особенности органов и систем тела человека на этапах онтогенеза», № государственной регистрации 0114U004149.

В условиях производства, где широко используются пластические массы, отмечается поступление в организм токсических веществ, которые проникают через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожные покровы. При изучении условий труда рабочих в учреждениях по производству лака, красок, клея, резины, пластмассы, мебели, тканей и др. было отмечено повышение ПДК паров эпоксидных смол в десятки раз.

Механизм устойчивости организма к неблагоприятным факторам окружающей среды является одним из актуальнейших вопросов биологической науки [1,2]. Среди различных компо-

нентов, загрязняющих окружающую среду, выделяют химические агенты, такие как эпихлоргидрин, толуол, бензол, ксилол, стирол [3,4].

Наибольший интерес представляет изучение длительного влияния факторов, загрязняющих окружающую среду, на дыхательную систему, поскольку именно легкие участвуют в процессе газообмена, выполняют метаболическую, секреторную, терморегуляторную, барьерную, экскреторную и другие функции, участвуя в поддержании гомеостаза организма [5,6].

Цель исследования

Заключалась в определении динамики массы

лёгких в разные периоды реадaptации после ингаляционного воздействия толуола на организм подопытных животных в сравнении с контрольной группой.

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование проведено на 60 белых беспородных крысах-самцах, возрастом 12 недель и весом 130-150г, полученных из вивария Луганского государственного медицинского университета. Во время эксперимента лабораторные животные содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для эксперимента и научных целей (Страсбург, 1986 г.), в соответствии с принципами Хельсинской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1964-2000 гг.), «Общими этическими принципами экспериментов над животными», утверждёнными I Национальным конгрессом по биоэтике (Киев 2001) [10]. Комиссией по этическим вопросам ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» (протокол № 5 от 10.05.2011) установлено, что содержание животных и манипуляции, которые с ними проводили, отвечали Закону Украины № 3447-IV от 21.02.06 г.

Животные были разделены на две группы. Первую составили интактные животные. Во вторую группу вошли животные, которые ежедневно на протяжении двух месяцев в установке для ингаляционного введения веществ получали ингаляции толуола с единоразовой экспозицией 4 часа в 10 ПДК (ГОСТ 12. 1. 005 – 88); Ингаляционное введение толуола моделировали с 8 часов утра до 13.00 (по 5 часов ежедневно) на протяжении 60 дней. Ингаляционное введение толуола осуществлялось в смонтированной по методу А.П. Яворовского и усовершенствованной сотрудниками кафедры установке в рац. предложении № 3748 на имя Белик И.А. [8,9]. После сеансов ингаляционного воздействия па-

ров эпоксидных смол на 1, 7, 15, 30 и 60 сутки животных декапитировали из эксперимента под эфирным наркозом. Непосредственно после декапитации лёгкие извлекали единым комплексом с трахеей, бронхами, медиастинальной клетчаткой, осуществляли препаровку, после чего взвешивали на аналитических весах ВЛА-200 с точностью до 1 мг. Анализ цифровых данных проводили с помощью компьютерной программы для органо- и морфометрических исследований «Morpholog» («Свідoctво про реєстрацію авторського права №9604», авторы: В.В. Овчаренко, В.В. Маврич, 2004) [7]. Результаты параметров массы лёгких обрабатывали с помощью статистических программ, достоверной считали вероятность ошибки менее 5% ($p < 0,05$) [11].

Результаты исследований и их обсуждение

При органомерическом исследовании масса левого лёгкого в сравнении с контрольными значениями снижалась. Максимальное снижение наблюдается на первые сутки периода реадaptации и составляет $0,57 \pm 0,02$ мг что на 13,01% ниже контроля, на 7 сутки также наблюдается снижение массы на 12,86%, на 15 сутки изменения составили 10,87%, к 30 суткам масса составляет $0,67 \pm 0,03$ что ниже от массы интактных животных на 8,25%. К 60 суткам $0,72 \pm 0,02$ мг что меньше контрольных показателей на 6,08% (рис. 1).

При органомерическом исследовании масса правого лёгкого также снижается во все периоды наблюдения, причём снижение более выражено, чем в левом лёгком. И так, на 1 сутки снижение составляет 16,49% от контрольной группы, к 7 суткам масса равна $1,06 \pm 0,03$ мг, на 15 сутки масса лёгкого $1,09 \pm 0,05$ мг к 30 дню реадaptации масса составляет $1,27 \pm 0,03$, к 60 суткам масса также снижена, но выше показателей массы лёгких животных в первые сутки реадaptационного периода $1,37 \pm 0,04$ (рис. 2).

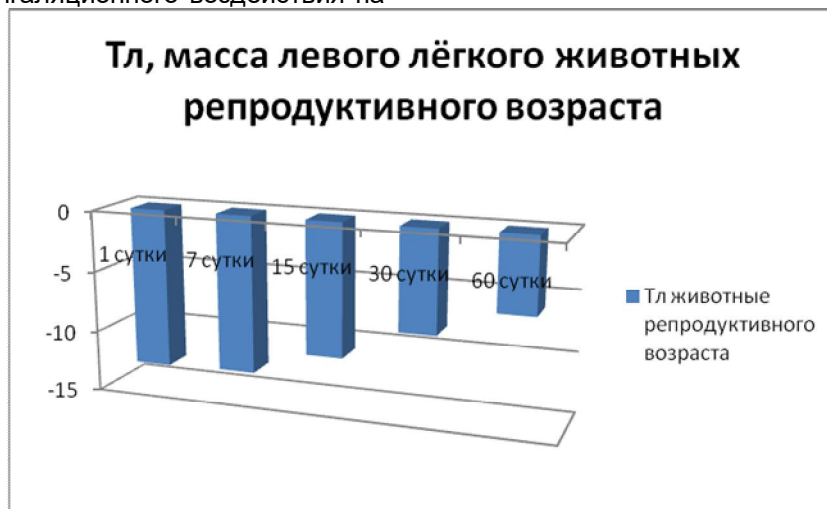


Рис. 1. Показатели массы левого лёгкого крыс репродуктивного возраста под воздействием ингаляционного влияния Тл на организм (в % соотношении в сравнении с контрольной группой).

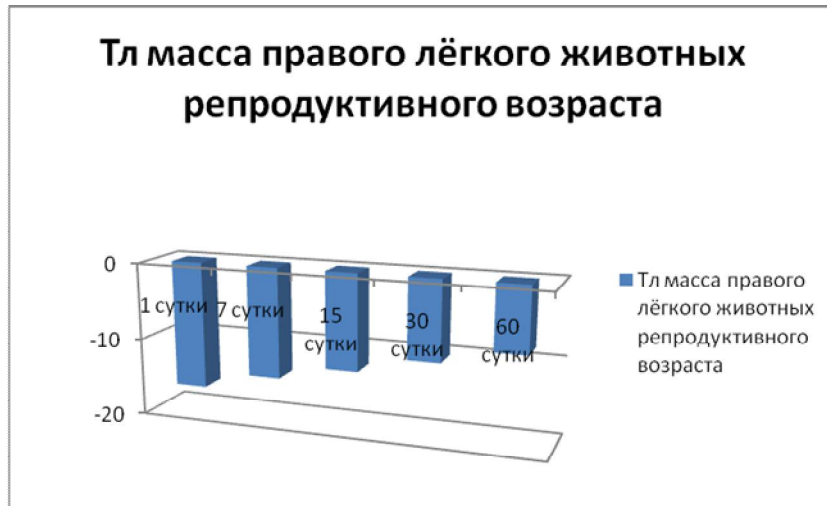


Рис. 2. Показатели массы правого лёгкого крыс репродуктивного возраста под воздействием ингаляционного влияния Тл на организм (в % соотношении в сравнении с контрольной группой).

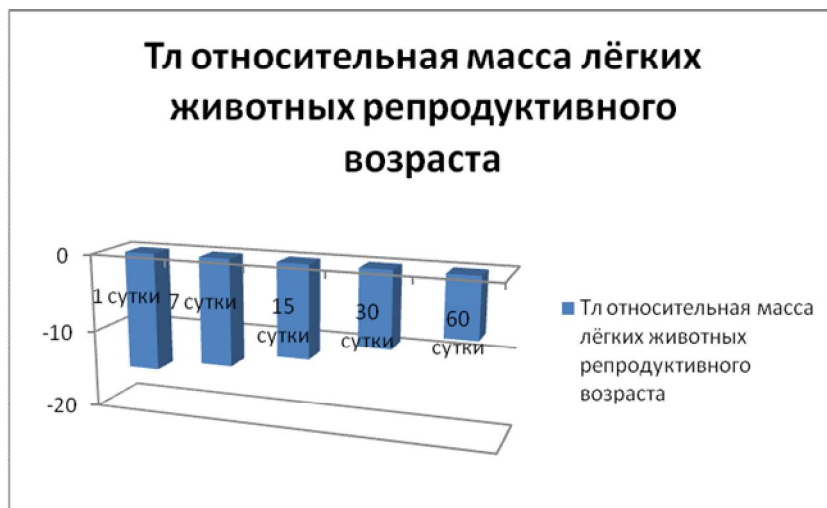


Рис. 3. Показатели относительной массы лёгких крыс репродуктивного возраста под воздействием ингаляционного влияния Тл на организм (в % соотношении в сравнении с контрольной группой).

Относительная масса обоих лёгких подопытных животных значительно меньше контрольной группы, максимальное снижение приходится на первые сутки 17,54%, к 7 суткам снижение составляет 15,63%, к 15 и 30 на 13,17% и 10,56%, и к 60 суткам снижение менее выражено, однако составляет 8,83% ниже интактной группы животных (рис. 3).

Выводы

Вследствие проведённого эксперимента нами было установлено, что после 60-дневного ингаляционного воздействия на организм толуола масса лёгких снижается в сравнении с контролем во все сроки периода реадaptации. Снижение массы в правом лёгком более выражено, чем в левом. Максимальное снижение приходится на первые сутки, к 60 суткам снижение отмечается менее значительное.

Перспективы дальнейших исследований

Следующим этапом исследований будет изучение линейных размеров лёгких подопытных животных, подвергнувшихся ингаляционному воздействию на организм паров толуола.

Литература

1. Euler M. V. Inhalation of low concentration of toluene induces persistent effects on a learning retention task, beam-walk performance, and cerebrocortical size in the rat / M. V. Euler, T.M. M Plam, Hillefors [et al.] // *Exp. Neurol.* - 2000. - Vol.163, №1. - P. 1-8.
2. Gotohda T. Toluene inhalation-induced adrenocortical hypertrophy and endocrinological changes in rat / T. Gotohda, I. Tokunaga, S. Kubo // *Life Sci.* - 2005. - Vol. 76 (17). - P. 1929-1937.
3. Дунаев В.В. Церебропротективные эффекты антиоксидантов при нейродеструктивных нарушениях, обусловленных токсическим действием кислородных радикалов / В.В. Дунаев, Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев [и др.] // *Современные проблемы токсикологии.* - 2004. - № 1. - С. 7-14.
4. Каширина Н.К. Структурно-функциональные изменения органов эндокринной и репродуктивной систем при хронической свинцовой интоксикации / Н.К. Каширина, Н.Ю. Андыбура, Т.Е. Нарбутова [и др.] // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* - 2004. - Т. 3, № 2. - С. 34-38.

5. Waldron H.A. The effects of ethanol on blood toluene concentrations / H.A. Waldron, N. Cherry, J.D. Johnston // *Int. Arch. occup. environm. Hlth.* —1983. —Vol. 51, № 4. —P. 365-369.
6. Канцыпко Е.В. Причины загрязнения атмосферного воздуха в Донбассе [Электронный ресурс] / Е.В. Канцыпко // Донецкий национальный технический университет, 2008.— Режим доступа : <http://xreferat.ru/112/647-1-prichiny-zagryazneniya-atmosfernogo-vozduha-v-donbasse.html/>
7. Овчаренко В.В. Комп'ютерна програма для морфометричних досліджень «Master of Morphology» / В.В. Овчаренко, В.В. Маврич // Свідоцтво про реєстрацію автор. права на винахід № 9604, дата реєстрації 19.03.2004.
8. Фомина К.А. Особенности анатомо-экспериментального исследования ингаляционного воздействия на организм белых крыс эпихлоргидрина / К.А. Фомина, Е.Н. Скрыбина, А.А. Мазанова [и др.] // *Український медичний альманах.* — 2012. — Т. 15, № 2 (додаток). — С. 105-106.
9. Белік І.А. Установка для інгаляційного введення речовин дрібним лабораторним тваринам / І.А. Белік // 36. винаходів, корисних моделей та рацпропозицій співробітників ДЗ «Луганський державний медичний університет» за період 2009-2010 р. — Луганськ, 2011. — Вип. 1. — С. 83.
10. Общие этические принципы экспериментов на животных: мат. I Национального конгресса по биоэтике. — К. : НАНУ. — 2001. — 16 с.
11. Минцер О.П. Методы обработки медицинской информации / О.П. Минцер, Б.Н.Угаров, В.В. Власов. — Киев : Вища школа, 1982. - 160 с.

Реферат

ХАРАКТЕРИСТИКА МАСИ ЛЕГЕНЬ ЩУРІВ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПІД ІНГАЛЯЦІЙНИМ ВПЛИВОМ НА ОРГАНІЗМ ТОЛУОЛУ
Рикова Ю.О., Шупер В.О.

Ключові слова: легені, маса, толуол, щури.

Досліджено динаміку показників маси легень щурів після тривалого інгаляційного впливу на організм толуолу. Експериментальне дослідження проведено на 60 білих безпородних щурах-самцях, віком 12 тижнів і вагою 130-150г. Тварини були розділені на дві групи. Першу склали інтактні тварини. До другої групи увійшли тварини, які щодня протягом двох місяців в установці для інгаляційного введення речовин отримували інгаляції толуолу з одноразовою експозицією 4 часа. Інгаляційне введення толуолу моделювали з 8 години ранку до 13.00 (по 5 годин щодня) протягом 60 діб. Виявлено достовірне зниження маси органів відповідно з інтактними тваринами. Зниження маси в правій легені більш виражено, ніж в лівому. Максимальне зниження доводиться на першу добу, на 60 добу зниження відзначається менш значне.

Summary

CHARACTERISTICS OF LUNG MASS IN MATURE RATS IN PROLONGED INHALATION EXPOSURE TO TOLUENE

Rykova U.A., Shuper V.A.

Key words: lungs, mass, toluene, rats.

This research aimed at studying the dynamics of lung mass indices of mature rats under prolonged inhalation exposure to toluene. This study was carried out on 60 white mongrel male rats aged 12 weeks and weighing 130-150 g. The animals were divided into two groups. The first one was made up of intact animals. The second group included animals, which received 4-hour daily toluene inhalation exposure for 2 months. The toluene inhalation exposure lasted from 8 am to 1 pm (5 hours daily) for 60 days. There was a significant decrease in lung weight compared with the intact animals. The mass loss in the right lung was more pronounced than in the left one. The maximum mass loss was fixed in the first day, and by the 60th day it was less significant.

УДК 615.31:547.857.4]:615.322

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

ВИВЧЕННЯ АНТИАРИТМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 1,8-ДИЗАМІЩЕНИХ ТЕОБРОМІНУ

Запорізький державний медичний університет
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

З метою пошуку нових антиаритмічних лікарських засобів та вивчення певних механізмів їх дії здійснили дослідження антиаритмічної активності 1,8-дизаміщених теоброміну на моделях хлоридкальцієвої, адреналінової та строфантинової аритмій. Проведені дослідження виявили, що найбільш перспективна сполука в даному ряді, 1-бензил-8-морфолінотеобромін (спол. 5) в дозі 10,5 мг/кг, зменшувала кількість випадків строфантинової, хлоридкальцієвої та адреналінової аритмій, подовжувала латентний період, скорочувала тривалості аритмії, зменшувала відсоток летальних наслідків серед експериментальних тварин. Антиаритмічна активність сполуки 5 перевищувала референс-препарати прокаїнамід та аймалін на зазначених моделях аритмій, підтверджуючи, що сполука має властивості антиаритміков класу 1А і характеризується наявністю значної терапевтичної ширини. Механізм антиаритмічної дії даної сполуки обумовлений не тільки блокадою Na^+ каналів провідної системи міокарду, але й нормалізацією вмісту катехоламінів та їх попередників в міокарді, втручанням в активність ферментних систем, що беруть участь в метаболізмі катехоламінів. Сполука 1-бензил-8-морфолінотеобромін, як нетоксична речовина з антиаритмічними властивостями, може стати джерелом створення нового високоефективного антиаритмічного препарату.

Ключові слова: метилксантини, адреналін, аритмії, катехоламіни, прокаїнамід, аймалін.

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

Вступ

Серцево-судинні захворювання є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини у зв'язку з високою смертністю, інвалідністю та високими затратами на лікування та профілактику. Важливою проблемою терапії невідкладних станів є усунення злоякісних аритмій, коли прогноз несприятливий, а цілями лікування є припинення пароксизмів і подовження життя [1]. Успіхи сучасної медицини в значній мірі обумовлені застосуванням нових високоефективних фармакологічних засобів, впровадженням нових класів препаратів, які діють на різних етапах патогенезу та оптимізують метаболізм в міокарді, що дає змогу призупинити прогресування хронічної серцевої недостатності [4,5,12].

Поряд з позитивними терапевтичними властивостями більшість антиаритмічних засобів (ААЗ) проявляють ряд негативних ефектів: володіють аритмогенними властивостями, пригнічують інотропну функцію серця, що маніфестує падінням артеріального тиску, розвитком серцевої недостатності, оказують депресивну дію, викликають психотичні реакції з продуктивною симптоматикою. Актуальність цієї теми обумовлена обмеженням асортиментом ефективних і безпечних ААЗ і свідчить про доцільність пошуку нових нетоксичних ААЗ, які не пригнічують скоротливу функцію міокарду. Тому актуальною проблемою сучасної експериментальної фармакології є пошук високоефективних антиаритмічних препаратів з низькою токсичністю та широкою фармакодинамікою. Проблема пошуку біологічно активних сполук серед похідних метилксантину актуальна і перспективна. Інтерес до метилксантинів як до антагоністів аденозинових рецепторів зна-

чно збільшився в останні роки у зв'язку з визначенням важливої ролі аденозину в патогенезі аритмій в експериментах *in vivo* та *in vitro* на моделях експериментальної гіпоксії та інфаркту міокарду. [9,6,11].

Похідні пурину є природними метаболітами і беруть активну участь у регуляції різних фізіологічних процесів. У ряді досліджень показано, що деякі похідні пурину виявляють антиаритмічні властивості [7,8,9,10,13].

Мета дослідження

Вивчення антиаритмічної активності вперше синтезованих 1,8-дизаміщених теоброміну (табл. 1) та вивчення певних механізмів їх антиаритмічної дії на експериментальних моделях аритмій [2].

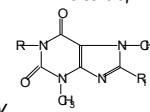
Об'єкт і методи дослідження

В експериментах використовували 155 білих безпородних щурів-самців, які утримувались у віварії при вільному доступі до їжі (стандартний корм) і води, при природній зміні дня і ночі. Тварини були отримані з розпліднику ДУ «Інститут фармакології і токсикології АМН України». Усі експериментальні процедури виконували відповідно до «Положення про використання тварин в біомедичних дослідках». Об'єктом досліджень були 5 сполучень ряду 1,8-дизаміщених теоброміну (спол. 1-5, табл. 1). Синтез речовин здійснено на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету професором Романенко М.І. (зав. кафедри професор Александрова К.В.). Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометричних методів, а чи-

стота контролювалась методом тонкошарової хроматографії. ЛД₅₀ обчислювали за методом Літчфілда і Уілкоксона з застосуванням критерію

χ^2 . Згідно з класифікацією К.К. Сидорова, всі досліджувані сполуки відносяться до малотоксичних речовин (ЛД₅₀ = 343,5-655,0 мг/кг).

Таблиця 1



Хімічна структура 1,8-дизаміщених теоброміну

Спол. №	R	R ₁	ЛД ₅₀ (M ± m)
1	бензил	(морфоліл-1'-етил)аміно	435,0 ± 18,5
2	бензил	(γ-морфоліл-1'-пропил)аміно	343,5 ± 16,8
3	бензил	(3', 5'-диметилпіразоліл-1')	655,0 ± 28,3
4	1-n-метилбензил	(3', 5'-диметилпіразоліл-1')	610,5 ± 23,4
5	бензил	морфоліно	525,0 ± 21,1

Антиаритмічну активність 1,8-дизаміщених теоброміну вивчали на моделях порушення серцевого ритму (адреналінова, строфантінова та хлорідкальцієва) шляхом внутрішньовенного введення аритмогенів: адреналіну гідрохлориду – у дозі 220 μг/кг, строфантину – 450 μг/кг і кальцію хлориду – 250 мг/кг, наркотизованим (гексенал у дозі 60 мг/кг підшкірно) нелінійним щурам-самцям вагою 180-250 г. Як контроль використовували інтактних чи адаптованих тварин, яким внутрішньовенно вводили 0,9% розчин натрію хлориду (0,1 мл/100 г) [2]. Досліджувані речовини вводили в дозі 0,05 ЛД₅₀ у вигляді 0,75% водяного розчину. Сполуки 1-5 та препарати порівняння прокаїнамід та аймалін вводили в ефективних дозах за 5 хвилин до моделювання аритмії або на фоні розвиненої аритмії. В кожній експериментальній групі було 7 піддослідних тварин. ЕКГ реєстрували через 3 хвилини в II стандартному відведенні до 2-ої години включно на апараті ЕЕГП4-02. Підраховували частоту надшлуночкових (фібриляція передсердя, надшлуночкова пароксизмальна тахікардія) і шлуночкових (шлуночкова екстрасистоля, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків) у кожній групі експерименту. Оцінку антиаритмічних властивостей досліджуваних сполук проводили за наступними критеріями: частота випадків та тяжкість аритмії на тлі застосування вивчаємої сполуки, здатність сполуки віддаляти початок аритмії, тривалість життя тварин, відсоток виживаності піддослідних тварин.

Оцінку антиаритмічних властивостей досліджених сполук проводили за наступними критеріями: частота випадків виникнення аритмії на

фоні досліджуваних сполук, здатність сполук віддаляти початок аритмії, впливати на тривалість життя досліджуваних тварин, виживаність піддослідних тварин.

Оскільки CaCl₂ та адреналінові аритмії мають переважно адренергічний характер, було досліджено вміст адреналіну, норадреналіну, ДОФА і дофаміну в міокарді до та після застосування досліджуваних сполук. Після декапітації у тварин виймали міокард з грудної клітки та розміщували його у рідкому азоті. Після цього на льоду подрібнювали та готували гомогенат для визначення рівню катехоламінів [3]. Вміст катехоламінів вчислювали спектрофлюорометричним методом на флюорометрі Ф-3, з'єднаним з стабілізатором ВС-9.

Статистичну обробку результатів експериментів здійснювали за допомогою програм для медико-біологічних досліджень 3di 7m з пакету BMDP (BMDP Statistical Software).

Результати досліджень та їх обговорення

Після введення щурам строфантину порушення ритму виникали після латентного періоду 137±18 сек. Розвивалися надшлуночкові і шлуночкові екстрасистоли (83%), порушення атриовентрикулярної проводимості, шлуночкова тахікардія (77,8%) та фібриляція шлуночків (22%). Тривалість порушень ритму склала 7,3±1,2 хвилин, 89% тварин загинуло, 11% вижило у зв'язку з оборотністю аритмії. Аналіз одержаних результатів на строфантіновій моделі аритмії (табл. 2, рис. 1) показав, що деякі 1,8-дизаміщені теоброміну володіють антиаритмічними властивостями.

Таблиця 2

Антиаритмічна активність 1,8-дизаміщених теоброміну на моделі строфантінових аритмії

Сполука №№	Доза, мг/кг	Латентний період, хвил.	Тривалість аритмії, хвил.	Аритмії	
				всього	ФШ
Контроль	–	3,46 ± 0,3	8,4 ± 1,2	6	6
Прокаїнамід	20,0	4,1 ± 0,12*	4,3 ± 0,3*	1*	0*
Аймалін	2,0	3,82 ± 0,3*	5,3 ± 0,3*	1*	1*
1	8,7	3,1 ± 0,3	5,6 ± 0,85	4	4
2	6,9	4,2 ± 0,4	4,8 ± 0,6	5	4
3	14,0	5,7 ± 0,3*	3,3 ± 0,4*	2*	2*
4	12,2	3,2 ± 0,6	6,7 ± 0,3	1*	0*
5	10,5	6,8 ± 0,2*	2,5 ± 0,6*	1*	0*

Примітка: * – різниця вірогідна при p < 0,05.

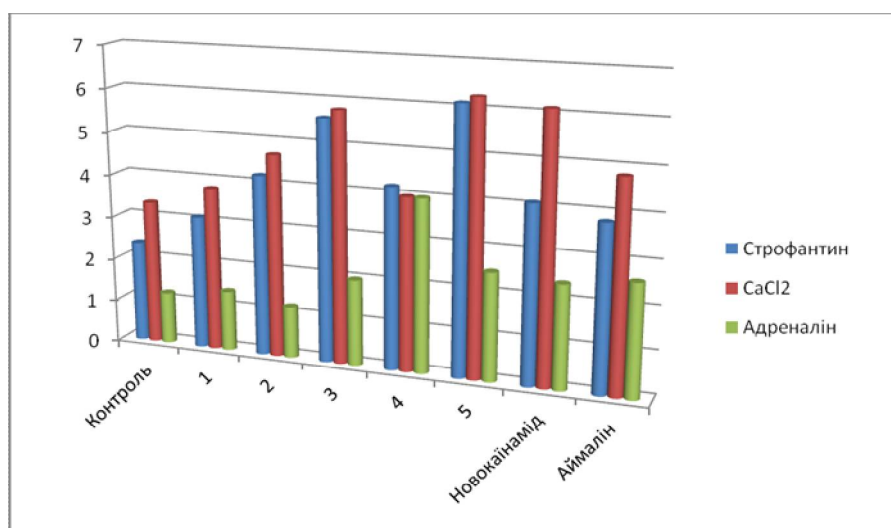


Рис. 1. Вплив 1,8-дизаміщених теоброміну на виникнення строфантинних, хлоридкальцієвих та адреналінових аритмій.

Найбільшу антиаритмічну активність проявила сполука 5, що містить у положенні 1 бензиловий, а в 8-му положенні морфоліновий замітники, що сприяло більш пізньому початку аритмій, подовжувало латентний період в 1,7 рази. У порівнянні з контролем тривалість аритмії зменшувалась у 2,8 рази та 1,3 і 1,4 рази у порівнянні з прокаїнамідом та аймаліном відповідно. Встановлено, що профілактичне введення щуром сполуки 5 в дозі 10,5 мг/кг в 100% випадків попереджувало виникнення незворотніх порушень серцевого ритму у щурів та їх загибель. Так, число злоскісних шлуночкових аритмій знизилось з 83% до 10,6%. Порушення ритму у вигляді екстрасистолії (26,3%) виникали значно пізніше контролю (144 ± 21 сек), тривалість їх була в 2,3 рази меншою (2,7 хвилини) і вони не носили загрозливий для життя характер. Сполука 5 не тільки попереджувала, але й відновлювала ритм і усувала порушення серцевої діяльності, викликані строфантином в 100% випадків через 21 ± 3 секунди з моменту введення препарату в дозі 59,8 мг/кг. Новокаїнамід в дозі 20 мг/кг нормалізував

серцевий ритм в 80% випадків, аймалін – в 100% випадків. Антиаритмічна дія сполуки 5 супроводжувалась збільшенням тривалості життя експериментальних тварин. В групах тварин, що отримали сполуки 3 і 5, усі тварини вижили, сполуки 1, 2 і 4 – вижило 50,1–66,7% тварин. Мінімальну антиаритмічну на моделі строфантинних аритмій проявила сполука 1, що має у 8-му положенні (морфоліл-1'-етил)аміновий радикал. Уведення у восьму позицію (γ -морфоліл-1'-пропил)аміногрупи та (3', 5'-диметилпіразолілу-1') (сполуки 2 і 3 відповідно) затримувало виникнення порушень серцевого ритму у експериментальних тварин в 1,7 та 2,3 рази, що перевершувало недостовірно антиаритмічну дію препаратів порівняння аймаліну та прокаїнаміду.

Аналіз отриманих результатів показує, що після введення кальцію хлориду через 3,28 \pm 0,3 хвилини виникали шлункові аритмії: політопна шлункова екстрасистолія (100% випадків), шлункова тахікардія (66,7%), фібриляція шлуночків (100%), що реєструвались на протязі 4-5 хвилин (табл. 3).

Таблиця 3
Антифібриляторна активність 1,8-дизаміщених теоброміну на моделі CaCl₂ аритмій

Сполука №№	Доза, мг/кг	Латентний період, хвил.	Тривалість аритмій	Аритмії	
				всього	ФШ
Контроль	–	3,3 \pm 0,3	4,3 \pm 1,2	6	6
Прокаїнамід	20,0	6,1 \pm 0,4*	3,3 \pm 0,4*	2*	0*
Аймалін	2,0	4,8 \pm 0,3*	2,1 \pm 0,2*	1*	1*
1	8,7	3,8 \pm 0,4	3,4 \pm 0,3	4	2*
2	6,9	4,7 \pm 1,4	3,6 \pm 0,8	5	2*
3	14,0	5,8 \pm 1,2*	3,0 \pm 0,5*	1*	0*
4	12,2	4,0 \pm 0,2	3,5 \pm 0,4	4	0*
5	10,5	6,7 \pm 1,4*	1,8 \pm 0,89	0*	2*

Примітка: * – різниця вірогідна при $p < 0,05$.

На моделі хлоридкальцієвих аритмій виявлено антифібриляторну активність в усіх сполуках, що вивчались. Профілактичне введення сполук 1-5 затримувало виникнення аритмій і подовжувало латентний період маніфестації аритмій у 1,2–1,7 рази. Серед досліджених 1,8-

дизаміщених теоброміну на моделі хлоридкальцієвої аритмії сполука 5 продемонструвала антифібриляторну активність, що не поступалась референс-препаратам прокаїнаміду та аймаліну.

Після введення кальцію хлориду в перші 30-60 сек. розвивались шлуночкові аритмії: політ-

ропні шлуночкова екстрасистолія (75%), епізоди шлуночкової тахікардії (62,5%), фібриляції шлуночків (31,25%) і тривали до 5 хвилин. Попереднє введення 1-бензил-8-морфолінотеоброміну (сполука 5) запобігало розвитку аритмій. Повто-

рне введення кальцію хлориду через 30 хвилин викликало типові для нього порушення ритму.

Було встановлено, що сполука 5 виявляє активність на моделях адреналінової аритмії (рис. 1, табл. 4).

Таблиця 4
Антифібриляторна активність 1,8-дизаміцених теоброміну на моделі адреналінових аритмій

Сполука №№	Доза, мг/кг	Латентний період, хвил.	Тривалість аритмій	Аритмії	
				всього	ФШ
Контроль	–	1,2 ± 0,3	4,3 ± 0,6	5	5
Новокаїнамід	20,0	2,4 ± 0,2*	3,3 ± 0,4	2*	2*
Аймалін	2,0	2,6 ± 0,3*	2,1 ± 0,2*	1*	2*
1	8,7	1,4 ± 0,12	4,6 ± 0,3	3	3
2	6,9	1,2 ± 0,4	4,2 ± 0,8	5	4
3	14,0	2,0 ± 1,2*	2,0 ± 0,5*	2*	0*
4	12,2	4,0 ± 0,2	4,5 ± 0,4	4	3
5	10,5	2,5 ± 0,4*	1,8 ± 0,89	1*	1*

Примітка: * – різниця вірогідна при $p < 0,05$.

Під впливом адреналіну гідрохлориду виникали як надшлуночкові (фібриляція передсердь 31,25 %, надшлуночкова пароксизмальна тахікардія – 11,1 %), так і шлуночкові (політопна шлуночкова екстрасистолія – 66,7%, шлуночкова тахікардія – 77,8% та фібриляція шлуночків – 22,2%) порушення ритму. В окремих випадках відзначали розвиток шлуночкової екстрасистолії (14,3%), що трансформувалися у шлуночкові тахікардію (10%) і фібриляцію шлуночків (5%). Помірну антиаритмічну дію проявила сполука 3, що подовжувала латентний період в 1,6 рази, укорочувала тривалість аритмій (в 2,2 рази) та попереджала розвиток фібриляції шлуночків в 57,17% випадків. Помірну активність проявила сполука 2, що не попереджала виникнення аритмії при уведенні аритмогену, але декілька підвищувала виживаність піддослідних щурів до 57,1% (15,7% в контрольному досліді).

В окремій серії експериментів, виконаних на інтактних тваринах, наркотизованих гексеналом, ми досліджували вплив сполуки 5 на електрофізіологічні процеси в міокарді. На протязі 30 хвилин після ін'єкції сполуки, що вивчалася, в дозі 59,8 мг/кг статистично значених змін біоелектричної активності міокарду не виявлено. Треба зазначити, що сполука 4 не порушує процесів реполяризації шлуночків, на її фоні тривалість еле-

ктричної систоли і систолічний показник залишалися стабільними.

Результати цього дослідження свідчать про наявність у сполуки 5 антиаритмічних властивостей, завдяки яким ця сполука метаболічної природи сприяє підвищенню стійкості міокарду до аритмогенних впливів. Важливим моментом являється вплив на кінцеві результати дослідження – смертність та виразність симптоматики. Так, виживаність тварин склала: на моделі строфантинних аритмій – 85%, CaCl_2 -індукованих аритмій – 100%, адреналінових аритмій – 85%. Таким чином, сполука 5 виявила не тільки антиаритмічні властивості, але й кардіопротекторний ефект на моделях строфантинової, хлоридкальцієвої та адреналінової аритмій. На тлі дії цієї сполуки аритмії або не виникали, або виникали значно пізніше, тривалість їх була меншою і вони носили менш загрозливий для життя характер.

При вивченні вмісту катехоламінів та їх попередників в міокарді інтактних щурів, а також щурів після розвитку CaCl_2 аритмій виявлено підвищення рівню вмісту адреналіну на 78,5%, адреналіну на 125,6%, зниження вмісту дофаміну на 46,7% після уведення аритмогену ($p < 0,05$). Рівень ДОФА (0,217 ± 0,12) вірогідно не змінювався ($p > 0,05$) (табл. 5).

Таблиця 5
Вміст катехоламінів та їх попередників в міокарді при профілактичному уведенні 1-бензил-8-морфолінотеоброміну

Сполука	Доза, мг/кг	Адреналін, $\mu\text{г}/\text{кг}$	Норадреналін, $\mu\text{г}/\text{кг}$	Дофамін, $\mu\text{г}/\text{кг}$	ДОФА, $\mu\text{г}/\text{кг}$
3 + CaCl_2	14,0+250,0	0,1722 ± 0,03**	1,531 ± 0,02**	6,322 ± 0,142**	0,242 ± 0,021
5 + CaCl_2	10,5+250,0	0,1533 ± 0,2**	1,269 ± 0,04**	6,272 ± 0,122**	0,219 ± 0,031
CaCl_2	250,0	0,2342 ± 0,04*	2,432 ± 0,06*	3,342 ± 0,171*	0,218 ± 0,015
Контроль	–	0,1312 ± 0,01	1,078 ± 0,05	6,272 ± 0,216	0,214 ± 0,01

Примітка: * вірогідність різниці показників контрольної та дослідних груп ($p < 0,05$);

** вірогідність різниці показників у порівнянні з аритмогеном ($p < 0,05$).

Обчислення коефіцієнтів конверсії CaCl_2 -індукованої фібриляції шлуночків указує на зміну активності процесів, відповідальних за метаболізм біогенних амінів декарбосилування ДОФА, гідроксилування дофаміну і метилювання норадреналіну. Уведення сполуки 5 перед ін'єкцією CaCl_2 нормалізує як вміст, так і метаболізм біо-

генних амінів.

Аритмії – це результат зміни основних функцій серця: автоматизму, збудливості і провідності. Вони розвиваються при порушенні формування потенціалу дії клітини і зміні швидкості його проведення в результаті порушення функціо-

нування K^+ , Na^+ та Ca^{2+} каналів. Порушення активності K^+ , Na^+ та Ca^{2+} каналів залежить від симпатичної активності, рівня ацетилхоліну, холінергічних M_2 -рецепторів, АТФ.

Всі досліджувані сполуки знижували частоту серцевих скорочень від 12 до 18%, подовжували період P-Q, тривалість комплексу QRS та інтервалу Q-T. Найбільшу негативну хронотропну дію і значне подовження періоду P-Q продемонструвала сполука 5. Вплив досліджених сполук на параметри ЕКГ свідчить, що активність сполуки 5 східна з активністю класу 1А антиаритмічних засобів за класифікацією Воген-Вільямса, для якого є типовим подовження інтервалів P-Q і Q-T, і розширення комплексу QRS.

Аналізуючи антиаритмічну дію вивчаємої сполуки, необхідно відзначити участь кількох механізмів в реалізації її ефектів. Відомо, що в генезі аритмій, викликаних $CaCl_2$, серцевими глікозидами і адреналіном, лежать спільні механізми підвищення входу іонів Ca^{2+} по повільним каналам в клітину і підвищення його концентрації призводить до підвищення збудливості міокарду [6, 3]. Отже, можна припустити, що антиаритмічний ефект пов'язаний з обмеженням надходження Ca^{2+} в клітину або з підвищенням ефективності роботи Ca^{2+} -насосів, що виводили надлишок Ca^{2+} з цитоплазми.

Таким чином, є всі підстави вважати, механізм дії сполуки 5 складний та обумовлюється не тільки антагоністичною взаємодією з Ca^{2+} , але й нормалізацією вмісту в міокарді адреналіну, норадреналіну, дофаміну та втручанням в активність ферментних систем, що беруть участь в метаболізмі катехоламінів. Крім того, дія сполуки на моделі адреналінових аритмій, здавалося б, може бути зумовлена зниженням адренореактивності міокарду. Проте, блокатори β -адренорецепторів, так само як і інгібітори Ca^{2+} -каналів, мають негативну іотропну дію. Необхідно відзначити збереження іотропної функції міокарду на фоні введення досліджуваної сполуки 5 та відсутність у неї кардіодепресивного ефекту на фоні виразної антиаритмічної дії.

Висновки

1. Деякі похідні 1,8-дизаміщених теоброміну володіють антиаритмічними властивостями, виявляють антифібриляторну і кардіопротекторну дію, підвищують електричну стабільність міокарду.

2. Антиаритмічна активність сполуки 5 пере-

вищувала референс-препарати прокаїнамід та аймалін на моделях строфантинової, хлоридкальцієвої та адреналінових аритмій, що свідчить про наявність у цієї сполуки значної терапевтичної ширини.

3. Механізм антиаритмічної дії сполуки 5 обумовлений не тільки блокуванням внутрішньоклітинного Ca^{2+} депо, але й нормалізацією вмісту катехоламінів та їх попередників в міокарді, втручанням в активність ферментних систем, що беруть участь в метаболізмі катехоламінів.

Перспективи подальших досліджень

Сполука 1-бензил-8-морфолінотеобромін, як нетоксична речовина з антиаритмічними властивостями, може стати джерелом створення нового високоефективного антиаритмічного препарату.

Література

1. Громова О.И. Современные предикторы жизнеугрожающих аритмий / О.И. Громова, С.А. Александрова, В.Н. Макаренко [и др.] // Креатив. кардиология. – 2012. – № 2. – С. 30-46.
2. Експериментальне вивчення антиаритмічних та антифібриляторних лікарських засобів // Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – С. 210-222.
3. Кочерга В.И. Одновременная экстракция и флюориметрическое определение норадреналина, дофамина, серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты / В.И. Кочерга, И.В. Опентанова // Вопр. мед. химии. – 1980. – № 1. – С. 81-85.
4. Митченко Е.И. Актуальные аспекты сердечно-сосудистого риска в городской популяции Украины / Е.И. Митченко, М.Н. Мамедов [и др.] // Межд. журн. сердца и сосуд. забол. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 16-24.
5. Романюк Л.М. Комплексна оцінка здоров'я населення України / Л.М. Романюк, Н.С. Фецишин // Вісн. соц. гігієни та організації охор. здоров'я України. – 2011. – № 1. – С. 13-18.
6. Daoulah A. Sleep apnea and severe bradyarrhythmia – an alternative treatment option: a case report / A. Daoulah, S. Ocheltree, S.M. Al-Faifi [et al.] // J. Med. Case. Rep. – 2015. – № 9(15). – P. 113.
7. DeLago A. Aminophylline for prevention of bradyarrhythmias induced by rheolytic thrombectomy / A. DeLago, M. El-Hajjar, M. Kirnus // J. Invasive Cardiol. – 2008. – № 8 (Suppl A). – P. 9A-11A.
8. Kumral A. Genetic basis of apnoea of prematurity and caffeine treatment response: role of adenosine receptor polymorphisms / A. Kumral, F. Tuzun, D.C. Yesilimak [et al.] // Acta Paediatrica. – 2012. – № 7 (101). – P. e299-e303.
9. Munisha B. Management of apnoea and bradycardia in the newborn / B. Munisha, S. Oddie // Pediatrics and Child Health. – 2014. – № 1(24). – P. 17-22.
10. Preetham K. Bradyarrhythmias in the Elderly / K. Preetham, F.M. Kusumoto, N. Goldschlager // Clin. Geriatr. Med. – 2012. – № 4 (28). – P. 703-715.
11. Sadaka F. Theophylline for bradycardia secondary to cervical spinal cord injury / F. Sadaka, S.K. Naydenov, J.J. Ponzillo // Neurocrit Care. – 2010. – Vol. 13, № 3. – P. 389-392.
12. Sakamoto T. Sequential use of aminophylline and theophylline for the treatment of atropine-resistant bradycardia after spinal cord injury: a case report / T. Sakamoto, T. Sadanaga, T. Okazaki // J. Cardiol. – 2007. – Vol. 49, № 2. – P. 91-96.
13. Sanaei-Zadeh H. Can theophylline be an alternative antidote for amitriptyline toxicity? / H. Sanaei-Zadeh // Drug Chem. Toxicol. 2013. – Vol. 36, №1. – P. 133.

Реферат

ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 1,8-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОБРОМИНА

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

Ключевые слова: метилксантины, адреналин, аритмии, катехоламины, прокаинамид, аймалин.

С целью поиска новых антиаритмических препаратов и изучения некоторых механизмов их действия проведено исследование антиаритмической активности 1,8-дизамещенных теоброміна на моделях хлоридкальцієвої, адреналінової та строфантинової аритмій. Проведенные исследования показали, что наиболее перспективное соединение в данном ряду, 1-бензил-8-морфолінотеобромін

(соед. 5) в дозе 10,5 мг/кг снижал частоту хлоридкальциевых, адреналиновых и строфантиновых аритмий, удлиняло латентный период, уменьшало продолжительность аритмий и снижало процент погибших экспериментальных животных. Установлено, что антиаритмическая активность соединения 5 превышает таковую референс-препаратов прокаинамида и аймалина на указанных моделях аритмий, подтверждая, что соединение обладает свойствами антиаритмиков класса 1А и характеризуется наличием значительной терапевтической ширины. Механизм антиаритмического действия данного соединения обусловлен не только блокадой Na^+ каналов проводящей системы миокарда, но также нормализацией содержания катехоламинов и их предшественников в миокарде, вмешательством в активность ферментных систем, участвующих в метаболизме катехоламинов. Соединение 1-бензил-8-морфолинотеобромин, как нетоксичное вещество с антиаритмическими свойствами, может быть перспективным для создания нового высокоэффективного антиаритмического препарата.

Summary

ANTI-ARRHYTHMIC ACTIVITY OF 1, 8-DISUBSTITUTED COMPOUND OF THEOBROMINE

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

Key words: methylxanthines, adrenaline, arrhythmia, catecholamines, procainamide, aimaline.

The purpose of the study presented was to investigate anti-arrhythmic activity of some new 1, 8-disubstituted compounds of theobromine in modelled adrenaline-induced, strophanthin-induced, and calcium chloride-induced arrhythmias. The results obtained have shown that 1-benzyl-8-morpholinetheobromine (comp. 5) in a therapeutic dose of 10.5 mg/kg is the most effective compound in this series, it decreases the incidence of arrhythmias, prolongs mean latency period (i.e. the interval between injection of arrhythmia-inducing substances and the first extra systoles), reduces the duration of arrhythmia, lessens the percentage of mortality among the test animals. It has been found that the anti-arrhythmic activity of compound 5 exceeds that of the reference preparations procainamide and aimaline in modelled arrhythmias, confirming that the compound possesses properties of antiarrhythmics of class 1A and is characterized by a considerable therapeutic value. The mechanism of antiarrhythmic action of compound 5 is determined not only by the blockade of Na^+ channels of the myocardial conduction system, but also by normalization of catecholamines and their precursors' content in myocardium. The compound 1-benzyl-8-morpholine theobromine as a non-toxic substance with anti-arrhythmic properties may be promising in elaborating novel highly effective anti-arrhythmic drugs.

УДК 615 + 616. 89 – 088. 454 – 092. 9

Сидоренко А.Г., Весніна Л.Е., Микитюк М.В., Рудь М.В., Луценко Р.В.

ВПЛИВ ЕТИЛОВОГО ЕФІРУ 4-[2-ГІДРОКСИ-2-(2-ОКСО-1,2-ДИГІДРО-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)-АЦЕТАМІНО]-МАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ НА СИМПТОМИ ДЕПРЕСИВНОПОДІБНОГО СТАНУ У ЩУРІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

У клінічній практиці використовується широкий набір антидепресантів, але постійно йде пошук нових препаратів даної групи. Це обумовлено низькою ефективністю існуючих засобів, великою кількістю побічних реакцій при їх застосуванні та необхідністю диференційованого призначення антидепресантів. Мета роботи: дослідити здатність етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти корегувати поведінку щурів при хронічному помірному стресі. Експерименти виконували на 32 білих статевозрілих щурах лінії Wistar масою 180-230 г. Для моделювання депресивноподібних порушень використовували ХПС протягом 8 тижнів, з використанням типових стресорів, що чергуються. Антидепресивну активність сполуки E-38 досліджували у тесті споживання сахарози, тесті надання перевазі сахарозі та тесті Порсолта на 4, 6, 8 тижні моделювання ХПС. Профілактично-лікувальне уведення сполуки E-38 у дозі 12 мг/кг все-редину ефективно корегувала показники вживання сахарози і депресивності у тесті «вимушеного плавання» і була ефективнішою за іміпрамін, особливо у останній термін спостереження.

Ключові слова: етиловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти, хронічний помірний стрес, тест споживання сахарози, тест Порсолта.

Робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава «Пошук засобів з числа похідних 2-оксоіндолу, 3-оксипіридину та інших біологічно-активних речовин для фармакотерапії адаптивних процесів при порушенні гомеостазу різної етіології» (№ державної реєстрації 0111U004879).

На сьогодні у світі від депресії страждає близько 350 мільйонів людей. Розповсюдженість цієї недуги у країнах Євросоюзу коливається в межах 15-18 %, а захворюваність становить 6-

11%. Подібна ситуація спостерігається і в Україні [9]. У людей працездатного віку депресивні розлади призводять до інвалідизації, при цьому у жінок вони спостерігаються у 2 рази частіше

ніж у чоловіків. Небезпечним ускладненням депресії є суїцидальні наміри та дії. Щорічно близько 800 000 людей помирає в результаті самогубства, а у віці 15-29 років є другою причиною смерті [4,6,10].

У клінічній практиці використовується широкий набір антидепресантів, але при цьому постійно продовжується пошук нових препаратів даної групи. Це пов'язано з низькою ефективністю існуючих засобів, великою кількістю побічних реакцій при їх застосуванні та необхідністю диференційованого призначення антидепресантів [5,7,8,18].

Для вирішення таких проблем виникає потреба в дослідженні нових нетоксичних сполук з антидепресивною активністю і, вочевидь, можливо в перспективі створенні на їх основі нових препаратів. На сьогодні перспективною є група похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксіолової кислоти. За попередніми дослідженнями, найбільш активною сполукою є етиловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти (сполука Е-38) [3, 12]. Тому доцільно вивчити вплив цієї речовини на розвиток депресивноподібного стану, що виникає при хронічному помірному стресі (ХПС).

Мета роботи

Дослідити здатність етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти корегувати поведінку щурів при хронічному помірному стресі.

Матеріали і методи дослідження

Досліди виконані на 32 білих статевозрілих щурах лінії Wistar масою 180-230 г, у кожній групі по 8 щурів. Тварини перебували на звичайному харчовому, питному і при 12-годинному світловому режимі. Усі досліди проводили у відповідності до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№3446 – IV 21.02.06), правил Європейської Конвенції щодо захисту

хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою [2].

Для моделювання депресивноподібних порушень у щурів використовували ХПС протягом 8 тижнів. Стресорний вплив проводили щоденно, з використанням типових стресорів, що чергуються: зміна циклу день ніч (вдень темно, вночі горить світло); депривація (позбавлення води або їжі на 24 години); нахил клітки на 45⁰ градусів на добу; світло в темний період доби (світло цілодобово); звуки хижаків протягом 8 годин; порожня клітка з водою 3-5 мм 24 години [16,23].

Речовину, що досліджували суспендували ex tempore у фізіологічному розчині, з додаванням емульгатора «Твін-80» (LAUROPAN, Італія) і вводили тваринам у дозі 12 мг/кг всередину за 1 годину до початку впливу стресорів та кожні 3 доби протягом 8 тижнів моделювання експериментальної патології. Для отримання однорідної стабільної суспензії для внутрішнього застосування використовували таблетовану форму препарату порівняння іміпраміну («Egis Pharmaceuticals PLC», Угорщина) у дозі 25 мг/кг, сполуку попередньо суспендували, використовуючи «Твін-80» (LAUROPAN, Italy).

Антидепресивну активність сполуки Е-38 досліджували у тесті споживання сахарози, тесті надання перевази сахарозі і тесті Порсолта на 4, 6, 8 тижні моделювання ХПС [17,20,21,22].

Обробку отриманих результатів проводили за програмами Microsoft Statistika 6.0 з використанням критерію t Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Розвиток ХПС на 4 тижні супроводжувався зменшенням кількості підходів до поїлки у 2,4 рази (p<0,001) і випитої сахарози у 2,1 рази (p<0,001) у порівнянні з інтактними тваринами (табл. 1).

*Таблиця 1
Вплив сполуки Е-38 на споживання сахарози у динаміці моделювання хронічного помірного стресу (n=8, M±m)*

Групи тварин	Термін спостереження	Кількість підходів до поїлки	Загальна кількість випитої сахарози, г.	Перевага вжитої сахарози, %
Інтактні + фіз. розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група)	початок	7,13±0,52	8,13±0,61	83,2±2,08
ХПС (контрольна патологія)	4 тиждень	3,0±0,27*	3,80±0,38*	58,9±1,79*
	6 тиждень	2,75±0,25*	3,11±0,23*	57,9±1,17*
	8 тиждень	1,88±0,23*	1,91±0,25*	53,0±2,0*
Іміпрамін, 25 мг/кг + ХПС	4 тиждень	5,13±0,35**	5,07±0,36**	70,1±4,40**
	6 тиждень	3,50±0,32	3,86±0,26**	62,7±2,78
	8 тиждень	2,50±0,27	2,37±0,27	56,7±1,62
Сполука Е-38, 12 мг/кг + ХПС	4 тиждень	4,88±0,23**	4,91±0,35**	67,5±2,27**
	6 тиждень	4,50±0,27**#	4,13±0,20**	66,7±2,39**
	8 тиждень	4,38±0,26**#	3,56±0,37**#	63,4±2,66**#

Примітки: 1. * – p<0,05 у порівнянні з контрольною групою; 2. ** – p<0,05 у порівнянні з контрольною патологією; 3. # – p<0,05 у порівнянні з іміпраміном; 4. n – кількість тварин у групі.

Таблиця 2
Вплив сполуки E-38 на показники поведінки щурів у тесті Порсолта в динаміці моделювання хронічного помірнього стресу (n=8, M±m)

Групи тварин	Термін спостереження	Латентний період першої іммобільності, сек	Загальний час іммобільності, сек
Інтактні + фіз. розчин і емульгатор «Твін-80» (контрольна група)	початок	124,3±12,5	47,8±5,25
ХПС (контрольна патологія)	4 тиждень	84,9±8,14*	98,9±9,97*
	6 тиждень	70,3±7,65*	103,1±8,73*
	8 тиждень	55,5±5,27*	115,1±9,53*
Іміпрамін, 25 мг/кг + ХПС	4 тиждень	115,5±7,65**	73,4±6,47**
	6 тиждень	92,8±6,08**	80,3±5,11**
	8 тиждень	71,5±5,51	105,4±7,03
Сполука E-38, 12 мг/кг + ХПС	4 тиждень	113,1±6,54**	74,1±5,78**
	6 тиждень	97,2±6,44**	78,8±6,73**
	8 тиждень	85,4±4,97**	92,4±7,81

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою; 2. ** – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною патологією; 3. # – $p < 0,05$ у порівнянні з іміпраміном; 4. n – кількість тварин у групі.

У тесті надання переваги сахарозі через 4 тижні від початку моделювання депресивноподібного стану вірогідно зменшувався відсоток випитої води з сахарозою у порівнянні з контрольною групою щурів (табл. 1).

Через 4 тижні після відтворення ХПС спостерігали зміни поведінки у щурів у тесті Порсолта, що виявлялися зменшенням латентного періоду першої іммобільності у 1,5 разу ($p < 0,02$) і збільшенням загального часу іммобільності у 2,1 разу у порівнянні з контрольною групою тварин ($p < 0,001$) (табл. 2).

На 6 тижні моделювання ХПС спостерігалось вірогідне зменшення кількості підходів до поїлки і випитого розчину сахарози (табл. 1). Також мало місце зменшення відсотку споживання сахарози у порівнянні з контрольною групою. Латентний період першої іммобільності у тесті Порсолта зменшився у 1,8 разу ($p < 0,01$) на тлі збільшення загального часу іммобільності у 2,2 разу порівняно з контрольними щурами ($p < 0,001$) (табл. 2).

Наприкінці 8 тижня моделювання ХПС відмічалось зменшення кількості підходів до поїлки у 3,8 разу ($p < 0,001$) і зменшення кількості випитої сахарози у 4,3 разу порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,001$). Водночас відсоток споживання сахарози серед загальної кількості рідини зменшився в 1,6 разу. ($p < 0,001$) (табл. 1). У тесті «вимушеного плавання» спостерігалось зменшення латентного періоду першої іммобільності у 2,2 разу та збільшення загального часу іммобільності у 2,4 разу порівняно з контролем ($p < 0,001$).

ХПС викликав розвиток депресивноподібного стану, що характеризувався розладами поведінки у вигляді зменшення кількісних і якісних показників уживання сахарози та проявами депресивності у тесті Порсолта, які були найбільш виражені через 8 тижнів від початку експерименту.

Через 4 тижні відтворення ХПС введення препарату порівняння іміпраміну збільшувало кількість підходів до поїлки у 1,7 разу ($p < 0,001$), вірогідно збільшувало загальну кількість спожитої сахарози та відсоток спожитої сахарози до загальної кількості випитої рідини порівняно з

таким при контрольній патології без корекції (табл. 1). Застосування іміпраміну у тесті Порсолта збільшувало латентний період першого періоду іммобільності й зменшувало загальний час іммобільності, в середньому, в 1,4 разу ($p < 0,05$) порівняно з ХПС без корекції (табл. 2).

Через 6 тижнів іміпрамін викликав тенденцію до збільшення кількості підходів до поїлки і сприяв зростанню кількості випитого цукру в 1,2 разу порівняно з ХПС без корекції ($p < 0,05$) (табл. 1). У тесті «вимушеного плавання» препарат порівняння збільшував латентний період іммобільності та зменшував загальний час іммобільності, в середньому у 1,3 разу порівняно з відповідним терміном контрольної патології ($p < 0,05$) (табл. 2).

Наприкінці 8 тижня референс-препарат вірогідно не змінював поведінку тварин у тесті споживання сахарози, тесті віддання переваги сахарозі та у тесті «вимушеного плавання» у порівнянні з ХПС без корекції.

Профілактично-лікувальне застосування етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовною позначкою E-38 на 4 тижні моделювання ХПС ефективно корегувало поведінкові реакції щурів. У цей період вплив сполуки характеризувався збільшенням кількості підходів до поїлки з сахарозою у 1,6 разу ($p < 0,001$) і збільшенням кількості випитої сахарози у 1,3 разу ($p < 0,05$) порівняно з контрольною патологією без корекції (табл. 1). Речовина, що досліджується, вірогідно сприяла перевазі вживання саме розчину сахарози серед води. Також сполука E-38 у тесті Порсолта пролонгувала час початку першого періоду іммобільності та зменшувала загальний час періоду іммобільності у 1,3 разу порівняно з контрольною патологією ($p < 0,05$) (табл. 2).

Наприкінці 6 тижня внаслідок дії сполуки E-38 при ХПС кількість підходів до поїлки збільшилась у 1,6 разу порівняно з тваринами без корекції ($p < 0,001$) і у 1,3 разу порівняно з іміпраміном ($p < 0,01$). При цьому на тлі введення досліджуваної речовини вірогідно збільшувалась кількість випитої сахарози та відмічалась перевага у вживанні сахарози порівняно з контрольною патоло-

гією (табл. 1). Похідне 2-оксоіндоліну у тесті Порсолта збільшувало тривалість латентного періоду настання першої іммобільності в 1,4 разу ($p < 0,02$) та зменшувало загальний час іммобільності в 1,3 разу ($p < 0,05$) порівняно ХПС (табл. 2).

У заключний термін дослідження речовина Е-38 збільшувала кількість підходів до поїлки у 2,4 разу у порівнянні з показником при контрольній патології ($p < 0,001$) і у 1,7 разу порівняно з іміпраміном ($p < 0,001$). За цих умов кількість випитої сахарози збільшилась у 1,9 разу за аналогічний показник при ХПС ($p < 0,01$) і у 1,5 разу порівняно з уведенням референс-препарату ($p < 0,05$). Під впливом сполуки Е-38 відмічалась вірогідна перевага у вживанні саме сахарози. У тесті Порсолта через 8 тижнів від початку експерименту сполука Е-38 пролонгувала латентний період настання першого періоду нерухомості у 1,5 разу порівняно з відповідним терміном при ХПС без корекції ($p < 0,002$) (табл. 2).

Профілактично-лікувальне застосування етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти ефективно корегувало показники вживання сахарози. За активністю сполука Е-38 не поступалася референс-препарату іміпраміну і підтримувала показники експериментальних тварин на рівні контрольної групи протягом усього періоду спостереження. Також речовина Е-38 у тесті «вимушеного плавання» збільшувала тривалість латентного періоду настання першої іммобільності на 4, 6 і 8 тижнях експерименту, а загальний час іммобільності зменшувала на 4 і 6 тижнях моделювання ХПС. За ефективністю переважала іміпрамін у кінці змодельованої патології.

За даними літератури при ХПС низький показник вживання сахарози та відсутність надання переваги вживанню сахарози, вочевидь асоційовані з явищами ангедонії (відмова від задоволення), як однієї з провідних ознак депресії [13]. Смакова чутливість (раніше вважалась сталим параметром) може коливатися при змінах настрою [13]. Зменшення кількості вживання сахарози свідчить про розвиток аверсії (або про зниження чутливості до запаху і смаку сахарози). Схожі симптоми спостерігаються у людей хворих на депресію, оскільки у хворих можуть пригнічуватись або порушуватись процеси сприйняття запаху і смаку [19]. Тому корекція симптомів ангедонії і розладів поведінки свідчить про потенційно високу ефективність сполуки, що досліджується при експериментальному депресивно-подібному стані.

Слід відзначити, що аналогічні антиангедонічні властивості виявляють й інші антидепресанти [1, 11], а у тесті Порсолта фармакологічну активність проявляють переважно більшість сучасних антидепресантів, зокрема трициклічні антидепресанти, інгібітори моноаміноксидази, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і антидепресанти з атипичним механізмом дії [14, 15].

Висновки

1. ХПС (8 тижнів) призводить до розладів поведінки (зменшення кількісних і якісних показників уживання сахарози та проявами депресивності у тесті Порсолта).

2. Сполука Е-38 (12 мг/кг) при ХПС корегувала показники вживання сахарози і поведінку щурів у тесті «вимушеного плавання» і була ефективнішою за іміпрамін.

Література

1. Виноградова Е. П. Активная стратегия поведения как фактор риска депрессивноподобных нарушений после хронического умеренного стресса / Е. П. Виноградова, В. В. Немец, Д. А. Жуков // Журнал высшей нервной деятельности. – 2013. – Т. 63, № 5. – С. 589–596.
2. Добреля Н. В. Правова база для проведення етичної експертизи доклінічних досліджень лікарських засобів з використанням лабораторних тварин / Н. В. Добреля, Л. В. Бойцова, І. В. Данова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – Т. 2 (43). – С. 95–100.
3. Луценко Р. В. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на ефекти малих доз L-ДОФА / Р. В. Луценко, А. Г. Сидоренко, В. М. Бобирьов // Проблеми екології та медицини. – 2013. – Т. 17, № 1/2. – С. 70–73.
4. Мазаева Н. А. Суицидальная активность подростков (по данных зарубежных публикаций) / Н. А. Мазаева // Психиатрия и психофармако-терапевти. – 2016. – № 18 (1). – С. 11–19.
5. Марута Н. О. Клініко-психологічні особливості хворих на депресію з різним рівнем медикаментозного комплаєнсу (діагностика і корекція) / Н. О. Марута, Д. О. Жупанова // Український вісник психоневрології. – 2016. – Т. 24, вип. 1 (86). – С. 5–11.
6. Марута Н. О. Суїцидальна поведінка у хворих на тривожні розлади (клініко-психопатологічна характеристика та принципи профілактики) / Н. О. Марута, Ю. В. Ніканорова // Український вісник психоневрології. – 2014. – Т. 22, вип. 2 (79). – С. 10–15.
7. Рахман Л. В. Взаємозв'язок провідної клініко-психопатологічної симптоматики та особливостей копінг-поведінки у хворих на терапевтично резистентні депресії / Л. В. Рахман, М. В. Маркова // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 2 (83). – С. 91–94.
8. Рахман Л. В. Концептуальні чинники розвитку та принципи лікування терапевтично резистентних депресій / Л. В. Рахман // Український вісник психоневрології. – 2016. – Т. 24, вип. 1 (86). – С. 104–110.
9. Рахман Л. В. Порівняльний аналіз ефективності селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну в комплексному лікуванні терапевтично резистентних депресій / Л. В. Рахман // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 1 (26). – С. 128–131.
10. Решетовська Н. Є. Медико-соціальний прогноз депресії у підлітків / Н. Є. Решетовська // Український вісник психоневрології. – 2016. – Т. 24, вип. 1 (86). – С. 79–81.
11. Саркісова К. Ю. Влияние селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина на симптомы депрессивно-подобного поведения у крыс линии wistar/kj / К. Ю. Саркісова, А. А. Фоломкина // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2010. – № 1. – С. 98–108.
12. Сидоренко А. Г. Антидепрессивная активность похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / А. Г. Сидоренко, В. М. Бобирьов // Вісник Вінницького Національного медичного університету. – 2011. – Т. 15 (1). – С. 41–44.
13. Bondar N. P. Anhedonia in the shadow of chronic social defeat stress, or when the experimental context matters / N. P. Bondar, I. L. Kovalenko, D. F. Avgustinovich [et al.] // The Open Behavioral Science Journal. – 2009. – № 3. – P. 17–27.
14. Sai V. D. Antidepressant activity of hydro-alcoholic extract of fruits of momordica cymbalaria hook. f in animal models / V. D. Sai, J. Vishwanath, S. BM. Vrushabendra [et al.] // Journal of Chemical and Pharmaceutical sciences. – 2011. – Vol. 4, № 4. – P. 158–162.
15. Machado D. G. Antidepressant-like effect of ursolic acid isolated from Rosmarinus officinalis L. in mice: Evidence for the involvement of the dopaminergic system / D. G. Machado, V. B. Neis, G. O. Balen [et al.] // Pharmacology Biochemistry and Behavior. – 2012. – Vol. 103, № 2. – P. 204–211.
16. Gronli J. Chronic mild stress affects sucrose intake and sleep in rats / J. Gronli, R. Murison, B. Bjorvatn [et al.] // Behavioural Brain Research. – 2004. – Vol. 150, №1/2. – P. 139–147.
17. Dhingra D. Behavioral and biochemical evidences for antidepressant-like activity of palmatine in mice subjected to chronic unpredictable mild stress / D. Dhingra, A. Bhankher // Pharmacological Reports. – 2014. – Vol. 66, № 1. – P. 1–9.

18. Kasper S. Treatment-resistant depression: a challenge for future research / S. Kasper // *Acta Neuropsychiatrica*. – 2014. – Vol. 26, № 3. – P. 131–133.
19. Lombion-Pouthier S. Odor perception in patients with mood disorders / S. Lombion-Pouthier, P. Vandel, S. Nezelof [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2006. – Vol. 90 (2/3). – P. 187–191.
20. Porsolt R. D. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments / R. D. Porsolt, M. Le. Pinchon, M. Jalfre // *Nature*. – 1977. – Vol. 266. – P. 730–732.
21. Porsolt R. D. Psychotropic screening procedures / R. D. Porsolt, R. A. McArthur, A. Lenegre // *Methods in Behavioral Pharmacology* / ed. F. van Haaren. – New York : Elsevier. – 1993. – P. 23–51.
22. Jung Y.-H. Strain differences in the chronic mild stress animal model of depression and anxiety in mice / Y.-H. Jung, S. Hong, S.-X. Ma [et al.] // *Biomol. Ther. (Seoul)*. – 2014. – № 22 (5). – P. 453–459.
23. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS / P. Willner // *Neuropsychobiology*. – 2005. – Vol. 52, № 4. – P. 90–110.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 4-[2-ГИДРОКСИ-2-(2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-ИНДОЛ-3-ИЛИДЕН)-АЦЕТАМИНО]-МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА СИМПТОМЫ ДЕПРЕССИВНОПОДОБНОГО СОСТОЯНИЯ У КРЫС

Сидоренко А.Г., Веснина Л.Е., Микитюк М.В., Рудь М.В., Луценко Р.В.

Ключевые слова: этиловый эфир 4-[2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетамин]-масляной кислоты, хронический умеренный стресс, тест потребления сахарозы, тест Порсолта.

В клинической практике используется широкий набор антидепрессантов, но постоянно идет поиск новых препаратов данной группы. Это обусловлено низкой эффективностью существующих средств, большим количеством побочных реакций при их применении и необходимостью дифференцированного назначения антидепрессантов. Цель работы: исследовать способность этилового эфира 4-[2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетамин]-масляной кислоты корректировать поведение крыс при хроническом умеренном стрессе. Эксперименты проводили на 32 белых половозрелых крысах линии Wistar массой 180-230 г. Для моделирования депрессивноподобных нарушений использовали ХПС в течение 8 недель, с использованием типичных стрессоров, которые чередуются. Антидепрессивную активность соединения Э-38 исследовали в тесте потребления сахарозы, тесте предпочтения сахарозы и тесте Порсолта на 4, 6, 8 недели моделирования ХПС. Профилактически-лечебное введение соединения Э-38 в дозе 12 мг/кг внутрь эффективно корректировало показатели употребления сахарозы и депрессивности в тесте «вынужденного плавания» и было эффективнее за имипрамин, особенно в последний срок наблюдения.

Summary

EFFECT OF 4-[2-HYDROXY-2- (2-OXO-1,2-DIHYDRO-INDOL-3-ILIDENE) -ACETAMINO]-BUTYRIC ACID ETHYL ETHER ON SYMPTOMS OF DEPRESSIVE STATE IN RATS

Sydorenko A.G., Vesnina L.E., Mikityuk M.V., Rud M.V., Lutsenko R.V.

Key words: 4- [2-hydroxy-2- (2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidene) -acetamino] butyric acid ethyl ester, chronic moderate stress, sucrose consumption test, Porsolt test.

A wide range of antidepressants is available and used in clinical practice, nevertheless there is a continuing search for new drugs of this group. This is due to the low effectiveness of existing medicines, numerous adverse reactions they may produce, and the necessity of differentiated prescription of antidepressants. Objectives: To investigate the ability of 4- [2-hydroxy-2- (2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidene) -acetamino] butyric acid ethyl ester to correct the behaviour of rats with chronic moderate stress. The experiments were performed on 32 white mature rats of the Wistar line weighing 180-230 g. To simulate depressive-like disorders, CPV was used for 8 weeks, along with typical stressors that alternated. The antidepressant activity of E-38 compound was investigated in the sucrose consumption test, sucrose preference test, and Porsolt test at the 4th, 6th, 8th weeks of the chronic moderate stress simulation. The prophylactic and therapeutic administration of E-38 compound in a dose of 12 mg / kg orally effectively corrected the indices of sucrose and depressive state in the "forced swimming" test and was more effective than imipramine, especially during the last observation period.

УДК 616.452 – 018.8:[616.381 – 002:615.368] – 092.9

Скотаренко Т. А.

ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЕПІНЕФРОЦИТІВ ТА НОРЕПІНЕФРОЦИТІВ МОЗКОВОЇ РЕЧОВИНИ НАДНИРКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ КОРЕКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНІТУ ВВЕДЕННЯМ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Питання патогенезу, сучасні методи топічної діагностики та розробка нових методів лікування захворювань надниркової залози були та залишаються актуальними напрямками досліджень клінічної ендокринології. Метою роботи було морфологічне та морфометричне дослідження мозкової речовини надниркових залоз при введенні кріоконсервованої плаценти, асептичному перитоніті та його корекції кріоконсервованою плацентою. Введення ККП на тлі експериментального перитоніту посилює функціональну активність епінефроцитів з 5 по 10 добу, тоді як при асептичному перитоніті – з 3 по 14 добу. Збільшення кількості норепінефроцитів при введенні ККП з 3 по 10 добу, з максимальним значенням на 3 добу, свідчить про високу синтетичну активність мозкової речовини у відповідь на трансплантацію ККП. Визначалось достовірне збільшення розміру норепінефроцитів на 3 добу та з 7 по 10 добу корекції.

Ключові слова: надниркові залози, асептичний перитоніт, кріоконсервована плацента, епінефроцити, норепінефроцити.

Робота є фрагментом НДР „Експериментально-морфологічне вивчення дії трансплантатів кріоконсервованої плаценти на морфологічно-функціональний стан ряду внутрішніх органів”. № державної реєстрації 0108U001572.

Вступ

Питання патогенезу, сучасні методи топічної діагностики та розробка нових методів лікування захворювань надниркової залози були та залишаються актуальними напрямками досліджень клінічної ендокринології. Наприклад, у науковій літературі значна увага приділяється вивченню частоти розвитку серед населення України таких нозологій, як хвороба Іценка-Кушинга, феохромоцитома, інсиденталомии надниркової залози, адренореналомии раку та інших патологій, також досліджуються модифікації методів комбінованої терапії [1,2].

Тому, експериментальне вивчення змін гістологічної будови та кількісних параметрів структурних елементів надниркової залози при асептичному перитоніті та його корекції введенням кріоконсервованої плаценти є актуальним напрямком експериментальної медицини та дозволить поліпшити уже існуючі методи лікування.

Мета роботи

Морфологічне та морфометричне дослідження мозкової речовини надниркових залоз при введенні кріоконсервованої плаценти, асептичному перитоніті та його корекції кріоконсервованою плацентою.

Матеріал та методи дослідження

Робота виконана на 140 білих щурах-самцях лінії «Вістар», розділених на 4 групи. I група – 5 інтактних тварин, II група – 45 тварин, яким була проведена трансплантація кріоконсервованої плаценти (ККП) за методом, розробленим в Інституті проблем кріобіології та кріомедицини НАН України (м. Харків), III група – 45 тварин, яким було змодельовано гострий експериментальний асептичний перитоніт шляхом внутрішньочеревного введення 5 мг λ -карагінену «Sigma» в 1 мл ізотонічного розчину NaCl на 1 тварину, IV група – 45 тварин, яким було змодельовано гострий експериментальний перитоніт (ЕП) у поєднанні з підшкірним введенням ККП

[3,4]. Забір матеріалу надниркової залози здійснювався на 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21 та 30 доби.

Шматочки надниркової залози ущільнювали в парафін та епоксидну смолу за загальноприйнятими методиками та виготовляли з них гістологічні зрізи, які забарвлювали гематоксилін-еозинином (парафінові зрізи) та метиленовим синім (напівтонкі зрізи) [5,6,7].

Під час роботи з тваринами керувались національними положеннями: «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (Україна, 2001), узгоджених з вимогами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Стразбург, 1985), Законом України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження» та Гельсінської декларацією про гуманне відношення до тварин [8,9,10].

Під час дослідження визначали середній показник кількості та ядерно-цитоплазматичного співвідношення (ЯЦС) епінефроцитів мозкової речовини. Використовували метод стандартних площин ($S=7018,96\pm 15,65$), після попереднього фотографування зрізів при збільшенні $\times 400$ та 1000 мікроскопа «Micromed XS-5510» з цифровою мікрофотонасадкою фірми «Micromed» з адаптованою для даних досліджень програмою TSVIEW.

Морфометричний кількісний аналіз параметрів мозкової речовини був проведений згідно з загальноприйнятими статистичними методами за допомогою програми Excel [11,12,13]. Для кожного показника визначали середнє значення (M), середнє квадратичне відхилення (σ), стандартну похибку середнього (m). Достовірну різницю між незалежними мікрометричними величинами визначали за допомогою двовибіркового критерія Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення

У групі інтактних тварин середній розмір світлих ендокриноцитів (епінефроцитів) склав $20,52 \pm 0,493$ мкм та темних ендокриноцитів (норепінефроцитів) – $16,32 \pm 0,501$ мкм.

ЯЦС епінефроцитів становило $0,15 \pm 0,021$, тоді як ЯЦС норепінефроцитів – $0,13 \pm 0,022$. Середнє значення кількості епінефроцитів склало $5,6 \pm 0,37$ та норепінефроцитів – $9,1 \pm 0,53$.

Таблиця 1
Кількісна характеристика ендокриноцитів мозкової речовини та їхнє ядерно-цитоплазматичне співвідношення (ЯЦС) при введенні ККП

Терміни дослідження	Епінефроцити		Норепінефроцити	
	Кількість	ЯЦС	Кількість	ЯЦС
Інтактна група	$5,6 \pm 0,37$	$0,15 \pm 0,002$	$9,1 \pm 0,52$	$0,13 \pm 0,002$
1 доба	$5,8 \pm 0,43$	$0,18 \pm 0,004$	$10,6 \pm 0,43$	$0,14 \pm 0,008$
2 доба	$6,0 \pm 0,32$	$0,21 \pm 0,001^*$	$11,3 \pm 0,23$	$0,13 \pm 0,009$
3 доба	$5,6 \pm 0,45$	$0,20 \pm 0,002$	$19,4 \pm 0,96^*$	$0,20 \pm 0,008^* \times$
5 доба	$6,6 \pm 0,46$	$0,18 \pm 0,002^*$	$14,1 \pm 0,33^* \times$	$0,19 \pm 0,008^*$
7 доба	$7,6 \pm 0,45^*$	$0,14 \pm 0,007^*$	$11,1 \pm 1,15 \times$	$0,17 \pm 0,001^*$
10 доба	$9,7 \pm 0,84^* \times$	$0,20 \pm 0,001^* \times$	$12,4 \pm 0,73^*$	$0,16 \pm 0,001^*$
14 доба	$4,9 \pm 0,23 \times$	$0,15 \pm 0,006 \times$	$10,5 \pm 0,73^*$	$0,15 \pm 0,009^*$
21 доба	$5,8 \pm 0,42$	$0,18 \pm 0,005$	$10,8 \pm 0,22$	$0,17 \pm 0,006^*$
30 доба	$5,9 \pm 0,67$	$0,16 \pm 0,008$	$9,7 \pm 0,18$	$0,14 \pm 0,008$

Примітка: * $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою;
× $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

Дослідивши мозкову речовину II експериментальної групи, порівняно з інтактною групою, виявлено, що при трансплантації ККП середній показник кількості епінефроцитів мозкової речовини достовірно збільшився на 7 та 10 доби спостереження ($p < 0,05$). Тоді як кількість норепінефроцитів збільшилась від 3 до 14 доби. На 21 та 30 добу суттєвих змін показників не відбулось. Достовірних змін розміру епінефроцитів та норепінефроцитів, порівняно з показниками інтактної групи, не відбулось. Зміна ЯЦС епінефроцитів та норепінефроцитів відбувалась в усі терміни спостереження (табл. 1).

При морфометричному дослідженні мозкової речовини надниркових залоз у III групі виявлено достовірне збільшення середнього розміру епінефроцитів на 3 добу до $22,55 \pm 1,233$ мкм та норепінефроцитів до $17,31 \pm 0,837$ мкм ($p < 0,05$). На 7 добу розмір епінефроцитів склав $22,75 \pm 1,369$ мкм та норепінефроцитів – $20,08 \pm 0,735$ мкм ($p < 0,05$). Зменшення розміру епінефроцитів спостерігалось на 14 добу до $18,77 \pm 0,654$ мкм та норепінефроцитів теж – $16,66 \pm 0,740$ мкм досто-

вірність склала ($p < 0,05$).

При ЕП, порівняно з інтактною групою, кількість епінефроцитів достовірно збільшилась від 3 до 5 доби та від 10 до 21 доби ($p < 0,05$). Кількість норепінефроцитів достовірно збільшилась на 7 та 10 доби ($p < 0,05$) (табл. 2).

При дослідженні мозкової речовини IV групи виявлено достовірне збільшення середнього розміру епінефроцитів на 3 добу до $24,55 \pm 0,904$ мкм та норепінефроцитів до $18,51 \pm 0,465$ мкм ($p < 0,05$). На 7 добу розмір епінефроцитів склав $25,75 \pm 0,770$ мкм та норепінефроцитів – $21,78 \pm 0,835$ мкм ($p < 0,05$). Та на 10 добу розмір клітин, порівняно з інтактною групою, залишався збільшеним: епінефроцити – $21,54 \pm 0,895$ мкм та норепінефроцити – $18,06 \pm 0,874$ мкм. На 14 добу середній розмір клітин не відрізнявся від даних інтактної групи: епінефроцити – $21,08 \pm 0,905$ мкм та норепінефроцити – $16,76 \pm 0,735$ мкм. А кількість епінефроцитів при корекції ЕП введенням ККП, порівняно з інтактною групою, достовірно збільшилась від 3 до 10 добу ($p < 0,05$) та норепінефроцитів – на 5 та 7 доби (табл. 3).

Таблиця 2
Кількісна характеристика ендокриноцитів мозкової речовини та їхнє ядерно-цитоплазматичне співвідношення (ЯЦС) при експериментальному перитоніті

Терміни дослідження	Епінефроцити		Норепінефроцити	
	Кількість	ЯЦС	Кількість	ЯЦС
Інтактна група	$5,6 \pm 0,37$	$0,15 \pm 0,02$	$9,1 \pm 0,52$	$0,13 \pm 0,02$
1 доба	$5,9 \pm 0,45$	$0,15 \pm 0,08$	$9,7 \pm 0,65$	$0,16 \pm 0,01^*$
2 доба	$6,2 \pm 0,64$	$0,13 \pm 0,04$	$9,4 \pm 0,56$	$0,19 \pm 0,006^*$
3 доба	$6,6 \pm 0,54^*$	$0,12 \pm 0,01$	$10,2 \pm 0,97^*$	$0,22 \pm 0,01^*$
5 доба	$6,2 \pm 0,63$	$0,19 \pm 0,02$	$8,8 \pm 0,33$	$0,19 \pm 0,008^*$
7 доба	$5,4 \pm 0,46$	$0,18 \pm 0,02$	$14,3 \pm 1,22^*$	$0,15 \pm 0,009 \times$
10 доба	$9,6 \pm 1,04^* \times$	$0,16 \pm 0,02$	$10,7 \pm 1,04 \times$	$0,17 \pm 0,006^*$
14 доба	$8,4 \pm 0,52^*$	$0,29 \pm 0,04$	$9,3 \pm 0,56 \times$	$0,18 \pm 0,02^*$
21 доба	$7,9 \pm 1,07^*$	$0,26 \pm 0,06$	$9,6 \pm 1,45$	$0,16 \pm 0,04^*$
30 доба	$6,4 \pm 1,04$	$0,20 \pm 0,07$	$8,9 \pm 1,87$	$0,14 \pm 0,03$

Примітка: * $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою;
× $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

Таблиця 3

Кількісна характеристика ендокриноцитів мозкової речовини та їхнє ядерно-цитоплазматичне співвідношення (ЯЦС) при введенні ККП на тлі експериментального перитоніту

Терміни дослідження	Епінефроцити		Норепінефроцити	
	Кількість	ЯЦС	Кількість	ЯЦС
Інтактна група	5,6±0,37	0,15±0,02	9,1±0,52	0,13±0,02
1 доба	5,8±0,25	0,15±0,008	9,7±0,65	0,16±0,021
2 доба	6,4±0,74	0,13±0,024	9,9±0,46	0,20±0,006*
3 доба	7,2±0,44*	0,14±0,006	10,3±0,57	0,23±0,012*
5 доба	9,4±0,42*×	0,20±0,012*	11,2±0,41*	0,22±0,011*
7 доба	8,9±0,46*	0,18±0,002*	15,3±1,42*	0,15±0,009×
10 доба	11,6±1,04*×	0,16±0,042	10,7±1,04×	0,17±0,006*
14 доба	6,8±0,52	0,20±0,014*×	9,6±0,58	0,18±0,02*
21 доба	7,1±1,07*	0,24±0,026*×	9,2±1,45	0,16±0,04
30 доба	6,4±1,04	0,20±0,017*×	8,9±1,62	0,14±0,03

Примітка: * $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою;

× $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

Порівнюючи середнє значення кількості епінефроцитів та норепінефроцитів експериментальних II та III груп між собою, виявлено, що суттєве достовірне збільшення епінефроцитів при трансплантації ККП відбувається на 7 добу, а норепінефроцитів – від 3 до 5 доби та на 10 добу ($p < 0,05$). Тоді як при ЕП кількість епінефроцитів достовірно збільшилась на 14 добу спостереження, а норепінефроцитів на 7 добу ($p < 0,05$). На 21 та 30 добу суттєвих змін показників не відбулось. Зміна ЯЦС епінефроцитів та норепінефроцитів відбувалась в усі терміни спостереження.

При морфометричному дослідженні мозкової речовини у IV групі виявлено максимальне достовірне збільшення середнього розміру ендокриноцитів на 7 добу: розмір епінефроцитів склав $25,75 \pm 0,770$ мкм та норепінефроцитів $21,78 \pm 0,835$ мкм ($p < 0,05$). Кількість епінефроцитів достовірно збільшилась від 3 до 10 доби, а норепінефроцитів на 5 та 7 доби ($p < 0,05$). Тоді як при ЕП розмір епінефроцитів збільшився на 3 та 7 добу, а норепінефроцитів на 7 добу та їх розмір був меншим ніж при його корекції.

Висновок

Введення ККП на тлі експериментального перитоніту посилює функціональну активність епінефроцитів з 5 по 10 добу, тоді як при асептичному перитоніті – з 3 по 14 добу.

Збільшення кількості норепінефроцитів при введенні ККП з 3 по 10 добу, з максимальним значенням на 3 добу, свідчить про високу синтетичну активність мозкової речовини у відповідь на трансплантацію ККП.

Визначалось достовірне збільшення розміру

норепінефроцитів на 3 добу та з 7 по 10 добу корекції.

Література

1. Тронько М. Д. Інгібітори гормонування в надниркових залозах та їх застосування у клінічній практиці / М. Д. Тронько, І. В. Комісаренко, Я. Г. Бальон [та ін.] // Журн. АМН України. – 2010. – Том 16, № 2. – С. 271–287.
2. Галузинська О. І. Клінічна та лабораторна характеристика гормонально неактивних новоутворень надниркових залоз і застосування тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії для їх діагностики та лікування: дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.14 "Ендокринологія" / О. І. Галузинська. – К., 2016. – 148 с.
3. Плацента: криоконсервирование, структура, свойства и перспективы клинического применения / под ред. В. И. Грищенко, Т. Н. Юрченко. – Х.: СПД ФЛ Бровин А. В., 2011. – 292 с.
4. Шепітько В. І. Реакція паренхіми наднирників на введення аlogenної нативної та криоконсервованої плаценти / В. І. Шепітько // Вісник проблем біології і медицини. – 2003. – Вип. 2. – С. 122–124.
5. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники / Г. А. Меркулов. – Л.: Медицина, 1969. – 424 с.
6. Білаш С. М. Вплив криоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан ендокриноцитів воротарних залоз шлунка при запальних процесах / С. М. Білаш // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 224–227.
7. Вільхова О. В. Морфофункціональна характеристика піднебінних залоз щурів в нормі та при трансплантації криоконсервованої плаценти : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.09 "Гістологія, цитологія, ембріологія" / О. В. Вільхова. – Івано-Франківськ, 2009. – 30 с.
8. Гельсінська Декларація Всесвітньої медичної асоціації // Морфологія. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 65–68.
9. Загальноетичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
10. Закон України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорсткого поводження» / Верховна Рада України. – Офіц. вид. // Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 7. – С. 230.
11. Атраментова Л. А. Статистические методы в биологии / Л. А. Атраментова, О. М. Утевская. – Горловка, 2008. – 248 с.
12. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
13. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.

Реферат

ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭПИНЕФРОЦИТОВ И НОРЕПИНЕФРОЦИТОВ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА ВВЕДЕНИЕМ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

Скотаренко Т. А.

Ключевые слова: надпочечники, асептический перитонит, криоконсервированная плацента, епинефроциты, норепинефроциты.

Вопросы патогенеза, современные методы топической диагностики и разработка новых методов лечения заболеваний надпочечников были и остаются актуальными направлениями исследований клинической эндокринологии. Целью работы было морфологическое и морфометрическое исследование мозгового вещества надпочечников при введении криоконсервированной плаценты, асептичес-

ком перитоните и его коррекции криоконсервированной плацентой. Введение ККП на фоне экспериментального перитонита усиливает функциональную активность эпинефроцитов с 5 по 10 сутки, тогда как при асептическом перитоните - с 3 по 14 сутки. Увеличение количества нореpineфроцитов при введении ККП с 3 по 10 сутки, с максимальным значением на 3 сутки, свидетельствует о высокой синтетической активности мозгового вещества в ответ на трансплантацию ККП. Определялось достоверное увеличение размера нореpineфроцитов на 3 сутки и с 7 по 10 сутки коррекции.

Summary

CHARACTERISTICS OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF EPINEPHROCYTES AND NOREPINEPHROCYTES OF ADRENAL MEDULLA UNDER CORRECTION OF MODELLED ASEPTIC PERITONITIS WITH CRYOPRESERVED PLACENTA

Skotareno T.A.

Key words: adrenal glands, aseptic peritonitis, cryopreserved placenta, epinephrocytes, norepinephrocytes.

The issues on the pathogenesis, the modern methods of topical diagnosis and the development of new approaches in treating diseases of adrenal glands are within the research mainstream on clinical endocrinology. The aim of this study was to investigate morphological and morphometric peculiarities of adrenal medulla under the administration of cryopreserved placenta, in aseptic peritonitis and its correction with the cryopreserved placenta. Administration of cryopreserved placenta against the background of aseptic peritonitis increases the functional activity of epinephrocytes from the 5th to 10th days, while during the aseptic peritonitis – from the 3^d to the 14th days. Significant growth of norepinephrocytes in number on the 3rd day and from the 7th to the 10th day of the correction of modelled aseptic peritonitis with cryopreserved placenta demonstrates the high synthetic activity of adrenal medulla in response to the administration of cryopreserved placenta.

УДК 611.813.3/9:611.814.1/2

Шевцов А.А.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕКОТОРЫХ СТРУКТУР ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Харьковский национальный медицинский университет

Данная работа посвящена изучению анатомического строения и пространственного положения отдельных структур лимбической системы головного мозга человека, и в частности, парагиппокампальной извилины и гиппокампа в различных возрастных группах под влиянием таких факторов как: пол, сторона мозга и форма черепа. Были определены возрастные характеристики, а также влияние на их характер некоторых факторов. Установлено, что форма черепа оказывает влияние на положение извилин, располагающихся на медиальной поверхности крючка гиппокампа. Анализ влияния формы черепа на морфометрические показатели парагиппокампальной извилины показал, что ширина ее (на уровне границе с основной подлежащей тканью) в 7% случаев у долихоцефалов шире, чем у мезо- и брахиоцефалов. При изучении внутреннего строения гиппокампа нами было установлено, что пол, и сторона мозга не оказывает математически достоверного влияния на объем собственно гиппокампа и зубчатой пластинки. Достоверное влияние на объем гиппокампа оказывает возраст: при этом зубчатая пластинка такому влиянию не подвержена.

Ключевые слова: парагиппокамп, головной мозг, люди, череп.

Данная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Харьковского национального медицинского университета МОЗ Украины (ХНМУ) и является составной частью научно-исследовательской темы кафедры анатомии человека «Морфологические особенности органов и систем тела человека на этапах онтогенеза» государственная регистрация № 0114U004149

В настоящее время является установленным, что структуры лимбической системы мозга участвуют в регуляции и интеграции следующих функций: эмоциональное поведение, половая активность, память, регуляция вегетативных и эндокринных функций, изменение функциональной активности коры, регуляция влечений и аффективности высших психических функций, интеграция деятельности гипотонических структур, отвечающих за сон, в формировании условно рефлекторных реакций, организации мотиваций, социальной адаптации [1,2,3].

При поражении лимбического комплекса отмечается ряд психических заболеваний: тяжелые формы неврозов, шизофрения, наркомания,

височная эпилепсия, синдром Клювера – Бюси (повышение оральных рефлексов, выраженная отрицательная реакция на каждое новое оптическое раздражение, резкое снижение или отсутствие аффективных выражений, повышение половой активности и «душевной слепотой» - невозможность оценивать значение объектов на основе оптических критериев. При недостаточности лимб. С-мы, гиппокамп) [4,5], фантомные болевые синдромы связаны с патологическими процессами в структурах головного мозга человека, и в частности, в структурах лимбической системы.

Среди оперативных методов лечения нервных и психических заболеваний одно из веду-

щих мест занимает метод стереотаксической нейрохирургии. Стереотаксический метод (от греческого: стерео – пространство, таксис – расположение, порядок) представляет собой совокупность средств и приемов, при которых практическая задача обеспечения возможности малотравматического хирургического доступа к любым отделам мозга решается на основе математических приемов и в значительной мере зависит от правильного понимания геометрических свойств рентгеновского изображения [6,7]. Основой хирургического стереотаксиса является вычисление точных пространственных соотношений между какой-либо заданной структурой в глубине мозга и рядом точек-ориентиров, которыми служат внутримозговые и черепные анатомические образования. При этом «мишенью» часто являются структуры лимбической системы головного мозга, на которые воздействуют при лечении и диагностики.

Эффект стереотаксического воздействия во многом зависит от высокой точности локализации «зоны поражения», от точности стереотаксических расчетов. Анатомическая вариабельность структур ЦНС выносит существенные трудности при определении пространственного положения [8,9,10].

Цель исследования

Изучение анатомического строения и пространственного положения отдельных структур лимбической системы головного мозга человека, и, в частности, парагиппокампальной извилины и гиппокампа в различных возрастных группах под влиянием таких факторов как: пол, сторона мозга и форма черепа.

Материалы и методы исследования

Материалом для настоящего исследования послужили 62 препарата головного мозга людей, умерших от причин, не связанных с заболеваниями ЦНС, в возрастном периоде от момента рождения до 80 лет {5 возрастных групп: 0 – 14; 15 – 30; 31 – 46; 47 – 62; 62 и старше} и пола. Нами были исследованы гиппокамп, парагиппокампальная извилина с учетом влияния на них стороны мозга, формы черепа (долихоцефалы; мезоцефалы; брахиоцефалы).

Материал по полу и возрасту.

8 долихоцефалов (отношение ширины головы к ее длине в процентах меньше 75,9 – длинноголовость)

16 мезоцефалов (отношение ширины головы к ее длине в процентах выражается цифрой в пределах 75-80 – среднеголовость)

32 брахиоцефалов (отношение ширины головы к ее длине в процентах больше 80 – короткоголовость)

Во всех случаях использовалась одна и та же методика обработки мозга. Мозговым ножом срезались височные доли. Фиксировался препарат в формалине. Сначала был 5% формалин

(на протяжении 1 суток). Затем в этой же емкости мозг выдерживался в 10% растворе формалина (где-то 6 суток). Для проведения морфометрических измерений с готовых препаратов проводились их проекционные обводы с обозначением передней и задней спаек ГМ на установке с планиметрической сеткой. Установка представляет собой штатив, на котором укрепляется прозрачная пластинка из оргстекла с вычерченной на ней сеткой (5*5 мм), так называемая решетка Есопото. Препарат укладывали на предметную площадку штатива. Планиметрическая линейка опускается непосредственно на поверхность мозга и тушью наносится проекционный обвод. Это так называемая прямая планиметрия, которая дает более точные результаты, чем непрямая, связанная с фотографированием объектива. По общепринятым методикам с помощью многофакторного дисперсного анализа обрабатывались полученные таким образом данные. Парагиппокампальная извилина – внежелудочковая часть гиппокампа. Измерялась ширина на уровнях перехода ее в перешеек ($3,48 \pm 0,14$ мм), крючок гиппокампа ($5,86 \pm 0,15$ мм) и на уровне обонятельной борозды ($7,95 \pm 0,18$ мм) по линиям, представляющим собой перпендикуляры, опущенные на ось ординат в точках А, В, С; Длина – по длине отрезков отмеченных на оси абсцисс и ограниченных проекциями на эту ось точек А, В, С ($23,4 \pm 0,77$ мм – на уровне перешейка и крючка гиппокампа). Ось абсцисс (Х) – соответствовала межкомиссуральной (СА – СР – длина третьего желудочка как наиболее постоянных точек ГМ. СА – передняя спайка – комиссура anteriор, СР – задняя спайка мозга) линии, а ось ординат проводилась через ее середину.

Результаты исследований и их обсуждение

Мы исследовали соотношение между собственно гиппокампом и зубчатой извилиной. На окрашенных препаратах нами изучалось внутреннее строение гиппокампа, которая состоит из собственно гиппокампа и зубчатой пластинки, которые отделены друг от друга прослойкой белого вещества. (Соотношение замечено в объеме 2,3: 1). При этом нами было установлено, что пол и сторона мозга не оказывает математически достоверного влияния на объем собственно гиппокампа и зубчатой пластинки. Достоверное влияние на объем гиппокампа оказывает возраст: при этом зубчатая пластинка такому влиянию не подвержена.

Выявлено 2 крайних варианта объема гиппокампа и зубчатой пластинки:

1. У 44-летней женщины: преобладание объема зубчатой пластинки над собственно гиппокампом (нормальное соотношение 2,3:1 = гиппокамп: зубчатой пластинки);

2. У 12-летнего ребенка – преобладание собственно гиппокампа над зубчатой пластинкой в 5 раз.

Изменения, происходящие в процессе онтогенеза, можно выразить в следующем виде: в детской возрастной группе (с периода новорожденности и до 14 лет) было отмечено, что на наружной поверхности крючка гиппокампа вторичные извилины (белое, полулунное, внутримимбическое) не выражена. В возрастной группе с 15 до 30 лет ширина и длина парагиппокампальной извилины увеличиваются, и длина достигает своего максимума в возрасте 47 лет. Эти значения остаются относительно стабильными до 62 лет, а затем уменьшаются. В 54% случаев было отмечено значительное уменьшение общей длины парагиппокампальной извилины.

Уставлено диссиметрия в ширине парагиппокампальной извилины на уровне ее границы с крючком гиппокампа: в 6% случаев она на 1,3 мм шире в правом полушарии, чем в левом. Математически достоверная диссиметрия ($P < 0,05$) отмечена в длине парагиппокампальной извилины от границы ее с перешейком до борозды крючка гиппокампа: в 24% случаев она на 2,5 мм длиннее в правом полушарии.

В тоже время при анализе влияния пола на морфометрические параметры парагиппокампальной извилины было установлено, что в 1% случаев она у мужчин шире, чем у женщин.

Таким образом, индивидуальная анатомическая изменчивость парагиппокампальной извилины конечного мозга человека формируется под влиянием антропометрических показателей черепа, возраста, стороны мозга, пола и поддается систематизации.

Выводы

Таким образом, были определены возрастные характеристики, а также влияние на их характер некоторых факторов.

Было определено, что форма черепа оказывает влияние на положение извилин, расположенных на медиальной поверхности крючка

гиппокампа. Анализ влияния формы черепа на морфометрические показатели парагиппокампальной извилины показал, что ширина ее (на уровне границы с основной подлежащей тканью) в 7% случаев у долихоцефалов шире, чем у мезо- и брахиоцефалов.

При изучении внутреннего строения гиппокампа нами было установлено, что пол, и сторона мозга не оказывает математически достоверного влияния на объем собственно гиппокампа и зубчатой пластинки. Достоверное влияние на объем гиппокампа оказывает возраст: при этом зубчатая пластинка такому влиянию не подвержена.

Перспективы дальнейших исследований

Полученные данные могут послужить базой для проведения экспериментальных исследований на животных, влияние различных факторов на изученные нами структуры.

Литература

1. Taupin P. The Hippocampus: Neurotransmission and Plasticity in the Nervous System / P. Taupin. - Nova Biomedical Books, 2007. - 154 p.
2. Palmer J.D. The Living Clock: The Orchestrator of Biological Rhythms / J.D. Palmer. - Oxford University Press, 2002. - 176 p.
3. Arslan O. Neuroanatomical Basis of Clinical Neurology / O. Arslan. - The Parthenon Publishing Group, 2001. - 368 p.
4. Brodal P. The Central Nervous System: Structure and Function / P. Brodal. - 3rd ed. - Oxford University Press, 2003. - 532 p.
5. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство / Г.Г. Автандилов. - М.: Медицина, 1990. - 364 с.
6. Белий Б.И. Нарушения памяти при поражениях круга гиппокампа. Нейропсихология: Тексты / Б.И. Белий. - М., 1984. - С. 86-89.
7. Боголепова И.Н. Сравнительный онтогенез гиппокампа, гипоталамуса, энторальной и лимбической коры мозга человека и обезьян / И.Н. Боголепова // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1980. - Т. 80, №7. - С. 1046-1050.
8. Виноградова О.С. Современные представления об общих и пластических явлениях в нейронах гиппокампа / О.С. Виноградова // Успехи физиол. наук. - 1984. - Т. 15, №1. - С. 2854.
9. Зворыкин В.Н. Количественное индивидуальное отличие структур гиппокампа человека / В.Н. Зворыкин // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1984. - № 2. - С. 2933.
10. Giacomini C.H. Fascia dentata du grand hippocampe dans le cerveau de l'homme / C.H. Giacomini // Arch. Ital. Biol. - 1884. - Vol. 5. - P.1-16, 205-219, 396-417.

Реферат

МОРФОМЕТРИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЕЯКИХ СТРУКТУР ЛІМБІЧНОЇ СИСТЕМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ
Шевцов А.А.

Ключові слова: парагіпокамп, головний мозок, люди, череп.

Дана робота присвячена дослідженню анатомічної будови та просторового положення окремих структур лімбичної системи головного мозку людини, зокрема парагіпокампальної звивини та гіпокампу в різних вікових групах під впливом таких факторів як: стать, сторона мозку та форма черепа. Були визначені вікові характеристики, а також вплив на їх характер деяких факторів. Установлено, що форма черепа впливає на стан звивин, розташованих на медіальній поверхні гачка гіпокампу. Аналіз впливу форми черепа на морфометричні показники парагіпокампальної звивини показав, що ширина її (на рівні кордону з основною підлеглою тканиною) в 7% випадків у долихоцефалів ширше, ніж у мезо- і брахіоцефалов. При вивченні внутрішньої будови гіпокампу нами було встановлено, що стать і сторона мозку не робить математично достовірного впливу на обсяг власне гіпокампу і зубчастої пластинки. Достовірний вплив на обсяг гіпокампу надає вік, при цьому зубчата пластівка такому впливу не схильна.

Summary

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF SOME STRUCTURES OF LIMBIC SYSTEM IN HUMAN BRAIN

Shevtsov A. A.

Key words: parahippocampal gyrus, human brain, skull.

This work is devoted to studying anatomical structure and spatial position of the individual structures of the limbic system of human brain, in particular, the hippocampus and hippocampal gyrus in different age groups influenced by such factors as sex, side of the brain and skull shape. We identified age characteristics and their impact on the nature of some factors. It has been found out that the shape of the skull influences the state of gyri located on the medial surface of the hippocampus hook. Analysis of the impact produced by the shape of the skull on morphometric parameters of parahippocampal gyrus has shown that its width (at the border with the basic underlying tissues) in 7% of cases in dolichocephals is wider compared with the meso- and brachiocephalic individual. The study of the internal structure of the hippocampus has demonstrated that sex and side of the brain do not produce mathematically significant impact on the hippocampus by itself and its dentate plate. Age can produce significant impact on the volume of the hippocampus, while the dentate plate is not liable to such influence.

КЛІНІЧНА ТА ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

УДК 616.127-005.4-089.819.1

Аксенов Е.В.

БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ І УСКЛАДНЕННЯ РЕНТГЕН-ЕНДОВАСКУЛЯРНИХ ОПЕРАЦІЙ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА МЕНШЕ 40%

Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України, м. Київ

Робота присвячена вивченню безпосередніх результатів і ускладнень рентген-ендоваскулярних операцій у хворих з ішемічною хворобою серця і фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) менше 40%. В обстеження увійшло 105 пацієнтів віком від 62 до 73 років (в середньому $66,96 \pm 1,81$ років), які були розділені на дві групи, в залежності від величини ФВ ЛШ (I група – 48 хворих з ФВ ЛШ <40% (сер. знач. $30,9 \pm 0,35\%$), II група – 57 пацієнтів зі ФВ ЛШ > 40% (сер. знач. $57,4 \pm 0,23\%$)). В результаті проведеного дослідження було виявлено, що у пацієнтів з ІХС і зниженою ФВ ЛШ, ускладнення раннього післяопераційного періоду при виконанні процедури ендоваскулярного стентування спостерігалися в 2,1 рази частіше, в порівнянні з подібними ускладненнями, зафіксованими в групі пацієнтів із збереженою контрактильною здатністю міокарда. Час рентген-ендоваскулярного втручання і використання контрасту був більший на $27,1 \pm 1,3\%$ і $31,9 \pm 3,4\%$ відповідно, життєзагрожуючі аритмії у вигляді фібриляції шлуночків виникали на 50% частіше, інтраопераційні ознаки гострої серцевої недостатності були зареєстровані в 4,7 рази частіше, ніж у групі контролю.

Ключові слова: ускладнення рентген-ендоваскулярних операцій, ішемічна хвороба серця, фракція викиду лівого шлуночка.

Дана робота є фрагментом НДР «Система забезпечення безпеки при рентгенендоваскулярних втручаннях у хворих на ІХС», № держ. реєстрації 0111U010371.

Вступ

Україна посідає одне з перших місць в Європі за показниками смертності від хвороб системи кровообігу (459,48 на 100 000 населення), які істотно перевищують аналогічні показники у Франції (30,08 на 100 000 населення), Німеччині (75,09 на 100 000 населення.), Польщі (88,37 на 100 000 населення), Великобританії (76,11 на 100 000 населення) [1].

За період 2008 – 2012 рр. показники поширеності ішемічної хвороби серця (ІХС) в Україні серед дорослих поступово збільшувалися (на 6,7%) і досягли 24 088,1 особи на 100 тис. населення. Тільки за 2012 рік кількість таких хворих зросла на 60 332 особи [1,2,3].

Лікування подібного контингенту хворих передбачає своєчасне проведення ревааскуляризації міокарда (стентування, аортокоронарне шунтування) і оптимальну медикаментозну терапію.

Однак, незважаючи на впровадження нових технологій і методик в інтервенційній терапії ІХС, використання сучасних стентів і балонів, розробкою високоефективних методів фармакологічної підтримки процедури, уточненням показань до її проведення та накопиченням досвіду фахівців, відсоток дрібних і великих перепроцедуральних ускладнень при проведенні коронарних ангіопластик складає 3,9% і 10,4% відповідно [4].

Значне місце в статистиці ускладнень при проведенні рентгенендоваскулярних операцій займають ускладнення, що виникають у пацієнтів з низькою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) [5].

Як вказує в своїх роботах К. De Silva і співавт., низька ФВ ЛШ, є сильним предиктором ранньої та пізньої смертності після рентгенендоваскулярних процедур [6].

А в дослідженнях G.L. Sardi і співавт., відзначається, що ішемічна кардіоміопатія зі зниженням ФВ ЛШ є предиктором смерті після черешкірного коронарного втручання, але її зв'язок з різними ускладненнями раннього післяопераційного періоду, в даний час чітко не визначені [7].

Мета роботи

було вивчення безпосередніх результатів і ускладнень рентген-ендоваскулярних операцій у хворих з ішемічною хворобою серця і фракцією викиду лівого шлуночка менше 40%.

Об'єкт і методи дослідження

В дослідження увійшло 105 пацієнтів з ІХС, яким на базі рентген-ангіографічного відділення Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України, проводилися діагностичні та лікувальні інтервенційні процедури з приводу даної патології.

Серед обстежених нами були виділені дві

клініко-функціональні групи в залежності від величини ФВ ЛШ.

В першу, основну групу, було включено 48 хворих з ФВ ЛШ <40% (сер. знач. 30,9±0,35%). До другої групи увійшли 57 пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ (ФВ ЛШ > 40% (сер. знач. 57,4±0,23%) – група контролю).

Вік пацієнтів коливався від 62 до 73 років (в середньому 66,96±1,81 років). Середня вага становила 86,5±1,44 (від 67 до 102 кг).

Гендерні відмінності в досліджуваних групах були відсутні.

Всі пацієнти були обстежені згідно з протоколом, прийнятому в НІССХ імені М. М. Амосова НАМН України для даної категорії хворих.

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

Всі хворі I групи мали в анамнезі Q- інфаркт міокарда давністю більше 3 місяців, що дозволило діагностувати у них постінфарктний кардіосклероз. Тривалість ішемічного анамнезу понад 5 років була відзначена у 4 хворих даної групи (8,33% випадків), до одного року – у 34 обстежених (70,83% випадків), від одного до двох років – у 6 пацієнтів (12,5 % випадків) і від 3-х до 4-х років – у 4 осіб (8,33% випадків).

Переважаючою локалізацією ІМ була передня, верхівкова і передньо-бічна ділянка ЛШ, що відповідало ішемії по басейну ЛКА.

У 2-й групі кількість хворих з Q- ІМ в анамнезі була меншою і становила 40,35% (23 пацієнти) (p < 0,05). Більше одного інфаркту міокарда в анамнезі мали 11 (22,92%) хворих основної (I) групи і 9 (15,79%) осіб контрольної (II) групи (p < 0,05).

Частота наявності супутньої патології була рівною в обох групах (p > 0,1).

При порівняльній оцінці толерантності до фізичних навантажень, в першій групі пацієнтів, була виявлена більша кількість хворих з низькою толерантністю до тесту 6-ти хвилинної коридорної ходьби (табл.).

Таблиця
Функціональний стан обстежених пацієнтів на доопераційному етапі (N = 105)

Клінічні симптоми	Показники	
	I група (n=48)	II група (n=57)
Тест з 6-ти хвилинною ходьбою (м)	170,2±11,3	362,8±31,3 ¹
Бали по даним опитувальника MLWHFQ	31,2±2,9	52,3±3,7 ¹
Ф.к. по NYHA	3,7±0,4	1,7±0,2 ¹
Клас стенокардії (по функціональній класифікації стенокардії Канадського серцево-судинного товариства)	3,3±0,4	1,6±0,3 ¹

Примітка:¹ – p < 0,05 в порівнянні з I групою; ф.к. - функціональний клас.

Якість життя, за даними опитування Міннесотського університету, у пацієнтів II групи, також була вищою в середньому на 40,34±5,4%, відносно даних, отриманих в I групі (p < 0,05) (табл.).

При ехокардіографічному обстеженні у пацієнтів з низькою фракцією викиду ЛШ відзначалося збільшення серцевих камер. При цьому, кінцево-діастолічний об'єм був більший відповідно показників пацієнтів II групи в середньому на 31,4±2,8% (p = 0,0284), а кінцево-сistolічний об'єм – в середньому на 57,7±4,2% (p = 0,00753).

Збільшення тиску в лівому шлуночку на тлі зниження податливості міокарда у пацієнтів I групи (з низькою ФВ), вело до розвитку рестриктивного типу діастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка, при цьому спостерігалась висока хвиля E і коротка хвиля A (E/A – більше 2), зменшення тривалості ізвольомічного розслаблення і тривалості уповільнення раннього діастолічного наповнення.

Кількість гіпокінетичних сегментів в I групі пацієнтів була значно більша, ніж в II групі хворих в середньому на 46,52±2,1% (p = 0,0023), а акінетичних – на 38,6±1,93% (p = 0,0174).

Слід особливо відзначити, що важка стенокардія III - IV класів (за функціональною класифікацією стенокардії Канадського серцево-судинного товариства) поєднувалася з маніфестною серцевою недостатністю у 77,1% обстежених хворих I групи (37 пацієнтів).

Частота наявності супутньої патології була порівняною в обох групах (p > 0,1).

Результати досліджень та їх обговорення

У I групі проведено стентування 62 уражених артерій, у другій групі були стентовані 74 коронарні артерії.

У пацієнтів I групи найчастіше стенти імплантували в передню міжшлуночкову гілку (ПМШГ) – 32 випадки (66,7%), стентування огибаючої артерії (ОА) було виконано у 21 хворого (43,8%), в праву коронарну артерію (ПКА) – у 6 пацієнтів (12,5%), стентування стовбура лівої коронарної артерії (ЛКА) проведено в 3 (6,3%) випадках. У 5 (10,4%) пацієнтів виконано стентування в діагональну артерію (ДА).

У II групі обстежених, коронарне стентування виконано в 34 (59,6%) випадках при ураженні ПМШГ, в 11 (19,3%) – при ураженні ПКА. Стен-бур ЛКА стентований в 1 (1,8%) випадку. Стен-

тування артерії інтермедії (AI) виконано в одному випадку (1,8%), ОА – у 24 (42,1%) пацієнтів.

При виконанні коронарного стентування, більша кількість стентів була імплантована пацієнтам першої групи – 87 стентів (кількість стентів на одну людину склала 1,8 шт.).

Пацієнтам другої групи було імплантовано 79 стентів (1,4 стента на одного пацієнта), що на 22,2% менше, в порівнянні з відповідними показниками пацієнтів I групи ($p = 0,00012$).

В обох групах стенти з медикаментозним покриттям імплантувалися в рівних пропорціях: в першій групі було імплантовано 55 (88,7%) таких стентів, у другій групі – 67 (90,5%).

Протяжність стентованого сегмента стовбура ЛКА в I групі склала від 11 мм до 12 мм (в середньому $11,7 \pm 0,4$ мм). В ПМШГ протяжність стентованого сегмента варіювала від 18 мм до 48 мм (в середньому $24,3 \pm 2,7$ мм). В ОА – $15,2 \pm 0,5$ мм, в ПКА – $19,1 \pm 1,6$ мм. Стентовані ділянки ДА мали протяжність $23,1 \pm 0,3$ мм.

У II групі протяжність стенованої ділянки стовбура ЛКА склала 10 мм. В ПМШГ – від 12 мм до 45 мм (в середньому $19,2 \pm 1,4$ мм), в ПКА – $17,8 \pm 0,6$ мм. В ОА протяжність стенованого сегмента склала в середньому $14,6 \pm 0,3$ мм. Стенована ділянка AI мала протяжність 33 мм.

Виконання коронарного стентування вимагало використання більшої кількості контрастної речовини і тривалості операції в першій групі: $197,4 \pm 64,2$ мл контрастної речовини («Ультравіст-370») було використано при тривалості операції $48,4 \pm 12,2$ хв. У другій групі $134,5 \pm 42,8$ мл і $35,3 \pm 10,1$ хв. – відповідно, що було на $31,9 \pm 3,4\%$ менше стосовно використаного контрасту ($p = 0,00024$) і на $27,1 \pm 1,3\%$ менше відносно часу рентген-ендоваскулярного втручання ($p = 0,00131$).

44 (91,7%) пацієнтам I групи виконувалося коронарне стентування після попередньої ангіопластики балонним катетером. Лише у 4 (8,3%) пацієнтів було виконано пряме стентування.

У II групі обстежених, 6 (10,5%) пацієнтам було виконано пряме стентування, а у 51 (89,5%) – перед коронарним стентуванням виконувалася дилатація балонним катетером.

При імплантації коронарних стентів, хворим в обох групах для стентів діаметром 3,0 мм застосовувалося тиск в 8 атм., стенти діаметром 3,5 мм і 4,0 мм імплантувалися тиском від 12 до 18 атм. Стенти діаметром 4,5 мм імплантувалися тиском в 10 атм.

Таким чином, у хворих з вираженою систолічною дисфункцією, використовувалося на 22,2% більше імплантованих стентів на одну людину,

щодо групи порівняння ($p = 0,00012$), рентген-ендоваскулярні втручання були тривалішими на $27,1 \pm 1,3\%$ ($p = 0,00131$), а контрастної речовини використовувалося на $31,9 \pm 3,4\%$ більше ($p = 0,00024$), в порівнянні з аналогічними показниками пацієнтів II групи.

Всім пацієнтам здійснена успішна ендovasкулярна ревааскуляризація стенозованих коронарних артерій (КА). Первинний ангіографічний успіх склав 100%. У всіх випадках після імплантації стенту досягалася хороша ревааскуляризація дистального коронарного русла.

При оцінці безпосереднього ангіографічного результату коронарного стентування відзначено, що в обох групах оптимальний результат досягнутий в 96,2% випадків. У 3 пацієнтів (6,3% випадків) I групи, і у 1 пацієнта (1,8%) II групи – не виявилось можливим реканалізувати хронічну оклюзію.

При оцінці основних гострих кардіальних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді (розвиток гострої серцевої недостатності (ГСН), гострого інфаркту міокарда (ІМ), тромбозу стента (ТС) з подальшою ревааскуляризацією, спазмування КА при проведенні ендovasкулярної процедури), було відзначено, що у пацієнтів I групи вони виникали в 2 рази частіше, ніж у пацієнтів II групи (рис.).

Так, фібриляція шлуночків виникала у пацієнтів I групи на 50% частіше, ніж у пацієнтів II групи ($p = 0,00012$; рис.).

ГСН, що виявляється в гіпосистолії і яка вимагала підключення внутрішньоаортальної балонної контрпульсації (ВАБК), у обстежених I групи була використана в 8,3% випадків, що на 75% перевищувало подібні показники у II групі хворих ($p = 0,00002$; рис.).

Спазм КА під час проведення ендovasкулярної процедури спостерігався на 50% частіше в I групі хворих ($p = 0,000014$; рис.).

Дисекція КА, пов'язана з технічним проведенням процедури, мала місце лише у II групі обстежених, тоді як за показником кількості кровотеч з місця пункції пацієнти I групи перевищували II групу на 50% ($p = 0,000121$; рис.).

У пацієнтів I групи госпітальний період після ревааскуляризації цільових КА протікав без ускладнень. У II групі, у 1 пацієнта (1,75% випадків), в ранньому післяопераційному періоді, на тлі подвійної дезагрегатної і антикоагулянтної терапії розвинулася гостра ішемія міокарда в результаті підгострого ТС. Пацієнту виконана успішна екстрена балонна ангіопластика цільової судини, що запобігло розвитку подальших ускладнень (рис.).

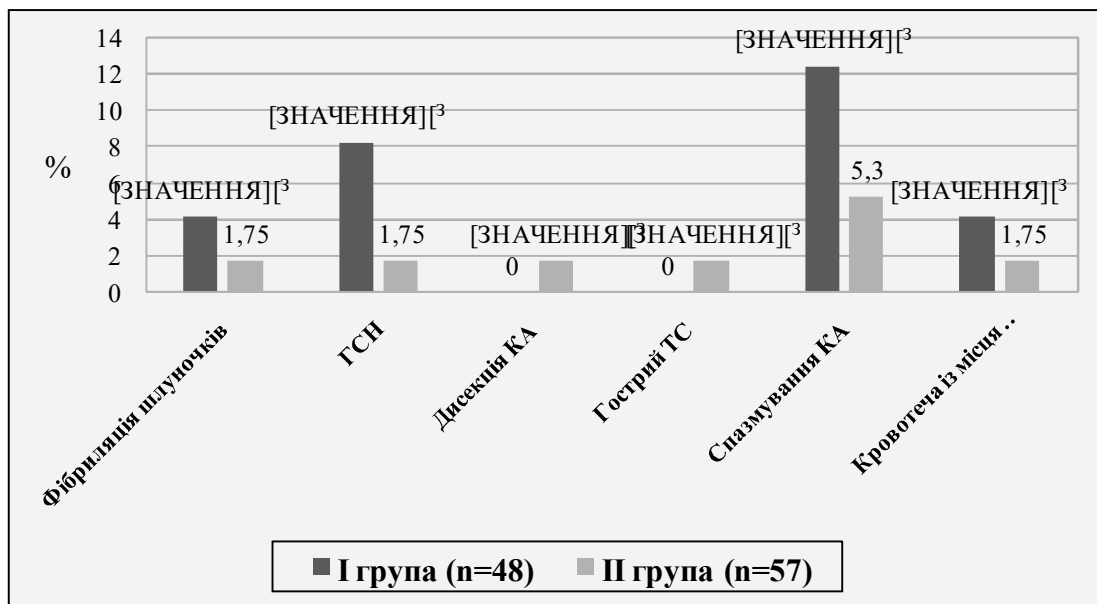


Рис. Ускладнення раннього післяопераційного періоду при виконанні процедури ендоваскулярного стентування в групах обстеження.

Примітка: ¹ – $p < 0,05$ з групою порівняння; КА – коронарна артерія; ТС – тромбоз стенту; ГСН – гостра серцева недостатність; ВАБК – внутрішньоаортальна балонна контрапульсація.

В цілому, з урахуванням успішного усунення зазначених ускладнень, у всіх хворих після стентування досягалася хороша антиішемічна ефективність.

За час первинної госпіталізації смертей у пацієнтів обох груп не було.

Безпосередньо після ендоваскулярного стентування КА у пацієнтів I групи відзначалося достовірне зниження частоти нападів стенокардії з $7,25 \pm 1,3$ до $3,1 \pm 1,07$ (на $27,5 \pm 3,4\%$; $p = 0,00134$) на добу з одночасним зниженням потреби в нітратах.

У II групі обстежених було досягнуто регресу стенокардії на $45,3 \pm 7,8\%$ (з $4,2 \pm 0,8$ до $2,3 \pm 0,2$ нападів на добу; $p = 0,00015$) і пропорційне зниження потреби в нітратах.

Безпосередній клінічний успіх ревазуляризації виражався в зникненні стенокардії або зниженні функціонального класу на два і більше пунктів, відсутності об'єктивних ознак ішемії, а також в стабілізації стану пацієнтів з нестабільною стенокардією.

У 37 (77,1%) пацієнтів I групи з безпосереднім клінічним успіхом після стентування КА, спостерігався регрес об'єктивних ознак ішемії, однак, у 11 (22,9%) хворих зберігалися ЕКГ- ознаки ішемії ($p < 0,01$). У даній дослідній групі, до ендоваскулярної операції, тільки у 1 (2,1%) хворого був відсутній синдром стенокардії. Після операції повна відсутність симптомів стенокардії спостерігалася вже у 12 (25%) пацієнтів ($p < 0,01$).

Початково в першій групі не було жодного пацієнта з II ФК по NYHA, однак в найближчому післяопераційному періоді у 22 пацієнтів (45,8%) клінічний стан відповідав II ФК по NYHA ($p < 0,005$). Значно змінилася кількість хворих з III

ФК стенокардії: до операції таких пацієнтів в цій групі було 43 людини (89,6%), а після проведенного стентування – тільки у 8 пацієнтів (16,7%) діагностувався III ФК стенокардії ($p < 0,0005$).

Стенокардія IV ФК була відзначена до операції у пацієнтів I групи в одному випадку (2,1%), і була відсутня в післяопераційному періоді у всіх хворих першої групи.

Таким чином, у обстежених пацієнтів зі зниженою ФВ, в порівнянні з відповідними показниками, отриманими в групі порівняння:

- кількість стентів на одну людину була вища на 22,2%;
- час рентген-ендоваскулярного втручання і використання контрасту був більший на $27,1 \pm 1,3\%$ і $31,9 \pm 3,4\%$ відповідно;
- життєзагрожуючі аритмії у вигляді фібриляції шлуночків виникали на 50% частіше;
- інтраопераційних ознак ГСН, які проявляються у вигляді гіпосистолії, було зареєстровано на 75% більше;
- спазмування КА під час проведення ендоваскулярної процедури спостерігалася на 50% частіше;
- у 22,9% пацієнтів, після ендоваскулярних операцій зберігалися ЕКГ - ознаки ішемії.

Висновки

1. У пацієнтів з ІХС і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, ускладнення раннього післяопераційного періоду при виконанні процедури ендоваскулярного стентування, спостерігається в 29,2% випадках, що в 2,1 рази було більше, в порівнянні з подібними ускладненнями, зафіксованими в групі пацієнтів із збереженою

контракційною здатністю міокарда.

2. Інтраопераційні ознаки гострої серцевої недостатності, які виявлялися під час стентування коронарних артерій у пацієнтів зі зниженою ФВ, були зареєстровані 4,7 рази частіше, ніж у групі контролю.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення нових екстракорпоральних методів, які б дозволили видалити з плазми антитіла анти-А або анти-В та подолати бар'єр групової несумісності при проведенні операцій трансплантації органів від АВО-несумісного живого родинного донора, під час лікування хворих з термінальною стадією недостатності функції власного органу.

Література

1. Гандзюк В.А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні / В.А. Гандзюк // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 3 – С. 45-52.

2. Коваленко В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К. : МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України», 2013. – 239 с.

3. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2014 рік / [за ред. А.М. Квіташвілі] – К. : МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України», 2013. – 460 с.

4. Patel V.G. Clinical, angiographic, and procedural predictors of periprocedural complications during chronic total occlusion percutaneous coronary intervention / V.G. Patel, T.T. Michael, O. Mogabgab [et al.] // J. Invasive Cardiol. – 2014. – Vol. 26, № 3. – P. 100-105.

5. Ammirati E. Determinants of outcome in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction undergone percutaneous coronary interventions / E. Ammirati, V. Guida, A. Latib [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2015. – Vol. 15 – P. 137.

6. De Silva K. Does left ventricular function continue to influence mortality following contemporary percutaneous coronary intervention? / K. De Silva, I. Webb, P. Sicard [et al.] // Coron Artery Dis. – 2012. – Vol. 23, № 3. – P. 155-161.

7. Sardi G.L. Outcome of percutaneous coronary intervention utilizing drug-eluting stents in patients with reduced left ventricular ejection fraction / G.L. Sardi, M.A. Jr. Gaglia, G. Maluenda [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 109, № 3. – P. 344-351.

Реферат

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ РЕНТГЕН-ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА МЕНЕЕ 40%

Аксенов Е.В.

Ключевые слова: осложнения рентген-эндоваскулярных операций, ишемическая болезнь сердца, фракция выброса левого желудочка.

Работа посвящена изучению непосредственных результатов и осложнений рентген-эндоваскулярных операций у больных с ишемической болезнью сердца и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%.

В обследование вошло 105 пациентов в возрасте от 62 до 73 лет (в среднем $66,96 \pm 1,81$ лет), которые были разделены на две группы, в зависимости от величины ФВ ЛЖ (I группа – 48 больных с ФВ ЛЖ $<40\%$ (ср. знач. $30,9 \pm 0,35\%$), II группа – 57 пациентов с ФВ ЛЖ $>40\%$ (ср. знач. $57,4 \pm 0,23\%$)).

В результате проведенного исследования, было выявлено, что у пациентов с ИБС и сниженной ФВ ЛЖ, осложнения раннего послеоперационного периода при выполнении процедуры эндоваскулярного стентирования наблюдались в 2,1 раза чаще по сравнению с подобными осложнениями, зафиксированными в группе пациентов с сохраненной сократительной способностью миокарда. Время рентген-эндоваскулярного вмешательства и использование контраста был больше на $27,1 \pm 1,3\%$ и $31,9 \pm 3,4\%$ соответственно, жизнеугрожающие аритмии в виде фибрилляции желудочков возникали на 50% чаще, интраоперационные признаки острой сердечной недостаточности были зарегистрированы в 4,7 раза чаще, чем в группе контроля.

Summary

IMMEDIATE RESULTS AND COMPLICATIONS OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY AND ENDOVASCULAR OPERATIONS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION LESS THAN 40%

Aksenov E.V.

Key words: complications of radiology and endovascular interventions, coronary artery disease, left ventricular ejection fraction.

The work is devoted to studying immediate outcomes and complications of radiology and endovascular interventions (REVI) in patients with coronary artery disease and left ventricle ejection fraction (LV EF) less than 40%. The study involved 105 patients aged from 62 to 73 years (mean value was $66,96 \pm 1,81$ years). They were divided into two groups depending on value of LV EF (group I included 48 patients with LV EF $<40\%$ (mean $30,9 \pm 0,35\%$), group II involved 57 patients with LV EF $>40\%$ (mean $57,4 \pm 0,23\%$)). Study results have shown that the patients with coronary artery disease and reduced LV EF are reported to have nearly twice the rate of complications in early period after endovascular stent grafting compared with the same complications registered in the patients with preserved contractile myocardial function. Duration of REVI and contrast usage were higher by $27,1 \pm 1,3\%$ and $31,9 \pm 3,4\%$ respectively, life-threatening arrhythmias occurred by 50% more, intraoperation signs of acute heart failure was estimated in 4,7 times higher than in the control group.

УДК 616.72-002.77:615

Безуглова С.С., Боряк Х.Р., Подробаха А.С., Ткаченко М.В.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОТРЕКСАТУ В КОМБІНАЦІЇ З ІНШИМИ ХВОРОБОМОДИФІКУЮЧИМИ ПРОТИРЕВМАТИЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ РАНЬОМУ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

За сучасними рекомендаціями лікування пацієнтів з високим ризиком раннього ревматоїдного артриту (РА) повинно бути інтенсивним і таргетним. Стратегія, що полягає у призначенні комбінації класичних хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів (ХМПРП) і глюкокортикостероїдів (ГКС) при лікуванні на ранніх етапах ревматоїдного артриту дозволила виникнути теорії «раннього вікна можливостей». Це означає, що, якщо інтенсивне лікування розпочато на ранній стадії хвороби, процес і активність захворювання швидко контролюється, більша кількість пацієнтів буде в тривалій ремісії з кращими функціональними і рентгенологічними результатами в подальшому. Метою нашого дослідження було порівняння ефективності та безпечності застосування метотрексату в комбінації з різними препаратами у пацієнтів з високим ступенем ризику при вперше встановленому ревматоїдному артриті (РА) протягом перших 16 тижнів лікування.

Ключові слова: глюкокортикостероїди, метотрексат, ревматоїдний артрит, хворобомодифікуючі протиревматичні препарати, С-реактивний білок.

Вступ

В минулому пацієнтів з вперше встановленим діагнозом ревматоїдний артрит лікували консервативно. За сучасними рекомендаціями лікування пацієнтів з високим ризиком повинно бути раннім, інтенсивним і таргетним. На даний час відомо про велику кількість цікавих та важливих наукових праць, але багато питань, які стосуються оптимального дозування і комбінації лікарських засобів в тактиці ведення пацієнтів з вперше встановленим ревматоїдним артритом, залишаються нерозкритими. Стратегія, що полягає у призначенні комбінації класичних хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів (ХМПРП) і глюкокортикостероїдів (ГКС) при лікуванні на ранніх етапах ревматоїдного артриту дозволила виникнути теорії «раннього вікна можливостей» [10]. Це означає, що, якщо інтенсивне лікування розпочато на ранній стадії хвороби, процес і активність захворювання швидко контролюється, тому більша кількість пацієнтів буде в тривалій ремісії з кращими функціональними і рентгенологічними результатами в подальшому.

Дотепер обговорюється можливість оптимальних шляхів досягнення швидкої ремісії на рівні окремого пацієнта. Деякі пацієнти можуть давати позитивну відповідь на монотерапію метотрексатом. В разі недостатньої відповіді може застосовуватись терапія відразу кількома (до трьох) протиревматичними хворобомодифікуючими засобами або комбінація з біологічною терапією, яка може врятувати пацієнта. Невчасне досягнення оптимального контролю захворювання може індукувати небажаний результат який виражається в погіршенні загального стану в стандартні часові відрізки оцінки ефективності лікування.

Згідно сучасних рекомендацій необхідно адаптувати лікування відповідно до прогностичних факторів. [12] На жаль, це не гарантує успішний результат в повсякденній практиці. Допоки кращі моделі прогнозування не стануть доступними,

найбільш ефективним підходом щодо використання «вікон можливостей» це застосування базисної терапії з агентами швидко реагуючого періоду: біопрепаратами, ГКС. Глюкокортикостероїди найбільш часто використовуються як «терапія мосту» до настання терапевтичного ефекту хворобомодифікуючих протиревматичних засобів та для найбільш швидкого контролю запалення і попередження рентгенологічних змін.

У перші тижні лікування ГКС полегшують біль, скутість, зменшують порушення функції суглобів та в подальшому полегшують соціальну реабілітацію і потенційно попереджують виникнення поведінки «хронічного хворого». Проте, велика кількість лікарів-ревматологів вагаються в призначенні ГКС через побоювання їх побічних ефектів. Деякі лікарі недостатньо інформовані про оптимальну початкову дозу, тривалість лікування і шляхи введення [1].

Численні дані показують, що в порівнянні з монотерапією, біопрепарати в поєднанні з метотрексатом є більш ефективними у пацієнтів з вперше встановленим ревматоїдним артритом. Достеменно невідомо, чи можуть біологічні агенти застосовуватись в індукції ремісії (стратегія «терапії мосту») так ефективно, як ГКС. Крім того, препарати інгібітори фактору некрозу пухлинки α не продемонстрували більш високої ефективності у порівнянні з індукційними режимами прийому ГКС. Таким чином, застосування ГКС дозволяє уникнути або відкласти прийом вартісної довгострокової біологічної терапії.

Потрійна комбінована терапія (метотрексат, сульфасалазин, гідроксихлорокін), комбінована терапія для лікування вперше встановленого ревматоїдного артриту (метотрексат, сульфасалазин, преднізолон) або інша комбінація показали гарний клінічний ефект порівняно з монотерапією. [2,3,4,5] Обговорення оптимального складу лікарських засобів, які входять до базисної терапії при вперше встановленому ревматоїдному артриті триває дотепер. [3]

Таким чином, кількість досліджень, які порів-

нують різні інтенсивні режими та складаються з комбінації класичних базисних засобів з агентами які, індукують ремісію є недостатня.[4,5]

Мета дослідження

Метою нашого дослідження було порівняння ефективності та безпечності застосування метотрексату в комбінації з різними ХМПРП у пацієнтів з високим ступенем ризику при вперше встановленому ревматоїдному артриті (РА) протягом перших 16 тижнів лікування .

Матеріали і методи дослідження

Для дослідження було відібрано 72 пацієнта, що приймають базисну терапію та стратифіковані до груп з високим та низьким ступенем ризику у відповідності до класичних прогностичних маркерів. До пацієнтів з вперше встановленим ревматоїдним артритом з високим ступенем ризику віднесені 68 осіб, які були рандомізовані на 3 групи в залежності від отримуваної комбінації препаратів: перша (метотрексат + сульфасалазин + 48 мг метилпреднізолону зі зниженням дози до 6 мг, зменшуючи дозу протягом 7 тижнів) (n=24), друга (метотрексат + 24 мг метилпреднізолону зі зниженням дози до 4 мг зі зменшенням дози протягом 6 тижнів) (n=24), третя (метотрексат + лефлюномід + 24 мг метилпреднізолону зі зменшенням дози до 4 мг протягом 6 тижнів) (n=20). Модифікація лікування була спрямована в напрямку зменшення активності захворювання і була обов'язковою, починаючи з 8 тижня, якщо це було доцільно. Хворі на ревматоїдний артрит з низьким ступенем ризику лікувалися згідно клінічних ревматологічних протоколів. Метою ліку-

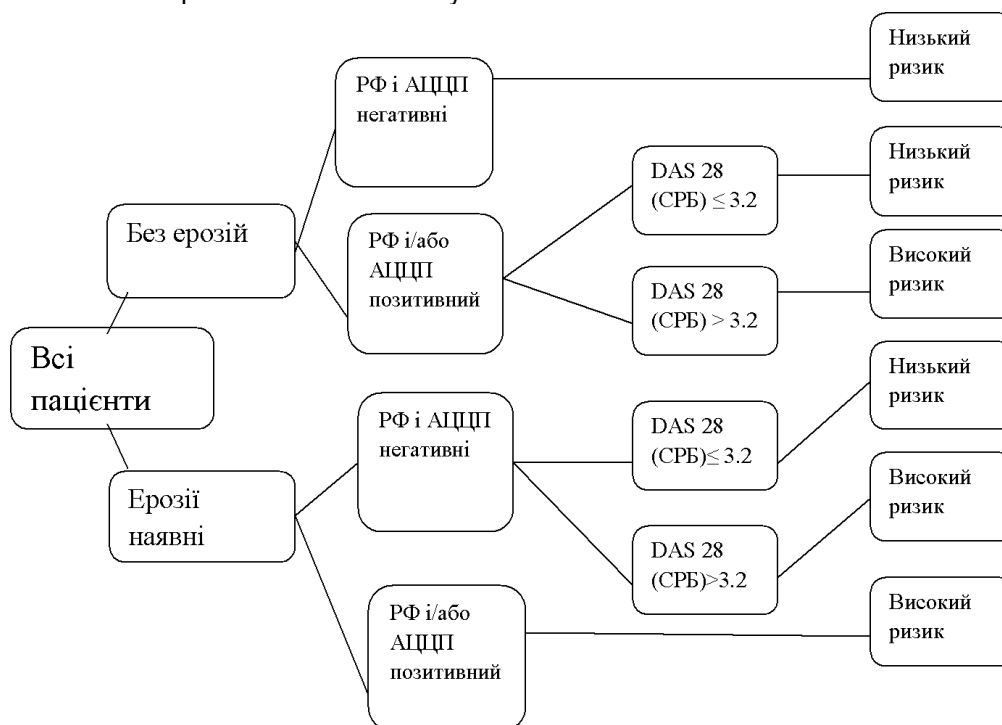
вання було досягнення ремісії, яка оцінювалась за покращенням індексу DAS28, що вираховувався за допомогою визначення рівня С-реактивного білка за 16 тижнів лікування.

Дослідження проводилося на базі ревматологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, протягом 2016 - 2017 року .

СРБ визначався за методом ELISA, який заснований на принципі непрямого твердофазного імуоферментного аналізу.

DAS28 - сумарний індекс, який використовували для оцінки та контролю активності РА. Компоненти індексу включають кількість болючих суглобів із 28, кількість припухлих суглобів, СРБ, загальну оцінку стану здоров'я за шкалою HAQ.

В дослідження були включені пацієнти з РА, діагноз встановлювався за критеріями EULAR 2010 р. Основними критеріями включення в дослідження була тривалість хвороби ≤ 1 року і наївність до терапії ХМПРП та ГКС. Тривалість хвороби була визначена за проміжком часу між постановкою діагнозу ревматоїдний артрит та початком лікування. Пацієнти, що мали протипоказання до інтенсивного лікування у комбінації з ГКС, які визначав лікуючий лікар були виключені з дослідження. Пацієнти були віднесені в групу високого ризику, базуючись на алгоритмі побудованому на класичних прогностичних факторах РА: наявність ерозій, РФ, і /або АССР та активності захворювання розрахованого за допомогою DAS28 СРБ на скринінгу.



Мал.1. Класифікація пацієнтів в групі високого чи низького ризику згідно класичних прогностичних факторів РА

Після розподілення пацієнтів за групами ризику, пацієнти з високим ризиком рандомізовані на 3 групи: перша група отримувала – 15 мг метотрексату/тиждень, сульфасалазин 2000мг./добу, метилпреднізолон з подальшим зниженням дози за схемою (48-32-20-16-12-8-6 мг); друга група – 15 мг метотрексату/тиждень, метилпреднізолон з подальшим зниженням дози за схемою (24-16-10-8-6-4мг); третя група – 15 мг. метотрексату/тиждень, лефлюномід 10мг. метилпреднізолон з подальшим зниженням дози за схемою (24-16-10-8-6-4 мг);

Доза ГКС знижувалась щотижнево до досягнення мінімальних (в першій групі до 6 мг, в другій та третій до 4 мг). Дозу ГКС знижували на основі пропуску однієї дози кожен день протягом тижня в період 6 тижнів до повного припинення прийому. В усіх пацієнтів профілактичне лікування включало прийом: фолієвої кислоти та кальцію з вітаміном D. До того ж усі пацієнти отримали детальну інформацію щодо тактики лікування. Основною метою вживаної терапії було зниження індексу DAS28 СРБ ≤ 3.2 . Якщо пацієнти не відповідали на лікування, починаючи з 8 тижня, то їм проводилася корекція терапії.

Внутрішньом'язові і внутрішньосуглобові ін'єкції ГКС дозволялися кожні 8 тижнів, але не раніше 4 тижнів, до початку лікування (до 16 тижнів спостереження). Супутня терапія нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП) та анальгетиками дозволялася і реєструвалася. Оцінка активності РА проводилася на 4, 8, 16 тижнів лікування. Демографічні показники реєструвалися на початку дослідження. Оцінка DAS28 СРБ і HAQ проводилася на початку 4, 8, 16 тижнів.

При кожному візиті пацієнти були опитані про будь-які несприятливі події і зміни в лікуванні. Кожне повідомлене (виконання додатка) було зареєстроване і оцінене відносно терапії і чіткості її виконання. В разі наявності побічних реакцій, змінювався/переривався протокол призначеної стратегії лікування.

Основною метою всього дослідження було визначення кількості осіб, які досягли ремісії згі-

дно індексу DAS28 СРБ ≤ 3.2 на 16 тижні лікування; визначення кількості пацієнтів, які відповідали на лікування згідно зміни індексу DAS28 СРБ > 1.2 та кількості осіб, які мали достовірне клінічне покращення за даними анкети HAQ (зміни HAQ > 0.22). Також проводилося визначення кількості пацієнтів, які не відповідали на лікування за даними HAQ на 16 тижні спостереження.

Дизайн дослідження включав поверхневий аналіз груп лікування. Розмір вибірки розраховувався, базуючись на кількості пацієнтів, які досягли ремісії на 16 тижні лікування.

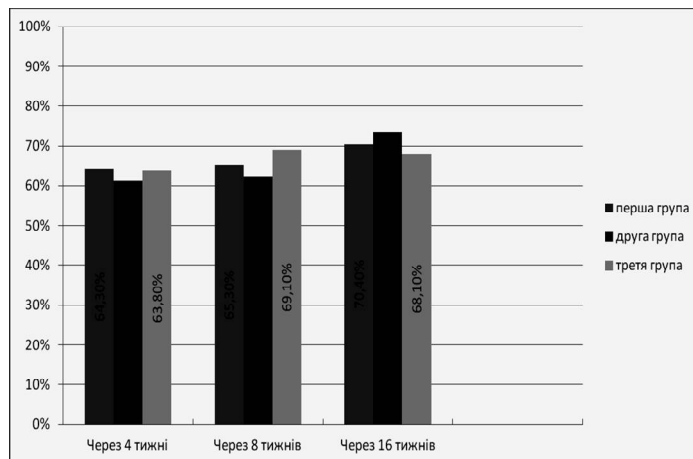
Даних, яких виявилось недостатньо, оброблялись таким чином, скринінг змінних був використаний для умовного розрахунку вихідних змінних і навпаки. Максимально правдивої моделі (алгоритм очікування-максимізація) був застосований для розрахунку DAS28(СРБ) в 4, 6 та 16 тижнів.

Був також проведений аналіз «намір лікуватися» χ^2 або тест Крускала-Уолліса, коли це було необхідно. Площа під кривою (графік2) була використана для оцінки в DAS28 (СРБ) протягом часу. Всі статистичні аналізи були проведені з використанням статистичного пакету для соціальних наук (SPSS) V.20/ P-значення $<0,05$, вважалось статистично значущим.

Результати та їх обговорення

В наше дослідження було включено 72 пацієнта. Між пацієнтами, які були включені в дослідження і тими особами, які не відповідали критеріям включення в дослідження жодних істотних відмінностей між демографічними і клінічними характеристиками не спостерігалось. Загальна кількість пацієнтів, яка була віднесена до групи високого ризику складала 68 осіб. Ці пацієнти рандомізувалися на 3 групи.

Первинні результати. Ремісія була досягнута у 70,4% пацієнтів першої групи (17/24), 73,5% другої групи (17/24) і 68,1% у пацієнтів третьої групи (13/20) ($p=0,713$) через 16 тижнів.



Графік 1. Оцінка співвідношення кількості пацієнтів, які досягли ремісії через 4, 8, 16 тижнів лікування

Таблиця 1.
Характеристика груп пацієнтів при лікуванні

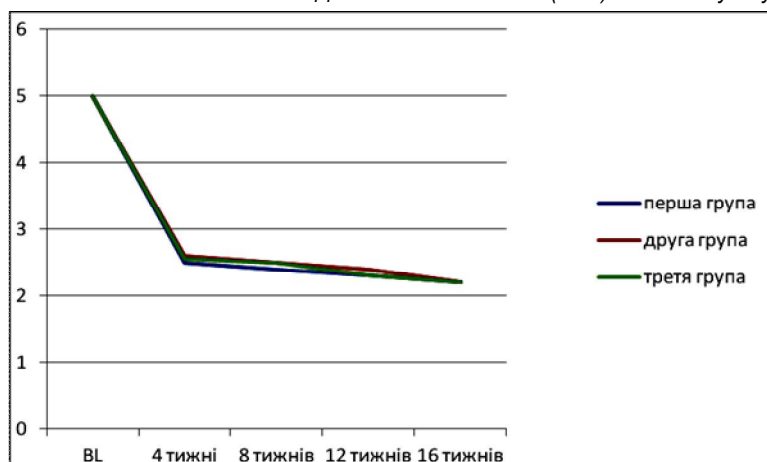
	1-а група	2-а група	3-тя група
Кількість пацієнтів	24	24	20
Вік (роки)	53.2±11.9	51.8±13.1	51.2±12.8
ІМТ (кг/м ²)	26.0.99±4.3	26.8±4.2	26.5±4.2
Стать (жінки)	65.3%	64.3%	69.1%
Статус курця будь-коли	57.1%	59.2%	60.6%
Алког. статус	55.1%	56.1%	54.3%
Тривалість симптомів	33.8±35.5	33.2±38.2	44.2±65.6
Тривалість зах-ня	1.8±3.1	2.6±3.3	3.1±6.3
Тривал.симпт до вст.діагн.	52.0%	65.3%	62.8%
Спостереження	44.9%	53.1%	51.1%
Коморб в скр.	72.4%	74.5%	64.9%
Нічний біль	69.4%	72.4%	68.1%
Вран. скутість	74.5%	68.4	58.4
РФ	79.6%	83.7%	75.5
АССР	76.2%	79.5%	74.2%
Ерозії	38.1%	36.8%	34%
Заг. к-ть сугл.,що болять	14.7±9.5	13.7±8.2	14.0±9.0
Заг.к-ть сугл.,що припухли	11.9±8.9	10.8±6.5	10.5±6.8
Заг. к-ть сугл.,що болять DAS 28	9.5±6.0	8.5±5.5	8.2±5.5
Заг.к-ть сугл.,що припухли DAS 28	7.9±6.0	7.1±4.6	7.0±5.1
ВАШ пацієнта	59.5±21.7	56.2±21.7	54.5±24.3
Біль	59.5±23.6	56.5±21.9	56.9±23.88
Виснаження	50.6±26.0	49.0±21.3	48.68±23.78
ВАШ лікаря	54.7±18.5	53.1±18.1	51.8±18.2
ШОЕ	33.59±25.2	32.1±23.3	25.18±17.7
СРБ	19.7±28.9	21.5±33.3	15.1±20.0
DAS28 ШОЕ	5.4±1.3	5.2±1.2	5.0±1.3
DAS28СРБ	5.0±1.2	4.9±1.1	4.7±1.2
HAQ (0–3)	1.2±0.7	0.98±0.69	0.99±0.64

АССР, антитіла до циклічного цитрулінового пептиду; ІМТ індекс маси тіла; СРБ, С – реактивний білок; DAS28, ШОЕ- швидкість осідання еритроцитів; HAQ - опитувальник стану здоров'я; ВАШ пацієнта - візуальна аналогова шкала пацієнта; ВАШ лікаря візуальна аналогова шкала лікаря; РФ-ревматоїдний фактор;

Таблиця 2.

Періоди лікування	перша група	друга група	третя група	р-значення
	24	24	20	
через 4 тижні	15 (64,3%)	15 (65,3%)	14 (70,4%)	0,892
через 8 тижнів	14 (61,2%)	14 (62,2%)	14 (73,5%)	0,602
через 16 тижнів	15 (63,8%)	16 (69,1%)	13 (68,1%)	0,713

Графік 2.
Динаміка даних DAS28 (СРБ) на початку лікування та через 16 тижнів



В середнє ±SD AUC для DAS28(СРБ) від початку лікування до 16-го тижня визначався 10.66±3.41,±11.05 3.39і 10,72±2.96 на першу, другу і третю групу відповідно(р=0,521)

Ремісія визначалась за зменшенням показника DAS28 (С-реактивний білок) < 2,6; Зниження активності захворювання вважали за зміною показника С- реактивного білка ≤ 3,2

Через 16 тижнів був досягнутий позитивний результат відповіді на лікування у 79.6% в першій групі пацієнтів, в 79.6% в другій групі і

76.6% в третій групі пацієнтів (p=0.844). Клінічно значуща відповідь, яка визначалась за показниками HAQ, була досягнута в 84,7% пацієнтів першої групи, в 86.7% другої групи і в 76.6% третьої групи (p= 0.271). HAQ був рівний нулю в 45.9% першої групи пацієнтів, в 42.9% другої групи, в 48.9% третьої групи (p= 0,700).

Таблиця 3.
Клінічні результати на 16-му тижні лікування

	Перша група	Друга група	Третя група	Значення р	Δ між першою та другою групою (95%CI)	Δ між третьою та другою групою (95%CI)
Кількість хворих	24	24	20			
Зміни С реактивного білка DAS28	2.8±1.2	2.6±1.2	2.4±1.3	0.140	0.2 (-0.13 до 0.52)	-0.2 (-0.49 до 0.21)
Ремісії	43,7%	45,7%	42,3%	0.713	-3.1% (-15.4% до 9,5%)	-5.4% (-18.0% до 7,4%)
Низька активність захворювання	52,6%	86,7%	87,2%	0,863	-2.0% (-12.0% до 7,9%)	0,5% (-9.3% до 10,2%)
Позитивна відповідь DAS28 (СРБ)	49,5%	49,5%	76,6%	0.844	0,0% (-11,3% до 11,3%)	-3.0% (-14,7% до 8,7%)
Помірна відповідь DAS28 (СРБ)	98.0%	59,6%	58,2%	0.320	2,1% (-3,6% до 8,2%)	-2.3% (-9,6% до 4,6%)
HAQ зміни	0.5 ± 0.4	± 0.4 0.4	0,7 ± 0,4	0.081	0,2 (0.02 до 0,37)	0.1 (-0.17 до 0.19)
HAQ клінічно значущих змін	52,6%	47,5%	76,6%	0,271	8,2% (-3,0% до 19,1%)	0,1% (-11,9% до 12,0%)
HAQ=0	28,5%	26,7%	30,4%	0.700	3,0% (-10,7% до 16,6%)	6,0% (-7,9% до 19,7%)

Ремісія визначена за допомогою показника DAS28 (СРБ) <2.6. Низька активність захворювання визначена за DAS (СРБ) ≤3.2. Позитивною відповіддю, згідно критеріїв EULAR вважали зміну активності захворювання за зміною показників DAS28 (СРБ) > 1.2. Помірна EULAR відповідь визначалась за змінами показників DAS28(СРБ) > 1.2 або за DAS28 (СРБ) ≤5.1 і DAS28 (СРБ) 0,6 до 1,2. Клінічно значущими змінами HAQ вважались зміни показника HAQ > 0,22.

Провівши повний аналіз первинних і вторин-

них результатів даного випадку, не було отримано істотних відмінностей в результаті лікування між трьома групами.

Побічні реакції, пов'язані з терапією були зареєстровані у 40 пацієнтів (59%) протягом перших 16-ти тижнів. В першій групі в 61,2%, в другій групі в 46,9% і в третій в 69,1% пацієнтів (p=0,006). Загальна кількість хворих, у яких виникли побічні реакції становила 14, 11, 13 відповідно в першій, другій, третій групах.

Таблиця 4.
Побічні реакції протягом 16-ти тижнів лікування

	Перша група	Друга група	Третя група
Кількість пацієнтів	24	24	20
Побічні реакції терапії	36	17	26
Дискомфорт	29	12	21
Токсичність	7	2	5
Інфекції	1	1	1
Інші	1	2	2
Хірургічні	1	0	0
Тяжкість ускладнень пов'язаних з терапією			
Легкого ступеню	31	14	22
Середнього	2	1	1
Тяжка ступеню	1	0	1
Дуже тяжкого	0	0	0

Висновок

Помірне зниження дози ГКС, на фоні прийому метотрексату, мало такий же позитивний лікувальний ефект, як при застосуванні ХМПРП з помірним або високим зниженням дози ГКС для індукції ремісії через 16 тижнів у пацієнтів з вперше встановленим РА, які мали несприятливі прогностичні фактори такі, як РФ, АССР, наявність ерозій і наявність високої активності. Комбінована терапія метотрексату з помірним зниженням доз ГКС продемонстрували більш сприятливий короткостроковий профіль безпеки. Цей висновок має два наслідки. По-перше поєднання

метотрексату з високими або помірними дозами ГКС і ХМПРП не виявилось більш ефективним, в порівнянні з монотерапією метотрексатом, зокрема на початковому етапі лікування. Дотепер, лише деякі дослідження розглядали питання, що комбінації ХМПРП виявились ефективнішими, ніж монотерапія метотрексатом без додавання ГКС «терапії мосту» для лікування первинного РА. Дослідження Treach мало спробу показати, що комбінована терапія ХМПРП в поєднанні з низькими дозами ГКС мала кращий результат, ніж монотерапія метотрексатом. В нашому дослідженні ми використовували схеми з помірними або високими дозами ГКС, як схему «терапії мо-

ста» до отримання ефекту базисних засобів, і це виключило різницю між схемами призначення ХМПРП. Як наслідок, потрібно використовувати меншу кількість препаратів, що будуть запобігати виникненню побічних реакцій, та збільшувати прихильність пацієнтів до лікування.

По-друге, незалежно від препаратів базисної терапії, схеми використання високих доз ГКС, починаючи з 48мг. метилпреднізолону, не поліпшують ранні клінічні наслідки, в порівнянні з використанням схем помірних доз, починаючи з 24мг. Використовуючи низькі кумулятивні дози ГКС, можна уникнути довготривалих побічних ефектів.

Багато ревматологів з задоволенням та схваленням своїх пацієнтів використовують низько дозовані ГКС в поєднанні з базисною терапією для лікування вперше виявленого РА в повсякденній практиці.

Аналіз безпеки лікування покращив результати ефективності в подальшому. Питома вага і кількість, пов'язаних з терапією побічних ефектів, можна було порівнювати в першій і третій групі, в той час в другій групі їх було в половину менше. Розмір дози ГКС не має ніякого впливу щодо частоти і типу побічних ефектів на даному етапі. Цікаво, що при використанні комбінованої терапії з різними дозами ГКС частота виникнення побічних ефектів однакова, що ще раз підкреслює упередження щодо ГКС та відсутність достатніх знань про їх побічні ефекти.

Отже, відзначимо, що дані, представлені при застосуванні класичної терапії метотрексатом в поєднанні з низькими дозами ГКС свідчать про високоефективний результат безпечної терапії

для індукції ремісії більш ніж у 70% високого ризику пацієнтів з вперше встановленим РА, що може використовуватись в повсякденній практиці, для досягнення лікувальної мети.

Література

1. Коваленко В. М. Национальный підручник з ревматології / В. М. Коваленко, Н.М. Шуба - Київ, 2013 - С 381-384; С 78-86;
2. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики програми лікування ревматичних хвороб / В. М.Коваленко, Н. М. Шуба, Г. В. Гайко, Г. В. Дзяк. – Київ, 2004. – С. 95–99.
3. Стерлинг Д. В. Секреты ревматологии / Дж. Вест Стерлинг. – Москва, 2009. – С. 151–164.
4. Насонов В. А. Клиническая ревматология / В. А. Насонов, М. Г. Остапенко. – М., 2012. – С. 253–312.
5. Алгоритм діагностично-лікувальних навичок та вмінь з внутрішніх хвороб / В. І. Кривенко, С. П. Пахомова, В. Г. Єремеев, О. П. Федорова. – Запоріжжя, 2011. – С. 176–181.
6. Deighton C. Management of rheumatoid arthritis: summary of NICE guidance. / C. Deighton, R. O'Mahony, J. Tosh. // BMJ. – 2009. – V. 338. – P. 702-703.
7. Singh J. American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. / J. Singh, D. Furst, A. Bharat. // Arthritis Care Res – 2012. – V. 64(5). - P. 625–639.
8. Smolen J.S. ULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / J.S. Smolen, R. Landewe, F.C. Breedveld // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2013. – V.3. -P. 492–509.
9. Verschueren P. Optimal care for early RA patients: the challenge of translating scientific data into clinical practice. / P. Verschueren, R. Westhovens // Rheumatology (Oxford) – 2011. – V.50(7) - C. 1194–1200.
10. Boers M. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. / M. Boers, H.M. Markusse, A.C. Verhoeven // Lancet. – 1997. – С. 309–318.
11. De Cock D. Two-year clinical and radiologic follow-up of early RA patients treated with initial step up monotherapy or initial step down therapy with glucocorticoids, followed by a tight control approach: lessons from a cohort study in daily practice. / D. De Cock, G. Vanderschueren, S. Meyfroidt // Clin Rheumatol. – 2014. – V. 33(1). – P. 125-130.
12. Meyfroidt S. Factors influencing the prescription of intensive combination treatment strategies for early rheumatoid arthritis / S. Meyfroidt, L.T. van Hulst, D. De Cock // Scand J Rheumatol. – 2014. – V. 43(4). - P. 265–274.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩИМИ ПРОТИВОВРЕМАТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Безуглова С.С., Боряк К.Р., Подробаха А.С., Ткаченко М.В.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, метотрексат, ревматоидный артрит, болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, С-реактивный белок.

Согласно современным рекомендациям, лечение пациентов с высоким риском раннего ревматоидного артрита должно быть интенсивным и таргетным. Стратегия, которая заключается в назначении комбинации классических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (БМПРП) и глюкокортикостероидов для лечения на ранних этапах ревматоидного артрита позволила возникнуть теории «раннего окна возможностей». Это означает, если интенсивное лечение применено на ранней стадии заболевания, процесс и активность заболевания поддается быстрому контролю, поэтому большое количество пациентов будет находиться в долгосрочной ремиссии с лучшими функциональными и рентгенологическими результатами в дальнейшем. Целью нашего исследования являлось сравнение эффективности и безопасности применения метотрексата в комбинации с различными БМПРП у пациентов с впервые выявленным ревматоидным артритом и высокой степенью риска на протяжении 16 недель.

Summary

PECULIARITIES OF METHOTREXATE THERAPY COMBINED WITH OTHER DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Bezuglova S.S., Boryak K.R., Podrobakha A.S., Tkachenko M.V.

Key words: glucocorticosteroids, methotrexate, rheumatoid arthritis, disease-modifying anti-rheumatic drugs, C-reactive protein.

According to current recommendations, the treatment of patients at high risk of early rheumatoid arthritis should be intensive and targeted. The strategy, which consists in the prescription of combination of standard disease-modifying antirheumatic drugs and glucocorticosteroids for the treatment of early rheumatoid arthritis gave rise the theory of an "early window of opportunities". This means that if intensive treatment starts at an

early stage of the disease, the course and intensity of the disease can be successfully controlled, therefore a large number of patients will be in a long-term remission with the best functional and radiologic further outcomes. The aim of our study was to compare the efficacy and safety of methotrexate in combination with various disease-modifying antirheumatic drugs in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis and at high risk for 16 weeks.

УДК [616.12-008.331.1+616.379-008.64]-008.9:57.088.6

Беловол А.Н., Бобронникова Л.Р.

ОСОБЕННОСТИ АДИПОЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

Статья посвящена рассмотрению особенностей метаболических нарушений и дисбаланса ренин-ангиотензиновой системы, оментина в сыворотке крови у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от массы тела.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, метаболические нарушения, адипоцитокينات, индекс массы тела.

Данная работа явилась фрагментом темы НИР «Оптимизация диагностики поражения органов-мишеней и лечебной стратегии у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста» (№ гос. регистрации 0114U003386)

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) 2 типа приводят к чрезвычайно быстрому развитию осложнений со стороны как мелких сосудов почек и сетчатки, так и крупных сосудов сердца, мозга, периферических сосудов нижних конечностей и др. [8]. Повышение артериального давления (АД) обнаруживается у 80 % больных с СД 2-го типа [4]. При сочетании СД и АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) повышается в 2–4 раза, инсульта — в 2–3 раза, полной потери зрения — в 10–25 раз, уремии — в 15–20 раз, гангрены нижних конечностей — в 20 раз. [6]. АГ значительно чаще отмечается у больных СД по сравнению с показателем распространенности гипертензии в общей популяции. АГ и СД 2 типа часто протекают на фоне повышенной массы тела или ожирения, так как являются компонентами метаболического синдрома [5].

Почти 90% больных СД 2 типа имеют ожирение, которое признано важнейшим модифицируемым фактором риска диабета [3]. Риск развития СД 2 типа возрастает по мере нарастания массы тела, увеличения степени и длительности ожирения. У лиц с ожирением риск развития АГ на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела [7]. На каждые лишние 4,5 кг систолическое артериальное давление повышается на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин, что было показано в Фрамингемском исследовании [2]. Была выявлена прямо пропорциональная зависимость между массой тела и общей смертностью. В большей степени повышенная смертность была обусловлена сердечно-сосудистой патологией [1].

В настоящее время нет единого мнения о механизмах патологического накопления жировой ткани. Вместе с тем доказано, что жировая ткань играет роль не только энергетического

депо, но представляет собой эндокринный орган, функциональная активность которого тесно связана с состоянием иммунной системы [2]. Известно, что адипоцитокинетический дисбаланс в большей степени сопряжен с повышенными рисками кардиоваскулярных осложнений. Поэтому актуальным является изучение особенностей метаболических нарушений и адипоцитокинетического дисбаланса у пациентов с АГ и СД 2 типа с нарушенной массой тела.

Цель исследования

Изучить особенности метаболических нарушений и адипоцитокинетического дисбаланса у пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа в зависимости от массы тела.

Материалы и методы

Материалы и методы исследования. Обследовано 94 пациента с АГ II стадии и 2-й степени (45 мужчин и 49 женщин). Средний возраст пациентов составил $51,5 \pm 5,5$ года. Пациенты разделены на группы: 1-я группа (n=46) пациенты с АГ без СД 2 типа; 2-я группа (n=48) с сочетанным течением АГ и СД 2 типа. Контрольная группа (n=20) была сопоставима по возрасту и полу с обследуемыми больными.

Диагностику АГ проводили согласно рекомендациям Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2013), а также Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ (2013). Диагноза абдоминального ожирения (АО) устанавливался на основании критериев, принятых ВОЗ (1997), проводили антропометрические измерения с расчетом индекса массы тела (ИМТ) и степени ожирения согласно критериям IDF (2015). Диагноз СД 2 типа устанавливали согласно общих рекомендаций Европейской Ассоциации по изучению СД (EASD, 2013).

Критериями включения в исследование был субкомпенсированный диабет: гликемия натощак не выше 8,5 ммоль/л, постпрандиальная гипергликемия не выше 11 ммоль/л и уровень HbA1c не выше 9%.

Уровень оментина определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «BioVendor» (Чешская Республика). Содержание РСП-4 в сыворотке крови, фактора некроза опухолей - альфа (ФНО - α) и С - реактивного протеина (СРП) исследовали иммуноферментным методом с набором реагентов «DRG» (США).

Исследование липидного обмена: содержание общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови, липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов «Human» (Германия). Содержание холестерина в составе липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) определяли по формуле Friedewald W.T.: $\text{ХСЛПНП (ммоль / л)} = \text{ОХС} - (\text{ХСЛПВП} + \text{ТГ} / 2,22)$.

Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в цельной крови проводили с использованием тест-системы фирмы «Реагент» (Украина). Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин (инсулин натощак (мкЕД / мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$. При индексе $\text{НОМА-IR} > 2,77$ пациентов считали инсулинорезистентными. Концентрацию глюкозы крови натощак (ГКН) и инсулина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов DRG (США). Для определения толерантности к глюкозе проводили пероральный глюкозотолерантный тест.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета программ Statistica - 8.0 с использованием t-критерия Стьюдента и методов непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа трофологического статуса выявили характерные особенности в обеих группах. Пациенты с ИМТ в пределах 18,5—24,9 кг/м² (6 больных) выявлены в группе с изолированным течением АГ, ожирение III степени (ИМТ больше 40,0 кг/м²) наблюдалось у трех пациентов с АГ и у 8 больных с сочетанным течением с СД 2 типа. Преимущественное большинство пациентов с изолированным и сочетанным течением заболевания (64,2% и 55,7% соответственно) были с ИМТ в пределах 30–34,9 кг/м². При этом, среди пациентов с АГ ИМТ 30–34,9 кг/м² преобладали мужчины (69,5%), а с ИМТ 35–39,9 кг/м² и больше – женщины (76,4%).

Нарушения липидного спектра сыворотки крови достоверно чаще встречались у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа (64,8% и 43,3%, соответственно; $p < 0,05$). Уровень триглицеридов в сыворотке крови у пациентов с АГ и СД 2 типа в 1,3 раза ($p < 0,05$) превышал показатели пациентов 1-й группы и в 2,4 раза - показатели группы контроля ($p < 0,05$).

Снижение уровня ХС ЛПВП у больных с АГ и СД 2 типа наблюдалось значительно чаще, чем в группе сравнения (54,3% и 23,0%, соответственно; $p < 0,05$). У пациентов 2-й группы с ИМТ 30–34,9 кг/м² отмечался более низкий уровень ХС ЛПВП по сравнению со значением этого показателя в группе сравнения ($p < 0,05$). Прогрессирование нарушений липидного спектра у пациентов с сочетанным течением заболевания напрямую зависело от ИМТ: максимальные показатели ХС и ТГ наблюдались с ИМТ 35–40 кг/м² ($p = 0,253$, $p = 0,064$ соответственно), а концентрация в сыворотке крови ХС ЛПВП имела наиболее низкое значение ($p = 0,044$).

Сочетание АГ и СД 2 типа способствовало увеличению коэффициента атерогенности в 2,4 раза в сравнении с контролем (4,9 [4,1; 5,8], $p = 0,0005$) и в 1,3 раза с группой сравнения (3,2 [1,65; 3,61], $p = 0,000$), что свидетельствовало о достоверном наличии атеросклеротических изменений в сосудах.

Анализ показателей индекса IR-НОМА у пациентов обеих групп свидетельствовал о том, что максимальные значения индекса IR-НОМА, инсулина и С-пептида имели место у пациентов 2-й группы в сравнении с показателями 1-й группы и контролем ($p = 0,000$; $p = 0,005$; $p = 0,005$; соответственно) (табл. 1), что свидетельствовало о прогрессировании инсулинорезистентности в условиях гиперинсулинемии, связанной с наличием СД 2 типа. Индекс НОМА-IR превышал показатели контроля в 1,8 раза в группе пациентов с изолированным течением заболевания и в 2,3 раза был достоверно выше у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа ($p = 0,003$).

Установленные статистически значимые взаимосвязи между уровнем НОМА-IR и уровнем глюкозы ($r = 0,46$; $p = 0,04$), С-пептида ($r = 0,68$; $p = 0,0002$), ИМТ ($r = 0,48$; $p = 0,0052$) и уровнем ХС ($r = 0,66$; $p = 0,054$) подтверждают гипотезу о ключевом значении ИР в развитии и прогрессировании метаболических изменений, которые взаимосвязаны с гиперинсулинемией и дислипидемией и ассоциированы с воспалением и развитием атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа.

Таблиця 1

Характеристика показателів інсулінорезистентності у обстежених пацієнтів

Показатели	Контрольная группа n = 20	АГ n = 46	АГ+СД 2 типа n = 48	p
	1	2	3	
НОМА-IR	1,64 ± 0,56	4,47 ± 2,6	5,44 ± 3,2	p ₁₋₂ = 0,00001 p ₁₋₃ = 0,00001 p ₂₋₃ = 0,15
Інсулін, мкЕд/мл	5,58 ± 2,3	11,1 ± 5,7	13,7 ± 7,6	p ₁₋₂ = 0,0003 p ₁₋₃ = 0,0002 p ₂₋₃ = 0,047
С-пептид, нг/мл	0,49 ± 0,25	0,96 ± 0,53	1,3 ± 0,75	p ₁₋₂ = 0,0004 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₂₋₃ = 0,062

Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) у пациентов с АГ наблюдалось в 9,5% случаев (p<0,05), тогда как у пациентов 2-й группы в 95,4% (p<0,05). Достоверное повышение HbA1c у пациентов 2-й группы в сравнении с контролем (p<0,05) свидетельствовало о негативном влиянии избыточного веса на углеводный обмен и неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена (табл.2). У пациентов 1-й группы в

6,5% наблюдалось достоверное повышение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) относительно группы контроля (p<0,05), что объясняется наличием абдоминального ожирения, поскольку избыточная масса тела является одной из причин развития ИР, максимального значения этот показатель составил у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа (p<0,05).

Таблиця 2

Характеристика показателів углеводного обміну у обстежених пацієнтів

Показатели	Контроль n = 20	АГ n = 46	АГ+СД 2 типа n = 48	p
	1	2	3	
Глюкоза, (ммоль/л)	4,28 ± 2,32	6,26 ± 3,75	7,76 ± 3,92	p ₁₋₂ = 0,045 p ₁₋₃ = 0,0002 p ₂₋₃ = 0,065
HbA1c (%)	4,3 ± 2,5	6,3 ± 3,63	8,7 ± 4,18	p ₁₋₂ = 0,0875 p ₁₋₃ = 0,0003 p ₂₋₃ = 0,0042
ГТТ, ммоль/л	5,18 ± 3,7	10,41 ± 4,91	13,8 ± 7,24	p ₁₋₂ = 0,0003 p ₁₋₃ = 0,0000 p ₂₋₃ = 0,02

Анализ изменений РСП-4 в сыворотке крови у пациентов с изолированным и сочетанным течением заболевания установил его повышение в обеих группах пациентов в сравнении с контролем, наиболее выраженный подъем показателей наблюдался у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа (p<0,05) и положительно коррелировал с индексом НОМА-IR (r=0,48; p<0,05), содержанием ТГ (r=0,46; p<0,05), уровнем глюкозы (r=0,42; p<0,05), ИМТ (r=0,44; p<0,05) и HbA_{1c} (r=0,57; p<0,01), что подтверждает его участие в развитии и формировании ИР и влиянии на углеводный и липидный обмен.

В обеих группах наблюдалось достоверное повышение уровня ФНО-α в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой (p<0,05). Наибольшее увеличение показателя в 2,5 раз (p<0,001) наблюдалось при сочетании АГ и СД 2 типа. Уровень СРП в сыворотке крови превышал контрольные значения в обеих группах обследованных больных (p<0,05). Наибольшее увеличение (в 2,2 раза) наблюдалось у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа (p<0,05) и коррелировал с ИМТ (r=0,48; p<0,001), уровнем ГКН (r=0,42; p<0,001), уровнем ТГ (r=0,46; p<0,04), индексом НОМА-IR (r=0,48; p<0,001).

Установлено, что уровень РСП-4 увеличивался в линейной прогрессии с ИМТ у пациентов с сочетанным течением заболевания, что может рассматриваться как маркер прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов у данной категории пациентов (табл.3).

Концентрация уровня оментина в сыворотке крови была достоверно ниже у пациентов с сочетанной патологией в 1,6 раза в сравнении с пациентами с АГ (p<0,001). Отмечена обратная корреляционная взаимосвязь между содержанием оментина в плазме крови и показателями САД (r = -0,58; p<0,05), ДАД (r = -0,54; p<0,001), ИМТ (r=-0,46; p<0,05), уровнем ТГ (r = -0,48; p<0,001), СРП (r=-0,48; p<0,001), ФНО - альфа (r=-0,46; p<0,001) и РСП-4 (r=-0,48;p<0,05). Положительная корреляционная взаимосвязь установлена между уровнем оментина и содержанием ХС ЛПВП (r = 0,48; p<0,001). Установлена обратная связь между уровнем оментина и глюкозы (r=-0,44; p<0,05), индексом НОМА-IR (r=-0,48; p<0,001), что свидетельствует о влиянии снижения уровня оментина сыворотки крови на прогрессирование метаболических нарушений и развитие атеросклероза у пациентов с АГ и СД 2 типа.

Показатели гормонов жировой ткани и маркеров воспаления у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа

Показатели	Контрольная группа, n=20	2-я группа ИМТ = 25,0 – 29,9 кг/м ² ; n=24	ИМТ = 30,0 – 34,9 кг/м ² ; n=16	ИМТ = 35,0 – 39,5 кг/м ² ; n=8	p
	1	2	3	4	
РСР-4, мкг/мл	31,0 ± 4,4	32,2 ± 0,6	35,6 ± 4,85 p ₂₋₃ = 0,21	39,5 ± 6,7 p ₂₋₄ = 0,04 p ₃₋₄ = 0,25	p ₁₋₂ = 0,45 p ₁₋₃ = 0,083 p ₁₋₄ = 0,051
Оментин нг/мл	402,4 ± 6,5	334,48 ± 15,86	264,46 ± 2,2 p ₂₋₃ = 0,24	241,32 ± 12,28 p ₂₋₄ = 0,03 p ₃₋₄ = 0,34	p ₁₋₂ = 0,24 p ₁₋₃ = 0,074 p ₁₋₄ = 0,055
ФНО-α, пг/мл	5,12 ± 3,2	7,7 ± 3,69	10,2 ± 4,56 p ₂₋₃ = 0,085	15,3 ± 5,73 p ₂₋₄ = 0,003 p ₃₋₄ = 0,16	p ₁₋₂ = 0,05 p ₁₋₃ = 0,0003 p ₁₋₄ = 0,0002
СРП, мг/л	3,77 ± 1,85	4,9 ± 1,93	7,8 ± 3,75 p ₂₋₃ = 0,003	11,5 ± 6,7 p ₂₋₄ = 0,0003 p ₃₋₄ = 0,15	p ₁₋₂ = 0,26 p ₁₋₃ = 0,0004 p ₁₋₄ = 0,0001

Выводы

Доказаны тесные патогенетические взаимосвязи между метаболическими нарушениями и снижением уровня оментина и повышением РСР-4 в сыворотке крови, что необходимо рассматривать как неблагоприятный фактор течения сочетанных АГ и СД 2 типа, который способствует прогрессированию атеросклероза и повышает кардиоваскулярный риск. Установлено, что пациенты с АГ и СД на фоне избыточной массы тела имеют наиболее выраженный дисбаланс адипоцитокінов, дислипидемию, углеводные нарушения и показатели системного воспаления, что необходимо учитывать при выборе терапевтической тактики у данной категории пациентов.

Перспективы дальнейших исследований

Планируется изучение эффективности различных схем медикаментозной терапии в коррекции артериального давления и метаболических нарушений у пациентов с АГ и СД 2 типа, учитывая максимально эффективную терапию, способствующую не только снижению АД, глюкозы сыворотки крови и проявлений ИР, но и восстановлению адипоцитокінового дисбаланса.

Литература

- De Cosmo S. AMD-Annals Study Group Blood pressure status and the incidence of diabetic kidney disease in patients with hypertension and type 2 diabetes / S. De Cosmo, F. Viazzi, P. Piscitelli // J. Hypertens. - 2016. - V.6. - P. 21.
- Cai R. Statins worsen glycemic control of T2DM in target LDL-c level and LDL-c reduction dependent manners: a meta-analysis / R. Cai, Y. Yuan, J. Sun [et al.] // Expert Opin. Pharmacother. - 2016. - Aug. - P. 4.
- Cha S.A. Hypoglycemia and Cardiovascular or All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes / S.A. Cha, J.S. Yun, T.S. Lim // Diabetes Metab. J. - 2016. - Vol.40 (3). - P.202-210.
- Charvát J. What is the significance of the phenomenon of hypertension in disguise in patients with type 2 diabetes mellitus treated for long-lasting hypertension? / J. Charvát // Vnitř. Lek. - 2016. - Mar. - Vol.62(3). - P.215-217.
- Gui M-H. Association of the adiponectin gene rs1501299 G>T variant, serum adiponectin levels, and the risk of coronary artery disease in a Chinese population / M-H. Gui, X. Li, S-F. Jiang // Diabetes research and clinical practice. - 2012. - Vol.97(3). - P. 499-504.
- Gerstein H.C. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis / H.C. Gerstein, J. Pogue // Diabetologia. - 2005. - Vol.48 (9). - P.1749-1755.
- Hanis C.L. Beyond type 2 diabetes, obesity and hypertension: an axis including sleep apnea, left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, and aortic stiffness among Mexican Americans in Starr County, Texas. / C.L. Hanis, S. Redline, B.E. Cade // Cardiovasc. Diabetol. - 2016. - Vol. 8(15). - P. 86.
- Zhang H. Association between polymorphisms in the adiponectin gene and cardiovascular disease: a meta-analysis / H. Zhang, X. Mo, Y. Hao // BMC Medical Genetics. - 2012. - Vol. 13. - P.40.

Реферат

ОСОБЛИВОСТІ АДІПОЦІТОКІНОВОГО ДИСБАЛАНСУ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД МАСИ ТІЛА

Біловол О.М., Боброннікова Л.Р.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, метаболічні порушення, адипоцитокіни, індекс маси тіла.

У статті розглянуті особливості метаболічних порушень, дисбалансу ретинол-зв'язуючого протеїну-4 (РЗП-4) та оментину у сироватці крові у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу у залежності від маси тіла. Доведені тісні патогенетичні взаємозв'язки між метаболічними порушеннями і зниженням рівня оментину та підвищенням РЗП-4 у сироватці крові, що необхідно розглядати як несприятливий фактор перебігу поєднаних АГ і ЦД 2 типу, який сприяє прогресуванню атеросклерозу і підвищує кардіоваскулярний ризик. Встановлено, що пацієнти з АГ і ЦД 2 типу на тлі надлишкової маси тіла мають не тільки більш виражені дисліпидемию та вуглеводні порушення, а й дисбаланс адипоцитокінів та показників системного запалення, що необхідно враховувати при виборі терапевтичної тактики у даної категорії пацієнтів.

Summary

CHARACTERISTICS OF ADIPOCYTOKINE IMBALANCE AND HORMONAL DISORDERS IN PATIENTS WITH CONCOMITANT HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS DEPENDING ON BODY MASS

Bilovol O. M., Bobronnikova L. R.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, metabolic disorders, adipocytokines, body mass index.

The article describes the characteristics of metabolic disturbances, imbalance of retinol-binding protein-4 (RBP-4) and omentin in blood serum of patients with hypertension and type 2 diabetes in relation to the patients' body weight. The results obtained have demonstrated that there is close pathogenic relationship between metabolic disorders and reduced omentin and increased RBP-4 in the serum, which should be considered as an adverse factor in the course of comorbidity of hypertension and type 2 diabetes that contributes to the progression of atherosclerosis and elevates cardiovascular risks. It has been found out that the overweight patients with hypertension and type 2 diabetes not only have more severe dyslipidemia and carbohydrate disorders, but the imbalance of adipocytokines and indicators of systemic inflammation that must be considered when selecting therapeutic tactics for these patients.

УДК 618.218-001.33-089

Бугаевский К.А.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕРОДОВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРОМЕЖНОСТИ

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

В статье представлены материалы исследования, посвященные немедикаментозному восстановительному лечению и реабилитации пациенток, перенесших травматические роды, с повреждениями промежности разной степени. Приведен примерный комплекс восстановительного лечения и реабилитации, включающий в себя ЛФК, специальные физические упражнения, физиотерапевтические методы. Отмечена необходимость дополнительного применения светолечения, магнитотерапии, применение ультразвука и лазерной терапии, ароматерапии, релаксации. Представлены особенности практического применения этих методик, направленных на восстановление тканей промежности, зависящие от степени имеющихся её повреждений у пациенток. Даны практические рекомендации по применению комплекса методов немедикаментозного восстановительного лечения как на амбулаторном, так и на санаторно-курортном этапах реабилитации данной группы пациенток.

Ключевые слова: немедикаментозное восстановительное лечение, реабилитация, послеродовые повреждения промежности, роды, лечебная физкультура, специальные физические упражнения.

Акушерский травматизм мягких тканей промежности и его неблагоприятные последствия для организма женщины всегда были проблемой акушерства [5]. Разрыв промежности — это повреждение, которые могут возникнуть вследствие значительного растяжения родовых путей будущей матери, из-за сильного давления на мышцы тазового дна во время родов. Это самый частый вид родового травматизма матери и осложнений родового акта, чаще встречающийся у первородящих [8].

Частота родового травматизма тканей промежности не имеет тенденции к снижению и, по данным отечественных и зарубежных авторов, составляет 10,2–39% [9]. Разрывы промежности III степени колеблются с частотой от 0,4 до 5% [6].

Восстановление анатомической и функциональной целостности промежности у женщин, перенесших разрывы в родах — одна из актуальных проблем акушерства.

Доказано, что неполноценное заживление ран промежности приводит к ослаблению вульварного кольца, мышц тазового дна, в последующем ведёт к возникновению рубцовой деформации вульвы, зиянию половой щели, опу-

щению и выпадению органов малого таза, нарушению их функции и трофики (М.Е. Селихова, М.В. Котовская, 2009; С.Г. Султанова, 2010). Вопросы восстановительного лечения и физической реабилитации после материнского родового травматизма промежности занимались такие специалисты, как О.Г. Павлов (2008); Х.Н. Мусавев, Н.Н. Ахундова (2009); М.С. Селихова, М.В. Котовская, Л.Н. Кугутова (2010); М.А. Кучеренко (2010); М.Г. Шнейдерман, Т.А. Тетерина, И.А. Аполихина (2013); О.И. Сойменова (2014); Э.А. Алиев, С.Г. Султанова, А.Г. Аббасов (2014); К.А. Бугаевский (2015).

Цель исследования

Изучить положительные аспекты применения комплекса методов и средств физической реабилитации у пациенток, перенесших травматические повреждения промежности в родах, на этапах восстановительного лечения. Задачами исследования были: подбор примерного комплекса методов и средств физической реабилитации и восстановительного лечения при данном виде акушерской патологии и определение степени эффективности подобранного реабилитационного комплекса на амбулаторном этапе

восстановления пациенток в позднем послеродовом периоде.

Объект и методы исследования

Исследование по применению и эффективности предложенного примерного комплекса методов и средств реабилитации при проведении восстановительного лечения у пациенток с разрывами промежности I-III степени, полученными в процессе родов, проводилось на базе женской консультации коммунального учреждения «Центральная городская больница» г. Новая Каховка, Херсонской области, Украина, в 2016 году. Все пациентки, принявшие участие в проведении исследования, дали своё добровольное согласие на участие в нём. Объектом ис-

следования являлся предложенный комплекс методов и средств немедикаментозного восстановительного лечения, применяемый у пациенток в позднем послеродовом периоде, с наличием послеродовых повреждений в анамнезе.

Результаты исследования и их обсуждение

Всего в исследовании приняли участие 73 пациентки. Их средний возраст составил $29,3 \pm 1,04$ лет. У 48 (65,75%) это были первые роды, у 21 (28,77%) – вторые роды, у 4 (5,48%) – третьи и более роды.

Все они перед родами прошли комплекс подготовительных занятий в условиях женской консультации. Распределение степеней разрывов промежности у пациенток, отражён на рис.

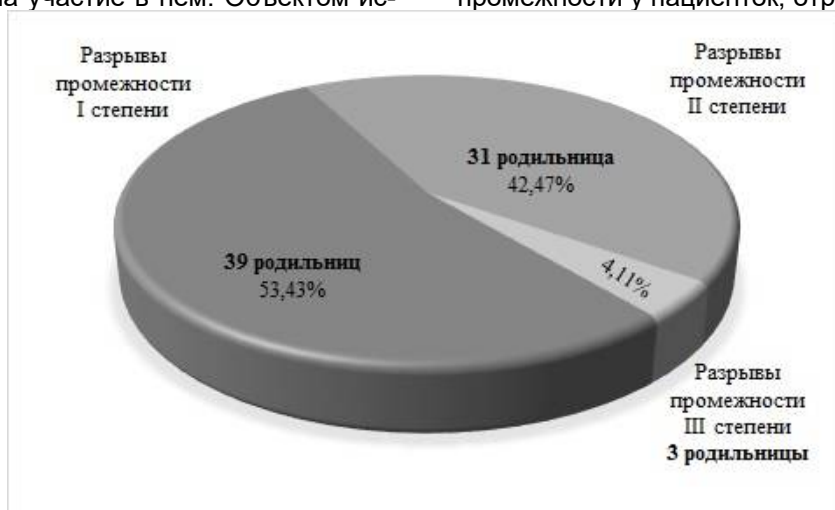


Рис. Соотношение разрывов промежности I-III степени у пациенток в группе.

Все пациентки перед началом проведения восстановительного лечения проходили контрольный осмотр гинеколога в условиях женской консультации, с обязательным проведением УЗИ мест разрыва и ушитой раны, с определением состояния рубца и окружающих тканей [2,3].

У пациенток с разрывами I степени восстановительное лечение [10] применяли через 5-7 дней после выписки из роддома, в условиях кабинета ЛФК женской консультации. У большинства пациенток данной группы раны заживали первичным натяжением, практически без каких-либо осложнений, большинство разрывов не требовали ушивания, ткани не инфицированы, подвижные, эластичные. В данной группе комплекс методов восстановительного лечения ограничивался проведением в течение 2-3 недель комплекса упражнений А. Кегеля и занятий на фитболе, с целью укрепления мышц и связочного аппарата промежности и тазового дна после родов [2]. С учётом сроков заживления тканей при ушитых разрывах II степени, с учётом самочувствия пациенток, их жалоб, состояния раны, реабилитационные мероприятия проводились не ранее чем через 1 месяц после получения травмы в родах, в условиях женской консультации. Длительность проводимого ком-

плекса методов восстановительного лечения варьировала от 1,5-2-х месяцев, с совместным контролем врачей реабилитолога и гинеколога. При данной патологии одновременно с применением упражнений А. Кегеля и 10-15 сеансов использования фитбола активно использовалась ЛФК и физиотерапевтическое местное лечение области травматического повреждения, с применением 10-15 сеансов магнитотерапии, применением ультразвука и лазерной терапии [4], использование жёлтого спектра света с применением аппарата фирмы «Zepter» «Биоптрон» [1,7].

В группе пациенток с разрывом промежности III степени, где имелись наиболее тяжёлые повреждения (ткани влагалища и мышцы промежности, разрыв анального сфинктера) критерием начала и объёма реабилитационно-восстановительного комплекса являлся вопрос заживления повреждённых в процессе патологических родов тканей, а также наличие посттравматических осложнений, связанных с такими нарушениями, как частичное или полное недержание газов и каловых масс при повреждении анального сфинктера, наличие более разной степени интенсивности при половом акте (диспареуния), как во влагалище, так и в облас-

ти рубца и повреждённой промежности [1,5].

Все пациентки этой группы, перед началом восстановительного лечения, были осмотрены специалистами – проктологом и гинекологом. Степень заживления повреждённых тканей и состояние рубца напрямую зависит как от объёма самого повреждения, так и от техники и способа ушивания повреждённых участков и протекания послеродового периода, наличия и выраженности послеродовых и послеоперационных осложнений [1,3]. Заживление швов любой локализации после родов – это процесс полного восстановления целостности мягких тканей промежности [5,9]. Важные данные о состоянии рубца и тканей в месте повреждения мы получили после осмотра и исследования места повреждения как во время специального гинекологического исследования, с применением бимануального влагалитического и ректо-вагинального исследования, так и по результатам проведённого УЗИ зоны повреждения [1,5,9].

Эти важные составляющие учитывались нами при планировании и подборе методов реабилитации в данной группе пациенток. Так как в данной группе существует высокая степень риска формирования в дальнейшем различной патологии в виде синдрома несостоятельности тазового дна, синдрома хронической тазовой боли, пролапса внутренних половых органов, реабилитационные мероприятия, направленные на укрепление мышечно-связочного аппарата тазового дна являются, по нашему мнению, весьма актуальными и востребованными.

В этой группе продолжительность восстановительной терапии была самой длительной – от 2,5 до 3-х месяцев. Вначале она проводилась в кабинете ЛФК женской консультации, а в последние 2-3 недели в домашних условиях. Пациентки выполняли комплекс специальных упражнений А. Кегеля для укрепления мышечно-связочного аппарата промежности, тазового дна, в т. ч. и мочеполовой диафрагмы, активно был использован фитбол, ЛФК с использованием комплекса упражнений на укрепление мышц промежности и тазового дна. Дополнительно все пациентки получали физиотерапевтическое лечение в виде использования жёлтого спектра света с применением аппарата фирмы «Zepher» «Биоптрон» с применением окси-спрея, магнитоинфракрасное облучение области промежности [7].

При помощи анкетирования и дополнительного, расширенного опроса пациенток, через 1-3-6 месяцев после начала восстановительного лечения (с учётом данных осмотра гинеколога, проктолога, УЗИ) проводился субъективный и объективный контроль эффективности проводимых реабилитационных мероприятий. Уже через 3-4 недели пациентки с разрывами I сте-

пени (n=39) отмечали полное отсутствие дискомфорта и болевых ощущений в области промежности, могли свободно сидеть, раздвигать ноги, выполнять определённые физические нагрузки и повседневную работу по дому, не отмечали никаких неприятных ощущений и трудностей при дефекации, отхождении газов и мочеиспускании. Через 3 месяца, при наличии половой жизни, в группе не было проблем, связанных с получением родовой травмы.

Из числа пациенток с разрывами промежности II степени (n=31), согласно данным проведенного осмотра, опроса и анкетирования, после 1-1,5 месяцев проводимого восстановительного лечения, у 23 (74,19%) произошло полное заживление повреждений тканей, полученных в результате родовой травмы, сформировался устойчивый рубец, укрепился мышечно-связочный аппарат тазового дна, значительно уменьшились неприятные ощущения и дискомфорт при мочеиспускании, отхождении газов и дефекации. Через 2,5-3 месяца после начала реабилитационных мероприятий уже 29 (93,55%) пациенток отметили значительное улучшение всех параметров и практически полное отсутствие явлений диспареунии и неприятных ощущений в области промежности при интимной близости. При исследовании эффективности восстановительного лечения, через 6 месяцев после проведения курса реабилитации, уже все 31 пациентка отметили полное отсутствие каких либо патологических нарушений и дискомфорта при выполнении работы, домашних дел и при сексуальных взаимоотношениях.

У пациенток третьей группы (n=3), с наиболее тяжёлыми повреждениями влагалитического аппарата тазового дна, анального сфинктера и частично тканей прямой кишки, наиболее длительно проводилось восстановительное лечение – 2,5-3 месяца. Практически, первые изменения в сторону улучшения самочувствия и начало положительной динамики (согласно данным врачебных осмотров, данным УЗИ, опроса и анкетирования) были отмечены не раньше, чем через 1,5-2 месяца после начала использования комплекса методов восстановительного лечения. Начало улучшения процесса отхождения газов и акта дефекации, возможность сидеть, в т.ч. и в туалете при мочеиспускании и/или выполнении ряда физических упражнений, появилось только через 1,5-2,5 месяца после родов и получения тяжёлой родовой травмы, на фоне проводимых лечения и реабилитации. Если специальные упражнения А. Кегеля и занятия на фитболе, проводимые физиотерапевтические процедуры воспринимались пациентками позитивно и они охотно их выполняли, то любая попытка внедрения ЛФК вызывала боязнь, протест и явное нежелание

применять физические нагрузки из-за боязни усиления дискомфорта, болей и возможных осложнений. Поэтому в данной группе мы столкнулись с проблемой проведения дополнительной психологической реабилитации и использования таких методов, как ароматерапия с маслами растений с седативным эффектом, в сочетании с релаксирующей музыкой (от 15 до 25 сеансов), электросон (№ 10). Через 3-4 месяца после начала восстановительного лечения 2 (66,67%) пациентки отметили улучшение состояния в виде значительного уменьшения дискомфорта и болей в месте полученной родовой травмы, возможности безболезненной или малоболезненной дефекации и отхождения газов (на фоне соответствующей диеты), возможности сидеть и выполнять сидячую работу. По прошествии 6 месяцев после проведения восстановительного лечения все 3 пациентки отмечали положительный эффект от проведенной реабилитации. Через 6-9 месяцев у всех пациенток данной группы постепенно уменьшились, а затем практически прекратились явления диспареунии и дискомфорта в области полученной родовой травмы при половом акте.

Данные проведенного в эти периоды времени гинекологического и проктологического осмотров подтвердили стойкую стабилизацию восстановительно-репаративных процессов тканей в области полученного разрыва и восстановление промежности и анального сфинктера у данных пациенток.

Выводы

1. Большое количество разрывов промежности I-III степени, в современной акушерской практике требует не только их профилактики, но и ранней и разносторонней реабилитации и комплексного восстановительного лечения мышц и связочного аппарата промежности, что является средством активной профилактики пролапса

Реферат

ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯПОЛОВОГИХ УШКОДЖЕНЬ ПРОМЕЖИНИ Бугаєвський К. А.

Ключові слова: немедикаментозне відновне лікування, реабілітація, післяпологові пошкодження промежини, пологи, лікувальна фізкультура, спеціальні фізичні вправи.

У статті представлені матеріали дослідження, присвячені особливостям немедикаментозного відновного лікування та реабілітації пацієнок, які перенесли травматичні пологи, з ушкодженнями промежини різного ступеня. Наведено приблизний комплекс відновного лікування та реабілітації, що включає в себе ЛФК, спеціальні фізичні вправи, фізіотерапевтичні методи. Наголошено на необхідності додаткового застосування світлолікування, магнітотерапії, застосування ультразвуку та лазерної терапії, ароматерапії, релаксації. Представлені особливості практичного застосування цих методик, спрямованих на відновлення тканин промежини, що залежать від ступеня наявний її пошкодження у пацієнок. Дано практичні рекомендації щодо застосування комплексу методів немедикаментозного відновлювального лікування як на амбулаторному, так і на санаторно-курортному етапах реабілітації даної групи пацієнок.

женских внутренних половых органов.

2. Предложенный примерный комплекс методов восстановительного лечения последствий разрывов промежности может быть предложен для активного практического использования как на амбулаторном, так и санаторно-курортном этапе реабилитации данной группы пациенток.

Перспективы дальнейших исследований

Заключаются в разработке методов и средств физической реабилитации и восстановительного лечения после перенесённых малых акушерских операций – эпизиотомии и перинеотомии и их возможных осложнениях.

Литература

1. Алиев Э.А. Лечение разрывов промежности / Э.А. Алиев, С.Г. Султанова, А.Г. Аббасов // Хірургія України. – 2011. – № 1. – С. 40-44.
2. Бугаевский К.А. Практические особенности применения специальных упражнений, лечебной физкультуры и массажа у пациенток при реабилитации тазового дна / К.А. Бугаевский // 36. тез. наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф. «Нові у медицині сучасного світу». – Львів, 27-28 листопада 2015 р. – С. 107-111.
3. Кучеренко М.А. Ведение послеродового периода у родильниц с травмами промежности / М.А. Кучеренко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – № 59 (4). – С. 65-70.
4. Маланова Т.Б. К вопросу об использовании преформированных физических факторов в послеродовом периоде в акушерском стационаре / Т.Б. Маланова, М.В. Ипатов, Ю.В. Кубицкая, С.В. Локтионов // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2013. – № 2. – С. 27-33.
5. Мусаев Х.Н. Разрывы промежности в родах и их последствия / Х.Н. Мусаев, Н.Н. Ахундова // Surgery (Азербайджан). – 2009. – № 1 (17). – С. 59-63.
6. Павлов О.Г. Медицинские и социальные аспекты материнского травматизма в родах / О.Г. Павлов // Российский Вестник Акушера-гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 44-46.
7. Результаты использования и методика применения прибора «Биоптрон» в клинической практике российских врачей // Сборник под ред. проф. Лапаевой И.А. - М. – 2004. – 88 с.
8. Селихова М.С. Родовой травматизм и репродуктивное здоровье женщины / М.С. Селихова, М.В. Котовская, Л.Н. Куготова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 55-58.
9. Сойменова О.И. Проблема родового травматизма в современном акушерстве / О.И. Сойменова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. – Т. 13. – № 1. – С. 208-211.
10. Шнейдерман М.Г. Роль и место гинекологического массажа в профилактике разрывов промежности в родах и опущения тазовых органов после родов / М.Г. Шнейдерман, Т.А. Тетерина, И.А. Аполихина // Consilium medicum. – 2013. – № 15 (6). – С. 37-39.

Summary

PRACTICAL ASPECTS OF NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PERINEAL TRAUMAS AFTER VAGINAL DELIVERY
Bugavskij K.A.

Key words: non-pharmacological treatment, recovery care, post partum perineal traumas, childbirth, exercise therapy, special physical exercises.

The article presents the materials devoted to non-pharmacological treatment and recovery care of patients with post partum perineal traumas of various severities. The integrated approach of the treatment and rehabilitation described in this article includes special exercises, physiotherapy procedures. Particular attention is paid to the benefits of light therapy, magneto therapy, ultrasound and laser therapy, aromatherapy, relaxation techniques. The article also describes the peculiarities associated with applying these techniques in targeted patients, aimed at restoring the integrity of perineal tissues depending on the severity of their damage. Practical recommendations on the introducing this integrated approach, which includes non-pharmacological treatment and rehabilitation in both out-patient and sanatorium-resort stages are summed up.

616.351-006.04-085.849-07

Васько Л.М.

ЗНАЧЕННЯ ПРОМЕНЕВИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Вивчені можливості застосування променевих методів діагностики, зокрема спіральної комп'ютерної томографії, для діагностики та стадіювання місцевопоширеного раку прямої кишки. Матеріали та методи: 85 хворих з місцевопоширеним раком прямої кишки до та після проведення неoad'ювантної хіміопроменевої терапії було обстежено за допомогою ендоскопічних та променевих методів дослідження, в тому числі спіральної комп'ютерної томографії. Зміни, отримані при обстеженні в динаміці, вивчені якісно та кількісно. Результати: В результаті проведеного дослідження встановлено, що при комплексному обстеженні хворих на МПРПК тільки спіральна комп'ютерна томографія, незалежно від ступеню стенозування просвіту кишки, дозволила правильно оцінити протяжність поширення пухлини по окружності та довжині кишки, проростання пухлин у параректальну клітковину та суміжні органи, наявність збільшених лімфовузлів. Висновок: Спіральна комп'ютерна томографія є високоінформативним, ефективним і достовірним методом обстеження хворих на МПРПК на доопераційному етапі.

Ключові слова: місцевопоширений рак прямої кишки, спіральна комп'ютерна томографія.

Стаття є фрагментом ініціативної академічної науково-дослідної роботи ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Вивчення патогенетичних механізмів розвитку захворювань органів травлення у поєднанні із іншими захворюваннями внутрішніх органів та розробка методів діагностики і лікування» (№ державної реєстрації 0111 У 004887)

В останнє десятиріччя спостерігається тенденція до збільшення числа онкологічних уражень прямої кишки. В структурі онкологічної захворюваності в Україні РПК посідає 5-6 місце і складає 19,7 випадків на 100 000 населення на рік, смертність – 12,1 випадків і посідає 3-4 місце. За даними Українського національного канцер-реєстру, у 32% пацієнтів при первинному зверненні діагностують занедбані випадки захворювання. Щодо Полтавської області, то у 29,7% хворих пухлинний процес діагностується в III-IV стадіях [1,4].

Відомо, що від 20% до 55% уперше зареєстрованих хворих на РПК мають віддалене метастатичне або місцеве інфільтративне поширення на сусідні органи й тканини, що не дозволяє використовувати хірургічне втручання на першому етапі лікування [1, 3].

З метою підвищення резектабельності пухлини у хворих на МП РПК застосовують неoad'ювантну хіміопроменеву терапію, що дозволяє, за рахунок зменшення розмірів пухлини і зв'язку з навколишніми органами, полегшити подальше виконання хірургічних втручань [3,6].

В такому разі особливу роль в онкопроктології відіграє визначення ступеня поширеності пухлинного процесу при плануванні неoad'ювантного лікування місцевопоширеного раку прямої кишки за допомогою променевих методів [3,5,6,7].

Мета дослідження

Вивчення ролі та можливостей променевих методів дослідження, зокрема спіральної комп'ютерної томографії в діагностиці та стадіюванні місцевопоширеного РПК.

Матеріал та методи

Для вирішення поставленої мети було піддано всебічному та комплексному обстеженню 85 хворих на місцевопоширений РПК, що знаходились на лікуванні в проктологічному відділенні та у відділенні променевої терапії Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру.

Серед обстежуваних пацієнтів кількість чоловіків складала 57,1%, жінок – 42,9%. Аналіз звітів та джерел літератури свідчить, що не існує єдиної думки щодо переважного ураження РПК чоловіків чи жінок. Разом з тим, за даними нашого

дослідження, кількість хворих чоловіків у 1,3 рази вища, ніж жінок [1,4,6].

Вік обстежуваних пацієнтів складав від 34 до 85 років, середній вік складав $64,9 \pm 1,1$ років, медіана – 65,0. Більшу частину хворих було зареєстровано у вікових категоріях 60-69 років – (39,7%) та 70-79 років – (30,1%), що повністю корелює з даними більшості дослідників [2,3,4,7].

Щодо окремих локалізацій РПК, то серед них переважну більшість складали хворі з ураженнями середньоампулярного (52,9%) та нижньоампулярного (41,2%) відділів прямої кишки.

Всі досліджувані пацієнти на етапі обстеження мали верифікацію РПК гістологічно. В основному (62,5%), це були аденокарциноми різного ступеню диференціювання. Щодо стадій пухлинного процесу, то згідно міжнародної класифікаційної системи хвороб 7-ого перегляду, це були $T_{3-4}N_0M_0$, $T_{3-4}N_1M_0$ та $T_{3-4}N_2M_0$ стадії.

Пацієнтів досліджували за допомогою методів променевої діагностики під час виконання комплексу первинного клініко-лабораторного, інструментального та променевого обстеження. Традиційне рентгенологічне дослідження було проведено усім хворим. Іригоскопію з одномоментним подвійним контрастуванням виконували на апаратах РУМ–20М-СГ312-5ПФ (Росія) та цифровому рентген-діагностичному комплексі (РДК). Спіральну комп'ютерну томографію проводили на апараті CT/e Dual фірми GE (США) у звичайному режимі за стандартними методиками.

Результати та їх обговорення

В результаті проведеного аналізу встановлено, що при проведенні фіброколоноскопії 57 хворих на МПРПК з поширеністю процесу T_3 пухлина в просвіті прямої кишки візуалізувалася у всіх випадках, але при цьому у 28,1% осіб вдалося оцінити тільки дистальну частину процесу, що було пов'язане з вираженим стенозом просвіту кишки. Разом з тим при іригоскопії тільки у 3,5% хворих контраст далі стенозу не пройшов, що не дозволило візуалізувати всю протяжність ураження.

До того ж при фіброколоноскопії протяжність пухлини по довжині кишки визначили у 73,6% осіб, при іригоскопії цей критерій вдалося визначити у 96,5% хворих, проти 100% - при спіральній комп'ютерній томографії.

Отже, не всі методи дослідження дозволили оцінити протяжність ураження прямої кишки по довжині. Як правило, це було пов'язано зі значним ступенем стенозу просвіту кишки. І лише спіральна комп'ютерна томографія дозволила оцінити протяжність ураження стінки пухлинним процесом та ступінь стенозу практично у всіх пацієнтів. До того ж, за даними СКТ було вірно встановлено тип росту пухлини: у 19,4% - ендоефітний, у 21,0% - екзофітний, в інших випадках – змішаний тип росту.

Далі оцінювали стан стінки кишки в зоні ураження та проростання параректальної кліткови-

ни пухлинним процесом, що має велике значення в плані вибору тактики подальшого лікування та вибору об'єму оперативного втручання. Візуалізувати вказані променеві ознаки дозволяє лише СКТ.

Так, потовщення стінки прямої кишки до 15-20мм визначалося у 54,4% хворих, більше 2см товщина стінки кишки була виявлена у 45,6%. Стан параректальної клітковини оцінювали лише за даними спіральної комп'ютерної томографії, як симптом тяжистості по зовнішньому контуру кишки в зоні пухлинного ураження у всіх хворих. Дана променева ознака являється патогномічною у визначенні поширеності процесу T_3 . На СКТ збільшені регіонарні лімфовузли виявлено у 42,1% випадках. Проростання в суміжні органи не визначали.

Таким чином, спіральна комп'ютерна томографія має переваги перед іншими методами обстеження хворих на рак прямої кишки з поширеністю процесу T_3 на доопераційному етапі, пов'язані з її можливістю визначати протяжність поширення пухлини по окружності та довжині кишки, проростання пухлини у параректальну клітковину, візуалізувати збільшені лімфатичні вузли.

При вивченні та аналізі комплексного дослідження 26 хворих з поширеністю процесу T_4 встановлено, що переважна кількість хворих на МПРПК (82,1%), за даними СКТ, мали змішану та ендоефітну форму пухлини.

При цьому як і при стадії T_3 протяжність ураження по довжині кишки не завжди вдавалося оцінити загальноприйнятими методиками, значною частиною через виражений стеноз просвіту кишки. При фіброколоноскопії відсоток позитивного результату склав 46,4%, при іригоскопії - 89,4%. За даними СКТ вдалося оцінити протяжність пухлинного ураження у 100% випадків, незалежно від вираженості стенозу просвіту кишки.

При визначенні симптому ураження пухлинним процесом стінки кишки по окружності при іригоскопії встановлено циркулярний ріст у 82,1% випадках. За даними ж СКТ виявлено циркулярний ріст у 75,0% хворих, а у 25,0% випадках це було асиметричне ураження по окружності стінки кишки. Практично всі хворі мали стенозування просвіту, його ступінь і протяжність також оцінювалася вищеописаними методами. З тих же причин не вдалося візуалізувати проксимальний край пухлини у 53,6% хворих при фіброколоноскопії та у 10,7% – при іригоскопії. При чому тим пацієнтам, у яких протяжність стенозу і пухлинного ураження загальноприйнятими методиками оцінити не вдалося, спіральна комп'ютерна томографія дозволила визначити дану ознаку.

Далі проводилася оцінка стінки кишки в зоні ураження, стан параректальної клітковини і суміжних органів, що дозволяла візуалізувати лише спіральна комп'ютерна томографія. Так, потовщення стінки в зоні ураження до 15 – 20мм за

даними СКТ виявлено у 35,8% хворих, потовщення більше 20мм констатовано у 64,2%.

У всіх пацієнтів було встановлено проростання пухлини в параректальну клітковину, що в значалось за наявністю тяжистості по зовнішньому контуру стінки кишки. До того ж, у 28,6% хворих діагностовано збільшені регіонарні лімфовузли більше 1,5см в діаметрі. Патогномічною променевою ознакою поширеності РПК Т₄ являється проростання пухлинним процесом суміжних органів, що було виявлено у всіх хворих. Так, проростання пухлини в матку виявлено у 21,4% хворих, у сечовий міхур - у 35,8% хворих, у передміхурову залозу – у 32,1% і в кістки тазу — у 10,7% випадках.

Отже, при комплексному обстеженні пацієнтів тільки спіральна комп'ютерна томографія, незалежно від ступеню стенозування просвіту кишки, дозволила візуалізувати поширеність пухлини в параректальну клітковину та проростання в суміжні органи, що відповідає поширеності процесу Т₄.

Слід відмітити, що залучення до патологічного процесу навколишніх органів і, як результат, формування пухлинного конгломерату, який включає в себе саму пухлину і сусідні органи, ускладнює проведення радикальних хірургічних втручань.

Висновки

Таким чином, аналізуючи можливості комплексного променевого обстеження пацієнтів з МПРПК для діагностики та стадіювання процесу, встановлено, що візуалізувати пухлини локалізовані у всіх відділах прямої кишки, разом з можливістю проведення біопсій, дозволяє застосування ректороманоскопії. Разом з тим при значному стенозуванні просвіту прямої кишки проведення такого дослідження неможливе.

Застосування іригоскопії в обстеженні наших пацієнтів дозволило оцінити локалізацію, тип росту пухлини та протяжність ураження по довжині кишки. Але дана методика не дала можливості

визначити розповсюдження процесу за межі стінки кишки та діагностувати метастази в регіонарні лімфатичні вузли.

За допомогою спіральної комп'ютерної томографії у хворих на МПРПК була правильно оцінена протяжність поширення пухлини по окружності та довжині кишки, проростання пухлин у параректальну клітковину та суміжні органи, наявність збільшених лімфовузлів.

Разом з тим цей метод дослідження не дозволяє візуалізувати проростання пухлини в окремі шари кишкової стінки, зокрема в м'язовий шар, що є визначним в диференціальній діагностиці локалізованого і місцевопоширеного раку прямої кишки. Це диктує перспективність дослідження можливості доповнення метода спіральної комп'ютерної томографії трансректальним ультразвуковим дослідженням прямої кишки для стадіювання пухлинного процесу та контролю ефективності проведеного лікування.

Література

1. Беляева А. В. Современные представления о прогностических факторах колоректального рака / А. В. Беляева, А. Б. Моисеевко, А. В. Гуляев // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57, № 3. – С. 279–285.
2. Машкин А. М. Роль эндоскопических методов в ранней диагностике колоректального рака / А. М. Машкин, Н. А. Шаназаров, К. У. Батырбеков // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 843–847.
3. Гришина О. Г. Мультиспиральная компьютерная томография в уточняющей диагностике внекишечного распространения рака прямой кишки / О. Г. Гришина, Н. К. Силантьева, А. А. Невольских, Т. А. Агабабян // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – Приложение № 2. – С. 24.
4. Рак в Україні, 2013-2014. Бюллетень Національного канцерреєстру України. – 2015. – № 16. – Київ. – 93 с.
5. Яковенко Я. А. Трудности при проведении колоноскопии / Я. А. Яковенко // Therapia. Український медичний вісник. – 2014. – № 10. – С. 32.
6. Zhou X. Applications of computed tomography pelvimetry and clinical-pathological parameters in sphincter preservation of mid-low rectal cancer / X. Zhou, M. Su, K. Hu [et al.] // International journal of clinical and experimental medicine. – 2015. – Vol. 8 (2). – P. 2174–2181.
7. Kobayashi Hirotochi Diagnostic Performance of Multidetector Row Computed Tomography for Assessment of Lymph Node Metastasis in Patients with Distal Rectal Cancer / Hirotochi Kobayashi, Akifumi Kikuchi, Satoshi Okazaki [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 203–208.

Реферат

ЗНАЧЕНИЕ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ
Васько Л.Н.

Ключевые слова: местнораспространенный рак прямой кишки, спиральная компьютерная томография.

Изучены возможности применения лучевых методов диагностики, в частности спиральной компьютерной томографии, для диагностики и стадирования местнораспространенного рака прямой кишки. Материалы и методы: 85 больных с местнораспространенным раком прямой кишки до и после проведения неoadъювантной химиолучевой терапии были обследованы с помощью эндоскопических и лучевых методов исследования, в том числе спиральной компьютерной томографии. Изменения, полученные при обследовании в динамике изучены качественно и количественно. В результате проведенного исследования установлено, что при комплексном обследовании больных МПРПК только спиральная компьютерная томография, независимо от степени стенозирования просвета кишки, позволила правильно оценить протяженность распространения опухоли по окружности и длине кишки, прорастание опухолей в параректальную клетчатку и смежные органы, наличие увеличенных лимфоузлов. Спиральная компьютерная томография является высокоинформативным, эффективным и достоверным методом обследования больных местнораспространенным раком прямой кишки на дооперационном этапе.

Summary

VALUE OF RADIOLOGICAL INVESTIGATION FOR DIAGNOSIS OF LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER

Vasko L.N.

Key words: local rectal cancer, helical computed tomography

This article describes the options in using radiological imaging techniques such as helical computed tomography (CT) for the diagnosis and staging of locally advanced rectal cancer. 85 patients with locally advanced rectal cancer were comprehensively examined, including endoscopic and helical CT investigations, before and after neoadjuvant chemoradiotherapy. The changes obtained during the examination in the dynamics were subjected to qualitative and quantitative processing. It was found that among all the components of comprehensive examination of the patients with locally advanced rectal cancer only helical CT regardless of the degree of stenosis of the intestinal lumen enabled to assess accurately the tumour spread along the circumference and length of the intestine, tumour invasion into adrectal tissue and adjacent organs, presence of enlarged lymph nodes. Conclusion: Helical CT is a highly effective and reliable method for diagnosis locally advanced colon at preoperative stage.

УДК 616.89-008.1-085.854

Герасименко Л.О.

ВІДМІННОСТІ КОГНІТИВНОГО ДЕФІЦИТУ ПРИ ТЕРАПІЇ АТИПОВИМИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ШИЗОФРЕНІЄЮ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Метою дослідження було оцінити зміни когнітивної функції у стабільних амбулаторних хворих на шизофренію, які приймають стабільну дозу атипового нейролептика. Були обстежені 144 пацієнта за допомогою клініко-психопатологічного, клініко-катамнестичного та психодіагностичного методів. Когнітивний дефіцит та його вплив на соціальне функціонування визначали за допомогою шкали оцінки когнітивної функції при шизофренії, SCoRS (2001). Результати дослідження показали, що фармакотерапія повинна враховувати вплив атипового нейролептичного препарату на когнітивну функцію пацієнта (швидкість мози, робочу пам'ять, вербальне та візуальне навчання, пам'ять, увагу), забезпечити мінімальні прояви побічної дії лікарського засобу та міжлікарської взаємодії.

Ключові слова: шизофренія, когнітивний дефіцит, атипіві 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

Терапія шизофренії протягом багатьох десятиліть спрямована переважно на дефіцит соціальних, професійно-технічних та побутових навичок пацієнта [1]. Відомо, що саме когнітивний дефіцит знаходиться в основі навичок соціального функціонування, його порушення призводять до скорочення термінів лікування та інвалідизації пацієнтів даного профілю [2]. Порушення когнітивних функцій є одночасним проявом шизофренічного процесу та є результатом впливу традиційних нейролептиків при терапії шизофренії [3,4]. Ознаки когнітивного дефіциту відзначаються у 87% пацієнтів вже при першому психотичному епізоді [5]. Доведено, що типові нейролептики (галоперидол, трифтазин, аміназин) негативно впливають на когнітивну функцію при шизофренії, а виникнення екстра пірамідних порушень при прийомі традиційних антипсихотичних препаратів значно погіршують нейрокогнітивну функцію [6,7]. Атипіві антипсихотичні препарати, (кветіапін, оланзапін, рисперидон, сертіндол і зіпрасідон), в невисоких дозах практично не викликають екстрапірамідної симптоматики, але також мають цілий ряд різноманітних клінічних ефектів, які впливають на когнітивні функції

пацієнтів [8,9].

Мета роботи

Оцінити зміни когнітивної функції у стабільних амбулаторних хворих на шизофренію, які приймають стабільну дозу атипового нейролептика, зокрема, на кветірон (n=48), оланзапін (n=44) або рисперидон (n=52) на відміну від традиційних нейролептиків (недостатня ефективність традиційних нейролептиків, погана їх переносимість). Провести аналіз факторів когнітивних змінних у даної категорії пацієнтів.

Матеріал та методи дослідження

За період з 2013 по 2017 рік обстежено 144 пацієнта, яким встановлено діагноз параноїдної шизофренії за МКХ-10. Усі хворі проходили обстеження і лікування у відділеннях Полтавської обласної клінічної психіатричної лікарні ім. О.Ф. Мальцева. На момент включення до дослідження всі пацієнти перебували в стадії ремісії не менш як 6 місяців та отримували стабільну дозу антипсихотичної терапії. Всі пацієнти надали та підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. До наукового дослідження залучено пацієнтів як жіночої, так і чоловічої статі. Вік пацієнтів був у межах від 24 до 36 років. У 53

(36,80%) хворих відмічався недостатній ефект від терапії класичними антипсихотиками (галоперідол, трифтазин, аміназин), а у 91 (63,20%)

пацієнта відзначали погану їх переносимість. Загальна характеристика пацієнтів наведена в Табл. 1.

Таблиця 1
Загальна характеристика хворих

Параметри	Параноїдна форма шизофренії		
	I група	II група	III група
Призначений атипичний нейролептик	кветірон	оланзапін	рисперидон
Вік	35,3±5,0	26,0±3,2	25,6±2,2
Вік початку захворювання	30,5±3,4	22,5±2,4	23,5±1,5
Тривалість захворювання	5,2±2,0	4,2±2,0	3,2±1,0
Загальна кількість хворих	48	44	52

Ефективність антипсихотичної терапії оцінювалась у всіх досліджуваних групах. Пацієнтів розподілено на три групи, першу групу склали пацієнти (48 осіб), яким рекомендовано кветірон, до другої групи належали пацієнти (44 особи), які отримували лікування оланзапіном та до третьої групи належали пацієнти (52 особи), яким було призначено рисперидон. Всім пацієнтам призначали терапію антипсихотичними препаратами за традиційними схемами та протоколами. Основна група та група порівняння були гомогенними за основними характеристиками. Всі хворі були обстежені за допомогою клініко-психопатологічного, клініко-катамнестичного та психодіагностичного методів. Когнітивний дефіцит та його вплив на соціальне функціонування визначали за допомогою шкали оцінки когнітивної функції при шизофренії, SCoRS (2001) на 1-й, 14-й, 24-й, 42-й, 94-й та 183-й день дослідження, що надало нам змогу оцінити рівень порушень пам'яті, концентрацію уваги, комунікативні навички, проблеми соціального та міжособистісного функціонування. Шкала надала змогу максимально ретельно та всебічно зібрати інформацію щодо когнітивних порушень пацієнтів, так як отримувалися від пацієнта, інформатора (людини, яка має постійний контакт з пацієнтом в повсякденних ситуаціях, член сім'ї, друг чи соціальний працівник) та лікаря-психіатра.

Результати дослідження та їх обговорення

В ході проведеного дослідження необхідно зауважити, що атипичні нейролептики (кветірон, оланзапін, рисперидон) мають позитивний вплив на когнітивну функцію у пацієнтів з параноїдною шизофренією в цілому, сприяють успішній психосоціальної адаптації хворих. При проведенні оцінки динаміки показників за психодіагностичними шкалами когнітивного обстеження виявлені деякі відмінності у трьох обстежених групах.

Психодіагностичне обстеження 48 пацієнтів першої групи виявило: зниження нейродинамічних параметрів психічної активності (100%); порушення зорової пам'яті (54,7%); зменшення об'єму вербальної пам'яті (59,9%); помилки в зоровому (42,4%) і тактильному (48,8%) гнозисі. За результатами проведеного дослідження встановлено, прийом кветіпіну переважно впливає на функціонування уваги пацієнтів хворих на параноїдну шизофренію, зокрема, покращує такі її

властивості як переключення та вибірковість. В ході дослідження встановлено, що в даній групі пацієнтів наявне підвищення обсягу та ефективності короткочасної механічної пам'яті, відзначається ефективність оперативної пам'яті. Проведене вивчення процесів узагальнення і відволікання як основних складових розумової діяльності дозволяє стверджувати, що прийом кветіпіну істотно не впливає на аналітико-синтетичні здібності хворих на параноїдну шизофренію. Порівняльний аналіз результатів психодіагностичного обстеження хворих даної групи з результатами хворих інших груп статистично вірогідний ($p \leq 0,01$).

Друга група пацієнтів представлена 44 пацієнтами, які приймали терапію оланзапіном. За результатами психодіагностичного обстеження в другій групі встановлено: зниження нейродинамічних параметрів психічної активності (100%); порушення зорової пам'яті (84,9%); зменшення об'єму вербальної пам'яті (74,9%); помилки в зоровому (66,5%) і тактильному (57,8%) гнозисі. Порівняльний аналіз результатів психодіагностичного обстеження хворих даної групи з результатами хворих інших груп статистично вірогідний ($p \leq 0,01$). За результатами обстеження встановлено, що саме оланзапін покращує словесне навчання та пам'ять, швидкість мови, а також позитивно впливає на виконавчі функції. В ході дослідження впливу на увагу, робочу пам'ять не виявлено.

До третьої групи належали 52 пацієнти з встановленим діагнозом параноїдна шизофренія та отримували антипсихотичну терапію рисперидоном. Відмінністю даного препарату є вплив на серотонінові рецептори, антагонізм 5-HT_{2A}-рецепторів асоційований з ефективністю при резистентній шизофренії по відношенню до негативної симптоматики та когнітивних порушень. За результатами спостереження рисперидон має відносно послідовні позитивні ефекти щодо робочої пам'яті, соціального функціонування, візуального навчання та уваги. Третя група пацієнтів показала значно кращі результати при дослідженні уваги, зокрема, концентрації, переключення, стійкості. У пацієнтів, які приймали рисперидон, відзначалась здатність добре концентруватися на сприйманні певного предмету, вміння переміщувати увагу з одного об'єкту на інший та тривалий час концентруватися на виконанні

поставленої задачі, на конкретному предметі чи події. При проведенні психодіагностичного обстеження в третій групі встановлено: зниження нейродинамічних параметрів психічної активності (100%); порушення зорової пам'яті (44,7%); зменшення об'єму вербальної пам'яті (54,9%); помилки в зоровому (46,3%) і тактильному (47,4%) гнозисі. Порівняльний аналіз результатів психодіагностичного обстеження хворих даної групи з результатами хворих інших груп статистично вірогідний ($p \leq 0,01$).

Висновки

1. В терапії параноїдної шизофренії необхідно керуватися принципами індивідуальності та комплексності.

2. Фармакотерапія повинна враховувати вплив атипичного нейролептичного препарату на когнітивну функцію пацієнта (швидкість мови, робочу пам'ять, вербальне та візуальне навчання, пам'ять, увагу), забезпечити мінімальні прояви побічної дії лікарського засобу та міжлікарської взаємодії.

Реферат

РАЗЛИЧИЯ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА ПРИ ТЕРАПИИ АТИПИЧНЫМИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

Герасименко Л.А.

Ключевые слова: шизофрения, когнитивный дефицит, атипичные нейролептики.

Целью исследования было оценить изменения когнитивной функции у стабильных амбулаторных больных шизофренией, принимающих стабильную дозу атипичного нейролептика. Были обследованы 144 пациента с помощью клинико-психопатологического, клинико-катамнестического и психодиагностического методов. Когнитивный дефицит и его влияние на социальное функционирование определяли с помощью шкалы оценки когнитивной функции при шизофрении, SCoRS (2001). Результаты исследования показали, что фармакотерапия должна учитывать влияние атипичного нейролептичного препарата на когнитивную функцию пациента (скорость речи, рабочая память, вербальное и визуальное обучение, память, внимание), обеспечить минимальные проявления побочного действия лекарственного средства и межмедикаментозного взаимодействия.

Summary

DIFFERENCES OF COGNITIVE DEFICITS IN THERAPY OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Herasymenko L.O.

Key words: schizophrenia, cognitive deficits, atypical antipsychotics.

The aim of the study was to assess changes in cognitive function in stable outpatients with schizophrenia receiving a stable dose of an atypical antipsychotic. 144 patients passed through clinical, psychopathological, clinical catamnestic, and psychodiagnostic examination. Cognitive deficit and its impact on social functioning were measured by the scale for assessment of cognitive function in schizophrenia, SCoRS (2001). The results of the study have shown that the choice of pharmacotherapy should consider what effects might be produced by atypical antipsychotic medication on cognitive function of the patient (speech rate, working memory, verbal and visual learning, memory, attention), and ensure minimum adverse action of the medicines by themselves and their possible interaction.

Література

1. Скрипніков А. М. Діагностичний процес у психіатрії / А. М. Скрипніков, Л. О. Герасименко, Р. І. Ісаков. – Полтава : АСМІ, 2012. – 128 с.
2. Вербенко В. А. Нейрокогнитивные расстройства при шизофрении / В. А. Вербенко. – Симферополь : ООО ДИАПИ, 2007. – 308 с.
3. Цьона А. Р. Нейрокогнитивні порушення при шизофренії: огляд літератури та обґрунтування дослідницької гіпотези / А. Р. Цьона // Архів психіатрії. – 2013. – № 4. – С. 146-153.
4. Величковский Б. Б. Рабочая память человека: фундаментальное исследование и практические приложения / Б. Б. Величковский, С. А. Козловский // Интеграл. – 2013. – № 6. – С. 14-16.
5. Тиганов А.С. Шизофрения // А. С. Тиганов. – Москва : Медицина, 1999. – 410 с.
6. Dorph-Petersen K. A. The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys / K. A. Dorph-Petersen [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2005. – №9. – P.1649-1661.
7. Pillai A. Differential effects of long-term treatment with typical and atypical antipsychotics on NGF and BDNF levels in rat striatum and hippocampus / A. Pillai [et al.] // Schizophr. Res. – 2006. – № 15. – P. 95-106.
8. Gold J. M. Cognitive deficits in schizophrenia / J. M. Gold, P. D. Harvey // Psychiatr Clin North Am. – 1993. – № 16. – P. 295-312.
9. Sharma T. The cognitive efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia / T. Sharma, D. Mockler // J Clin Psychopharmacol. – 1998. – № 18. – P. 12-19.

УДК 616-02:614.7

Глухова Е.И.

СОВРЕМЕННЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И ТЕРРИТОРИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО И ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ ОБЛАСТИ

Донецкий национальный медицинский университет, г. Краматорск

Население экокризисных регионов на протяжении длительного периода времени подвергается мощному негативному воздействию разнообразных антропогенно-экологических факторов, которое зачастую усугубляется сложной социально-экономической ситуацией. Целью работы явилось установление современных закономерностей формирования патологии среди взрослого и детского населения Донецкой области. Были изучены частота возникновения заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной, пищеварительной, мочеполовой и костно-мышечной систем, органов дыхания, злокачественных новообразований и врожденных пороков развития в пяти городах и пяти сельских районах, контрастных по уровню антропогенного загрязнения окружающей среды, в период 1990-2014 гг. Ведущей современной закономерностью территориального распределения патологии среди населения Донецкой области являются ее достоверно ($p < 0.05$) самые высокие показатели в популяциях городов Донецк, Мариуполь и Константиновка. В структуре заболеваемости населения экокризисного региона наибольший удельный вес принадлежит болезням органов дыхания. Общей закономерностью пространственного распределения злокачественных опухолей, врожденных пороков развития и самопроизвольных абортов в популяции экокризисного региона является возрастающий тренд частоты их возникновения в направлении от экологически более благополучных районов к менее благополучным.

Ключевые слова: закономерности формирования, факторы окружающей среды, патология, взрослое и детское население, заболеваемость.

Здоровье человека является наивысшей общественной и индивидуальной ценностью, которая в значительной мере влияет на процессы и результаты экономического, социального и культурного развития страны, определяет состояние национальной безопасности и служит важнейшим критерием благополучия общества [4,6,8]. Уровни заболеваемости населения – частота возникновения и распространенность заболеваний – относятся к основным показателям популяционного здоровья, наиболее объективно характеризующим как его общее состояние, так и степень воздействия различных факторов окружающей среды [2,6]. Особую тревогу исследователей в последние годы вызывает здоровье жителей экокризисных регионов [1,3,7]. Население этих территорий на протяжении длительного периода времени подвергается мощному негативному воздействию разнообразных антропогенно-экологических факторов, которое зачастую усугубляется сложной социально-экономической ситуацией [5,9]. Донецкая область с полным основанием может быть отнесена к наиболее неблагоприятным в экологическом отношении регионам Украины [1,9]. В связи с этим, актуальной является цель настоящей работы – установление современных закономерностей формирования патологии среди взрослого и детского населения Донецкой области.

Материалы и методы исследования

Изучение заболеваемости населения Донецкой области производилось в период 1990-2014 гг. в пяти городах (Донецк, Мариуполь, Константиновка, Славянск, Бахмут (Артемовск) и пяти сельских районах (Володарский, Первомайский,

Марьинский, Александровский, Краснолиманский), контрастных по уровню антропогенного загрязнения окружающей среды. Были изучены частота возникновения и распространенность следующих классов заболеваний (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра): болезни сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной, пищеварительной, мочеполовой и костно-мышечной систем, органов дыхания, злокачественных новообразований и врожденных пороков развития. При этом были обработаны первичные медицинские документы и сводные формы, а также данные областного управления статистики за период 1990-2014 гг. За этот же период времени проанализированы материалы ежегодных сборников «Показатели здоровья населения и деятельности медицинских учреждения Донецкой области», издаваемых Центром медицинской статистики управления здравоохранения Донецкой областной государственной администрации.

Все полученные данные обрабатывались по общепринятым методам вариационной статистики с определением относительных и средних арифметических величин (M), их ошибок (m), критерия (t) и степени достоверности (p) с помощью лицензионного пакета прикладных программ StatGraph [4].

Результаты и их обсуждение

В результате многолетнего (1990 – 2014 гг.) изучения структуры первичной и общей заболеваемости жителей Донецкой области, а также причин их смертности был установлен дифференцированный вклад основных классов болезней в эти процессы, что отражено в табл. 1.

Таблица 1.

Удельный вес основных классов болезней (по МКБ – X в структуре частоты возникновения и распространенности заболеваний, а также смертности от них населения Донецкой области (%), M±m, n=23)

Показатели популяционного здоровья	Наименования классов болезней										
	Б-ни крови и кроветворных органов	Б-ни эндокринной системы	Б-ни нервной системы	Б-ни органов дыхания	Б-ни органов пищеварения	Б-ни костно-мышечной системы	Б-ни мочеполовой системы	Б-ни системы кровообращения	Новообразования	Врожденные аномалии развития	Удельный вес основных десяти классов б-ней
Частота возникно-вения	0,4+0,02	1,1+0,1	1,9+0,1	43,7+1,2	3,5+0,3	5,1+0,4	5,7+0,8	6,7+0,7	1,2+0,2	0,1+0,04	69,4+2,3
Распростра-ненность	0,5+0,01	3,0+0,2	2,9+0,2	22,7+0,8	9,3+0,7	6,2+0,5	5,2+0,6	25,2+1,3	2,3+0,1	0,3+0,05	77,6+3,6
Смертность	0,1+0,01	0,4+0,01	0,7+0,03	4,1+0,3	3,1+0,2	0,1+0,02	0,7+0,06	60,9+3,8	13,7+0,5	0,3+0,06	84,1+3,1

Таблица 2

Частота возникновения заболеваний среди взрослого и детского населения городов и районов Донецкой области (случаи на 10 000 взрослых, 1990-2014 г.г. (n=23) (M±m))

Наименование городов и районов	Все заболевания	Болезни классов										Средний рейтинг	Рейтин-говый ранг							
		ранг	Болезни крови и кроветворных органов	ранг	Болезни эндо-кринной системы	ранг	Болезни нервной системы	ранг	Болезни органов дыхания	ранг	Болезни крово-обраще-ния			ранг	Болезни органов пище-варения	ранг	Болезни костно-мышеч-ной системы	ранг	Болезни моче-половой системы	
г. Донецк	7171,3±515,2	2	21,3±0,7	1	67,3±3,5	1	572,5±63,4	1	2429,8±305,3	2	609,4±54,5	5	195,6±15,3	2	463,4±7,1	1	524,2±36,5	3	32,0	1
г. Мариуполь	7991,8±432,7	1	18,1±0,9	2	52,5±4,6	2	505,7±48,3	2	2689,5±343,7	1	673,2±60,1	4	189,7±0,3	4	285,7±9,8	5	595,9±34,3	1	12,4	3
г. Константиновка	6574,2±419,5	3	14,3±0,5	3	51,2±2,2	3	399,6±42,5	3	1758,4±255,4	3	701,5±63,2	1	307,8±48,9	1	458,5±21,2	2	562,5±24,8	2	22,3	2
г. Славянск	5381,5±265,1	5	8,7±0,6	4	33,8±5,1	6	247,7±21,5	6	1158,9±203,1	7	511,4±48,3	7	141,1±8,5	8	231,1±19,0	7	215,6±21,0	9	96,6	7
г. Бахмут (Артемовск)	5484,6±321,3	4	3,5±0,4	10	28,1±2,6	9	157,5±9,4	9	1096,7±121,4	8	463,0±39,7	8	145,3±9,5	7	182,6±15,2	8	303,8±19,6	6	67,7	8
Володарский район	4866,6±296,3	6	5,6±0,5	6	35,8±3,1	5	336,8±39,5	4	1491,5±198,3	4	678,9±71,4	3	186,6±11,4	5	288,9±18,7	4	475,8±26,1	5	45,7	5
Первомайский район	3473,8±306,9	8	6,0±0,7	5	30,8±3,4	7	283,3±30,4	5	1439,6±203,5	5	682,1±62,5	2	191,7±18,6	3	369,8±16,5	3	489,1±22,6	4	44,6	4
Марьинский район	4412,9±436,2	7	5,0±0,4	8	44,1±3,8	4	205,4±9,6	7	1233,2±181,7	6	533,1±1,5	6	175,1±0,9	6	243,3±20,2	6	269,3±18,4	7	76,3	6
Александровский район	3074,8±459,6	10	5,3±0,3	7	19,1±0,9	10	190,7±18,3	8	847,1±65,3	9	328,5±31,6	10	110,9±9,3	9	138,3±12,3	9	225,3±20,3	8	88,9	9
Краснолиманский район	3210,2±526,4	9	7,7±0,8	9	30,3±3,2	8	140,1±15,6	10	775,9±70,2	10	429,7±38,7	9	88,5±6,4	10	125,5±10,8	10	206,9±31,7	10	109,4	10
Среднеобластной показатель	53635±318,3		6,9±1,0		46,4±3,6		395,0±45,8		1531,6±281,6		527,1±53,0		172,1±12,7		261,3±20,5		384,5±23,6			

Примечания: P<0,05

Как видно из данной таблицы, основной вклад в формирование патологии населения экокризисного региона вносят десять классов болезней (по МКБ – X) – их удельный вес составляет от 69,4% до 77,6% в структуре первичной общей заболеваемости. Еще большее значение принадлежит этим классам болезней в структуре причин смертности жителей Донецкой области (84,1% всех случаев смерти обусловлены именно этими заболеваниями). В связи с этим, для дальнейшего углубленного изучения частоты возникновения болезней среди взрослого и детского населения экокризисного региона, проживающего на территориях, контрастных по уровню загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами, нами были отобраны следующие десять классов заболеваний: 1) болезни крови и кроветворных органов; 2) болезни эндокринной системы; 3) болезни нервной системы; 4) болезни органов дыхания; 5) болезни системы кровообращения; 6) болезни органов

пищеварения; 7) болезни костно-мышечной системы; 8) болезни мочеполовой системы; 9) новообразования; 10) врожденные аномалии развития.

Среднемноголетние (1990 – 2014гг.) уровни частоты возникновения болезней вышеперечисленных классов, зафиксированные среди взрослого населения 5 городов и 5 сельских районов Донецкой области, различающихся по степени загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами, представлены в табл. 2.

Анализируя данные табл. 2, необходимо отметить четко выраженную закономерность: достоверно самые высокие (p<0,05) показатели заболеваемости, как взрослого, так и детского населения на протяжении всего 23-летнего периода наблюдения регистрировались среди жителей трех крупнейших промышленных городов области – центров черной и цветной металлургии, химической и коксохимической промышленности (города Донецк, Константиновка и Мариу-

поль), а достоверно наиболее низкие ($p < 0.05$) – в популяциях двух периферийных, чисто сельскохозяйственных районов – Краснолиманского и Александровского. Различия в частоте возникновения всех заболеваний среди взрослого населения вышеуказанных групп территорий достигают 2,5-кратной величины, в то время как расхождения этих же показателей со среднеобластным уровнем составляет лишь 1,5 – 1,7 раза. Очень высокие показатели первичной заболеваемости, близкие соответствующим значениям для крупных городов области, характерны также для двух сельских районов – Первомайского и Володарского, расположенных в зоне негативного воздействия мощных атмосферных выбросов металлургических заводов г. Мариуполя. При этом по некоторым классам болезней (заболевания системы кровообращения, болезни органов пищеварения и мочеполовой системы) в детских популяциях этих районов отмечаются более высокие уровни первичной заболеваемости, чем в некоторых крупных промышленных центрах. В целом же, по частоте возникновения большинства заболеваний среди взрослого и детского населения изучаемые территории Донецкой области можно условно разделить на три довольно четко различающиеся группы. В первую группу (с максимальными уровнями заболеваемости) входят города Донецк, Мариуполь и Константиновка, Первомайский и Володарский сельские районы; вторую группу (со средними уровнями заболеваемости населения, достоверно не отличающимися ($p < 0.05$) от среднеобластных показателей) образуют города Бахмут (Артемовск) и Славянск, а также Марьинский сельский район; в третью группу (с минимальными уровнями заболеваемости по всем классам болезней) входят Краснолиманский и Александровский сельские районы.

Анализируя и сопоставляя между собой данные таблиц 1 и 2, можно сделать вывод о том, что отобранные для углубленного анализа десять популяций имеют в целом сходную с областной структуру первичной заболеваемости взрослого населения. Так, закономерностью, общей для них и всего экокризисного региона в целом, является резкое преобладание среди прочих нозологических форм болезней органов дыхания (1-е место: 43,7%). Сравнительно высокий удельный вес в структуре первичной заболеваемости взрослых жителей Донецкой области имеют болезни системы кровообращения (2-е место: 6,7%), мочеполовой (3-е место: 5,7%) и костно-мышечной (4-е место: 5,1%) системы, а также патология органов пищеварения (5-е место: 3,5%). Остальные пять из десяти рассматриваемых классов болезней занимают в общей структуре менее 2,0% каждый, а в совокупности их доля составляет лишь 4,7%. Впрочем, медицинское и социально-экономическое значение этих нозологических форм от этого не

уменьшается, так как они, как правило, характеризуются гораздо большей, чем часто возникающие заболевания, распространенностью и летальностью. Подтверждением этому служат данные табл. 1. Из нее видно, что сравнительно редко возникающим новообразованиям (7-е место: 1,2% в структуре первичной заболеваемости) принадлежит гораздо более важное место в структуре причин смертности населения (2-место: 13,7%). Значительно выше, чем в структуре частоты заболеваний, удельный вес в структуре распространенности патологии таких классов болезней, как заболевания эндокринной (1,1% и 3,0% соответственно) и нервной (1,9% и 2,9 %) систем, болезни органов пищеварения (3,5% и 2,9% соответственно), новообразования (1,2% и 2,3%). Напротив, болезни органов дыхания перемещаются с 1-го места в структуре частоты заболеваемости (43,7%) на 2-е место в структуре распространенности патологии (22,7%) и на 3-е место в структуре причин смертности (4,1%). На фоне этого особенно существенной в формировании патологии населения экокризисного региона представляется роль болезней системы кровообращения. Являясь часто возникающими заболеваниями (2-е место в структуре), они в то же время принадлежат к самым распространенным среди взрослых жителей Донецкой области (1-е место: 25,2%) и занимают ведущее положение как основная причина их смертности (1-е место: 60,9%).

Установленные общие закономерности структуры заболеваемости населения экокризисного региона имеют значительные особенности, обусловленные, по нашему мнению, различиями в уровнях контаминации тяжелыми металлами окружающей среды городов и районов Донецкой области и, следовательно, контрастными величинами их суммарной среднесуточной физиологической нагрузки на организм жителей. Так, данные табл. 2 свидетельствуют о том, что достоверно ($p < 0.05$) более высокий, чем в среднем по области, удельный вес в структуре первичной заболеваемости взрослого и детского населения городов Донецк, Мариуполь, Константиновка; Володарского и Первомайского сельских районов (максимальный уровень физиологической нагрузки тяжелых металлов) занимают болезни нервной и костно-мышечной систем, органов пищеварения и дыхания, системы кровообращения, а также новообразования. В то же время, в экологически наиболее благополучных Александровском и Краснолиманском сельских районах таких отклонений от среднеобластных показателей не наблюдается ($p < 0.05$).

Многочисленные литературные источники [2,5,6,8] упоминают о мутагенном и тератогенном действии тяжелых металлов, в том числе в концентрациях, реально присутствующих в объектах окружающей среды и продуктах питания. В связи с этим была изучена частота возникно-

вения злокачественных новообразований всех основных 20-ти локализаций, а также врожденных пороков развития и самопроизвольных абортс среди населения Донецкой области за период с 1990 по 2014 г. Итоги этого исследования представлены в табл. 3. Как видно из табл. 3, наиболее часто ($p < 0.05$) среди жителей экокризисного региона возникают злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легких (1-е место: 19,4% в структуре онкозаболеваемости), желудка (2-е место: 14,0%), кожи (3-е место: 10,9%), молочной железы (4-е место: 10,3%), прямой (5-е место: 6,2%) и ободочной (6-е место: 6,0%) кишки, наиболее редко ($p < 0.05$) – онкологические заболевания щитовидной железы (последнее 20-е место в структуре – 1,3%), злокачественная меланома кожи (19-е место: 1,34%), новообразования пищевода (18-е место: 1,8%), губы и предстательной железы (16-е место: по 2,1%).

Общей закономерностью пространственного распределения большинства злокачественных опухолей в популяции экокризисного региона является возрастающий тренд частоты их возникновения в направлении от экологически более благополучных районов к менее благополучным.

Выводы

1. Ведущей современной закономерностью территориального распределения патологии среди населения Донецкой области, являются ее достоверно ($p < 0.05$) самые высокие показате-

тели в популяциях городов Донецк, Мариуполь и Константиновка, в структуре промышленности которых преобладают металлургия, химия и коксохимия, относящиеся к основным источникам поступления тяжелых металлов в окружающую среду; а также среди жителей сельских районов, испытывающих мощное влияние их атмосферных выбросов – Володарского и Первомайского.

2. В структуре заболеваемости населения экокризисного региона наибольший удельный вес принадлежит болезням органов дыхания (1-е место: 43,7%), системы кровообращения (2-е место: 6,7%), мочеполовой (3-место: 5,7%) и костно-мышечной (4-е место: 5,1%) систем, а также заболеваниям органов пищеварения (5-е место: 3,5%).

3. Общей закономерностью пространственного распределения злокачественных опухолей, врожденных пороков развития и самопроизвольных абортс в популяции экокризисного региона является возрастающий тренд частоты их возникновения в направлении от экологически более благополучных районов к менее благополучным. Самые высокие ($p < 0.05$) уровни заболеваемости данной патологией зафиксированы среди жителей городов Мариуполь, Константиновка и Донецк, а также Первомайского и Володарского сельских районов, а наиболее низкие ($p < 0.05$) – среди сельского населения Александровского и Краснолиманского районов.

Таблица 3
Частота возникновения злокачественных новообразований среди населения городов и районов Донецкой области (стандартизованные показатели, случаи на 100 000 жителей, 1990-2014 г.г.) ($M \pm m$, $n=23$)

Наименование городов и районов	Локализации злокачественных новообразований																			
	Все локализации	ранг	Трахея, бронхи и легкие	ранг	Гортань	ранг	Полость рта и глотки	ранг	Пищевод	ранг	Желудок	ранг	Ободочная кишка	ранг	Прямая кишка	ранг	Предстательная железа	ранг	Мочевой пузырь	ранг
г. Донецк	307,9±21,4	3	59,7±4,4	3	5,8±0,4	4	6,7±0,3	5	4,1±0,3	5	34,1±2,7	5	22,1±2,0	1	18,2±1,6	1	6,5±0,6	5	10,9±0,9	3
г. Мариуполь	336,2±28,3	1	68,9±5,3	2	8,9±0,7	1	6,9±0,4	4	4,9±0,5	2	50,2±5,3	1	19,5±1,8	2	16,5±1,5	3	7,7±0,8	2	11,2±1,0	2
г. Константиновка	319,7±25,8	2	73,8±6,4	1	7,6±0,6	2	7,9±0,6	1	5,2±0,6	1	42,1±4,3	2	18,8±1,5	3	17,4±1,3	2	8,1±0,9	1	12,1±1,2	1
г. Славянск	201,3±20,5	8	42,4±2,3	7	4,0±0,3	7	5,8±0,4	6	3,0±0,3	7	28,1±2,0	7	14,5±1,0	7	14,3±1,0	7	4,0±0,3	9	7,6±0,6	7
г. Бахмут (Артемовск)	254,6±19,7	6	38,2±2,1	8	3,5±0,2	8	3,9±0,3	8	3,5±0,3	6	23,3±1,9	9	13,9±0,9	8	12,8±0,9	8	3,3±0,2	10	7,1±0,7	9
Володарский район	276,5±23,0	5	49,5±2,8	5	5,7±0,6	5	7,0±0,5	3	4,4±0,4	4	36,4±3,1	4	16,7±1,1	6	15,2±1,2	5	6,6±0,5	4	9,3±0,9	5
Первомайский район	289,8±30,5	4	53,2±3,5	4	6,3±0,5	3	7,3±0,5	2	4,7±0,5	3	38,5±3,6	3	17,9±1,5	4	15,9±1,3	4	6,8±0,7	3	9,5±0,8	4
Марьинский район	239,7±21,2	7	45,8±2,3	6	5,5±0,4	6	4,1±0,3	7	2,4±0,2	8	30,3±2,0	6	17,0±1,3	5	14,6±1,2	6	5,6±0,5	6	8,9±0,7	6
Александровский район	170,9±16,2	9	30,1±1,8	9	3,0±0,2	10	3,2±0,2	9	2,0±0,2	9	27,9±2,1	8	6,5±0,6	10	8,7±0,8	9	5,4±0,5	7	7,4±0,6	8
Краснолиманский район	158,6±14,0	10	25,2±1,5	10	3,2±0,3	9	2,5±0,2	10	1,5±0,1	10	19,7±1,2	10	7,9±0,7	9	6,8±0,7	10	4,5±0,4	8	6,0±0,5	1
Среднеобластной показатель	231,2±25,3		44,8±3,6		5,2±0,5		5,3±0,4		3,2±0,2		32,1±2,4		13,8±1,0		14,3±1,2		4,9±0,5		7,8±0,8	

Наименование городов и районов	Локализации злокачественных новообразований																			
	Щитовидная железа	ранг	Губа	ранг	Кожа	ранг	Злокачественная меланома кожи	ранг	Шейка матки	ранг	Тело матки	ранг	Яичники	ранг	Молочная железа	ранг	Кости и соединительная ткань	ранг	Лимфоиды	ранг
г. Донецк	4,6±0,5	1	2,6±0,2	9	15,1±0,9	10	2,9±0,3	7	7,9±0,6	1	16,3±1,4	2	14,0±1,2	3	40,4±3,9	1	5,3±0,6	5	10,8±1,0	5
г. Мариуполь	4,4±0,4	2	8,1±8,9	1	48,6±4,2	1	6,3±0,7	1	15,0±1,3	1	13,3±1,0	6	14,7±1,4	2	35,7±3,6	3	6,7±0,7	2	13,9±1,2	2
г. Константиновка	4,1±0,3	4	2,4±0,2	0	16,1±0,8	9	2,4±0,2	8	8,9±0,7	9	17,8±1,5	1	15,3±1,6	1	38,7±3,5	2	6,8±0,7	1	14,8±1,3	1
г. Славянск	2,9±0,3	6	4,5±0,5	7	35,1±2,8	3	5,2±0,5	4	10,2±0,9	7	12,4±1,0	8	11,7±0,9	7	20,4±1,7	8	4,7±0,4	7	7,1±0,6	8
г. Бахмут (Артёмовск)	2,3±0,2	8	5,7±0,5	6	41,8±3,9	2	3,3±0,2	6	10,0±0,8	8	12,9±0,9	7	10,5±0,8	8	21,5±1,9	7	3,5±0,3	8	8,2±0,7	7
Володарский район	3,8±0,4	5	7,6±0,7	3	28,6±2,0	5	5,9±0,6	2	14,0±1,3	3	15,1±1,2	4	12,9±1,3	5	29,2±2,2	5	6,1±0,6	3	11,6±1,2	4
Первомайский район	4,2±0,4	3	8,0±0,8	2	31,9±3,5	4	5,8±0,5	3	12,8±1,1	4	15,8±1,3	3	13,2±1,2	4	29,8±2,3	4	5,9±0,5	4	12,0±1,1	3
Марьинский район	2,5±0,2	7	7,1±0,6	4	24,8±1,9	6	3,6±0,3	5	14,8±1,2	2	14,8±1,1	5	12,3±1,1	6	24,4±2,0	6	4,9±0,4	6	8,9±0,9	6
Александровский район	1,1±0,1	10	5,8±0,6	5	22,1±1,7	7	1,4±0,1	9	11,6±1,0	5	10,6±0,9	9	6,5±0,8	9	15,1±0,9	9	3,0±0,3	9	5,8±0,6	9
Краснолиманский район	1,9±0,1	9	2,8±0,2	8	16,4±1,2	8	0,7±0,1	10	10,9±1,0	6	8,5±0,8	10	6,3±0,7	10	15,0±1,0	10	2,6±0,2	10	4,8±0,4	10
Среднеобластной показатель	3,0±0,4		4,9±0,4		25,1±2,0		3,1±0,2		12,6±1,2		12,0±1,3		11,8±1,4		23,8±2,5		4,2±0,4		7,7±0,7	

Литература

1. Агарков В.И. Атлас гигиенических характеристик экологической среды Донецкой области. / В.И. Агарков, С.В. Грищенко, В.П. Грищенко – Донецк, Донеччина, 2001. – 140 с.
2. Боев В.М. Гигиеническая оценка содержания микроэлементов в питьевой воде и продуктах питания в системе социально-гигиенического мониторинга / И.М. Боев, Н.М. Лесцова, Н.М. Американова [и др.] // Гиг. и сан. - 2002. - № 2. - С. 71–73.
3. Курляндский, Б.А. Общая токсикология / Б.А. Курляндский, В.А. Филлов; Под.ред. Филова В.А. – М.: «Медицина», 2002. – 608 с.
4. Мудрый, И.В. Влияние химического загрязнения почвы на здоровье населения / И.В. Мудрый // Гигиена и санитария, 2008. - №4. – С. 32 – 37.
5. Новиков, В.А. Техногенное воздействие тяжелых металлов на окружающую среду и животных / В.А. Новиков, М.Я. Трёмасов // Ветеринария. – 2004. - №11. – С. 51 – 55.

6. Новоселова Е.И. Активность окислительно-восстановительных ферментов в почвах, загрязненных кадмием и свинцом / Е.И. Новоселова, В.В. Федяев, Р.Р. Турянова, М.И. Гарипова // Материалы Второй Всероссийской научной конференции "Окружающая среда и устойчивое развитие регионов". – Казань, 2013 – С. 183 – 185.
7. Фесенко, Е.А. Кумуляция тяжелых металлов в живом организме и ее последствия / Е.А. Фесенко // БИО. – 2007. - №2. – С.13-14.
8. Стратегия оценки безопасности пищевых продуктов, полученных с помощью биотехнологии: Доклад объединенного совещания ФАО/ВОЗ. - Женева, ВОЗ, 1994. – 96 с.
9. Шафран, Л.М. Токсикология металлов в решении задач охраны здоровья населения и окружающей среды / Л.М. Шафран, Е.Г. Пыхтеева, Д.В. Большой // Причерноморский экологический бюллетень. – 2003. - №17. – С. 93-100.

Реферат

СУЧАСНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ І ТЕРИТОРІАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ СЕРЕД ДОРΟΣЛОГО ТА ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ДОНЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Глухова О.І.

Ключові слова: закономірності формування, фактори навколишнього середовища, патологія, доросле та дитяче населення, захворюваність.

Населення екокризових регіонів протягом тривалого періоду часу піддається потужному негативному впливу різноманітних антропогенно-екологічних факторів, яке часто ускладнюється складною соціально-економічною ситуацією. Метою роботи було встановлення сучасних закономірностей формування патології серед дорослого та дитячого населення Донецької області. Були вивчені частота виникнення захворювань серцево-судинної, ендокринної, нервової, травної, сечостатевої та кістково-м'язової систем, органів дихання, злоякісних новоутворень та вроджених вад розвитку в п'яти містах та п'яти сільських районах, контрастних за рівнем антропогенного забруднення навколишнього середовища, в період 1990-2014 рр. Провідною сучасною закономірністю територіального розподілу патології серед населення Донецької області є її достовірно ($p < 0.05$) найвищі показники в популяціях міст Донецьк, Маріуполь та Костянтинівка. У структурі захворюваності населення екокризового регіону найбільша питома вага належить хворобам органів дихання. Загальною закономірністю просторового розподілу злоякісних пухлин, вроджених вад розвитку і самовільних абортів в популяції екокризового регіону є зростаючий тренд частоти їх виникнення в напрямку від екологічно більш благополучних районів до менш благополучним.

Summary

CURRENT PATTERNS AND TERRITORIAL PECULIARITIES OF PATHOLOGY DEVELOPMENT IN ADULT AND CHILDREN POPULATION OF DONETSK REGION

Glukhova A.I.

Key words: development patterns, environmental factors, pathology, adult and children population, morbidity.

Population of environmentally depressed regions can experience long-lasting strong negative impact of various anthropogenic and environmental factors that is often aggravated with a complicated socio-economic situation. The aim of this study was to find out current patterns of pathology development in the adult and children population of Donetsk region. The research was based on the analysis of the incidence of diseases of cardiovascular, endocrine, nervous, digestive, genitourinary, musculoskeletal and respiratory systems, the incidence rate of malignant neoplasms and congenital malformations in five cities and five rural areas contrast by the level of anthropogenic pollution of environment for the period from 1990 to 2014. The results obtained demonstrated the tendency towards the contemporary significant territorial distribution of pathology patterns throughout the Donetsk region ($p < 0.05$) in the cities with the highest populations as Donetsk, Mariupol and Kostiantynivka. In the structure of morbidity within this environmentally depressed region the largest share belongs to respiratory diseases. The overall pattern of spatial distribution of cancers, birth defects and spontaneous abortions in this population environmentally depressed region shows the growing trend in the frequency of their incidence in the direction from more environmentally safe areas to the less environmentally favourable areas.

УДК 616.12-008.331.1-055.1-053

Гречаник м.м.

КАРДИОГЕМОДИНАМІКА ТА ПОКАЗНИКИ ПРУЖНО-ЕЛАСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КАРОТИДНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОЗОМ ПЕЧІНКИ

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Метою дослідження було оцінити кардіогемодинаміку та показники пружно-еластичних властивостей каротидних артерій у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) в поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки. Матеріали і методи: В обстеженні приймали участь 24 чоловіки з ІХС в поєднанні з стеатозом печінки, які склали основну групу. Групу порівняння склали 14 пацієнтів без стеатозу. Основна група була розподілена на 3 підгрупи в залежності від маси тіла (підгрупа 1 – з надлишковою масою тіла, підгрупа 2 – з ожирінням 1 ступеню, підгрупа 3 – з ожирінням 2 ступеню). Проводили оцінку показників ліпідного спектру, кардіогемодинаміки та показників пружно-еластичних властивостей каротидних артерій. Результати обстеження: У хворих на ІХС і стеатоз печінки виявлено достовірно вищий рівень тригліцеридів, більш виражені зміни магістральних судин голови за частотою точкових бляшок, при більшому порушенні пружно-еластичних властивостей каротидних артерій. При аналізі показників кардіогемодинаміки в основній групі виявлено зв'язок індексу маси міокарди з показниками ліпідного спектру, рівнем С-реактивного протеїну ($r=0,57$), сечової кислоти ($r=0,55$), що вимагає подальшого вивчення додаткових факторів кардіоваскулярного ризику в групі пацієнтів з ІХС в поєднанні з стеатозом печінки. Висновки: У пацієнтів з ІХС та стеатозом печінки виявлені достовірні відмінності структурно-функціональних властивостей міокарда при більш виражених порушеннях пружно-еластичних властивостей судинної стінки та відсутності зв'язку з ожирінням.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, стеатоз печінки, кардіогемодинаміка, пружно-еластичні властивості.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) в останні десятиліття займає одне з лідируючих місць в структурі звернень, інвалідизації та смертності при серцево-судинних захворюваннях. Слід зазначити зростання в світі пацієнтів з коморбидною патологією, зокрема ІХС в поєднанні з стеатозом печінки.

В останні роки доведено, що показники пружно-еластичесіх властивостей судин можуть бути незалежними критеріями прогнозу серцево-судинних захворювань [2]. Крім того, різні фактори, що визначають еластичність, можуть бути пов'язані з метаболізмом ліпідів і їх порушенням обміном. За результатами досліджень збільшення жорсткості артерій корелює з віком, підвищенням рівня холестерину ліпопротеїдів

низької щільності (ХС ЛПНЩ), зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), підвищенням рівня інсуліну і глюкози в плазмі крові, виразністю абдомінального ожиріння та ендотеліальної дисфункції [1]. У ряді робіт показано взаємозв'язок показників комплексу інтими-медіа (КІМ) зі збільшенням маси міокарда лівого шлуночка [3] та рівнем ЛПВЩ, однак особливості стану магістральних, периферичних артерій, показники пружно-еластичних властивостей сонних артерій та кардіогемодинаміка у пацієнтів з ІХС в поєднанні з стеатозом печінки і їх зв'язок з факторами кардіоваскулярного ризику в літературних джерелах не знайшли повного відображення.

Важливе значення в даний час приділяють факторам ризику, особливо дисліпідемії. Однією з особливостей ліпідного спектра при стеатозі є підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові, проте позицію щодо ТГ не можна вважати повністю визначеною. На думку авторів рівень ТГ визначений як додатковий фактор для діагностики і не є мішенню в лікуванні дисліпідемії [6] і при його збільшенні більше 1,7 ммоль/л передбачає проведення додаткових діагностичних процедур пацієнта [9].

Метою дослідження було оцінити кардіогемодинаміку та показники пружно-еластичних властивостей каротидних артерій у хворих з ішемічною хворобою серця в поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 24 чоловіки з ІХС: стабільною стенокардією напруги II-III функціональний клас (ФК) в поєднанні з стеатозом печінки (середній вік - 56,4 ± 6,04 років), які склали основну групу.

Діагноз стабільна стенокардія напруги II і III ФК був виставлений згідно з класифікацією Канадської асоціації кардіологів. Клініко-діагностичні заходи були проведені у відповідність до Наказу МОЗ України № 152 від 02.03.2016г. Критеріями діагностики стеатозу печінки служили ультразвукове дослідження (УЗД) печінки, ожиріння, визначення кола талії, рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), гаммаглутамінтрансферази (ГГТ), білірубину в сироватці крові [7]. Контрольну групу склали 14 чоловіків з ІХС без стеатозу печінки (середній вік - 58,2 ± 4,9 років).

Критерії включення: наявність ІХС: стабільної стенокардії напруги 2-3 ФК, наявність стеатозу печінки, вік пацієнта від 45 до 70 років, інформована згода пацієнта. Критерії виключення: гостре порушення мозкового кровообігу та інфаркт міокарда в анамнезі терміном до 6 місяців, гостра серцева недостатність, цукровий діабет, ожиріння 4 ступеня, наявність вірусного гепатиту, наявність портальної гіпертензії.

Всім пацієнтам проводили УЗД екстракраніального відділу сонних артерій згідно рекомендацій Американського товариства ехокардіографії (2005). Наявність атеросклеротичного ураження встановлювали при потовщенні КІМ більше 0,9 мм, наявності атеросклеротичних бляшок - потовщення стінки артерії з внутрішньої сторони більше 1,3 мм або стенозу більше 20% від діаметра артерії [4]. Всім пацієнтам визначали пружно-еластичні властивості каротидних артерій відповідно до рекомендацій ESC (2006). Використовували мультичастотний датчик в діапазоні 3-12 МГц, досліджували діаметр ЗСА в систолу та діастолу, максимальну швидкість кровотоку по ЗСА з подальшим розрахунком модуля Юнга

(Es) і Петерсона (Ep) [8].

Стабільна стенокардія напруги II ФК встановлена у 12 (50%) пацієнтів в групі 1 і у 6 (42%) в групі 2, III ФК - у 12 (50%) в групі 1 і у 8 (58%) в групі 2; II стадія гіпертонічної хвороби - у 13 (54%) в групі 1 і у 9 (64%) в групі 2, III стадія - у 11 (46%) в групі 1 і у 5 (36%) в групі 2.

Для додаткового аналізу пацієнтів основної групи розділили на 3 підгрупи в залежності від індексу маси тіла (ІМТ): підгрупа 1 - хворі з надмірною масою тіла (ІМТ від 25 до 29,9 кг/м²) (n = 8), підгрупа 2 - ожирінням 1 ступеня (ІМТ від 30 до 34,9 кг/м²) (n = 10), підгрупа 3 - ожирінням 2 ступеня (ІМТ від 35 до 39,9 кг/м²) (n = 6).

Визначали змісту в сироватці крові ТГ, загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням реагентів фірми «Human» (Німеччина) на біохімічному аналізаторі «Chemistry Analyzer RT-1904С».

Отримані результати оброблялися за допомогою пакета прикладних статистичних програм «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft Inc.), «Microsoft Excel 2010» (Microsoft). Достовірність відмінностей в двох незалежних групах визначали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Кореляційний зв'язок між ознаками визначали з використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r). Статистично значущими відмінностями вважали при p < 0,05 [5].

Результати та їх обговорення

При аналізі антропометричних даних виявлені достовірно вищі показники ІМТ 32,4±4,2 кг/м² (на 17%), ваги 90,2±10,1 кг (на 11%), кола талії 107±8,2 см (на 9%) в основній групі в порівнянні з контрольною групою (27,6±2,2 кг/м²; 80,2±4,6 кг; 98,3±3,5 см відповідно (p < 0,05)), що свідчить про наявність як загального, так і абдомінального ожиріння. В основній групі зареєстрований достовірно вищий рівень АЛТ (на 28%), ГГТ (на 41%), ТГ (на 28%) в порівнянні з групою контролю (p < 0,05). За рівнями АСТ, глюкози, білірубину, С-реактивного протеїну (СРП), креатинину, сечової кислоти основна група і група порівнянні достовірно не відрізнялись.

При аналізі ліпідного спектра в групі пацієнтів з ІХС в поєднанні з стеатозом печінки зареєстрований достовірно вищий рівень ТГ - 2,2±0,64 ммоль/л (на 28%) в порівнянні з групою пацієнтів без стеатозу 1,8±0,16 ммоль/л (p < 0,05). При ожирінні 2 ступеня виявлено достовірно нижчий рівень ЛПВЩ 0,96±0,23 ммоль/л (на 12,5%, p < 0,05) в порівнянні з групою хворих на ішемічну хворобу серця без статозу - 1,08±0,14 ммоль/л. Достовірних відмінностей показників ЗХС, ХС ЛПНЩ, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) в основній групі з групою

порвняння і в підгрупах залежно від ІМТ не зафіксовано.

Результати аналізу показали, що у пацієнтів з ІХС в поєднанні з стеатозом виявлені значущі порушення ліпідного спектру. Нами запропоновано додатково досліджувати кардіогемодинамі-

ку і стан магістральних артерій голови з розрахунком модуля Петерсона і Юнга у даної групи пацієнтів. Показники кардіогемодинаміки у пацієнтів з ІХС в поєднанні з стеатозом печінки наведені в таблиці 1.

Таблиця 1
Показники кардіогемодинаміки у пацієнтів з ІХС в поєднанні з стеатозом печінки.

Показник	ІХС + стеатоз (n=24)	Група порівняння (ІХС без стеатозу) (n=14)	p
КСР, см	3,4562±0,3	3,1060±0,2	p=0,01*
КДР, см	3,8423±0,3	3,5080±0,2	p<0,05*
КДО, мл	132,6154±21	114,6000±8	p=0,02*
КСО, мл	49,9577±10	38,4000±6	p=0,01*
ММ, г	281,5000±68	210,0000±41	p=0,04*
ІММ, г/м ²	127,5238±28	121,5000±25	p=0,85
ФВ, %	62,6667±3	63,8571±7	p=0,25
ЗСЛШ, см	1,2100±0,1	1,2260±0,4	p=0,88
ЕЗСЛШ, см	0,9240±0,1	0,9600±0,08	p=0,52
Діастолічна товщина міжшлуночкової перетинки, мм	1,3469±0,2	1,2920±0,1	p=0,60
ЕМШП, см	0,9400±0,09	0,9440±0,09	p=0,73
ПШ КДР, см	2,8700±0,4	2,6140±0,3	p=0,18
САТ, мм.рт.ст	142,3±3,5	137,4±4,2	p=0,78
ДАТ, мм.рт.ст	89,2±2,4	86,5±4,3	p=0,82

Примітки: p - достовірність між показниками 1 та 2 групи за U-критерієм Манна - Уїтні (p<0,05), * - достовірність між показниками двох груп (p <0,05), КСР - кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка, КДР - кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка, КДО - кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка, КСО - кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка, ММ - маса міокарда лівого шлуночка, ІММ - індекс маси міокарда лівого шлуночка, ФВ - фракція викиду, ЗСЛШ - товщина задньої стінки лівого шлуночка, ЕЗСЛШ - екскурсія задньої стінки лівого шлуночка, ПШ КДР - правий шлуночок кінцевий діастолічний розмір, ЕМШП - екскурсія міжшлуночкової перетинки, САТ - систолічний артеріальний тиск, ДАТ - діастолічний артеріальний тиск.

При аналізі показників кардіогемодинаміки по підгрупах в залежності від індексу маси тіла достовірних відмінностей виявлено не було, що послужило приводом для проведення кореляційного аналізу з метою виявлення додаткових факторів впливу на структурний і функціональний стан міокарда у пацієнтів з ІХС в поєднанні з стеатозом печінки.

У пацієнтів основної групи виявлений прямий кореляційний зв'язок розміру ЛШ з показниками КДР (r=0,56), КСР (r=0,56), КДО (r=0,48), КСО (r=0,56) та зворотній з рівнем ХС (r=-0,45), ХС ЛПВШ (r=-0,46). У хворих з надмірною масою тіла - з колом плеча (r=0,9), КДР (r=0,93), КСР (r=0,79), КДО (r=0,93), КСО (r=0,79) та рівнем ДАТ (r=0,76). У пацієнтів з ожирінням 1 ступеня розміру ЛШ корелював з рівнем креатиніну (r = -0,73), функцією ендотелію (r=-0,72). При ожирінні 2 ступеня виявлений прямий кореляційний зв'язок з КДО (r=0,84), КСО (r=0,84) і зворотній з ризиком розвитку фатальних серцево-судинних подій (r=-0,89)

В основній групі ІММ корелював з ХС ЛПНШ (r=-0,51), СРП (r=0,57), сечовою кислотою (r=0,55), КДР (r=0,68), КДО (r=0,67), ММ (r=0,97), діастолічною товщиною міжшлуночкової пере-

родки (r=0,74), ЕМЖП (r=0,55). При надлишкової масі тіла виявлено кореляційний зв'язок з рівнем сечової кислоти (r=0,9), інфарктом (r=-0,82), ММ (r=0,84), ФВ (r=0,91), діастолічною товщиною міжшлуночкової перегородки (r=0,88), ЕМШП (r=0,92), ЕЗСЛШ (r=0,87). При ожирінні 1 ступеня з глюкозою (r=0,69), КДР (r=0,88).

За результатами УЗД сонних артерій у всіх пацієнтів з ІХС в поєднанні з стеатозом печінки виявлено атеросклеротичне ураження магістральних артерій голови, в групі порівняння - у 82%. Точкові бляшки в основній групі виявлені достовірно частіше - у 7 (29%) пацієнтів, ніж в групі порівняння - у 1 (6%) пацієнтів (p <0,05).

При аналізі результатів показників пружно-еластичних властивостей каротидних артерій група пацієнтів з ІХС в поєднанні з стеатозом печінки (таблиця 2) достовірно відрізнялась за показниками модуля Петерсона та модуля Юнга від групи порівняння.

В основній групі виявлено прямий кореляційний зв'язок модуля Петерсона з ризиком розвитку фатальних серцево-судинних подій (r = 0,54), модулем Юнга (r=0,54), ПШ КДР (r=0,70), та зворотній з ЕЗСЛШ (r=-0,61),

Таблиця 2

Пружно-еластичні властивості каротидних артерій у пацієнтів з ІХС в поєднанні з стеатозом печінки і в групі порівняння.

Показник	Група 1 (ІХС+стеатоз) (n=24)	Група 2 ІХС (n=14)	p
Модуль Петерсона (Ер), кПа	412,3±142	574,5±158	p<0,001*
Модуль Юнга (Es), кПа	990,6±227	1358±243	p<0,004*
Товщина стінки, см	0,14±0,02	0,16±0,01	p=0,01*
КІМ, мм	0,103±0,01	0,109±0,01	p=0,35

Примітки: p - достовірність між показниками 1 та 2 групи по U-критерієм Манна - Уїтні (p<0,05), * - достовірність між показниками двох груп (p <0,05).

Показник товщини стінки сонних артерій в підгрупі 2 і 3 був достовірно нижче (0,13 ± 0,02 мм, p<0,05; 0,13 ± 0,02 мм, p<0,05), ніж в групі порівняння (0,16 ± 0,01 мм). Точкові бляшки в підгрупі 1 і підгрупі 3 виявлені достовірно частіше (у 3

(37%), p<0,05 і 2 (33%), p<0,05 пацієнтів), ніж в групі порівняння - 1 (6%) пацієнта. Показники пружно-еластичних властивостей залежно від ІМТ наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Показники пружно-еластичних властивостей у пацієнтів з ІХС в поєднанні з стеатозом печінки в залежності від маси тіла

Показник	Основна група ІХС + стеатоз				Група порівняння (ІХС без стеатозу) (n=14)
	ІХС + стеатоз (n=24)	Підгрупа 1 Надмірна маса тіла (n=8)	Підгрупа 2 Ожиріння 1 ступеню (n=10)	Підгрупа 3 Ожиріння 2 ступеню (n=6)	
Модуль Петерсона (Ер), кПа	412,3±142*	370±158*	374±175*	522±125	574,5±68
Модуль Юнга (Es), кПа	990,6±227*	846±160*	1041±301*	1106±281	1358±343

Примітки: Відмінності показників достовірна порівняно з такими: * - в групі порівняння (p <0,05) за критерієм Манна-Уїтні.

В підгрупі 1 і підгрупі 2 виявлені достовірно більш низькі показники Модуля Петерсона (на 25% і на 26% відповідно, p<0,05), і модуля Юнга (на 40% і 26%, відповідно, p<0,05) ніж в групі порівняння, що може свідчити про різні механізми прогресування атеросклерозу у пацієнтів в залежності від індексу маси тіла. В підгрупі з надлишковою масою тіла показник модуля Петерсона прямо корелював з рівнем загального білірубину (r=0,9), та зворотньо з рівнем ДАТ (r=-0,9). При ожирінні 1 ступеню виявлена кореляція модуля Петерсона з показниками КСР (r=0,94), КСО (r=0,93), ФВ (r=-0,89), ЕЗСПШ (r=-0,94).

Таким чином, за нашими результатами, у хворих на ІХС і стеатозом печінки виявлено достовірно вищий рівень ТГ, більш виражені зміни магістральних судин голови за частотою точкових бляшок, при більшому порушенні пружно-еластичних властивостей сонних артерій, при цьому зв'язку даних показників з ожирінням не виявлено. Виявлено зв'язок структурно-функціональних особливостей міокарда з показниками ліпідного спектру, рівнем запалення і сечової кислоти, що вимагає подальшого вивчення додаткових факторів кардіоваскулярного ризику в групі пацієнтів з ІХС в поєднанні з стеатозом печінки.

Висновки

1. В умовах коморбідності: ІХС в поєднанні з стеатозом печінки, в порівнянні з пацієнтами з ІХС, не виявлено достовірних відмінностей в частоті гемодинамічних значущих атеросклеротичних стенозів магістральних артерій голови на тлі більшої поширеності точкових атеросклеротичних бляшок (на 31% частіше, p=0,01) і більш виражених порушеннях пружно-еластичних влас-

твостей судинної стінки.

2. У пацієнтів з ІХС в поєднанні з стеатозом печінки зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка виявлені достовірно відмінності структурно-функціональних властивостей міокарда, при цьому індекс маси міокарда корелював з рівнем ЛПНЩ, СРБ, сечової кислоти, а при ожирінні 1 ступеня з рівнем глюкози крові, при відсутності зв'язку з індексом маси тіла.

Література

1. Бандурко Е. В. Сравнительная оценка жесткости сосудов у больных с сахарным диабетом 2-го типа и ранними нарушениями углеводного обмена по данным неинвазивной ангиографии / Е.В. Бандурко, Р.В. Захаренко, В.Н. Исакова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – №2. – С. 16-19.
2. Дзяк Г.В. Упруго-эластические свойства артериальной стенки в зависимости от возраста у мужчин с артериальной гипертензией / Г.В. Дзяк, Э.Л. Колесник // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 3. – С. 13-19.
3. Котовская Ю.В. Взаимосвязь массы миокарда левого желудочка с показателями клинического, амбулаторного и центрального артериального давления у молодых мужчин / Ю.В. Котовская, Р.Ю. Кобзев, А.Ф. Сафарова [та ін.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т.16, № 2. – С. 150-155.
4. Курята О.В. Субклінічні прояви атеросклерозу, функціональний стан ендотелію та жорсткість судин у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом / О.В. Курята, О.Ю. Сіренко // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник української медичної стоматологічної академії. – 2014 – №3 (47). – С. 89-96.
5. Лакин Г.Ф. Биометрия: учебное пособие для вузов. / Г.Ф. Лакин – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
6. Alberico L. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / L. Alberico, Ian Graham, Guy De Backer [et. al.] // Eur. Heart J. – 2016. – V. 32. – P. 1769–1818.
7. Chalasani N. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the study of liver diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi Z., J E. Lavine [et al.] // Gastroenterol. – 2012 – Vol. 107 – P. 811–826.
8. Laurent S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27. – P. 2588-2605.
9. Massimo F. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F. Piepoli Massimo, W. Hoes Arno [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – V.37. – P. 2315–2381.

Реферат

КАРДИОГЕМОДИНАМИКА И ПОКАЗАТЕЛИ УПРУГО-ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ.

Гречаник М.М.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стеатоз печени, кардиогемодинамика, упруго-эластические свойства.

Целью исследования было оценить кардиогемодинамику и показатели упруго-эластических свойств сонных артерий у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с неалкогольным стеатозом печени. Материалы и методы: В обследовании принимали участие 24 мужчины с ИБС в сочетании с стеатозом печени, которые составили основную группу. Группу сравнения составили 14 пациентов без стеатоза. Основная группа была разделена на 3 подгруппы в зависимости от массы тела (подгруппа 1 - с избыточной массой тела, подгруппа 2 - с ожирением 1 степени, подгруппа 3 - с ожирением 2 степени). Проводили оценку показателей липидного спектра, кардиогемодинамики и показателей упруго-эластических свойств сонных артерий. Результаты исследования. У больных ИБС и стеатозом печени выявлен достоверно более высокий уровень триглицеридов, более выраженные изменения магистральных сосудов головы по частоте точечных бляшек, при большем нарушении упруго-эластических свойств сонных артерий. При анализе показателей кардиогемодинамики в основной группе выявлена связь индекса массы миокарда с показателями липидного спектра, уровнем С-реактивного протеина ($r=0,57$), мочевиной ($r=0,55$), что требует дальнейшего изучения дополнительных факторов кардиоваскулярного риска в группе пациентов с ИБС в сочетании с стеатозом печени. Выводы: У пациентов с ИБС и стеатозом печени выявлены достоверные различия структурно-функциональных свойств миокарда при более выраженных нарушениях упруго-эластических свойств сосудистой стенки и отсутствия связи с ожирением.

Summary

CARDIOGEMODYNAMICS AND PARAMETERS OF ELASTIC PROPERTIES OF CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND COMORBID NON-ALCOHOL LIVER STEATOSIS

Grechanik M.M.

Key words: coronary artery disease, liver steatosis, cardiohemodynamics, elastic properties.

The aim of the study was to evaluate cardihaemodynamics and parameters of elastic properties of carotid arteries in patients with coronary artery disease (CHD) and comorbid non-alcoholic liver steatosis. The study included 24 men with CAD and concomitant liver steatosis, who made up the main group. The comparison group consisted of 14 patients without steatosis. The main group was divided into 3 subgroups depending on the body weight (subgroup 1 – overweight individuals, subgroup 2 – individuals with obesity grade 1, subgroup 3 – individuals with obesity grade 2). The parameters of the lipid spectrum, cardiohemodynamics and parameters of elastic properties of carotid arteries were evaluated. The patients with CAD and liver steatosis had significantly high level of triglycerides, more pronounced changes in the main vessels of the head by the frequency of plaques, with more marked disturbances of the elastic properties in the carotid arteries. The analysis of the parameters of cardiohemodynamics in the main group revealed the correlation between the myocardial mass index and lipid spectrum indices, C-reactive protein level ($r = 0.57$), uric acid ($r = 0.55$) that requires further in-depth study of add-in factors of cardiovascular risk in the group of patients with CAD and comorbid liver steatosis. Patients with CAD and liver steatosis showed significant differences in the structural and functional properties of the myocardium with more pronounced disorders of elastic properties of the vascular wall and no correlation with obesity.

УДК 616.33/34-006

Дем'янчук Д.М., Ткаченко Р.П., Курик О.Г., Яковенко В.О., Баздирєв В.В.

МОРФОЛОГІЧНА ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ДІАГНОСТИКА ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ ПУХЛИН ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

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

Державна Наукова Установа «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» Державного Управління справами, м. Київ, Україна

Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

Медична клініка «Інновація», Київська обл., Вишгородський район, с. Лютіж

Гастроінтестинальні стромальні пухлини (ГІСП) є найбільш поширеними мезенхімальними пухлинами шлунково-кишкового тракту, що виникають з інтерстиціальних клітин Кахаля, головним чином в шлунку і тонкій кишці. ГІСП мають онкогенні мутації генів KIT або PDGFRA у 85-90% пухлин. Для діагностики ГІСП необхідно використовувати імуногістохімічний метод із застосуванням специфічних мічених антитіл, що забарвлюють молекулу CD117 (c-kit). До інших можливих маркерів діагностики ГІСП відносяться CD34, DOG-1, десмін, віментин, MSA, S100. Ki-67 є маркером для визначення потенціалу злоякісності ГІСП. В шлунково-кишковому тракті при ендоскопічному дослідженні існує можливість діагностувати ГІСП на ранній стадії з подальшим проведенням ендоскопічного мініінвазивного лікування. Проведений ретроспективний аналіз результатів діагностики і мініінвазивного лікування ГІСП на базі Медичного центру «Оберіг» за 2009-2015 роки. Перед операцією всі пацієнти пройшли езофагогастродуоденоскопію, відеоколоноскопію і ендоскопічне ентеральне біпланове ультразвукове обстеження, щоб виключити можливість інвазії пухлини. 10 випадків неепітеліальних стромальних пухлин шлунково-кишкового тракту були діагностовані ендоскопічним способом: 8 (80%) з них – ГІСП і 2 (20%) - лейоміоми. ГІСП локалізувалися: 4 (50%) в шлунку, 2 (12,5%) - в тонкій кишці, 1 (12,5%) - в висхідній ободовій кишці, 2 (25%) - в прямій кишці. Лейоміоми були знайдені в стравоході. Всі пухлини були видалені шляхом ендоскопічної підслизової дисекції в межах здорових тканин, що було підтверджено морфологічним дослідженням. Для диференційної діагностики ГІСП і лейоміом і визначення потенціалу малигнізації ГІСП проводили імуногістохімічне дослідження.

Ключові слова: гастроінтестинальні стромальні пухлини, імуногістохімічні маркери, ендоскопічна підслизова дисекція.

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

Гастроінтестинальні стромальні пухлини (ГІСП) є похідними сполучної тканини, на відміну від більшості гастроінтестинальних пухлин, що мають епітеліальне походження. Вважається, що ГІСП виникають з інтерстиціальних клітин Кахаля [11], які в нормі беруть участь у регуляції спонтанної моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і які розміщені між циркулярними і поздовжніми м'язовими волокнами стінки органів ШКТ. ГІСП частіше локалізуються в шлунку (40-60%) і тонкій кишці (30-35%), рідше уражаються ободова і пряма кишка (5-15%), вкрай рідко – стравохід [5,28]. Частіше ГІСП діагностують у осіб середнього і похилого віку.

ГІСП була запропонована в якості діагностичного терміна в 1983 році М.Т. Mazur і Н.В. Clark. До кінця 1990-х років більшість неепітеліальних пухлин ШКТ відносили до ГІСП. Патогістологічно на той час було неможливо диференціювати типи пухлин, які розрізняються молекулярними особливостями.

Розуміння біології ГІСП змінилося після ідентифікації її молекулярної основи - мутацій в гені KIT або PDGFRA [13]. Після виявлення молекулярної основи ГІСП, багато пухлин були виклю-

чені з цієї групи; разом з тим у цю групу були включені пухлини, які раніше розцінювали як інші саркоми і недиференційовані карциноми. Наприклад, пухлини, які раніше діагностували як лейоміосаркоми шлунка і тонкої кишки, на підставі імуногістохімічних даних могли бути віднесені до ГІСП. На сьогоднішній день усі ГІСП розглядаються як потенційно злоякісні [23]. Разом з тим, ГІСП мають різну оцінку ризику рецидиву і метастазування в залежності від локалізації, розміру і числа мітотичних фігур [12].

Приблизно 85% ГІСП асоційовані з порушеннями функціонування сигнального шляху c-kit [13]. KIT - це ген, що кодує білок c-kit, трансмембранний рецептор фактора стовбурових клітин. Порушення функціонування сигнального c-kit найбільш часто обумовлено мутацією самого гена KIT. Молекула c-kit містить довгий позаклітинний домен, трансмембранний сегмент і внутрішньоклітинну частину. Близько 90% всіх мутацій KIT відбувається в ДНК, що кодує внутрішньоклітинного домену (екзон 11), який працює як тирозинкіназа для активації інших ферментів [7]. Мутантні форми c-kit можуть функціонувати незалежно від активації фактором стовбурових клітин, що призводить до високої частоти поділу клітин і, можливо, геномної нестабільності. Най-

більш вірогідно, для розвитку ГПСП потрібні додаткові мутації, проте мутація c-kit, ймовірно, є першою ланкою цього процесу [13].

Приблизно 85% ГПСП у дітей і 10-15% ГПСП у дорослих не несуть мутацій в екзонах 9, 11, 13 і 17 гена KIT і екзонах 12, 14 і 18 гена PDGFRA [6, 20]. Їх називають пухлинами дикого типу. Приблизно половина таких пухлин синтезує підвищену кількість рецептора інсуліноподібного фактору росту 1 (IGFR1) [10]. Описано декілька мутацій, характерних для ГПСП дикого типу, проте їх роль ще не вивчена. Зокрема, в 13% ГПСП дикого типу виявляється мутація V600E в екзоні 15 гена BRAF [18].

Відомо, що при ГПСП спостерігаються мутації в екзонах гена KIT 11, 9, і, рідко, 13 і 17. Визначення місця локалізації мутацій дозволяє робити прогноз щодо перебігу захворювання і вибору схеми лікування. Тирозинкіназна активність c-kit має велике значення для спрямованої терапії ГПСП [8].

Точкова мутація KIT-D816V в екзоні 17 відповідає за стійкість до таргетної терапії інгібіторами тирозинкінази (наприклад, іматинібом). KIT-p.D419del (екзон 8) - частина ГПСП, що раніше розцінювалися як пухлини дикого типу, містять соматичні активуючі мутації в екзоні 8 KIT і чутливі до іматинібуму [19].

Близько 30% ГПСП з KIT дикого типу мають мутацію в іншому гені, що кодує тирозинкіназу - PDGFRA [14]. Поєднані мутації в KIT і PDGFRA зустрічаються вкрай рідко [15]. Мутації PDGFRA характерні, головним чином, для ГПСП шлунка, такі пухлини характеризуються повільним перебігом. Більшість мутацій PDGFRA представлені заміною D842V у другому тирозинкіназному домені (екзон 18), що надає клітинам пухлини первинну стійкість до іматинібуму [16, 17].

Оскільки ГПСП походять з м'язового шару, невеликі пухлини частіше візуалізуються як підслизове об'ємне утворення. Поверхня слизової над пухлиною інтактна або з вирзкуванням, що зустрічається у при 50% ГПСП. При КТ з контрастним підсиленням, невеликі ГПСП зазвичай візуалізуються як інтрамуральні утворення з рівними, чіткими контурами і гомогенним контрастуванням [27]. Однак, навіть у разі наявності радіологічних ознак злоякісності, слід враховувати, що вони можуть бути обумовлені іншою пухлиною; остаточний діагноз повинен бути встановлений лише імуногістохімічним методом.

При підозрі на ГПСП необхідно використовувати імуногістохімічний метод із застосуванням специфічних мічених антитіл, що забарвлюють молекулу CD117 (c-kit). 95% всіх ГПСП є CD117-позитивними (необхідно враховувати, що тучні клітини також є CD117-позитивними). До інших можливих маркерів діагностики ГПСП відносяться CD34, DOG-1, десмін і віментин [21,24,26].

У разі негативного результату забарвлення CD117 при підозрі на ГПСП може використовувати

тися нове антитіло DOG-1 [29]. Також для підтвердження діагнозу може застосовуватися секвенування KIT і PDGFRA [25].

Важкість діагностики пов'язана з наявністю гістологічної схожості з багатьма м'якотканинними новоутвореннями, серед яких основними вважають пухлини міогенного та ліпогенного походження. Тому необхідне використання додаткового імуногістохімічного дослідження, під час оцінки результатів якого також виникають труднощі через відсутність у деяких випадках забарвлення діагностичними маркерами та наявності реакції маркерів, що мають виключати діагноз ГПСП.

Під час визначення потенціалу злоякісності зазвичай спираються на відносно доступний та зазначений у класифікації пухлин ШКТ ВООЗ критерій – експресію Ki-67: як низький потенціал злоякісності трактувалось забарвлення менше 5% клітин ГПСП, помірний – від 6 до 10%, високій – більше 10% [9].

В останні роки у вітчизняній літературі з'явилися роботи, в яких автор широко досліджують імуногістохімічний профіль ГПСП [1,2,3]. Маркер CD117 визначається у 94% досліджуваних новоутворень, що свідчить про його високу чутливість, проте визначається 6% ГПСП, які не можливо підтвердити цим маркером. Наявність та характер експресії достовірно статистично не залежить від гістологічних критеріїв та імуногістохімічних показників [2].

Експресія маркерів DOG1, CD34, десмін визначається у 90%, 76% та 50% відповідно досліджуваних зразків ГПСП. Проте не виявлено статистично достовірної залежності між характером та наявністю забарвлення маркерами та досліджуваними клініко-морфологічними характеристиками та імуногістохімічними показниками. Маркер PDGFR визначається у 61,1% досліджуваних зразків, серед яких є CD117 позитивні та негативні новоутворення, що свідчить про корисність його використання під час верифікації діагнозу ГПСП [1]. Також визначено, що у ГПСП з вираженою експресією CD117 визначається забарвлення PDGFR, а за відсутності останнього, CD117 має, переважно, помірно виражену та виражену реакцію [3].

Експресія маркерів, що приймають участь у регуляції клітинного циклу, p16 та p21 визначається у 44,4% та не залежить від наявності досліджуваних клініко-морфологічних та імуногістохімічних показників [1].

Маркери ліпогенного (S100) та м'язового (MSA) походження визначаються лише у 8% випадків ГПСП, однак ці маркери потрібно використовувати під час проведення диференційної діагностики з іншими мезенхімальними новоутвореннями [3].

Для коректної верифікації ГПСП та визначення потенціалу злоякісності необхідно використовувати комплексну оцінку гістологічних критеріїв та панелі імуногістохімічних маркерів (CD117,

DOG1, PDGRF-, CD34, S100, десмін, Ki-67, p16), що обґрунтовується відсутністю достатньої чутливості кожного маркера окремо та залежності між наявністю їх експресій [1,2].

При використанні сучасних діагностичних методів, таких як відеоезофагогастроуденоскопія (ВЕГДС) із збільшенням, відеокOLONоскопія (ВКС), ендоеультразвукове дослідження, є можливість діагностувати неепітеліальні пухлини, зокрема ГІСП, у шлунку і кишечнику на ранній стадії розвитку з подальшим ендоскопічним міні-інвазивним видаленням пухлини. У більшості неепітеліальні пухлини діагностуються як підслизові утворення, часто із виразкуванням.

Мета дослідження

Дослідити особливості морфологічного і імуногістохімічного дослідження при ендоскопічній діагностиці і лікуванні ГІСП шлунково-кишкового тракту,

Матеріали та методи дослідження

На базі Медичного Центру «Універсальна клініка «Оберіг» протягом 2009-2015 років було обстежені 43543 хворих, яким були виконані ВЕГДС і ВКС. Сорока чотирьом (0,1%, 44/43543) хворим, у яких були виявлені підслизові утворення шлунково-кишкового тракту, було проведено ендоскопічне зондове ультразвукове дослідження для визначення розмірів пухлини і виключення інвазивного росту. Утворення були видалені шляхом ендоскопічної підслизової дисекції і ендоскопічної хірургічної резекції. Морфологічно визначали тип пухлини і чистоту вертикальних і горизонтальних меж резекції, наявність інвазії у глибокі шарі стінки органу, у кровоносні і лімфатичні судини. Для диференційної діагностики ГІСП і лейоміоми проводили ІГХ: CD117 (c-kit), DOG-1. і CD34, маркер проліферації (Ki-67).

Статистичну обробку клінічного матеріалу проводили за допомогою програми «Microsoft Excel 2010» («Microsoft Corp.», США) з пакетом аналізу статистичних даних. Експериментальні і

клінічні дані, були опрацьовані методами варіаційної статистики з розрахунком статистичної значимості (достовірності): двобічний точний критерій Фішера, критерій χ^2 , відношення шансів (ВШ). Довірчий інтервал (ДІ) у дослідженні був прийнятий за 95% (розрахований за відкоректованим методом Вальда), граничний ризик похибки – менший за 5% ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Ендоскопічно було діагностовано 10 (22,7%, 10/44, 95% ДІ 10,3-35,1) неепітеліальних стромальних пухлин, з яких 8 виявились ГІСП і 2 – лейоміомами. Різниця статистично достовірна ($p=0,0253$, $\chi^2=5,00$, відношення шансів 16 з 95% ДІ 1,79-143,16). ГІСТ локалізувались: 4 (50%) в шлунку ($p=0,034$, відношення шансів 81 з 95% ДІ 1,30-5046,71), 2 (12,5%) – в тонкій кишці ($p > 0,05$), 1 (12,5%) – в висхідній ободовій кишці ($p > 0,05$), 2 (25%) – в прямій кишці ($p > 0,05$). Дві лейоміоми були знайдені в стравоході ($p > 0,05$). Всі пухлини були видалені в межах здорових тканин, що підтверджено морфологічно.

Наводимо клінічні випадки з практики.

Випадок пухлини шлунка у пацієнтки 49 років. Ендоскопічно було діагностовано підслизове утворення шлунка. Під час гістологічного дослідження у препаратах стінка шлунку з наявністю в середньому шарі пухлинного вузла, що складається з довгих пучків відносно коротких веретеноподібних клітин з еозинофільною цитоплазмою, світлим ядром, що містять дрібногранулярний хроматин. Мітотичні фігури не виявляються. Будова пухлини найбільше відповідає ГІСП. Для підтвердження діагнозу проведено ІГХ забарвлення. За його результатами клітини пухлини виявились позитивними на CD117 (c-kit), DOG-1 (рис. 1, 2), і CD34. Такий імунофенотип характерний для ГІСП. При забарвленні на маркер проліферації позитивне забарвлення зустрічається в 0,8% клітин пухлини (рис. 3, 4), що характерно для ГІСП з низьким метастатичним потенціалом.

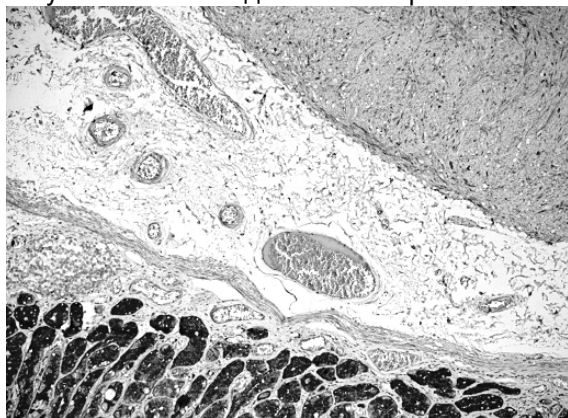


Рис. 1. Позитивна цитоплазматична і мембранна реакція з маркером CD117. x100

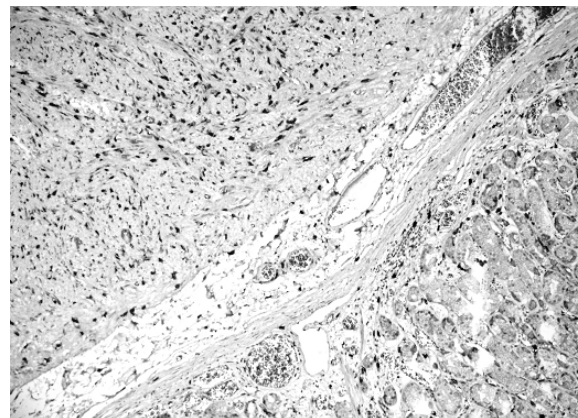


Рис. 2. Позитивна цитоплазматична і мембранна реакція з маркером DOG1. x100

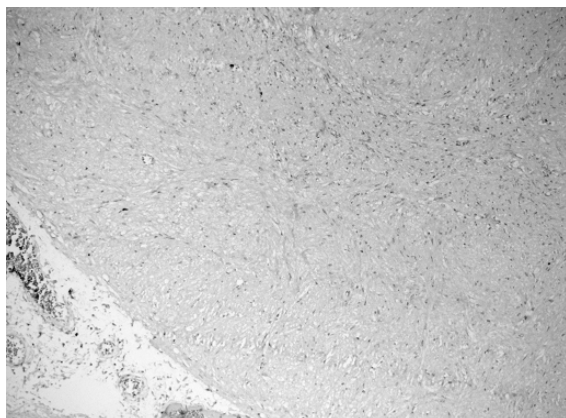


Рис. 3. Вкрай низька ядерна реакція з маркером Ki-67. x100

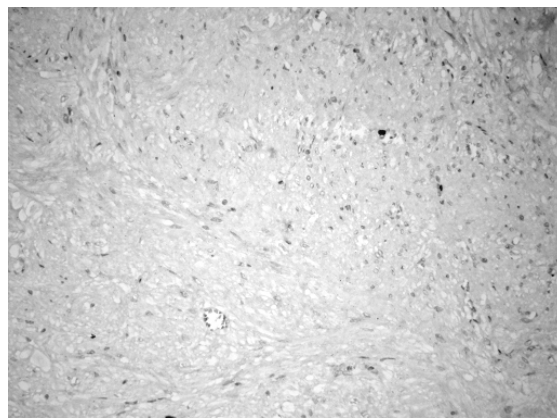


Рис. 4. Вкрай низька ядерна реакція з маркером Ki-67. x200

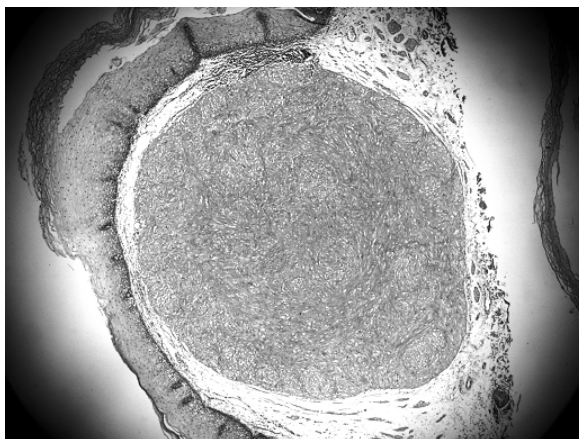


Рис. 5. Лейоміома стравоходу. Забарвлення гематосиліном-еозином. x40.

У пацієнта 50 років ендоскопічно було діагностовано підслизове утворення стравоходу (рис. 5). Під час гістологічного дослідження у препараті пухлина що складається з довгих пучків веретеноподібних клітин з еозинофільною цитоплазмою і світлим ядром. Мітотичні фігури не виявляються. Будова пухлини найбільш відповідає лейоміомі, але для виключення ГІСП проведено ІГХ. За його результатами клітини пухлини позитивні на гладком'язовий актин альфа, негативні на CD34, CD117 (c-kit) та DOG-1. Таким чином, імунофенотип клітин пухлини відповідає лейоміомі. Менше, ніж 1% пухлинних клітин позитивні на маркер проліферації Ki-67, що підтверджує доброякісну біологічну поведінку пухлини.

Перспективою подальших досліджень вважаємо пошук і обґрунтування доцільності застосування нових схем імуногістохімічних маркерів для верифікації і визначення потенціалу злоякісності ГІСП.

Висновки

1. Підслизові утворення шлунково-кишкового тракту є рідкою патологією (0,1%). Серед усіх підслизових утворень неепітеліальні стромальні пухлини зустрічаються із частотою 22,7%.

2. ГІСП є достовірно більш частими утвореннями шлунково-кишкового тракту ніж лейоміоми

($p < 0,05$, ВШ = 16). Достовірно частіше ГІСТ локалізуються у шлунку ($p < 0,05$, ВШ = 81).

Перспективи подальших досліджень

Необхідні подальші дослідження з включенням більшої кількості хворих, пошуком і обґрунтуванням доцільності застосування нових схем імуногістохімічних маркерів для верифікації і визначення потенціалу злоякісності ГІСП.

Література

- Скорик В.Р. Визначення діагностичного та прогностичного значення пухлино-специфічних маркерів (CD117, DOG1, CD34, PDGFR-A), показників м'язової (SMA, MSA, десмін) та гіпогенної (S100) диференціації, експресії Ki-67, P16, P21 у гастроінтестинальних стромальних пухлинах / В.Р. Скорик // Морфологія. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 74-82.
- Шпонька І.С. Експресія маркерів CD117 та Ki-67 у гастроінтестинальних стромальних пухлинах різних морфологічних варіантів локалізації / І.С. Шпонька, В.Р. Яковенко // Морфологія. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 104-108.
- Шпонька І.С. Визначення маркерів м'язової диференціації SMA та MSA у CD117-позитивних та CD117-негативних Ki-67 у гастроінтестинальних стромальних пухлинах із різним злоякісним потенціалом / І.С. Шпонька, В.Р. Яковенко // Патологія. – 2014. – № 2(31). – С. 38-41.
- Agaimy A. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFRα wild-type gastrointestinal stromal tumours / A. Agaimy, L.M. Terracciano, S. Dirnhofer [et al.] // J. Clin. Pathol. - 2009. - Vol. 62. - P. 613-616.
- Agaimy A. Anorectal gastrointestinal stromal tumors: a retrospective multicenter analysis of 15 cases emphasizing their high local recurrence rate and the need for standardized therapeutic approach / A. Agaimy, N. Vassos, B. Märkl [et al.] // Int. J. Colorectal Dis. - 2013. - Vol. 28. - P.1057-1064.

6. Agaram N.P. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors / N.H. Agaram, M.P. LaQuaglia, B. Ustun [et al.] // Clin. Cancer Res. - 2008. - Vol.14. - P. 3204–3215.
7. Andersson J. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis / J. Andersson, P. Buming, J.M. Meis-Kindblom [et al.] // Gastroenterology. - 2006. - Vol. 130. - P. 1573–1581.
8. Bamboat Z.M. Updates on the management of gastrointestinal stromal tumors / Z.M. Bamboat // Surg. Oncol. Clin. N. Am. - 2012. - Vol. 21 (2). - P. 301–316.
9. Belev B. Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors / B. Belev, I. Bricic, J. Prejac [et al.] // World Journal of Gastroenterology. - 2013. - Vol. 19 (4). - P. 523.
10. Belinsky M.G. Overexpression of insulin-like growth factor 1 receptor and frequent mutational inactivation of SDHA in wild-type SDHB-negative gastrointestinal stromal tumors / M.G. Belinsky, L. Rink, D.B. Flieder [et al.] // Genes Chromosomes Cancer. - 2013. - Vol. 52. - P. 214–224.
11. Chen H. Polyclonal nature of diffuse proliferation of interstitial cells of Cajal in patients with familial and multiple gastrointestinal stromal tumors / H. Chen, S. Hirota, K. Isozaki [et al.] // Gut. - 2002. - Vol. 51. - P. 793–796.
12. Chen L.L. Evolution from heterozygous to homozygous KIT mutation in gastrointestinal stromal tumor correlates with the mechanism of mitotic nondisjunction and significant tumor progression / L.L. Chen, J.A. Holden, H. Choi [et al.] // Mod. Pathol. - 2008. - Vol. 21. - P. 826–836.
13. Corless C.L. Biology of gastrointestinal stromal tumors / C.L. Corless, J.A. Fletcher, M.C. Heinrich // J. Clin. Oncol. - 2004. - Vol. 22. - P. 3813–3825.
14. Demetri G.D. Differential properties of current tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors / G.D. Demetri // Semin. Oncol. - 2011. - Vol. 38 (Suppl. 1). - P.10–19.
15. Heinrich M.C. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors / M.C. Heinrich, C.L. Corless, A. Duensing [et al.] // Science. - 2003. - Vol. 299. - P. 708–710.
16. Heinrich M.C. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor / M.C. Heinrich, R.G. Maki, C.L. Corless [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2008. - Vol. 26. - P. 5352–5359.
17. Heinrich M.C. In vitro activity of novel KIT/PDGFRα switch pocket kinase inhibitors against mutations associated with drug-resistant GI stromal tumors / M.C. Heinrich, S. Wise, M. Hood [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2010. - Vol.28, Suppl.15. - P. 100-107.
18. Hostein I. BRAF mutation status in gastrointestinal stromal tumors / I. Hostein, N. Faur, C. Primois [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. - 2010. - Vol. 133. - P. 141–148.
19. Huss S. A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p.D419del) / S. Huss, H. Künstlinger, H. E. Wardelmann [et al.] // Modern pathology. - 2013. - Vol. 26 (7). - P. 1004–1012.
20. Janeway K.A. Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors / K.A. Janeway, B. Diegl, A. Harlow [et al.] // Cancer Res. - 2007. - Vol. 67. - P. 9084–9088.
21. Jung S.H. Expression of DOG1, PDGFRA, and p16 in gastrointestinal stromal tumors / S.H. Jung, K.S. Suh, D.Y. Kang [et al.] // Gut and Liver. - 2011. - Vol. 5 (2). - P. 171–180.
22. Lasota J. Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases / J. Lasota, C.L. Corless, M.C. Heinrich [et al.] // Mod. Pathol. - 2008. - Vol. 21. - P. 476–484.
23. Miettinen M. Histopathology of gastrointestinal stromal tumor / M. Miettinen, J. Lasota // Journal of surgical oncology. - 2011. - Vol. 104 (8). - P. 865–873.
24. Nielsen J.S. Novel functions of the CD34 family. Journal of cell science / J.S. Nielsen, K.M. McNagny // Journal of Cell Science. - 2008. - Vol. 121 (22). - P. 3683-3692.
25. Pantaleo M.A. SDHA loss-of-function mutations in KIT-PDGFRα wild-type gastrointestinal stromal tumors identified by massively parallel sequencing / M.A. Pantaleo, A. Astolfi, V. Indio [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. - 2011. - Vol. 103. - P. 983–987.
26. Rios-Moreno M.J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKC. expression / M.J. Rios-Moreno, S. Jaramillo, S.P. Gallardo [et al.] // Pathology-Research and Practice. - 2012. - Vol. 208 (2). - P. 7481.
27. Rossi S. Molecular and clinicopathologic characterization of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of small size / S. Rossi, D. Gasparotto, L. Toffolatti [et al.] // Am J. Surg. Pathol. - 2010. - Vol. 34. - P.1480–1491.
28. Vij M. Gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological and immunohistochemical study of 121 cases / M. Vij, V. Agrawal, A. Kumar, R. Pandey // Indian Journal of Gastroenterology. - 2010. - Vol. 29 (6). - P. 231-236.
29. Wada T. DOG1 is useful for diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumor of stomach / T. Wada, S. Tanabe, K. Ishido [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2013. - Vol. 19 (47). - P. 9133.

Реферат

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Демьянчук Д.М., Ткаченко Р.П., Курик Е.Г., Яковенко В.А., Баздырев В.В.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, иммуногистохимические маркеры, эндоскопическая подслизистая диссекция.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются наиболее распространенными мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта, возникающие из интерстициальных клеток Кахаля, главным образом в желудке и тонкой кишке. ГИСО имеют онкогенные мутации генов KIT или PDGFRA в 85-90% опухолей. Для диагностики ГИСО необходимо использовать иммуногистохимический метод с применением специфических меченых антител, которые окрашивают молекулу CD117 (c-kit). К другим возможным маркерам диагностики ГИСО относятся CD34, DOG-1, десмин, виментин, MSA, S100. Ki-67 является маркером для определения потенциала злокачественности ГИСО. В желудочно-кишечном тракте при эндоскопическом исследовании существует возможность диагностировать ГИСП на ранней стадии с последующим проведением эндоскопического миниинвазивного лечения. Проведен ретроспективный анализ результатов диагностики и миниинвазивного лечения ГИСО на базе медицинского центра «Оберег» за 2009-2015 годы. Перед операцией всем пациентам были проведены эзофагогастродуоденоскопия, видеокOLONOSКОПИЯ и эндоскопическое энтеральное биплановое ультразвуковое обследование, чтобы исключить возможность инвазии опухоли. 10 случаев неэпителиальной стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта были диагностированы эндоскопическим методом: 8 (80%) из них - ГИСП и 2 (20%) - лейомиомы. ГИСП локализовались: 4 (50%) в желудке, 2 (12,5%) - в тонкой кишке, 1 (12,5%) - в восходящей ободочной кишке, 2 (25%) - в прямой кишке. Лейомиомы были обнаружены в пищеводе. Все опухоли были удалены путем эндоскопической подслизистой диссекции в пределах здоровых тканей, что было подтверждено морфологическим исследованием. Для дифференциальной диагностики ГИСО и лейомиом и определения потенциала малигнизации ГИСПО проводили иммуногистохимическое исследование.

Summary

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL DIAGNOSIS OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOURS

Demianchuk D.M., Tkachenko R.P., Kuryk O.G., Yakovenko V.O., Bazdyrev V.V.

Key words: gastrointestinal stromal tumour, immunohistochemical markers, endoscopic submucosal dissection.

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract arising from interstitial cells of Cajal, mainly in the stomach and small intestine. GIST has oncogenic mutations in KIT or PDGFRA gene in 85-90% of tumours. For diagnosis of GIST it is necessary to use immunohistochemistry with specific labelled antibodies that stain molecule CD117 (c-kit). Other possible diagnostic markers of GIST are CD34, DOG-1, desmin, vimentin, MSA, S100. Ki-67 is a marker for detecting the GIST malignancy potential. There is a possibility to diagnose GIST in stomach and intestinal tract at the early stage of progression with further endoscopic minimally invasive treatment. A retrospective evaluation of the diagnostic findings and outcomes of mini-invasive treatment of GIST (Medical Centre "Oberig" for 2008 — 2015) was carried out. Before the surgical operation all patients underwent esophagogastroduodenoscopy, videocolonoscopy and endoscopic enteral biplane ultrasound examination to exclude the possibility of the tumour invasion. 10 cases of non-epithelial tumours of gastrointestinal tract were diagnosed by endoscopy: 8 (80%) of them were classified as GIST and 2 (20%) were classified as leiomyomas. 4 GISTs (50%) were localized in the stomach, 2 (12, 5%) were detected in the small intestine, 1 (12, 5%) was found in ascending colon, 2 (25%) were in rectum. Leiomyomas were found in oesophageal region. All tumours were removed by endoscopic submucosal dissection within healthy tissue that was confirmed by morphological examination. We used the immunohistochemical markers for diagnosis of gastrointestinal stromal tumours and leiomyomas and for detection the malignancy potential of GIST.

УДК 617.54-089.168-002

Sheyko V.D., Dolzhkovyy S.V., Prykhidko R.A., Kalenyuk D.O.

FREQUENCY OF SIRS OCCURRENCE IN PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE THORACOTOMY

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) can considerably complicate patients' condition, leading to multiple organ failure or immunosuppression with high probability of purulent complications as a result of compensatory CARS arising in the most severe cases. Relatively traumatic operational access is one of the thoracic patients' treatment peculiarities. This fact along with main surgical intervention can result in the SIRS development. The aim of our study was to assess occurrence rate of SIRS and the severity of its separate components in patients who have undergone thoracotomy. The study involved case histories of 62 patients who got treatment at the Thoracic Department of the Regional Poltava Hospital during 2014 year. The case histories were retrospectively analyzed. Patients, included into the study, were divided into two groups: I group was made up of the patients with purulent pathology of lungs and pleura; II group involved the patients who had had surgical operation caused by aseptic pleuropulmonary diseases. SIRS occurrence in postoperative period was observed in the majority of the patients who have undergone thoracotomy that can be explained by operative access made without any correlation with the type of surgical operation. Considering higher values of WBC count, percentage of immature neutrophils and longer SIRS duration in postoperative period among the patients with aseptic pleuropulmonary diseases it may be recommended to include non-steroidal anti-inflammatory drugs into the treatment course of such patients.

Key words: thoracotomy, SIRS, occurrence.

НДР кафедри хірургії №2 ВДНЗУ «УМСА» «Лікування та профілактика гнійно-септичних ускладнень в умовах гіпердинамічного системного запалення при гострій хірургічній патології» (держреєстрація № 0111U006299)

Introduction

Noticeable postoperative complications are reported to develop in more than one fifth of patients who have undergone non-cardiac thoracic operations. It results in prolonged hospital staying and requires additional expenses [1]. One of the most severe postoperative complications is systemic inflammatory response syndrome (SIRS), which can considerably aggravate patients' condition. If the SIRS response is quite pronounced, early onset of multiply organ failure (MOF) can develop that often leads to fatal outcomes, but in many cases timely intensive care helps to overcome critical conditions

and to survive the initial insult. As time proceeds, certain aspects of SIRS are intentionally down-regulated to minimize autogenous tissue injury. As a consequence, critically ill patients can develop severe immunosuppression caused by malfunctioning of adaptive immune system [2].

According to Ward et al., "CARS, similar to SIRS, is a complex and incompletely defined pattern of immunologic responses to severe insult. The difference was that while SIRS was a pro-inflammatory syndrome that seemed tasked with killing infectious organisms through activation of the immune system, CARS was a systemic deactiva-

tion of the immune system tasked with restoring homeostasis from an inflammatory state. Additionally, it has a distinct set of cytokines and cellular responses and has a powerful influence on clinical outcomes in sepsis" [7]. Relatively traumatic operational access, which is connected with dissection of wide muscle volumes during thoracotomy, is typical for the operations of thoracic patients. This fact along with main surgical intervention can lead to SIRS development with all mentioned above negative consequences [3-6].

The aim of our study was to assess occurrence rate of SIRS and the severity of its separate components in patients who have undergone thoracotomy.

Objects and methods of study (Study design)

Case histories of patients who were treated at the Thoracic Department of the Regional Poltava Hospital during 2014 were retrospectively analyzed. The criteria of inclusion were the following: 1) the fact of prearranged operative treatment; 2) thoracotomy as an operative access. The excluding criteria included: 1) HIV infection; 2) cancerous disease; 3) SIRS diagnosed before the operation. Average age of patients was 47.3 ± 6.35 years. 74.2 %

of patients were men, 25.8 % were women. Patients, who were enrolled in the study, were divided in two groups: I group was made up of the patients with purulent pathology of lungs and pleura; II group included the patients who had had surgical operations due to aseptic pleuropulmonary diseases. There were no significant difference between the groups by age or gender ($p < 0.05$).

These two groups of patients with SIRS developed in postoperative period were additionally divided into Ia and IIa subgroups respectively. Some vital parameters as body temperature, pulse rate, respiration rate, blood pressure, white blood cell count (WBC) and percentage of immature neutrophils were monitored for first 10 days of postoperative period.

Results and discussion

Twenty-six patients were included into I group and thirty-six patients made up II group. SIRS was diagnosed in 20 patients (76,9% — Ia group) of the I group. In the II group 24 patients (66,7% — IIa group) demonstrated signs of SIRS during postoperative period (Fig. 1). There was no statistically significant difference in occurrence rate of SIRS between I and II groups ($p = 0,66$).

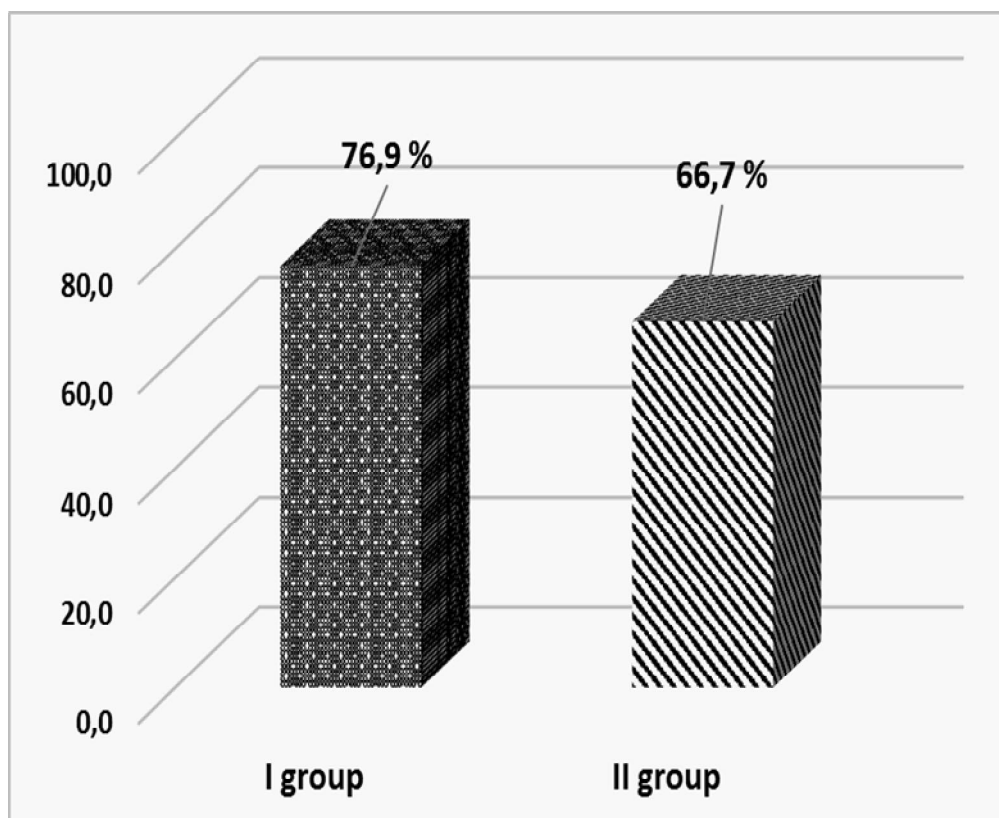


Figure 1. Occurrence rate of SIRS in patients of I and II groups, %

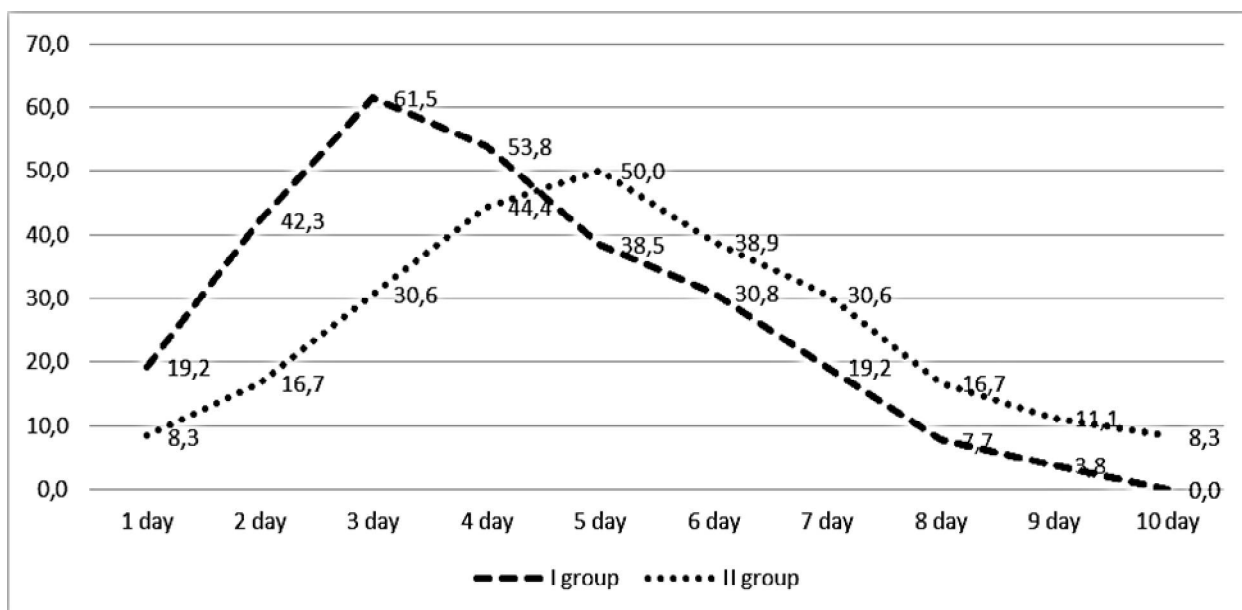


Figure 2. Vital parameters of patients with SIRS during early postoperative period, %

Parameter	Ia grup			IIa grup			P
	LQ	Med	UQ	LQ	Med	UQ	
Body temperature, °C	38,80	39,45	39,90	38,06	39,33	39,62	0,37
Respiration rate, min ⁻¹	22,00	23,00	24,00	21,00	22,00	24,00	0,41
Pulse rate, min ⁻¹	95,34	103,94	110,26	98,65	102,47	111,31	0,77
WBC count, *10 ⁹ cells/l	11,40	12,38	13,81	12,95	14,57	16,30	0,15
Immature neutrophils, %	13,00	13,00	13,00	13,00	14,00	16,00	0,17

Table. Comparison of distinct SIRS criteria between Ia and IIa groups.

Note: LQ – 25th percentile; Med – median; UQ – 75th percentile

In I group maximal number of patients with SIRS was observed on the 3rd and 4th days after the operation and then decreased rapidly during 5th-8th days (Fig. 2). Unlike that, in the II group the maximal number of the patients with SIRS was registered on the 4th-6th days after the operation. Moreover, since the 5th day, the proportion of patients with SIRS in the II group was constantly higher than in the I group (p=0,58).

Comparison of distinct SIRS criteria revealed that values of WBC and percentage of immature neutrophils were lower in the patients with purulent pathology (Ia group) than in the patients with aseptic pleuropulmonary diseases (IIa group). Differences between Ia and IIa groups caused by these factors are shown by p-values that were close to statistical significance (p=0,5-0,17). Statistical testing of other parameters showed no significant differences between the groups (Table).

Conclusions

Development of SIRS in postoperative period is observed in the majority of patients who have undergone thoracotomy as operative access (71,0 % among the patients who were enrolled in the study)

without any correlation with the type of operative method. Considering higher values of WBC count, percentage of immature neutrophils and long SIRS duration in postoperative period among the patients with aseptic pleuropulmonary diseases we can recommend to include nonsteroidal anti-inflammatory drugs into to the treatment plan for such patients.

References

1. Amar D. Inflammation and outcome after general thoracic surgery / D. Amar D., H. Zhang, B. Park [et al.] // European Journal of Cardio-thoracic Surgery. – 2007. – Vol. 32. – P. 431–434.
2. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS / R.C. Bone // Critical Care Medicine. – 1996. - Vol. 24. - P. 1125-1128.
3. Mannick J.A. The immunologic response to injury / J.A. Mannick, M.L. Rodrick, J.A. Lederer // Journal of American College of Surgeons. – 2001. – Vol. 193. – P. 237-244.
4. Rosenthal M.D. Persistent inflammatory, immunosuppressed, catabolic syndrome (PICS): A new phenotype of multiple organ failure. / M.D. Rosenthal, F.A. Moore // Journal of Advanced Nutrition and Human Metabolism. – 2015. – Vol. 2. – P. 784-792.
5. Singer M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 315(8). – P. 801-810.
6. Takenaka K. Systemic inflammatory response syndrome and surgical stress in thoracic surgery / K. Takenaka, E. Ogawa, H. Wada [et al.] // Journal of Critical Care. – 2006. – Vol. 21(1). – P. 48-53.
7. Ward N.S. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients / N.S. Ward, B. Casserly, A. Ayala // Clinical Chest Medicine. - 2008. - Vol. 29. - P. 617-625.

Реферат

ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ SIRS СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ТОРАКОТОМІЮ

Шейко В.Д., Должковий С.В., Прихідько Р.А., Каленюк Д.О.

Ключові слова: торакотомія, синдром системної запальної відповіді, ступінь вираженості.

Виникнення синдрому системної запальної відповіді значно обтяжує стан пацієнта, призводячи до розвитку поліорганної недостатності або імуносупресії. Використання порівняно травматичного оперативного доступу, виконання якого пов'язане з дисекцією значних об'ємів м'язової тканини при торакотомії, є однією з відмінних рис хірургічного лікування пацієнтів торакального профілю, що разом з оперативним прийомом потенційно може індукувати розвиток SIRS. Метою дослідження було оцінити частоту виникнення SIRS та ступінь вираженості окремих його складових у пацієнтів, що перенесли торакотомію. До дослідження було включено 62 пацієнти, які проходили лікування у торакальному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні протягом 2014 р. Виникнення SIRS в післяопераційному періоді спостерігається у більшості пацієнтів, що перенесли торакотомію незалежно від використаного оперативного прийому. Враховуючи більш високі показники кількості лейкоцитів, питому вагу незрілих форм лейкоцитів, а також більшу тривалість SIRS у післяопераційному періоді у групі пацієнтів без гнійних вогнищ в якості одного із можливих напрямків оптимізації лікувальної програми даної категорії хворих може бути розглянуте рутинне призначення нестероїдних протизапальних засобів.

Реферат

ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕННЯ SIRS СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ТОРАКОТОМИЮ

Шейко В.Д., Должковой С.В., Приходько Р.А., Каленюк Д.А.

Ключевые слова: торакотомия, синдром системного воспалительного ответа, степень выраженности.

Развитие синдрома системного воспалительного ответа может значительно отягощать состояние пациента, приводя к развитию полиорганной недостаточности или иммуносупрессии. Одной из особенностей хирургического лечения пациентов торакального профиля является использование сравнительно травматичного оперативного доступа, который наряду с оперативным приемом потенциально может индуцировать развитие SIRS. Целью исследования являлась оценка частоты возникновения SIRS и степени выраженности отдельных его составляющих у пациентов, перенесших торакотомію. В исследование были включены 62 пациента, находившиеся на лечении в торакальном отделении Полтавской областной клинической больницы в 2014 г. Возникновение SIRS в послеоперационном периоде наблюдается у большинства пациентов, которые перенесли торакотомію, независимо от использованного оперативного приема. Учитывая более высокие показатели количества лейкоцитов, удельный вес незрелых форм лейкоцитов и большую длительность SIRS в послеоперационном периоде в группе пациентов без гнойных очагов, в качестве одного из возможных направлений оптимизации лечебной программы у данной категории больных может быть рассмотрено использование нестероидных противовоспалительных препаратов.

УДК 616-056.527-089

Юффе О.Ю., Молнар І.М., Цюра Ю.П., Тарасюк Т.В., Стеценко О.П., Кривопустов М.С., Діброва Ю.А.

ВИБІР ОПТИМАЛЬНИХ СТРОКІВ ВИКОНАННЯ РАДИКАЛЬНИХ БАРІАТРИЧНИХ ОПЕРАЦІЙ ПІСЛЯ ВИДАЛЕННЯ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОГО БАЛОНУ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ
Київська міська клінічна лікарня №3

За останні роки кількість хворих на морбідне ожиріння має стійку тенденцію до збільшення та носить епідемічний характер. Ефективне лікування морбідного ожиріння можливе лише при застосуванні оперативних втручань. У пацієнтів з морбідним супержирінням на першому етапі лікування застосовується постановка внутрішньошлункового балона. Нами було прооперовано 59 пацієнтів з морбідним ожирінням. 49 із них на першому етапі лікування було встановлено внутрішньошлунковий балон, а на другому етапі виконано лапароскопічне шунтування шлунка за методикою Fobi-Sarella в різні терміни після видалення балона. Метою дослідження було визначення термінів проведення баріатричних втручань на шлунку після видалення внутрішньо шлункового балона. Результати дослідження показали, що баріатричні втручання на шлунку слід виконувати не раніше, ніж через 14 днів після видалення внутрішньошлункового балона.

Ключові слова: морбідне ожиріння, внутрішньошлунковий балон, лапароскопічне шунтування шлунку.

Дані про зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами: Тема «Мініінвазійні технології в абдомінальній хірургії і лікуванні метаболічного синдрому» Державний реєстр 0111V009419. УДК 617.55-089-072.1:616-056.52-089: [616.12-008.331.1+616.379-008.64]

Вступ

Ожиріння (ОЖ) – хронічне захворювання обміну речовин, яке проявляється комплексом прогресуючих метаболічних змін, надлишковим накопиченням жирової тканини та супроводжується виникненням тяжких ускладнень. Лідерами за поширеністю ОЖ є США, країни Західної Європи та Канада. За офіційною статистикою, у США кількість хворих на ОЖ кожні 10 років збільшується на 50% і на сьогодні ОЖ мають більше 50% населення, а за даними деяких літературних джерел - до 62% жінок та 71% чоловіків. У країнах ЄС близько 130 млн осіб страждають на ОЖ [1,2,5].

Консервативні методи лікування у більшості хворих на ожиріння дають змогу знизити масу тіла не більше ніж на 10%. При цьому рецидив ожиріння у пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) понад 40 кг/м² спостерігається у 95% випадків [2,5]. Згідно з рекомендаціями міжнародних асоціацій ендокринологів, діабетологів, баріатричних хірургів хворим з морбідним ожирінням (ІМТ понад 40 кг/м²) у віці 18-60 років, а також пацієнтам з ІМТ 35,0-39,9 кг/м² та наявним метаболічним синдромом показані хірургічні методи лікування [3,4,7,9]. Застосування мініінвазивних, лапароскопічних технологій є пріоритетним в сучасній баріатричній хірургії. Серед різних видів баріатричних втручань окремо виділяють метод мініінвазивного лікування морбідного ожиріння шляхом ендоскопічного встановлення внутрішньошлункового балону (ВШБ) на період до 6 місяців. Дана методика може застосовуватися в якості підготовки пацієнтів із суперожирінням (ІМТ більше 60кг/м²) до оперативного втручання – зокрема, лапароскопічного шлункового шунтування (операція Roux-en-Y Gastric Bypass).

Метод базується на тому, що введений в просвіт шлунка силіконовий балон постійно подразнює рефлексогенні зони в ділянці дна і кардіального відділу шлунку. На цьому фоні прийом мінімальної кількості їжі викликає відчуття швидкого насичення. Це, в свою чергу сприяє формуванню нової моделі харчової поведінки.

Аналізуючи зарубіжні літературні джерела [1,2,5,7,8,9,10] ми не знайшли даних щодо можливих змін в стінці шлунку після встановлення балону. На сьогоднішній день також залишається дискусійним питання щодо термінів проведення баріатричних операцій після видалення внутрішньошлункового балону.

Мета дослідження

Визначити оптимальні строки виконання лапароскопічного шлункового шунтування (Roux-en-Y Gastric Bypass) пацієнтам з суперожирінням (ІМТ більше 60кг/м²) шляхом дослідження зміни товщини стінки шлунка після видалення внутрішньошлункового балону.

Матеріали та методи дослідження

За період з 2011р. по 2016р. на базі хірургічного відділення Київської міської клінічної лікарні №3 (кафедра загальної хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця) прооперовано 59 пацієнтів з надожирінням (ІМТ більше 60 кг/м²). 49 з них перед проведенням баріатричної операції (Roux-En-Y Gastric Bypass) виконано постановку ВШБ. Дана маніпуляція виконувалась як перший етап для зниження маси тіла пацієнта, що давало змогу у подальшому суттєво зменшити операційний ризик. Постановка ВШБ проводилась за стандартною методикою. Ми використовували балон фірми Allergan, який заповнювався фізіо-

логічним розчином, забарвленим розчином метиленового синього (50 мл) у сумарному об'ємі 700 мл. Для постановки та видалення ВШБ балону використовували ендоскопи фірми Olympus (моделі GIF-Q150, -E, 2T100) та набір інструментів для видалення балону фірми Allergan (інжекторна голка та граспер). Всі пацієнти, яким проводилось ендоскопічне встановлення ВШБ, на догоспітальному та госпітальному етапах були обстежені згідно прийнятих стандартів та локальних протоколів. У повному обсязі їм були проведені загальноклінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження. Всі пацієнти були консультовані суміжними спеціалістами (кардіолог, ендокринолог, пульмонолог, анестезіолог). ВШБ встановлювали на період до 6 місяців. Після видалення ВШБ всім пацієнтам був проведений другий етап лікування – лапароскопічне шлункове шунтування (ЛШШ) (Roux-en-Y Gastric Bypass) в різні строки.

Всі пацієнти були розділені на дві групи - контрольну та досліджувану. В контрольну групу увійшли 10 пацієнтів, яким було виконано ЛШШ (Roux-en-Y Gastric Bypass) без попередньої постановки ВШБ. Середній ІМТ у них становив 41 кг/м². Серед них було 7 жінок та 3 чоловіків. Середній вік становив 42 роки.

В досліджувану групу увійшли 49 пацієнтів з ІМТ понад 60 кг/м², яким лікування морбідного

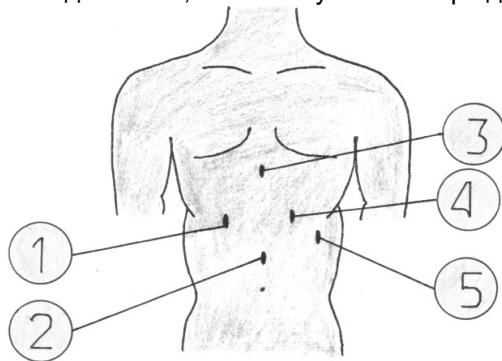


Рис. 1. Схема розташування троакарів при виконанні ЛШШ:

- 1 – троакар діаметром 12 мм по середньоключичній лінії справа в епігастральній ділянці; 2 – троакар діаметром 10 мм на 15 см нижче мечоподібного відростка по середній лінії для введення лапароскопа з кутом огляду 30°;
- 3 – троакар 10 мм в епігастральній ділянці зліва для введення печінкового ретрактору; 4 – троакар 12 мм по середньоключичній лінії зліва в епігастральній ділянці;
- 5 – троакар 12 мм по передній пахвинній лінії зліва під реберною дугою.

Другим етапом проводилось формування «малого шлунка» об'ємом до 30 мл. Шлунок пересікався в 5,5-6 см дистальніше стравохідно-шлункового переходу у горизонтальному напрямку (1 касета) від малої кривини до дна шлунку, а потім у вертикальному напрямку до кута Гіса, на зонді 34 Fr за допомогою апарату ECHELON FLEX 60мм фірми Ethicon (США) з використанням касети зеленого кольору (довжина скоб в касеті – 4,1 мм). Третім етапом аліментарна петля тонкої кишки проводилась в верхній відділ

ожиріння було проведено в 2 етапи. На першому етапі виконувалась ендоскопічна постановка ВШБ, а на другому етапі – ЛШШ (Roux-en-Y Gastric Bypass). Розподіл пацієнтів за статтю був наступним: жінок було 36, чоловіків відповідно 13. Середній вік становив 41 рік. В свою чергу, хворі, що увійшли в досліджувану групу (49 пацієнтів) були розділені на 2 підгрупи. Першу підгрупу склали 20 (40,8%) пацієнтів, яким ЛШШ було проведено в день видалення ВШБ. Другу підгрупу склали 29 (59,2%) пацієнтів, яким ЛШШ проведено через 14 діб після видалення ВШБ.

Для проведення операції ЛШШ (Roux-en-Y Gastric Bypass) в черевну порожнину вводили 5 троакарів, схема розташування яких представлена на рисунку 1.

Спочатку проводилось пересічення великого чепця від його нижнього краю в середній його третині в напрямку до попереково-ободової кишки. Після чого тонка кишка перетиналась апаратом ECHELON FLEX 60 мм фірми Ethicon (США) на відстані 45 см від зв'язки Трейца (рис.2) з подальшим пересіченням брижі до її кореня за допомогою ультразвукового скальпеля Ultracision Harmonic фірми Ethicon (США). В 150 см дистальніше місця перетину кишки накладався ентеро-ентероанастомоз бік-в-бік апаратом ECHELON FLEX 60 мм фірми Ethicon (США).

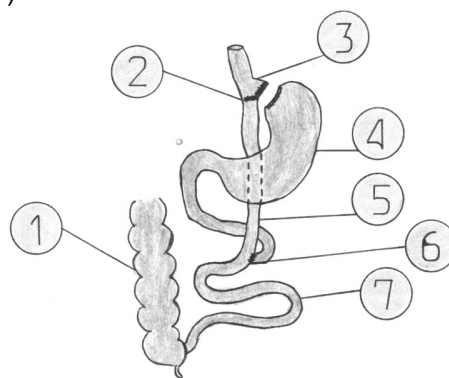


Рис. 2. Схема операції лапароскопічного шлункового шунтування:

- 1 - ободова кишка; 2 - гастроентероанастомоз;
- 3 - «малый шлунок» (20 – 30 мл); 4 – «дистальний шлунок»;
- 5 – аліментарна петля; 6 – біліопанкреатична петля;
- 7 – загальна петля тонкої кишки.

черевної порожнини попереду попереково-ободової кишки в місці пересіченого великого чепця. Після цього накладався гастроентероанастомоз кінець-в-бік за допомогою апарату ECHELON FLEX 60мм фірми Ethicon (США) з використанням касети синього кольору (довжина скоб в касеті – 3,5 мм). Передня стінка анастомозу ушивалась ручним інтракорпоральним безперервним швом.

Пацієнтам контрольної групи всі етапи операції ЛШШ проводились за вищезгадану мето-

дикою за допомогою зшиваючих апаратів ECHELONFLEX60мм фірми Ethicon (США) зі скобами розміром 3,5 мм. Для контролю герметичності гастроентероанастомозу всім пацієнтам проводилась інтраопераційна пневмопроба.

Результати та їх обговорення

На початковому етапі нашої роботи ми звернули увагу на те, що у пацієнтів досліджуваної групи, яким ЛШШ проводилося в день видалення ВШБ, за даними інтраопераційної ревізії мало місце потовщення стінки шлунка за рахунок слизової оболонки шлунка на 1,5-2 мм, в порівнянні з товщиною стінки шлунка у пацієнтів контрольної групи. Це в свою чергу створювало певні технічні труднощі при формуванні «малого шлунка» та при накладанні гастроентероанастомозу. Зокрема, в цих пацієнтів при виконанні вищезгаданих етапів операції для забезпечення спроможності механічних швів ми застосовували зшиваючий апарат Endo GIA Black Reload with Tri-Staple Technology 60 мм (Covidien) з довжиною скоб 4,7 мм.

Подальші наші дослідження були спрямовані на визначення термінів, в які стінка шлунка поверталась до своєї вихідної товщини після видалення ВШБ. Для цього в динаміці була застосована методика ендоскопічної ультрасонографії. Результати цих досліджень показали, що на 1 добу після видалення шлункового балона загальна товщина стінки шлунка у трьох анатомічних його відділах була більша за рахунок потовщення слизової оболонки на 1,2 мм у порівнянні з товщиною стінки шлунка у пацієнтів групи контролю. Проведення повторних обстежень показало, що лише на 14 добу після видалення ВШБ, стінка шлунка набувала вихідної товщини. Така закономірність спостерігалась у всіх хворих другої підгрупи досліджуваної групи. Це дало нам підстави вважати доцільним проведення ЛШШ не раніше, ніж через 14 діб після видалення ВШБ.

При цьому для формування гастроентероанастомозу та «малого шлунка» нами були використані виключно зшиваючі апарати ECHELON FLEX 60мм зі скобами в касетах розміром 4,1 мм. Потреби у використанні скоб більшої довжини не було. Результати проведеної інтраопераційної пневмопроби свідчили про спроможність швів гастроентероанастомозу у всіх пацієнтів. В післяопераційному періоді випадків неспромож-

ності анастомозів не спостерігалось. Таким чином, баріатричні втручання на шлунку слід виконувати не раніше, ніж через 14 діб після видалення шлункового балона.

Висновки

1. Зміна товщини стінки шлунка, враховуючи двоетапність лікування пацієнтів досліджуваної групи, чітко і прямо корелює з постановкою ВШБ.

2. При інтраопераційній та ендосонографічній оцінці товщини стінки шлунка відмічено її потовщення у всіх пацієнтів на першу добу після видалення ВШБ і лише на 14 добу після видалення ВШБ, стінка шлунка набувала вихідної товщини.

3. Потовщення стінки шлунка в результаті перебування в його просвіті ВШБ може бути причиною неспроможності гастроентероанастомозу.

4. Враховуючи отримані результати, вважаємо, що ЛШШ (Roux-en-Y Gastric Bypass) доцільно виконувати не раніше 14 доби після видалення в ВШБ, так як саме в ці строки нами відмічена нормалізація товщини стінки шлунка. Це, в свою чергу, спрощує техніку виконання операції та зменшує ризик виникнення інтра- та післяопераційних ускладнень.

Література

1. ВОЗ. 10 фактов об ожирении // ВОЗ. – 2014. – [Електронний ресурс] Режим доступу: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/ru/>
2. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес // ВОЗ. – 2015. [Електронний ресурс] / – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
3. Егиев В. Н. Рестриктивные вмешательства на желудке в лечении больных ожирением / В. Н. Егиев, М. Н. Рудакова, Д. С. Белков – Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2004. – 100 с.
4. Іоффе О. Ю. Можливості доопераційної підготовки хворих на морбідне ожиріння до виконання радикальних оперативних втручань / О. Ю. Іоффе., Ю. П. Цюра, О. П. Стеценко [та ін.] // Хірургія України. – 2014. – № 2. – С. 38-42.
5. Турченко Н.М. Ожирение: современный взгляд на проблему / Н.М. Турченко, С. Ю. Турченко // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – №4 (42). – С.39-45
6. Ультразвукова діагностика органів черевної порожнини в практиці сімейного лікаря / [І. В. Чопей, О. І. Чопей, В. Ю. Плоскіна та ін.]. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 252 с.
7. Fitz-Henry, J. The ASA classification and perioperative risk / J. Fitz-Henry. // Ann. R. Coll. Surg. Engl. - 2011. - V.93, № 3. – P. 185-187.
8. ORBERA™ Intra-gastric Balloon System (ORBERA [Electronic resource] // ™) Patient Information Booklet – 2015. – Режим доступу: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf14/P140008a.pdf.
9. Stroh C. Quality assurance in bariatric surgery in Germany—results of the German multicentre trial 2005 and 2006 / C. Stroh, D. Birk, R. Flade-Kuthe [et al.]. // Zentralbl. Chir. – 2008. – №5. – С. 473-478.

Реферат

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ СРОКОВ ВЫПОЛНЕНИЯ РАДИКАЛЬНЫХ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО БАЛЛОНА

Иоффе А.Ю., Молнар И.М., Цюра Ю.П., Тарасюк Т.В., Стеценко А.П., Кривопустов Н.С., Диброва Ю.А.

Ключевые слова: морбидное ожирение, внутрижелудочный баллон, лапароскопическое шунтирование желудка.

В последние годы количество больных с морбидным ожирением имеет устойчивую тенденцию к увеличению и носит эпидемический характер. Эффективное лечение морбидного ожирения возможно лишь при применении оперативных вмешательств. У пациентов с морбидным суперожирением, на первом этапе лечения применяется постановка внутрижелудочного баллона. Нами было прооперировано 59 пациентов с морбидным ожирением. 49 из них на первом этапе лечения был установлен внутрижелудочный баллон, а на втором этапе проведено лапароскопическое шунтирование желудка

по методике Fobi-Capella в различные сроки после удаления баллона. Целью исследования было определение сроков проведения бариатрических вмешательств на желудке после удаления внутрижелудочного баллона. Результаты исследования показали, что бариатрические вмешательства на желудке следует выполнять не ранее, чем через 14 суток после удаления внутрижелудочного баллона.

Summary

OPTIMAL TIMING FOR RADICAL BARIATRIC OPERATIONS AFTER REMOVAL OF INTRAGASTRIC BALLOON

Ioffe O.Yu., Molnar I.M., Tsyura Yu.P., Tarasyuk T.V., Stetsenko O.P., Kryvopustov M.S., Dibrova Yu.A.

Key words: morbid obesity, intragastric balloon, laparoscopic gastric bypass.

In recent years, the number of patients with morbid obesity has a stable tendency to increase and has become an epidemic. Effective treatment of morbid obesity is possible only with performing surgical interventions. The first stage in management of the patients with morbid obesity requires intragastric balloon placement. We have operated on 59 patients with morbid obesity. Forty-nine of them were placed an intragastric balloon during the first stage, and during the second stage, laparoscopic gastric bypass surgery was performed by the Fobi-Capella technique at different time after removal of the balloon. The aim of the study was to identify the optimal timing for bariatric interventions on the stomach after removal of the intragastric balloon. The results of the study have showed that bariatric interventions on the stomach should be performed no earlier than 14 days after the removal of the intragastric balloon.

УДК 616.122-005-07:57.088.7: 616.127-005.4-056.257

Кадикова О.І., Рундіна Н.Г., Крапівко С.О.

ЗМІНИ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ ТА ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФНОГО ЛОКУСУ C-174G ГЕНА ІНТЕРЛЕЙКІНА-6

Харківський національний медичний університет

Стаття присвячена визначенню структурно-функціональних параметрів серця та типів діастолічної функції міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім ожирінням у залежності від генотипів гена інтерлейкіна-6 (C-174G). Було проведено обстеження 222 хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. Усім хворим проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження. Порівняння показників кардіогемодинаміки та дослідження діастолічної функції у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім ожирінням у залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена інтерлейкіна-6 не виявило вірогідних відмінностей.

Ключові слова: кардіогемодинаміка, ішемічна хвороба серця, ожиріння, генотипи поліморфного локусу C-174G гена інтерлейкіна-6.

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

У літературі зустрічається відносно небагато даних про асоціації поліморфізму генів, що кодують прозапальні цитокіни, із розвитком серцево-судинних захворювань (ССЗ), а дослідження, присвячені зв'язку цих поліморфізмів із ризиком розвитку та характером прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), поодинокі. Так, С. Н. Шілов та співавт. у своїй роботі показав, що поліморфні варіанти генів інтерлейкіна (ІЛ)-1 β (С + 3953Т), фактора некрозу пухлини (ФНП)- α (G-308А), ендотеліальної синтази оксида азоту (Glu298Asp) не тільки є детермінантами підвищеного ризику розвитку ХСН у хворих на ІХС, а й асоційовані з тяжкістю та характером перебігу СН у даної категорії пацієнтів. Крім того, доведено, що поліморфні локуси гена ІЛ-1 β (С + 3953Т) асоційовані з виразністю порушень інотропної функції серця та ремоделювання лівого

шлуночка (ЛШ). Необхідно відзначити, що дослідження проводилося за участю пацієнтів європеїдної раси, новосибірської популяції. Усього було обстежено 226 хворих на ІХС з ХСН I-IV функціональним класом, з них – 149 чоловіків і 77 жінок у віці від 45 до 65 років. Групу контролю склали 136 осіб, із них – 63 чоловіки і 73 жінки у віці від 45 до 65 років без серцево-судинної патології та важких хронічних захворювань [3]. В іншому дослідженні, куди були включені 266 пацієнтів з ХСН і з фракцією викиду (ФВ) нижче 40%, ніяких асоціацій між плазмовими концентраціями ФНП- α і поліморфізмом гена ФНП- α (308 A/G, 238 A/G, TNF beta Ncol і 3TACE) не спостерігалось [4].

L. Spinarova et al. [5] вивчали поліморфізм G8002A і 3A/4A гена ендотеліну-1 (EDN1), а також поліморфізм гена ФНП- α - A308G, A238G, ФНП- β Ncol і 3TACE у пацієнтів з ХСН ішемічного ґенезу та цукровим діабетом. У дослідження були включені 224 пацієнта європеїдної раси (176 чоловіків

і 48 жінок, середній вік яких склав 55 років), з ХСН II-IV ФК і доведеним зниженням ФВ ЛШ менше 40%. Автори не виявили зв'язку між плазмовими концентраціями ендотеліну-1 і поліморфізмом G8002A ($p=0,87$, $p=0,81$) і 3A/4A ($p=0,871$, $p=0,749$) гена EDN1. Також не спостерігалось взаємозв'язків між плазмовими концентраціями ФНП- α і поліморфними варіантами генів ФНП- α , β і ФНП- α -перетворюючого ферменту. Однак встановлено, що алель А поліморфізму G8002A в порівнянні з алелем G зустрічався достовірно частіше у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда і/або мають ішемічну хворобу нижніх кінцівок. У пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією не виявлено переважання того чи іншого поліморфного варіанту гена EDN1. Були зроблені висновки, що поліморфні варіанти гена EDN1 і ФНП- α не є важливими генетичними детермінантами у пацієнтів з ХСН, і їх плазмова концентрація в більшій мірі залежить від тяжкості СН.

Суперечливість отриманих даних, ймовірно, пов'язана з відсутністю великих рандомізованих досліджень, присвячених даній проблемі, що ще раз підкреслює необхідність подальшого вивчення поліморфізму генів, що кодують прозапальні цитокіни, а також їх вплив на формування і прогресування ССЗ і ХСН.

Мета дослідження

Оцінити структурно-функціональні параметри серця та тип діастолічної функції міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім ожирінням у залежності від генотипів гена інтерлейкіна-6 (С-174G).

Матеріали та методи дослідження

Із метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих з ІХС та ожирінням, 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. Групу порівняння склали 115 хворих на ІХС з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Додатково хворі на ІХС й ожиріння були розподілені на підгрупи в залежності від генотипу гена ІЛ-6 (С-174G): до першої підгрупи увійшли носії G/G генотипу ($n=131$), до другої – С/G генотипу ($n=67$), до третьої – С/С генотипу ($n=24$). Групи були порівняні за віком і статтю. У дослідження не включали хворих з важкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Діагноз встановлювався у відповідності з діючими наказами МОЗ України.

Усім хворим проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження. Ехокардіографічні дослідження проводили за стандартною методикою Фейгенбаум Х. на ультразвуковому апа-

раті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М-режимі визначали наступні параметри ЛШ: кінцевий діастолічний розмір (КДР) (см), кінцевий систолічний розмір (КСР) (см), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ) (см), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (см). Кінцевий діастолічний об'єм (КДО) і систолічний об'єм (КСО) (мл) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали ФВ ЛШ (%). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою R. Devereux і співавт.: $1,04 \times [(ТМШП + ТЗСЛШ + КДР)^3 - КДР]^3 - 13,6$. Розрахунок відносної товщини стінки міокарда ЛШ (ВТСМЛШ) проводили за формулою: $ВТСМЛШ = (ТЗСМЛШд + ТМШПд) / КДР$. Також визначали розмір ЛП (см) та аорти (см).

Діастолічна функція ЛШ (ДДЛШ) досліджувалася шляхом реєстрації доплерівського трансмітрального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього (Е) (см/с) і пізнього (А) (см/с) наповнення ЛШ, їх співвідношення (Е/А) (од), час ізовольюметричного розслаблення ЛШ (iVRT) (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували відповідно до традиційних критеріїв (Алехин М.Н., Седов В.П., 1996). Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

Дослідження алельного поліморфізму С-174G гена ІЛ-6 проводили методом ПЛР з електрофоретичною детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ЗАО «Синтол» (РФ). Виділення ДНК з цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$). Згідно Гельсінкської декларації всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Отримані результати представлені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm m$). 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

У таблиці 1 наведено показники кардіогемодинаміки у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу С-174G гена ІЛ-6. У хворих з генотипом С/С розмір аорти дорівнював $3,21 \pm 0,26$ см, ЛП – $3,75 \pm 0,25$ см, ПП – $4,08 \pm 0,29$ см, КДР – $4,89 \pm 0,41$ см, КСР – $3,67 \pm 0,31$ см, КДО – $169,43 \pm 27,0$ мл, КСО – $78,9 \pm 9,8$ мл, ТЗСЛШ – $1,29 \pm 0,07$ см, ТМШП – $1,30 \pm 0,09$ см, ММЛШ – $269,1 \pm 47,3$ г, ВТС – $0,53 \pm 0,07$ см, ФВ – $49,14 \pm 8,7$ %. Генотип С/G ха-

рактизувався наступними структурно-функціональними параметрами ЛШ: розмір аорти відповідав значенню $3,23 \pm 0,25$ см, ЛП – $3,78 \pm 0,19$ см, ПП – $4,07 \pm 0,30$ см, КДР – $4,97 \pm 0,43$ см, КСР – $3,78 \pm 0,42$ см, КДО – $170,31 \pm 26,9$ мл, КСО – $79,5 \pm 9,4$ мл, ТЗСЛШ – $1,30 \pm 0,09$ см, ТМШП – $1,30 \pm 0,08$ см, ММЛШ – $272,5 \pm 48,7$ г, ВТС – $0,52 \pm 0,08$ см, ФВ – $48,27 \pm 8,1$ %. У

пацієнтів, які мали генотип G/G розмір аорти склав $3,26 \pm 0,22$ см, ЛП – $3,82 \pm 0,23$ см, ПП – $4,09 \pm 0,23$ см, КДР – $5,06 \pm 0,42$ см, КСР – $3,89 \pm 0,36$ см, КДО – $173,24 \pm 26,4$ мл, КСО – $81,2 \pm 9,7$ мл, ТЗСЛШ – $1,30 \pm 0,08$ см, ТМШП – $1,31 \pm 0,07$ см, ММЛШ – $276,6 \pm 48,4$ г, ВТС – $0,53 \pm 0,09$ см, ФВ – $46,54 \pm 7,9$ %.

Таблиця 1
Взаємозв'язок структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ІХС із супутнім ожирінням із генотипами поліморфного локусу C-174G гена ІЛ-6 ($M \pm m$)

Показники Ехо-КГ	Генотипи поліморфного локусу C-174G гена ІЛ-6			Контрольна група (n=35)
	G/G (n=131)	C/G (n=67)	C/C (n=24)	
Аорта, см	$3,26 \pm 0,22$	$3,23 \pm 0,25$	$3,21 \pm 0,26$	$3,02 \pm 0,26$
ЛП, см	$3,82 \pm 0,23$	$3,78 \pm 0,19$	$3,75 \pm 0,25$	$3,24 \pm 0,23$
ПП, см	$4,09 \pm 0,23$	$4,07 \pm 0,30$	$4,08 \pm 0,29$	$3,61 \pm 0,31$
КДР, см	$5,06 \pm 0,42^*$	$4,97 \pm 0,43^*$	$4,89 \pm 0,41^*$	$4,36 \pm 0,48$
КСР, см	$3,89 \pm 0,36^*$	$3,78 \pm 0,42^*$	$3,67 \pm 0,31^*$	$3,02 \pm 0,44$
КДО, мл	$173,24 \pm 26,4^*$	$170,31 \pm 26,9^*$	$169,43 \pm 27,0^*$	$139,21 \pm 28,4$
КСО, мл	$81,2 \pm 9,7^*$	$79,5 \pm 9,4^*$	$78,9 \pm 9,8^*$	$68,57 \pm 11,5$
ТЗСЛШ, см	$1,30 \pm 0,08$	$1,30 \pm 0,09$	$1,29 \pm 0,07$	$1,22 \pm 0,10$
ТМШП, см	$1,31 \pm 0,07$	$1,30 \pm 0,08$	$1,30 \pm 0,09$	$1,13 \pm 0,08$
ММЛШ, г	$276,6 \pm 48,4^*$	$272,5 \pm 48,7^*$	$269,1 \pm 47,3^*$	$189,6 \pm 43,5$
ВТС, см	$0,53 \pm 0,09$	$0,52 \pm 0,08$	$0,53 \pm 0,07$	$0,53 \pm 0,06$
ФВ, %	$46,54 \pm 7,9^*$	$48,27 \pm 8,1^*$	$49,14 \pm 8,7^*$	$62,38 \pm 11,1$

Примітка: різниця показників достовірна у порівнянні з такими: * – у контрольній групі ($p < 0,05$).

У хворих на ІХС й ожиріння з генотипами G/G, C/G і C/C КДР перевищував значення такого у осіб контрольної групи, де значення цього показника склало $4,36 \pm 0,48$ см, на 13,83 %, 12,27 % і 10,84 % відповідно ($p < 0,05$). КСР у контрольній групі дорівнював $3,02 \pm 0,44$ см, що на 22,37 %, 20,11 % і 17,71 % менше, ніж у хворих з генотипами G/G, C/G і C/C відповідно ($p < 0,05$). У осіб групи контролю КДО і КСО відповідали значенням $139,21 \pm 28,4$ мл і $68,57 \pm 11,5$ мл і були менші за такі на 19,64 %, 18,26 %, 17,84 % (для КДО) і на 15,55 %, 13,75 %, 13,09 % (для КСО), ніж у хворих із генотипами G/G, C/G і C/C відповідно ($p < 0,05$). Так само, ММЛШ у контрольній групі мала значення $189,6 \pm 43,5$ г і була менша, ніж така у хворих з генотипами G/G, C/G і C/C на 58,55 %, 30,42 % і

29,54 % відповідно ($p < 0,05$). ФВ, навпаки, була вище у осіб контрольної групи на 25,39 %, 22,62 % і 21,22 % у порівнянні з ФВ у хворих з генотипами G/G, C/G і C/C відповідно та дорівнювала $62,38 \pm 11,1$ % ($p < 0,05$).

Порівняння показників кардіогемодинаміки у хворих на ІХС із супутнім ожирінням у залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена ІЛ-6 не виявило вірогідних відмінностей.

Дослідження діастолічної функції у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від різних генотипів поліморфного локусу C-174G гена ІЛ-6 показало відсутність чітких закономірностей щодо особливостей змін діастолічної функції ЛШ в усіх включених до дослідження ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2
Зміни діастолічної функції міокарда ЛШ у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена ІЛ-6 ($M \pm m$)

Показники	Підгрупи	Генотипи поліморфного локусу C-174G гена ІЛ-6			p
		G/G (n=131)	C/G (n=67)	C/C (n=24)	
E, мм/с		$64,31 \pm 2,9$	$63,92 \pm 2,5$	$63,71 \pm 2,8$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
A, мм/с		$71,09 \pm 1,5$	$71,84 \pm 1,3$	$71,27 \pm 1,6$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
IVRT, мс		$103,8 \pm 2,3$	$105,9 \pm 2,6$	$105,1 \pm 2,2$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
DT, мс		$229,1 \pm 6,7$	$231,5 \pm 7,3$	$230,2 \pm 6,3$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
E/A, од.		$0,90 \pm 0,03$	$0,89 \pm 0,04$	$0,89 \pm 0,03$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Проведення аналізу літературних джерел не виявило наукових даних щодо асоціації різних генотипів гена ІЛ-6 із показниками кардіогемодинаміки у хворих на ІХС й ожиріння, що засвідчує актуальність обраного напрямку досліджень.

Проте, дискутується роль імунного запалення, маркером чого є ІЛ-6, у ремоделюванні ЛШ. За результатами останніх досліджень встановлено наявність кореляційних зв'язків між рівнем ІЛ-6 і показниками ремоделювання ЛШ у хворих із гіпертонічною хворобою [1]. Визначено значущий кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-6 та показниками структурно-функціональних змін ЛШ, що свідчить про значний вклад даного показника запалення у процес ремоделювання ЛШ за результатами дослідження Черняєвої А.О. і співавторів [2].

На закінчення, на підставі наших результатів, ми вважаємо, що поліморфний локус C-174G гена ІЛ-6 не пов'язаний із структурно-функціональними перебудовами ЛШ у хворих із ІХС й ожирінням. Необхідні подальші дослідження для з'ясування впливу поліморфного локусу C-174G гена ІЛ-6 на показники кардіогемодинаміки у хворих на ІХС.

Висновки

Порівняння показників кардіогемодинаміки та дослідження діастолічної функції у хворих на ІХС із супутнім ожирінням у залежності від geno-

типів поліморфного локусу C-174G гена ІЛ-6 не виявило вірогідних відмінностей.

Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення взаємозалежності поліморфізму гена ІЛ-6 (C-174G) із розвитком та прогресуванням морфо-функціональних порушень у хворих на ІХС й ожиріння допоможе клініцистам у прогнозуванні перебігу захворювання, постановці адекватної діагнозу, а відтак і в проведенні обґрунтованої патогенетичної терапії.

Література

1. Демиденко Г. В. Біомаркери ремоделювання міокарду лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла / Г. В. Демиденко // XX AML. – 2015. – № 1. – С. 45–49.
2. Черняєва А.О. Діагностична значимість фактору некрозу пухлин- α для розвитку кардіоваскулярних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки : дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.14 «Ендокринологія» / Черняєва А.О. — Харків, 2016. — 171 с.
3. Шилов С. Н. Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца : клинико-генетические механизмы развития и возможности улучшения ранней диагностики, профилактики и медикаментозной терапии: автореф. дис. на соискание научной степени доктора мед. наук : спец. 14.00.06 «Кардиология» / С. Н. Шилов. — Томск, 2011. — 50 с.
4. Wollert K. C. Gene transfer of cGMP-dependent protein kinase I enhances the antihypertrophic effects of nitric oxide in cardiomyocytes / K. C. Wollert, B. Fiedler, S. Gambaryan [et al.]. // Hypertension. — 2002. — № 39 (1). — P. 87–92.
5. Spinarova L. Genetics of humoral and cytokine activation in heart failure and its importance for risk stratification of patients / L. Spinarova, J. Spinar, A. Vasko [et al.] // Exp. Mol. Pathol. — 2008. — № 84 (3). — P. 251–25.

Реферат

ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ C-174G ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6

Кадыкова О.И., Рындина Н.Г., Крапивко С.А.

Ключевые слова: кардиогемодинамика, ишемическая болезнь сердца, ожирение, генотипы полиморфного локуса C-174G гена интерлейкина-6.

Статья посвящена определению структурно-функциональных параметров сердца и типов диастолической функции миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим ожирением в зависимости от генотипов гена интерлейкина-6 (C-174G). Было проведено обследование 222 больных ишемической болезнью сердца и ожирением. Всем больным проводили общие клинические и инструментальные обследования. Сравнение показателей кардиогемодинамики и исследование диастолической функции у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим ожирением в зависимости от генотипов полиморфного локуса C-174G гена интерлейкина-6 не выявило достоверных различий.

Summary

CHANGES IN CARDIOHAEMODYNAMICS AND DIASTOLIC FUNCTION OF LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND OBESITY DEPENDING ON GENOTYPE OF POLYMORPHIC LOCI GENE C-174G OF INTERLEUKIN-6

Kadykova O.I., Ryndina N. A., Krapivko S. A.

Key words: cardiohaemodynamic, ischemic heart disease, obesity, polymorphic locus genotypes of IL-6-174 G/C.

The aim of article was to evaluate structural and functional parameters of the heart and the type of diastolic function of the left ventricle myocardium in patients with ischemic heart disease (IHD) and concomitant obesity depending on the genotype of the gene interleukin-6 (C-174G). Materials and methods. 222 patients with ischemic heart disease (IHD) and obesity who took the course of treatment at the cardiologic department of Kharkiv regional hospital №27 (a clinical base setting of the Department of Internal Medicine №2 and the Department of Clinical Immunology and Allergology of Kharkiv National Medical University, Ministry of Health Care of Ukraine). The diagnosis was established according to the instructions elaborated by the Ministry of Health Care of Ukraine. The research of allelic polymorphism C-174G of a gene OOZE-6 was conducted by PCR method with electrophoresis detection of results with use of "SNP-EXPRESS" reactant kit ("Sintol", Russia). Correctness of frequency distribution of genotypes was defined by correspondence to G. Hardy – V. Weinberg equilibrium ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$). According to the Helsinki Declaration all patients

were informed of the aims, methods of clinical examination and they agreed to be subjects of studying a gene polymorphism. Results and conclusions. Thus, no probable differences between structural and functional parameters of the heart and the type of diastolic function of the left ventricle myocardium were indentified in the patients with ischemic heart disease and concomitant obesity depending on the genotype of the gene interleukin-6 (C-174G).

УДК 616.12 – 005.4 – 008.331.1

Кудря І.П., Шевченко Т.І., Шапошник О.А.

АУТОКОЇДИ ЯК ТРИГЕРИ І ПОТЕНЦІАТОРИ ЦИРКАДНИХ ЗМІН СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Метою дослідження було визначення циркадних змін серцевого ритму залежно від рівня маркерів запалення у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою. Досліджено 35 хворих з вищезгаданою патологією. Обстеження хворих проводилось згідно стандартів України, зокрема цілодобове моніторування електрокардіограми та визначення прозапальних цитокінів. У хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою з підвищеним рівнем інтерлейкіну-8 встановлено зниження хронотропної активності серця. Відмічається збільшення рівня інтерлейкіну-6 у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою з підвищеним рівнем інтерлейкіну-8. Підвищення рівня інтерлейкіну-1 β та зниження рівня С-реактивного білка характеризується значним переважанням у хворих симпатичного відділу нервової системи вночі. Виявлено збільшення стандартного відхилення R-R-інтервалів у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою з підвищеним рівнем ІЛ-6.

Ключові слова: інтерлейкіни, маркери запалення, серцевий ритм.

Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 ВДНЗУ «УМСА» на тему «Запальний, ішемічний, больовий синдром у хворих на ішемічну хворобу серця: тригери, роль супутньої патології, механізми, критерії діагностики, лікування», № державної реєстрації 0112U003122.

Вступ

Незважаючи на досягнуті в останні десятиріччя успіхи у напрямку профілактики та лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) та гіпертонічної хвороби (ГХ), вони досі є однією з найбільш актуальних проблем сучасної кардіології, що пов'язано з їх значною поширеністю, високим рівнем інвалідизації та смертності населення [2,3,7]. Суттєва роль в їх розвитку належить аутокоїдам, зокрема цитокінам, які ініціюють і підтримують процес запалення, а також активують і керують ним [7,8,9].

Запальні процеси відіграють істотну роль як у формуванні атеросклеротичної бляшки, так і в пошкодженні стабільної бляшки з подальшою тромботичною оклюзією та розвитком серцево-судинних ускладнень [2,4,12]. Невід'ємною частиною в розвитку ІХС та ГХ належить симпатoadреналовій та ренін-ангіотензин-альдостероновій системам, які активуються поряд з маркерами запального процесу [4,6,7]. Виявлено взаємозв'язок між рівнем запалення в коронарних судинах та зміною автономної регуляції серця [5,10,13], що підкреслює важливість системно-запального компонента в патогенезі атеросклеротичного процесу в коронарних артеріях [1,13]. Зв'язок між маркерами запалення та змінами варіабельності ритму у осіб з асимптоматичними станами ІХС розглядається як можливе свідчення дисбалансу вегетативної нервової системи [10,13]. Їх зміни асоціюються з про-

гностично несприятливим перебігом захворювань [2,11].

Тому дуже важливим з наукової та практичної точок зору пошук можливих зв'язків між станом нейро-вегетативної регуляції хронотропної функції серця та показниками запальних процесів у хворих на ІХС з супутньою ГХ.

Мета дослідження

Визначення циркадних змін серцевого ритму залежно від рівня маркерів запалення у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 35 хворих на ІХС в поєднанні з ГХ II-III стадії. 26 (74,3 %) хворих мали стабільну стенокардію напруження, з них 12 (34,3 %) – II функціонального класу (ФК), 14 (40 %) – III ФК; 9 (25,7 %) - у вигляді дифузного кардіосклерозу з серцевою недостатністю, в тому числі 6 (17,1 %) - у поєднанні з порушенням серцевого ритму. ГХ II стадії була у 20 (57,1 %) хворих, ГХ III стадія, постінфарктний кардіосклероз – у 15 (42,9 %). Порушення ритму і провідності серця виявлено у 13 (37,1 %) хворих, в тому числі поодинокі монотопну надшлуночкову – у 2 (5,7 %) і шлуночкову екстрасистолії – у 1 (2,8 %), пароксизмальну фібриляцію передсердь - у 5 (14,3 %), шлуночкову бігемінію – у 3 (8,6 %), поєднання політопної надшлуночкової і шлуночкової екстрасистолії – у 2 (5,7 %). Хронічна серцева недостатність II ФК за класифікацією Нью-

Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) була у 20 (57,1 %) хворих, 12 (34,3 %) – III ФК, 3 (8,6 %) – IV ФК. Вік хворих - 61,63±1,26 роки; 7,83; 59,06-64,19 (M±SEM; SD; 95% CI), максимум – 72, мінімум – 44 роки. Серед досліджуваних пацієнтів було 27 (77,1 %) чоловіків та 8 (22,9 %) жінок.

Верифікацію діагнозу ІХС та ГХ відповідно до Рекомендацій Європейського кардіологічного товариства з діагностики та лікування стабільної ІХС (2013 р.), Рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського кардіологічного товариства по веденню хворих з артеріальною гіпертензією (2013 р.), Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної, третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на артеріальну гіпертензію (наказ МОЗ України 24.05.2012 за № 384) і стабільну ішемічну хворобу серця (Наказ МОЗ України 02.03.2016 за № 152).

Дослідженням проводили цілодобове монітування електрокардіограми за допомогою системи «Кардіотехніка 4000АТ», «Кардіотехніка 04-АД-3» («ИНКАРТ», Росія). За показниками варіабельності серцевого ритму оцінювали стан вегетативної нервової системи, які рекомендовані в міжнародних стандартах Робочою групою Європейського кардіологічного товариства і Північноамериканських товариств кардіостимуляції й електрофізіології (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Запальний процес визначали за рівнем інтерлейкінів (ІЛ)-1β, -6, -8; СРБ із використанням твердофазного імуноферментного методу за

допомогою набору реагентів для: ІЛ-1β – “ProCon IL-1β” (С.-Петербург), ІЛ-6 – “ProCon IL-6” (С.-Петербург), ІЛ-8 – «ІЛ-8 – ИФА – БЕСТ» (Новосибірськ), СРБ – “hsCRP ELISA” (США). Рівень ІЛ-1β вважали нормальним, якщо він не перевищує 50 пкг/мл, ІЛ-6 < 5 пкг/мл, ІЛ-8 < 30 пкг/мл, СРБ в нормі 0,068±8,2 мг/л.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програми SPSS for Windows Release 13.00. Оцінка достовірності відмінностей проводилась за двохвибірковим t критерієм Ст'юдента з урахуванням гомогенності за тестом Levene та його непараметричним аналогом Mann-Whitney U (MW). За результатами однофакторного тесту W тесту Shapiro-Wilks (SW) перевіряли нормальність розподілу варіацій. Отримані результати були представлені у вигляді M±SEM; SD; 95 % CI; Med; Q, де M - середня, SEM – стандартна похибка; SD – стандартне відхилення, 95 % CI – 95 % довірчі інтервали для середньої, Med – медіана, Q – нижні та верхні квартилі. Відмінності вважали значимими при p<0,05.

Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів показав, що у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з підвищеним рівнем ІЛ-8 спостерігається збільшення мінімальної та максимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС) вдень; середньої, мінімальної та максимальної ЧСС вночі на противагу нормальному рівню ІЛ-8 (табл. 1).

Таблиця 1

Хронотропна активність серця залежно від рівня ІЛ-8 у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ (M±SEM; SD; 95% CI; Med; Q)

Показники	Групи хворих на ІХС в поєднанні з ГХ із наступними рівнями ІЛ-8, пкг/мл	
	нормальним - не перевищує 30 пкг/мл (підгрупа 1, n=25)	підвищеним - перевищує 30 пкг/мл (підгрупа 2, n=10)
Мінімальна ЧСС удень, уд./хв.	58,82±2,15; 8,88; (54,26-63,38); 59; (54,5-63,5); параметричний за Psw=0,653; PLevene =0,265; Pst=0,016	50,44±1,72; 5,17; (46,47-54,42); 50; (46,5-53); параметричний за Psw=0,125
Максимальна ЧСС удень, уд./хв.	118,35±3,95; 16,28; (109,98-126,72); 115; (107,5-123,5); непараметричний за Psw=0,002; PMW=0,005	101,22±3,71; 11,13; (92,66-109,78); 105; (93,5-109,5); непараметричний за Psw=0,042
Середня ЧСС вночі, уд./хв.	66,18±2,89; 11,92; (60,05-72,3); 75; (60-74); непараметричний за Psw=0,006; PMW=0,997	55,56±1,92; 5,77; (51,12-59,99); 54; (51,5-59); параметричний за Psw=0,254; PLevene=0,143; Pst=0,034
Мінімальна ЧСС вночі, уд./хв.	57,88±2,44; 10,08; (52,69-63,07); 58; (51,5-65); параметричний за Psw=0,832; PLevene =0,08, Pst=0,025	49,56±1,57; 4,72; (45,93-53,18); 50; (45-51); непараметричний за Psw=0,049; Pmw=0,007
Максимальна ЧСС вночі, уд./хв.	96,29±6,01; 24,78; (83,55-109,04); 90; (76,5-107,5); непараметричний за Psw=0,025; PMW=0,039	78,11±2,26; 6,79; (72,89-83,33); 77; (72,5-83,5); параметричний за Psw=0,879; PLevene=0,018; Pst=0,08

Примітки: M – середня, SEM – стандартна похибка; SD – стандартне відхилення, 95% CI - 95% довірчі інтервали для середньої; Med – медіана; Q – нижні та верхні квартилі; Psw – визначення типу розподілу варіабельності за тестом за Shapiro-Wilk; Pst – різниця між групами за двовибірковим t - тестом Ст'юдента з урахуванням гомогенності за тестом Levene; PMW – різниця між групами за тестом Mann-Whitney (MW).

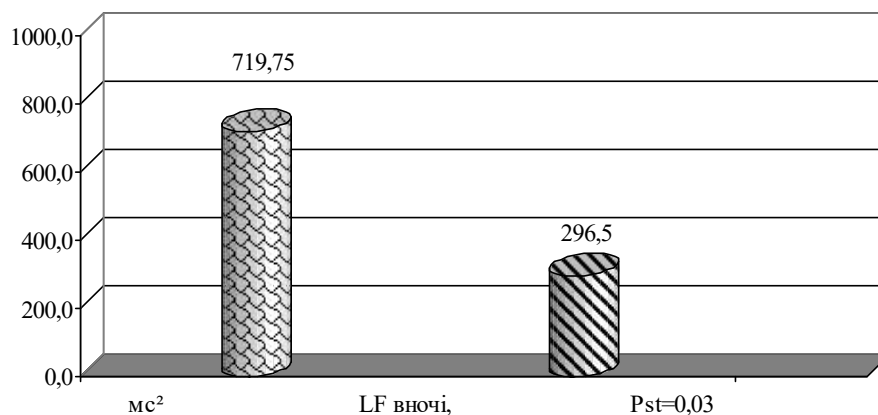
Встановлено збільшення рівня ІЛ-6 (M±SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 11,11±3,48 пкг/мл; 10,43; (3,09-19,13); 10; (2-18); параметричний за Psw=0,343) у хворих на ІХС з супутньою ГХ з підвищеним рівнем ІЛ-8 на відмінну від тих, хто мав нормальний рівень ІЛ-8 (M±SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 2,58±0,054 см; 0,22; (2,47-2,69); 2,5; (2,5-2,6); непараметричний за Psw=0,003;

PMW=0,048; M±SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 7,18±3,11 пкг/мл; 12,8; (0,59-13,76); 0; (0-10); непараметричний за Psw=0,0001; PMW=0,021).

У 45,7 % хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з нормальним рівнем СРБ встановлено зниження середнього значення потужності низькочастотного компонента спектра (LF) вночі (M±SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 296,5±108,64 мс²; 266,12; (17,23-

575,78); 289; (27-516,75); параметричний за Psw=0,642), на відмінну від тих, хто мав знижений рівень СРБ (M±SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 52,16±2,2 мс²; 9,59 %; (47,53-56,78); 52; (46-59); параметричний за Psw=0,988; PLevene=0,054;

Pst=0,037 та M±SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 719,75±107,98 мс²; 215,96; (376,11-1063,39); 641,5; (576,25-941,5); параметричний за Psw=0,092; PLevene=0,749, Pst=0,03) (рис. 1).



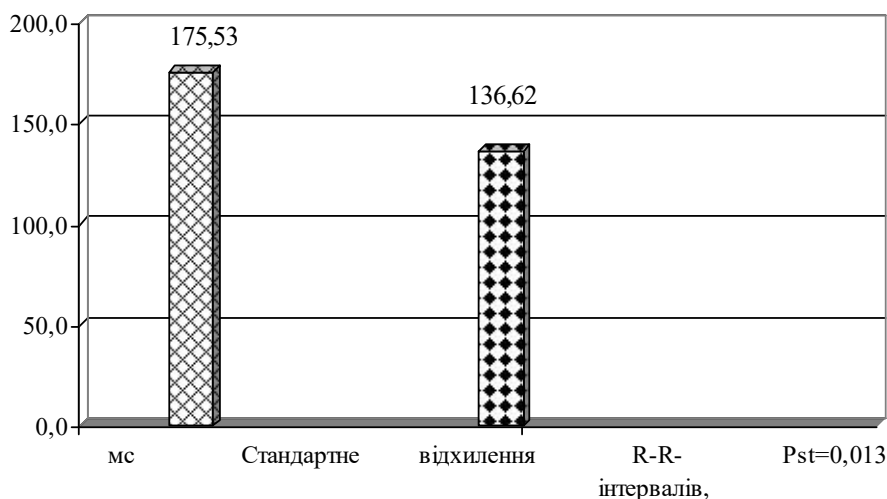
- Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ зі зниженим рівнем СРБ (n=19)
- Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ з нормальним рівнем СРБ (n=16)

Рис. 1. Середнє значення потужності низькочастотного компонента спектра варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ залежно від рівня СРБ.

Таблиця 2
Залежність середнього значення потужності LF вночі від рівня ІЛ-1β у хворих на ІХС з супутньою ГХ (M±SEM; SD; 95% CI; Med; Q)

Показники	Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ із наступними рівнями ІЛ-1β, пкг/мл			
	нормальним - не перевищує 50 пкг/мл (підгрупа 1, n=24)	підвищеним – перевищує 50 пкг/мл (підгрупа 2, n=11)		
Середнє значення потужності LF вночі, мс²	204,67±84,36; 146,12; (-158,33-567,66); 285; (36-00000); параметричний за Psw=0,052; PLevene=0,756; Pst=0,018	565,33±139,35; 341,34; (207,12-923,54); 594,5; (338,25-795); параметричний за Psw=0,817		

Примітки: M – середня, SEM – стандартна похибка; SD – стандартне відхилення, 95% CI - 95% довірчі інтервали для середньої; Med – медіана; Q – нижні та верхні квартилі; Psw – визначення типу розподілу варіабельності за тестом за Shapiro-Wilk; Pst – різниця між групами за двовибірковим t - тестом Ст'юдента з урахуванням гомогенності за тестом Levene.



- Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ зі збільшеним рівнем ІЛ-6 (n=24)
- Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ з нормальним рівнем ІЛ-6 (n=11)

Рис. 2. Стандартне відхилення R-R-інтервалів у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ залежно від рівня ІЛ-6.

Спостерігається підвищення середнього значення потужності LF вночі у хворих на ІХС з супутньою ГХ з підвищеним рівнем ІЛ-1 β в порівнянні з тими, хто мав нормальний рівень ІЛ-1 β (табл. 2).

Підвищений рівень ІЛ-6 мали 34,1 % хворих на ІХС в поєднанні з ГХ, в яких було збільшення стандартного відхилення R-R-інтервалів (M \pm SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 175,53 \pm 12,55 мс; 21,73; (121,55-229,51); 170,02; (157,09-174,2); параметричний за Psw=0,577) в порівнянні з нормальним рівнем ІЛ-6 (M \pm SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 136,62 \pm 6,01 мс; 20,83; (123,39-149,86); 139,06; (115,28-154,48); параметричний за Psw=0,515; PLevene=0,834; Pst=0,013) (рис. 2).

Збільшення ЧСС за добу у хворих на ІХС з супутньою ГХ з підвищеним рівнем ІЛ-8 є предикторами прогресування проксимального коронаросклерозу та раптової смерті.

У хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з підвищеним рівнем ІЛ-1 β та зниженим рівнем СРБ спостерігається підвищення середнього значення потужності LF вночі в порівнянні з тими, хто мав нормальний рівень ІЛ-1 β , що вказує на посилення активності симпатичної нервової системи вночі за допомогою залучення лімфоретикулярної системи, яка в свою чергу іннервується автономною нервовою системою. Підвищення тону симпатичної нервової системи зі збільшенням концентрації катехоламінів прямо опосередковано стимулює розвиток атеросклерозу.

Підвищений рівень ІЛ-6 у хворих на ІХС з супутньою ГХ зі збільшеним стандартним відхиленням R-R-інтервалів має сумарний ефект впливу на синусовий вузол симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи та більш за все відображають несприятливий прогноз захворювань.

Отже, визначення залежності циркадних змін серцевого ритму від рівня маркерів запалення у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ мають діагностичну значимість та є передумовою до оптимізації лікування.

Висновки

1. У хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з підвищеним рівнем інтерлейкіну-8 встановлено зниження хронотропної активності серця.

2. Відмічається збільшення рівня інтерлейкіну-6 у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з підвищеним рівнем інтерлейкіну-8.

Реферат

АУТОКОИДЫ КАК ТРИГГЕРЫ И ПОТЕНЦИАТОРЫ ЦИРКАДНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
Кудря И.П., Шевченко Т.И., Шапошник О.А.

Ключевые слова: интерлейкины, маркеры воспаления, сердечный ритм.

Целью исследования было определение циркадных изменений сердечного ритма в зависимости от уровня маркеров воспаления у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью. Исследовано 35 больных с вышеупомянутой патологией. Обследование больных про-

3. Підвищення рівня інтерлейкіну-1 β та зниження рівня С-реактивного білка у хворих на ІХС з супутньою ГХ характеризується значним переважанням симпатичного відділу нервової системи вночі.

4. Виявлено збільшення стандартного відхилення R-R-інтервалів у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з підвищеним рівнем ІЛ-6.

Перспективи подальших досліджень

Отримані нами результати досліджень дозволять виявити у хворих на ІХС та ГХ додаткові значущі маркери несприятливого прогнозу, їх зв'язок з особливостями перебігу та розвитком ускладнень, визначити адекватні профілактичні заходи та проводити корекцію медикаментозної терапії.

Література

1. Алекперов Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э.З. Алекперов, Р.Н. Наджафов // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 88–91.
2. Василец Л.М. Прогностическая значимость факторов системного воспаления у больных с ишемической болезнью сердца / Л.М. Василец, Н.Е. Григориади, Р.Н. Гордийчук [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 16, № 1. – С.50 – 52.
3. Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К., 2014. – 279 с.
4. Палеев Ф.Н. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Белокопытова, Б.И. Минченко, О.В. Москалец // Креативная кардиология. – 2011. – № 1. – С.75 – 80.
5. Парнес Е.Я. Клиническое значение вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. на соискание учёной степени доктора мед. наук: спец. 14.00.06 «Кардиология» / Е.Я. Парнес. – М., 2007. – С.44.
6. Перуцкий Д.Н. Оценка вариабельности сердечного ритма в практической кардиологии: современное состояние проблемы / Д.Н. Перуцкий, Ю.И. Афанасьев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2008. – Т. 5, № 6 (46). – С.5 – 10.
7. Туев А.В. Маркеры воспаления при артериальной гипертензии и некоторых формах ишемической болезни сердца: клиническая и прогностическая значимость / А.В. Туев, Н.С. Карлунина // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 6. – С.550 – 555.
8. Mahmoudi M. Atherogenesis: the role of inflammation and infection / M. Mahmoudi, N. Curzen, P. Gallagher [et al.] // Rev. Esp. Cardiol. – 2007. – № 60 (3). – P. 268 – 275.
9. Granger J.P. An emerging role for inflammatory cytokines in hypertension / J.P. Granger // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. 923 – 924.
10. Hamaad A. Short-term statin therapy improves power spectral heart rate variability indices in unselected chronic heart failure patients / A. Hamaad, R.J. MacFadyen // Europace Supplements. – 2005. – Vol. 7. – P.135.
11. Koffler S. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation / S. Koffler, T. Nickel, M. Weis // Clin. Sci. (Lond). – 2005. – Vol. 108, № 3. – P. 205 – 213.
12. Packard R. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction / R. Packard, P. Libby // Clin. Chem. – 2008. – Vol. 54, № 1. – P. 24 – 38.
13. Sajadieh Ahmad. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease / Ahmad Sajadieh, Olav Wendelboe Nielsen, Verner Rasmussen [et al.] // European Heart Journal – 2003. – Vol. 25 (5). – P.363 – 370.

водилось согласно стандартам Украины, в частности круглосуточное мониторирование электрокардиограммы и определение провоспалительных цитокинов. У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью с повышенным уровнем интерлейкина-8 установлено снижение хронотропной активности сердца. Отмечается увеличение уровня интерлейкина-6 у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью с повышенным уровнем интерлейкина-8. Повышение уровня интерлейкина-1 β и снижение уровня С-реактивного белка характеризуется значительным преобладанием у больных симпатического отдела нервной системы ночью. Выявлено увеличение стандартного отклонения R-R-интервалов у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью с повышенным уровнем ИЛ-6.

Summary

AUTOCYDIDS AS TRIGGERS AND POTENTIATORS OF Circadian CHANGES OF HEART RHYTHM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE and comorbid essential HYPERTENSION

Kudria I.P., Shevchenko T.I., Shaposhnyk O.A.

Key words: interleukins, inflammatory markers, heart rhythm.

The aim of the study was to evaluate circadian changes in the heart rhythm depending on the level of inflammatory markers in patients with ischemic heart disease and concomitant essential hypertension. The study involved 35 patients with above mentioned diseases. They were examined according to the standards accepted in Ukraine, in particular 24-hour monitoring of the electrocardiogram and identifying pro-inflammatory cytokines. The patients with ischemic heart disease and comorbid essential hypertension had an increased level of interleukin-8, a decrease in chronotropic activity of the heart. An increase in the level of interleukin-6 was registered in the patients with an increased level of interleukin-8. Elevation of interleukin-1 β and a decrease in C-reactive protein was characterized by a significant predominance of the sympathetic activity at night time. We also revealed the increase in the standard deviation of R-R-intervals in the patients with elevated IL-6 level.

УДК 616.12–008.46-005.2

Лазиди Е. Л., Рудык Ю. С.

СВЯЗЬ УРОВНЯ АЛЬДОСТЕРОНА С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ИОННОГО ГОМЕОСТАЗА, МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И ПАРАМЕТРАМИ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

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

Цель данной работы Изучить связь уровня альдостерона с показателями ионного гомеостаза, мозгового натрийуретического пептида и параметрами кардиогемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. В исследование было включено 88 больных с хронической сердечной недостаточностью II–III ФК и сохраненной фракцией выброса левого желудочка в возрасте от 39 до 89 лет, в каждой группе было по 22 человека. У больных определялись уровень альдостерона, ионов калия, натрия, NTproBNP. Проводился тест 6-мин. ходьбы, измеряли ЧСС, АД. Оценивали качество жизни по Миннесотскому опроснику. Всем больным проводилось ЭхоКГ исследование. Увеличение уровня альдостерона в сыворотке пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка сопровождалось ростом концентрации ионов натрия и снижением содержания ионов калия и ассоциировалось с повышением содержания NTproBNP. Анализ показателей качества жизни, теста 6-мин ходьбы и параметров кардиогемодинамики не выявил какой-либо связи исследуемых показателей с уровнем альдостерона в сыворотке больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Показатели ЧСС, систолического и диастолического АД в сравниваемых группах не отличались. Увеличение уровня альдостерона у больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка сопровождается достоверным увеличением концентрации ионов натрия и снижением содержания ионов калия в сыворотке крови. Повышение у этих больных уровня альдостерона ассоциируется с увеличением содержания маркера сердечной недостаточности NTproBNP в сыворотке крови. Показатели систолической и диастолической функции левого желудочка, а также параметры качества жизни, теста 6-мин ходьбы у обследованных нами больных с различным уровнем альдостерона достоверно не отличаются.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, альдостерон, мозговой натрийуретический пептид, ионы натрия и калия.

Данная работа выполнена за личные средства в рамках НИР отдела «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням генетичного, імунно-запального, гормонального статусу та супутньої патології» (2016-2018р.р.).

На сегодняшний день в мире наблюдается неуклонный рост числа пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В развитых странах и в Европе около 2% взрослого населения страдает ХСН, среди людей старше 65 лет она встречается у 6-10%. Возможно, это связано ссовершенствованием лечения сердечно-сосудистых заболеваний и с увеличением продолжительности жизни людей. О серьезности прогноза ХСН свидетельствует тот факт, что 30-40% больных с тяжелыми формами синдрома умирают в течение 1 года после постановки диагноза, а 60-70% - в течение 5 лет главным образом в связи с декомпенсацией ХСН или внезапно (вероятно, вследствие фатальных аритмий). Среди больных, нуждающихся в госпитализации, смертность еще выше и сравнима с таковой при некоторых онкологических заболеваниях [1]. В последние десятилетия врачи столкнулись с ростом числа пациентов с признаками и симптомами ХСН и отсутствием или минимальными нарушениями насосной функции сердца, т.е. с так называемой ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СФВЛЖ). По данным некоторых исследователей минимальная диастолическая дисфункция восьмикратно увеличивает риск смертности по

сравнению с нормальной сократительной функцией сердца, а умеренная и тяжелая диастолическая дисфункция увеличивает его в 10 раз [2].

Данные современных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что прогноз больных с ХСН с СФВЛЖ может быть столь же плохим, как и при ХСН со сниженной ФВЛЖ. Следует также заметить, что, в отличие от ХСН со сниженной ФВЛЖ, при которой общепринятые алгоритмы лечения могут значительно улучшить прогноз, при ХСН с СФВЛЖ этого не наблюдается [3,4].

Таким образом, ХСН ложится огромным бременем на здравоохранение многих стран мира, в том числе и Украины (Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих [перегляд 2012 року]).

Учитывая то, что ХСН является потенциально фатальной стадией большинства сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время ведется постоянный поиск клинико-прогностических факторов, которые могут улучшить субклиническую и клиническую диагностику этого синдрома.

Известно, что гиперальдостеронизм при ХСН считается важным патогенетическим фактором

задержки натрия и возникновения отеков. У больных с ХСН концентрация альдостерона в плазме может значительно превышать норму [5,6].

Негативное воздействие хронически повышенного уровня альдостерона на прогноз больных с ХСН определяется его влиянием на ремоделирование миокарда с последующей систолической и/или диастолической дисфункцией миокарда, развитием застойных явлений и избыточной задержки жидкости в организме, риском развития коронарных нарушений (как следствие дисфункции эндотелия), опасностью возникновения аритмий и внезапной смерти (вследствие электролитных нарушений). Существуют сведения о том, что гипонатриемия, т.е. снижение концентрации натрия в сыворотке крови менее 135 ммоль/л, является одним из распространенных нарушений электролитного обмена и предиктором неблагоприятного исхода у больных с ХСН [7], однако мало известно о распространенности и прогностической значимости гипонатриемии при ХСН и СФВЛЖ. Гипонатриемия позволяет идентифицировать популяцию пациентов с патофизиологическим профилем, который отличается от такового при нормальном уровне натрия в сыворотке. Она отражает более тяжелое течение ХСН с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем (САС). Поэтому использование электролитов (особенно уровень натрия в сыворотке крови) может быть одним из простых и рутинных методов, помогая оптимизировать терапию и оценивать прогноз пациента с ХСН.

Немаловажное значение в патогенезе ХСН имеет способность альдостерона стимулировать развитие миокардиального и периваскулярного фиброза [8,9].

Индукция развития экстрацеллюлярного матрикса, лежащего в основе кардиосклероза миокарда, влечет за собой постепенное снижение гемодинамических возможностей сердца за счет нарушения диастолического расслабления левого желудочка, что сопровождается активацией САС [10] и системы МНУП [10,11], участвующих в адаптивных гемодинамических процессах, что имеет несомненное значение в развитии ХСН с СФВЛЖ.

Данные о связи ФВ и показателей диастолической функции ЛЖ с содержанием альдостерона и электролитными показателями в сыворотке ограничены, поскольку в большинстве клинических исследований исключались пациенты с ФВ ЛЖ выше 40%.

Цель работы

Изучить связь уровня альдостерона с показателями ионного гомеостаза, мозгового натрийу-

ретического пептида и параметрами кардиогемодинамики у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СФВЛЖ).

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 88 больных с ХСН II–III ФК и СФВЛЖ в возрасте от 39 до 89 лет. Диагноз сердечной недостаточности II–III ФК определялся согласно Нью-Йоркской классификации сердечной недостаточности (NYHA) и проведенному тесту 6-минутной ходьбы. Критерии включения в исследование: ХСН с СФВЛЖ, II–III ФК по NYHA, возраст пациентов от 39 лет и старше, информированное согласие пациента. Критерии исключения: не подписание информированного согласия, наличие онкологических заболеваний, наличие острого инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома, злоупотребление алкоголем или наркотиками в анамнезе, тяжелое поражение центральной нервной системы, связанное с ним нарушение когнитивной функции и невозможность выполнять все процедуры исследования, беременность и кормление грудью. Уровень качества жизни пациентов оценивали согласно Миннесотскому опроснику качества жизни больных с ХСН (0 баллов – отличное качество жизни, 105 баллов – максимально плохое качество жизни). Определение NTproBNP в сыворотке крови проводили методом ИФА при помощи набора реактивов «ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Уровень ионов калия в сыворотке крови определяли турбодиметрическим методом без депротеинизации («Филисит – Диагностика», Украина). Содержание ионов натрия в сыворотке крови исследовали при помощи реагентов для фотометрического определения (уриилацетатный реагент) (DAC-SpectroMed, Молдова). Альдостерон в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом при помощи реактивов Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Германия). Эхокардиографические показатели исследовались методом ЭхоКГ в М- и В-режимах на аппарате Vivid3 (Япония) с механическим датчиком 3,5 МГц соответственно стандартным рекомендациям по изучению фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и соотношения Е/А. Полученные результаты обрабатывались с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS 17.0. Статистически значимыми отличия данных и корреляции между ними считали при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от уровня альдостерона. Данные о связи содержания альдостерона (А) в сыворотке крови с показателями ионного гомеостаза и уровнем NTproBNP представлены в таблице 1.

Таблиця 1
Связь уровня альдостерона (пг/мл) с концентрацией ионов калия, натрия и NTproBNP в сыворотке крови больных с ХСН и СФВЛЖ

Показатели	Группа 1 (n= 22) A<49,81	Группа 2 (n= 22) 49,81≤A<61,15	Группа 3 (n= 22) 61,15≤A≤76,56	Группа 4 (n= 22) A>76,56	P, значимость
Na, ммоль/л	135,6±1,6	142,0±5,1	145,2±1,8	152,9±2,5	P _{1,2} =0,001 P _{1,3} =0,001 P _{1,4} =0,001
K, ммоль/л	5,05±0,58	4,92±0,61	4,39±0,41	4,04±0,34	P _{1,3} =0,001 P _{1,4} =0,001
NTproBNP, пг/мл	131,1±8,3	143,9±11,8	151,9±16,4	190,1±29,2	P _{1,4} =0,041

Примечания: P_{1,2} –сравнение между группой 1 и группой 2; P_{1,3} – сравнение между группой 1 и группой 3; P_{1,4} –сравнение между 1 и 4 группами.

Как видно из приведенных в таблице 1 данных, увеличение уровня альдостерона в сыворотке пациентов с ХСН и СФВЛЖ сопровождалось ростом концентрации ионов натрия и снижением содержания ионов калия. В группе больных с наиболее низкими значениями альдостерона (<49,81 пг/мл) показатели содержания натрия в сыворотке крови также были самыми низкими (135,6±1,6 ммоль/л), тогда как среди пациентов с наиболее высокой концентрацией альдостерона (>76,56 пг/мл) наблюдался максимальный уровень этого иона (152,9±2,5 ммоль/л). Изменения содержания ио-

нов калия в группах этих пациентов носило противоположный характер. Установлена также связь биомаркера ХСН NTproBNP с уровнем альдостерона в сыворотке крови – наиболее высокие показатели NTproBNP (190,1±29,2 пг/мл) встречались у лиц с максимальными значениями альдостерона.

Показатели качества жизни пациентов согласно Миннесотского опросника, а также данные их физикального обследования и теста 6-мин ходьбы в зависимости от уровня альдостерона сыворотки представлены в таблице 2.

Таблиця 2
Связь уровня альдостерона (пг/мл) с показателями качества жизни, теста 6-мин ходьбы и параметрами гемодинамики и у пациентов с ХСН и СФВЛЖ

Параметры	Группа пациентов			
	A<49,81 (n=22)	49,81<A<61,15 (n=22)	61,15<A<76,56 (n=22)	A>76,56 (n=22)
КЖ, баллы	19,5±9,0	24,0±18,7	15,0±9,0	23,5±15,2
ЧСС, уд/мин	79±7,0	75±3,5	77±7,0	74±5,5
АД сист., мм.рт.ст	135±11	140±12	135±15	140±16
АД диаст. мм.рт.ст	87±3,7	85±5,0	85±5,0	88±8,8
Тест 6-мин. ходьбы, м	407±101	408±146	482±90	421±152

Примечание: p>0,05 в группах сравнения.

Таблиця 3
Связь уровня альдостерона (пг/мл) с показателями эхокардиографии у пациентов с ХСН и СФВЛЖ

Параметры	Группа пациентов			
	A<49,81 (n=22)	49,81<A<61,15 (n=22)	61,15<A<76,56 (n=22)	A>76,56 (n=22)
КДР, см	4,9±0,2	4,9±0,2	4,8±0,3	4,9±0,1
КСР, мл	3,2±0,2	3,1±0,3	3,1±0,1	3,2±0,2
ПП, см	3,4±0,1	3,4±0,2	3,3±0,2	3,3±0,2
ЛП, см	3,5±0,2	3,5±0,3	3,5±0,3	3,4±0,4
ПЖ, см	2,4±0,2	2,4±0,2	2,3±0,2	2,4±0,2
Е/А	0,8±0,4	0,95±0,49	0,8±0,6	0,96±0,46
ФВ ЛЖ, %	63±3,0	61,5±3,8	65±3,5*	63±3,3

Примечание: *p<0,05 по сравнению с группой в первой колонке.

Анализ представленных в таблице 2 данных не выявил какой-либо связи исследуемых показателей с уровнем альдостерона в сыворотке больных с ХСН и СФВЛЖ. Параметры ЧСС, систолического и диастолического АД в сравниваемых группах не отличались. Обращает на себя внимание тенденция к улучшению качества жизни и увеличению показателей теста 6-мин ходьбы у пациентов 3 группы (значения альдостерона от 61,15 пг/мл до 76,56 пг/мл), однако отличия не достигали критерия достоверности по сравнению с другими группами и, по-видимому,

клинического значения не имеют.

Было проведено изучение показателей эхокардиографии у пациентов с ХСН и СФВЛЖ в зависимости от содержания альдостерона в сыворотке крови (табл. 3).

Как видно из представленных в таблице 3 данных, эхокардиографические параметры у пациентов с ХСН и СФВЛЖ не были ассоциированы с содержанием альдостерона в сыворотке крови. В целом показатели систолической и диастолической функции левого желудочка у больных с различным уровнем альдостерона дос-

товерно не отличались за исключением достоверно более высокой ФВЛЖ у пациентов группы 3 (значения альдостерона от 61,15пг/мл до 76,56пг/мл) по сравнению с таковой в группе 1 с наименьшей концентрацией альдостерона.

На сегодняшний день известно, что альдостерон задерживает в организме натрий, увеличивает объем циркулирующей крови и увеличивает выделение калия из организма, что подтверждается полученными нами данными. За последние годы сформировалось представление о том, что альдостерон синтезируется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, эндотелии сосудов, ткани головного мозга и оказывает свое действие непосредственно в месте синтеза [12].

Синтезирующийся корой надпочечников альдостерон оказывает влияние преимущественно на рецепторы, расположенные в области дистальных почечных канальцев, собирательных трубочек нефронов. Связываясь с внутриклеточными минералокортикоидными рецепторами, альдостерон взаимодействует с гормоночувствительными элементами ДНК и модулирует транскрипцию специфических белков. В результате усиливается реабсорбция натрия и воды в почечных канальцах, уменьшается реабсорбция калия и магния. Существует два основных патофизиологических механизма повышения уровня альдостерона в крови у больных с ХСН: с одной стороны, это гиперпродукция надпочечниками, вызванная стимуляцией ангиотензином клеток юкстагломерулярного аппарата надпочечников, с другой - снижение печеночного клиренса альдостерона, которое повышает концентрацию альдостерона в 3–4 раза. Существуют и другие причины, приводящие к вторичному альдостеронизму при ХСН: уменьшение количества ОЦК в результате снижения сердечного выброса, повышение проницаемости капиллярных мембран вследствие гипоксии ткани стенки сосудов, что способствует выходу жидкости из просвета капилляров во внеклеточное пространство, венозная гипертензия, ограничение потребления натрия, снижение онкотического давления плазмы крови, прием диуретиков и др.

В то же время, гораздо меньше известно о роли альдостерона в развитии гипонатриемии как маркера неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН и СФВЛЖ. Гипонатриемию при ХСН рассматривают как гиперволемический вариант гипонатриемии, то есть состояние абсолютного избытка осмотически свободной воды. Основным патофизиологическим механизмом развития гипонатриемии в этой ситуации является осмотически-независимая секреция вазопрессина под влиянием активации нейрогуморальных систем из-за снижения эффективного артериального кровотока. Таким образом, снижение уровня натрия крови возможно рассматривать как универсальный показатель степени снижения эффективного артериального кровотока и «включения» нейрогуморальных систем.

тока и «включения» нейрогуморальных систем.

Механизмы электролитных нарушений, в частности, диснатриемических эффектов альдостерона у больных с ХСН и СФВЛЖ мало известны. Проведенный нами анализ позволил выявить достоверную связь между изменениями содержания альдостерона и уровней ионов натрия, калия и NTproBNP, что может свидетельствовать о возможной роли этого минералокортикоида в развитии электролитных нарушений у пациентов с СФВЛЖ. В то же время, кажется странным факт, что близкие к гипонатриемии значения уровня натрия у обследованных нами пациентов, наблюдались у лиц с невысоким содержанием NTproBNP, отражающим более легкую степень у них ХСН.

Выводы

Увеличение уровня альдостерона у больных с ХСН и СФВЛЖ сопровождается достоверным увеличением концентрации ионов натрия и снижением содержания ионов калия в сыворотке крови.

Повышение уровня альдостерона ассоциируется с увеличением содержания маркера сердечной недостаточности NTproBNP в сыворотке крови у пациентов с ХСН и СФВЛЖ.

Показатели систолической и диастолической функции левого желудочка, а также параметры качества жизни, теста 6-мин ходьбы у обследованных нами больных с различным уровнем альдостерона достоверно не отличаются.

Перспективы дальнейших исследований

Как видно из полученных нами данных, показатели гемодинамики, систолической и диастолической функции левого желудочка, а также параметры качества жизни, теста 6-мин ходьбы у больных с ХСН и СФВЛЖ с различным уровнем альдостерона достоверно не отличаются. Для объяснения полученных нами данных и подтверждения предположений о роли альдостерона в нарушении электролитного гомеостаза у пациентов с ХСН и СФВЛЖ необходимы дальнейшие исследования.

Конфликта интересов нет.

Литература

1. Jhund P.S. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5,1 million people / P.S. Jhund, K. Macintyre, C.R. Simpson [et al.] // *Circulation*. - 2009. - Vol. 119. - P. 515-523.
2. Redfield M. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic / M. Redfield [et al.] // *JAMA*. - 2003. - Vol. 289. - P. 194-202.
3. Mottaram P.M. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know / P.M. Mottaram, T.H. Marwick // *Heart*. - 2005. - Vol. 91. - P. 681-695.
4. Drapkina O.M. "Portrait" diastolic heart failure / O.M. Drapkina, Yu.V. Dubolazova // *Arterial Hypertension*. - 2010. - Vol. 16. - P. 613-20.
5. Дзяк Г.В. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью под влиянием различных схем лечения / Г.В. Дзяк, Л.И. Васильева, А.А. Ханюков // *Укр. кардіол. журн.* - 2002. - № 1. - С. 58-60.
6. Довголис С.А. Сочетание исходных показателей центральной гемодинамики и уровней гормонов ренин-ангиотензин-

- альдостеронової системи у больных с сердечной недостаточностью III и IV функциональных классов (NYHA) / С.А. Довголис, И.Г. Фомина, В.П. Карп // Кардиоваскулярная терап. и проф. – 2003. – Т. 2, № 6. – С. 70-76.
7. Осипова О.А. Гуморальные механизмы хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом / О.А. Осипова, О.А. Власенко // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. - 2011. - № 10 (Вып. 14). – С. 77-80.
 8. Dieterich H.A. Cardioprotection by aldosterone receptor antagonism in heart failure. Part I. The role of aldosterone in heart failure / H.A. Dieterich, C. Wendt, F. Saborowski // Human Physiology. - 2005. - Vol. 3. - P. 97-105.
 9. Delcayre C. Molecular mechanisms of myocardial remodelling. The role of aldosterone / C. Delcayre, B. Swynghedauw // J. Mol. Cell. Cardiology. – 2002. – Vol. 34. – P. 1577-1584.
 10. Hartman F. Prognostic Impact of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Severe Chronic Congestive Heart Failure: A Substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Trial / F. Hartman [et al.] // Circulation. - 2004. - Vol. 110. - P. 1780-1786.
 11. Gheorghade M. Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial / M. Gheorghade, W.A. Gattis, C.M. O'Connor [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 1963-1971.
 12. Визир В.А. Нейрогуморальная активация как важнейшая детерминанта прогрессирования сердечной недостаточности / В.А. Визир, А.Е. Березин // Укр. мед. часопис. - 2002. - № 1. - С. 109-120.

Реферат

ЗВ'ЯЗОК РІВНЯ АЛЬДОСТЕРОНУ З ПОКАЗНИКАМИ ІОННОГО ГОМЕОСТАЗУ, МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ І ПАРАМЕТРАМИ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Лазіди К.Л., Рудик Ю.С

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, збережена фракція викиду, альдостерон, мозковий натрійуретичний пептид, іони натрію і калію.

Мета роботи - вивчити зв'язок рівня альдостерону з показниками іонного гомеостазу, мозкового натрійуретичного пептиду та параметрами кардіогемодинаміки у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. У дослідження було включено 88 хворих з хронічною серцевою недостатністю II-III ФК і збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у віці від 39 до 89 років. У хворих визначалися рівні альдостерону, іонів калію, натрію та NTproBNP. Проводився тест 6-хв. ходьби, вимірювали ЧСС, АТ. Оцінювали якість життя за Мінесотським опитувальником. Всім хворим проводилось ЕхоКГ дослідження. Збільшення рівня альдостерону в сироватці пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка супроводжувалося зростанням концентрації іонів натрію та зниженням вмісту іонів калію і асоціювалося з підвищенням показника NTproBNP. Аналіз показників якості життя, тесту 6-хв ходьби і параметрів кардіогемодинаміки у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка не виявив будь-якого зв'язку досліджуваних показників з рівнем альдостерону в сироватці таких хворих. Показники ЧСС, систолічного та діастолічного АТ в порівнюваних групах не відрізнялися. Збільшення рівня альдостерону у хворих з хронічною серцевою недостатністю та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка супроводжується достовірним збільшенням концентрації іонів натрію і зниженням вмісту іонів калію в сироватці крові. Підвищення у цих хворих рівня альдостерону асоціюється зі збільшенням вмісту маркера серцевої недостатності. Показники систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, а також параметри якості життя, тесту 6-хв ходьби у обстежених нами пацієнтів з різним рівнем альдостерону достовірно не відрізняються.

Summary

RELATIONSHIP BETWEEN ALDOSTERONE LEVEL, ION HOMEOSTASIS PARAMETERS, BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AND CARDIOHEMODYNAMICS PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND PRESERVED EJECTION FRACTION OF LEFT VENTRICLE

Lazidi E.L., Rudyk Yu.S.

Key words: chronic heart failure, preserved ejection fraction, aldosterone, brain natriuretic peptide, sodium and potassium ions.

The purpose of the research was to study the relationship between aldosterone level and ion homeostasis, brain natriuretic peptide and cardiohemodynamics parameters in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. The study included 88 patients aged 39-89. We evaluated the levels of aldosterone, potassium ions, sodium, NTproBNP, measured heart rate, blood pressure, and performed 6-min walking test were measured. The quality of life was assessed by the Minnesota questionnaire. All patients had echocardiography. An increase in aldosterone in the serum of the patients was accompanied by an increase in the concentration of sodium ions and a decrease in the content of potassium ions as well as was associated with an increase in NTproBNP level. There was no significant correlation between the studied parameters of quality of life, a 6-minute walking test, and cardiohemodynamic parameters and the level of aldosterone in the serum. Parameters of heart rate, systolic and diastolic blood pressure in the compared groups did not differ. An increase the level of aldosterone was accompanied by a significant increase in the concentration of sodium ions and a decrease in the content of potassium ions in the serum. An increase of aldosterone level is associated with an increase in the content of the heart failure marker of NTproBNP in these patients. The parameters of systolic and diastolic functioning of the left ventricle, as well as parameters of quality of life, 6-min walking test of in the patients with different aldosterone levels did not differ significantly.

УДК 617.55-089.844

Малик С.В., Драбовський В.С., Лугіна М.М.

УДОСКОНАЛЕННЯ ЕСТЕТИЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ АБДОМІНОПЛАСТИКИ У ПАЦІЄНТІВ З ДОЛІХОМОРФНОЮ ФОРМОЮ ТУЛУБА

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

Запропоновано спосіб удосконалення етапу виконання абдомінопластики у пацієнтів з доліхоморфною конституцією тіла, який передбачає при ушиванні операційної рани для накладання провізорних швів, здійснення тракції латеральних країв верхнього поперечного шкірно-жирового клаптя під ротаційним кутом 57-62° у чоловіків, та 61-69° у жінок з метою створення рівномірного тканинного напруження. Даний спосіб у порівнянні із відомими, виявив такі переваги як: формування на місці розрізу нормотрофічного рубця, зменшення кількості ранових ускладнень, отримання задовільного естетичного результату абдомінопластики, зменшення тривалості періоду реабілітації та підвищення рівня якості життя пацієнтів.

Ключові слова: Абдомінопластика, естетичний рубець, доліхоморфи

Вступ

Основою успішного виконання абдомінопластики – найпоширенішого втручання з приводу корекції контурів тулуба - на сьогодні залишається поліпшення її естетичних результатів, зменшення кількості небажаних наслідків і ускладнень, та, як наслідок, підвищення задоволеності пацієнтів власним тілом [1,5,6].

Одним з шляхів щодо удосконалення оперативного лікування та отримання якісного естетичного результату є створення нормального тканинного тиску в шкірно-жирових клаптях за рахунок рівномірного розподілу векторів напруження в них протягом післяопераційного періоду, оскільки за даними літератури, зміна тканинного тиску більше ніж на 10 %, сприяє формуванню грубої сполучної тканини внаслідок патологічних реакцій з боку ферментативних тканинних систем [3,7].

Внаслідок відмінностей гістоморфологічної будови тканин передньої черевної стінки (ПЧС), релаксація напруження в межах пластичної деформації відбувається під певними деформаційними кутами, які залежать від типу тілобудови, гендерної належності, віку, що дозволяє на етапах мобілізації та фіксації тканин здійснити оптимальну тракцію та ротацію шкірно-жирових клаптів, маючи за кінцеву мету досягнення нормального тканинного тиску в рані та, як наслідок, покращити ефективність лікування [3,7].

Відомі способи проведення абдомінопластики нижньогоризонтальним доступом (Grazer, Regnault, Khoury та ін.), за своєю сутністю зводяться до наступних етапів: проведення доступу, відшарування та маніпуляції із шкірно-жировими клаптями, укріплення м'язево-апоневротичного шару та пошарове ушивання операційної рани [4,8,9,10].

Проте вони володіють певними недоліками, а саме: недостатньо враховується направлення біомеханічних векторів напруження та релаксації шкіри ПЧС при ушиванні операційної рани, що призводить до додаткових маніпуляцій із шкірно-жировими клаптями, викривлення первинного розрізу, незадовільних естетичних результатів оперативного втручання, та, як наслідок, веде

до подовження періоду реабілітації пацієнтів та збільшення кількості ліжко-днів у стаціонарі [1,4,5].

Мета дослідження

Поліпшити естетичні результати лікування хворих, яким показано проведення абдомінопластики за допомогою запропонованої методики.

Матеріали і методи дослідження

Робота базується на вивченні результатів лікування 21 пацієнта, які знаходились на стаціонарному лікуванні в клініці кафедри хірургії №3 (І міська клінічна лікарня м. Полтава) з 2013 по 2016 роки, яким виконувались оперативні втручання з приводу естетичних деформацій ПЧС. Хворі мали доліхоморфний тип тілобудови та були поділені на 2 групи: 1-шу (група порівняння) склали 10 хворих, яким виконували абдомінопластику за традиційними методиками мобілізації тканин; до 2-ї групи (основна) увійшли 11 пацієнтів, прооперовані за авторською методикою мобілізації шкірно-жирових клаптів (Патент України на корисну модель № 113467 заявл. 24.07.2016, опубл. 25.01.2017 бюл. № 2 МПК (2016.01) А61В 17/00). За віком, статтю, клінічними проявами групи були співставними. Причинами деформацій ПЧС були післяопераційні та післяпологові деформації і дефекти, надмірне чи нерівномірне відкладання підшкірно-жирової клітковини, наслідки швидкої втрати ваги, птоз ПЧС, наявність діастаза ПМЖ, деформації ПЧС за рахунок комбінації факторів.

Ефективність лікування оцінювали за якістю перебігу післяопераційного періоду, наявності місцевих ускладнень, характеристиками естетичних результатів лікування під час перебування в стаціонарі та через 6 місяців після операції.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета прикладних програм «Statistica 10.0» for Windows шляхом розрахунку параметричних і непараметричних критеріїв.

Позитивним ефектом вищезгаданої методики є формування на місці розрізу нормотрофічного рубця, відсутність ранових ускладнень, задовільний естетичний результат абдомінопластики, зменшення тривалості періоду реабілітації, під-

вищення якості життя пацієнтів.

Запропонований спосіб здійснювали наступним чином: по заздальгідь наміченим лініям, після обробки операційного поля та анестезії виконували дугоподібний розріз шкіри та п/ж клітковини до апоневроза за традиційною технікою з формуванням верхнього та нижнього поперечних клаптів. Вектор розрізу проходив в гіпогастральній ділянці передньої черевної стінки в «зоні бікіні», в залежності від форми шкірно-жирової складки, наявності рубців від попередніх оперативних втручань на органах черевної порожнини. Виконували препарування шкірно-жирових клаптів з корекцією м'язево-апоневротичного каркасу за потребою, висікали надлишок тканин, проводили ретельний гемостаз. З метою адаптації шкірно-жирових клаптів і забезпечення рівномірного тканинного напруження, при ушиванні операційної рани тракцію латеральних країв верхнього поперечного клаптя для накладання провізорних швів виконували під ротаційним кутом 57-62° у чоловіків, та 61-69° у жінок. Шкіру з'єднували поліамідною ниткою 3/0. Накладали асептично-компресійну пов'язку.

Результати та обговорення

Оцінку післяопераційного рубця здійснювали за Ванкуверською шкалою в модифікації Nedelec (2000). Дана шкала включає в себе основні градації клінічної картини (висота рубця, васкуляри-

зація, пігментація, еластичність) з максимальною оцінкою в 14 балів, з додатковим аналізом чутливості тканин та оцінкою больового синдрому за Visual Analog Scale (VAS).

Порівнюючи естетичні наслідки оперативного лікування, спостерігали достовірно кращу оцінку післяопераційного рубця (5,7 ± 0,2 проти 7,0 ± 0,3 при p=0,001), за рахунок компонентів еластичності вже на момент зняття швів (1,7 ± 0,3 проти 2,5 ± 0,2) у пацієнтів оперованих за запропонованою методикою. Все це можна пояснити тим, що рівномірне розподілення напруження по шкірно-жировим клаптям та створення нормальних показників тканинного тиску після короткочасного його зниження в момент операції, попереджує патоморфологічні зміни будови тканин ПЧС що прилягають до рани та сприяє утворенню нормотрофічних рубців, що за складом в меншій мірі відрізняються від навколишньої сполучної тканини.

Через 6 місяців естетичні результати в основній групі хворих достовірно покращились 3,8 ± 0,3 при p=0,001 (за рахунок компонентів еластичності, васкуляризації, та висоти здіймання рубцевої тканини), а в групі порівняння показники залишились майже на сталому рівні 7,4 ± 0,4 при p<0,05. Естетичні результати лікування в досліджуваних групах наведені в таблиці 1.

Таблиця 1
Результати місцевого лікування корекцій деформацій ПЧС (M±m)

Компонент	Основна		Група порівняння	
	Виписка	6 міс	Виписка	6 міс
Васкуляризація (0 - 3)	1,4 ± 0,2	0,6 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,2
Пігментація (0 - 3)	1,4 ± 0,2	0,8 ± 0,2	1,4 ± 0,1	2,8 ± 0,1
Еластичність (0 - 5)	1,7 ± 0,3	1,2 ± 0,2	2,5 ± 0,2	1,6 ± 0,2
Висота рубця (0 - 3)	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,5 ± 0,1	1,1 ± 0,1
Больовий с-м (VAS)	2,1 ± 0,2	1,2 ± 0,2	2,7 ± 0,1	2,6 ± 0,2
Зуд, чутливість (VAS)	2,6 ± 0,2	1,3 ± 0,2	2,7 ± 0,2	1,8 ± 0,1
Загальна оцінка (0-14)	5,7 ± 0,3	3,8 ± 0,3	7,0 ± 0,3	7,4 ± 0,4

При p < 0,05

Показники асиметрії рубця були істотно кращими у пацієнтів основної групи 0,014±0,003 та 0,168±0,014 відповідно, p<0,001), що дозволило зменшити частоту появи гіпертрофічних рубців з 50,8% до 10,6% (p<0,001), та зберегти нормальну чутливість та рухливість шкіри, що суттєво покращувало естетичний і функціональний ефект лікування. Завдяки максимальному збереженню кровообігу верхнього поперечного клаптя, запропонований спосіб його мобілізації дозволив уникнути крайових некрозів шкіри в основній групі, та зменшити кількість інших місцевих післяопераційних ускладнень: сероми, гематоми на 21,4 ± 0,6% при p<0,05.

Кількість небажаних косметичних результатів лікування, на рівні із гіршою оцінкою за Ванкуверською шкалою, також була меншою в групі, де тракція та фіксація мобілізованих тканин виконувалась під ротаційним кутом наосліп.

Висновки

Запропонований спосіб удосконалення етапу абдомінопластики у пацієнтів з доліхоморфною формою тулуба має такі переваги як: поліпшення естетичних результатів лікування за рахунок формування на місці розрізу нормотрофічного рубця та нормалізації його інших якісних характеристик, зменшення частоти розвитку місцевих післяопераційних ускладнень та інших небажаних наслідків лікування, зменшення тривалості реабілітаційного періоду.

Література

1. Галич С.П. Реконструктивная и эстетическая хирургия передней брюшной стенки: руководство для врачей / С.П. Галич, В.Д. Пинчук, Л.С. Белянский. – К.: Книга-плюс, 2013. – 246 с.
2. Долотова Д.Д. Автоматизированная поддержка принятия решений на этапах лечебно-диагностического процесса у детей с ожоговой травмой : дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 03.01.09. «Математическая биоинформатика» / Долотова Д.Д. – Москва, 2015 - 119с.
3. Малик С.В. Биомеханичні аспекти поліпшення результатів естетичних операцій на передній черевній стінці. / С.В. Малик В.С.

- Драбовський, Д.С. Аветіков // Клінічна хірургія. – 2015. – №11.2 (889). – С.31-33.
4. Мішалов В. Г. Особливості виконання естетичної абдомінопластики / В.Г. Мішалов, В.В. Храпач, О.В. Балабан // Актуальні питання пластичної, реконструктивної та естетичної хірургії: Тез. доп. – К., 2002. – С. 120 – 122.
 5. Симулик Є.В. Абдомінопластика: хірургічна корекція та профілактика ускладнень : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.03 – «Хірургія» / Є.В. Симулик – Київ, 2016 – 22 с.
 6. Diaz-Siso J.R. Abdominal wall reconstruction using a non-cross-linked porcine dermal scaffold: a follow-up study / J.R. Diaz-Siso, E.M. Bueno, B. Pomahac // Hernia. – 2013. – Vol.17, №1. – P. 37-44.
 7. Flynn C. Modeling the mechanical response of in vivo human skin under a rich set of deformations / C. Flynn, A. Taberner, P. Nielsen // Annals of Biomedical Engineering. – 2011. – Vol. 39, № 7. – P. 1935-1946.
 8. Grazer P.M. Abdominoplasty / P.M. Grazer // Plast. Reconstr. Surg. 1973. - V. 51. - № 6. - P. 617-623.
 9. Khoury A. Abdominoplasty: Refinements and Pitfalls / A. Khoury // Aesth. Plast. Surg. - 1980. - V. 4. - P. 189-198.
 10. Regnault P. Abdominoplasty by the W-technique. / P. Regnault // Plast. Reconstr. Surg. - 1975. - V. 55. - №.3. - P. 265-274.

Реферат

УЛУЧШЕНИЕ ЭСТЕТИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ АБДОМИНОПЛАСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ДОЛИХОМОРФНОЙ ФОРМОЙ ТУЛОВИЩА

Малик С.В. Драбовский В.С. Лугина Н.Н.

Ключевые слова: Абдоминопластика, эстетический рубец, долихоморфы

Предложен способ модернизации одного из этапов абдоминопластики у пациентов с долихоморфным типом конституции, который предусматривает при ушивании операционной раны для наложения провизорных швов тракцию латеральных краев верхнего поперечного кожно-жирового лоскута под ротационным углом $57-62^\circ$ у мужчин, и $61-69^\circ$ у женщин с целью равномерного распределения тканевого напряжения. Данный способ, по сравнению с известными, имеет следующие преимущества: формирование на месте разреза нормотрофического рубца, уменьшение количества раневых осложнений, получение удовлетворительного эстетического результата операции, уменьшение продолжительности периода реабилитации и повышение уровня качества жизни пациентов.

Summary

IMPROVEMENT OF AESTHETIC RESULTS OF ABDOMINOPLASTICS IN PATIENTS WITH DOLYCHOMORPHIC CONSTITUTION

Malik S.V., Drabovsky V.S., Lugina N.N.

Key words: abdominoplasty, aesthetic scar, dolichomorphic constitutions.

This paper describes a technique designed to improve one of the stages of abdominoplasty in patients with dolichomorphic constitution. This technique involves the suturing of the surgical wound for the application of provisional sutures with traction of the lateral edges of the upper transverse skin-fat flap at a rotational angle of $57-62^\circ$ in men and $61-69^\circ$ in women in order to provide uniform distribution of tissue tension. This technique compared with those available has the following advantages: it promotes the formation of a normotrophic scar at the site of incision, reduces the number of wound complications, provides satisfactory aesthetic results of the operation, shortens duration of the rehabilitation period, and improves the quality of life of patients.

УДК: 616.98:578.828+616.36-002.14]-06-033(477.53)

Марченко О.Г., Коваль Т.І.

АНАЛІЗ ПОШИРЕНOSTІ ПОЛІМОРФІЗМІВ ASP299GLY ГЕНА TLR4 ТА GLN11LEU ГЕНА TLR7 СЕРЕД ВІЛ/ВГС-КОІНФІКОВАНИХ ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Для досягнення поставленої мети проведено обстеження 175 ВІЛ-інфікованих осіб, які знаходяться під спостереженням у Полтавському обласному центрі профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом та 175 практично здорових жителів Полтавської області. Результати проведених досліджень показали, що у хворих на ВІЛ/ВГС-коінфекцію поліморфнозмінений генотип Asp299Gly гена TLR4 виявлявся у 19,3%, алель 299Gly - у 9,6%, тобто на рівні з ВІЛ-моноінфікованими (11,5% та 5,7% відповідно), що в 5,6-5,8 та в 3,4-3,5 рази перевищує їх частоти в групі популяційного контролю (3,3% і 1,7% відповідно, $p < 0,01$). Ризик розвитку ВІЛ/ВГС-коінфекції при наявності в геномі поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 підвищується у 6,9 ($OR = 6,94$, $p = 0,01$), алелі 299Gly - у 6,3 ($OR = 6,31$, $p = 0,01$) рази. Поліморфнозмінені генотипи Gln11Leu і Leu11Leu гена TLR7 реєструвалися у ВІЛ/ВГС-коінфікованих на рівні ВІЛ-моноінфікованих пацієнтів (26,1% - 27,6%) без статистичної різниці з популяційним контролем (25,9%, $p > 0,05$).

Ключові слова: ВІЛ/ВГС-коінфекція, поліморфізм, ген, генотип, алель.

Протягом останніх 30 років епідемія ВІЛ-інфекції набула величезного значення для світової спільноти. Від початку епідемії до сьогодні близько 78 мільйонів осіб у світі інфікувалися ВІЛ та понад 35 мільйонів померли від захворювань, обумовлених СНІДом. Хвороба характеризується високою динамічністю з прогресуючим негативним соціально-економічним ефектом та високою резистентністю до заходів протидії [1,2].

За даними досліджень останніх років, принаймні 14% ВІЛ-інфікованих осіб у всьому світі коінфіковані вірусом гепатиту С (ВГС) [3], а поширеність ВІЛ/ВГС-коінфекції в країнах Східної Європи, де внутрішньовенне вживання наркотиків (ВВН) залишається провідним шляхом передачі цих інфекцій, досягла показника 83-90% [4]. Коінфекція характеризується певними особливостями перебігу. У ВІЛ/ВГС-коінфікованих пацієнтів рідше спостерігається спонтанний кліренс ВГС та швидше прогресує хронічний гепатит С (ХГС) [5], а цироз печінки, асоційований з ВГС, стає однією з основних причин смерті ВІЛ-інфікованих пацієнтів [6].

Відомо, що вроджена імунна система має велике значення в розвитку первинної імунної відповіді організму на патогени, ключова роль у реалізації якої належить Toll-like рецепторам. TLRs (Toll-подібні рецептори) - структури, що опосередковують розпізнавання мікроорганізмів, регулюють активацію вродженої імунної відповіді і впливають на формування адаптивного імунітету [7]. Численні дослідження довели, що наявність поліморфізму в генах, що кодують певні TLRs, пов'язана з розвитком інфекційних захворювань та впливає на їхній перебіг і наслідки [8].

З точки зору вивчення ВІЛ-інфекції та ВГС особливий інтерес представляють гени TLR4 і TLR7, оскільки TLR4 розпізнає вірусні структурні білки, взаємодіючи з протеїновою оболонкою вірусів, а лігандом гена TLR7 є одноланцюгова РНК. У науковій літературі обговорюється роль поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 і Gln11Leu

гена TLR7 в патогенезі ВІЛ-інфекції, розвитку опортуністичних захворювань [9,10], однак, відсутність даних щодо поширеності зазначених поліморфізмів при ВІЛ/ВГС-коінфекції обумовлює необхідність вивчення цього питання.

Мета дослідження

З'ясувати поширеність поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 та Gln11Leu гена TLR7 серед ВІЛ/ВГС-коінфікованих Полтавської області.

Матеріали і методи

Для досягнення поставленої мети загалом обстежено 350 осіб - 175 ВІЛ-інфікованих та 175 здорових. Комплексне клініко-лабораторне обстеження хворих проводилося на базі Полтавського обласного центра профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом.

Діагноз ВІЛ-інфекція встановлювався згідно Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) та верифікувався виявленням відповідних серологічних та молекулярно-біологічних маркерів ВІЛ. Антитіла до ВІЛ виявляли в крові методом ІФА (тест-системи Labsistem, Нідерланди). Діагноз ХГС встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду і міжнародної класифікації хвороб печінки (Лос-Анджелес, 1994) з обов'язковим виявленням РНК ВГС у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу.

Поліморфну ділянку гена TLR-4 Asp299Gly генотипували методом ПЛР з використанням олігонуклеотидних праймерів. Ампліфікація проведена на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технологія», Росія). поліморфну ділянку Gln11Leu гена TLR7 - методом ПЛР в режимі реального часу з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів, ампліфікатор «ДТ Лайт» (ООО «НПО ДНК-Технологія», Росія).

Для аналізу поширеності поліморфізмів Asp299Gly гена TLR4 та Gln11Leu гена TLR7 об-

стежені були розподілені на 4 групи:

I - ВІЛ/ВГС –коінфіковані (n=88): чоловіків-66 (75,0%), жінок-22 (25,0%) віком від 21 до 51 (середній -34,3±6,5) ;

II – ВІЛ-моноінфіковані (n=87): чоловіків-57 (65,5%), жінок-30 (34,5%) віком від 21 до 55 (середній - 34,9±7,7);

III - популяційний контроль (здорові) для вивчення поширеності поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 (n=90): жінок - 40 (44,4%), чоловіків - 50 (55,6%) віком від 23 до 62 років (середній - 41,5±9,9);

IV - популяційний контроль (здорові) для вивчення поширеності поліморфізму для Gln11Leu гена TLR7 (n=85): жінок - 38 (44,7%), чоловіків - 47 (55,3%) віком від 20 до 61 (середній 33,2±7,9).

Розподіл частот алелей і генотипів досліджуваних генів оцінювали на предмет відповідності рівноваги Харді-Вайнберга (HWE) з використанням критерію χ^2 , розрахунок проводили на онлайн-калькуляторах, доступних за посиланнями http://gen-exp.ru/calculator_or.php, http://www.oege.org/software/hwe_mr-calc.shtml, при $p > 0,05$ рівновага вважалась статистично достовірною.

Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою програми «SPSS 23.0» методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині. Порівняння частот генотипів і

алелей проводили за допомогою точного тесту Фішера (F). Ризик розвитку захворювання розраховували як відношення шансів (OR) із зазначенням 95% довірчого інтервалу [95% CI], $OR > 1$ – розглядали як позитивну (підвищений ризик розвитку патології), $OR < 1$ - як негативну (низький ризик розвитку патології) асоціацію алеля або генотипу із захворюванням. Нульовими гіпотезами були відповідність HWE і відсутність асоціації ($OR = 1$). Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$, при p в інтервалі від 0,05 до $\leq 0,1$ відзначали тенденцію до достовірності.

Результати досліджень та їх обговорення

В результаті молекулярно-генетичного обстеження ВІЛ-інфікованих пацієнтів і здорових були виявлені як «дикий» - Asp299Asp, Gln11Gln, так і мутантні Asp299Gly, Gln11Leu і Leu11Leu генотипи досліджуваних генів. Гомозиготний генотип Gly299Gly гена TLR4 не визначався, що відповідає даним наукової літератури про його низьку частоту в популяції. Розподіл генотипів досліджуваних поліморфізмів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга як серед хворих, так і серед здорових, що свідчить про репрезентативність вибірки та коректність визначення варіантних маркерів (таблиця 1).

Таблиця 1.
Розподіл генотипів і алелей генів TLR4 і TLR7 у ВІЛ-інфікованих і здорових осіб

	Вибірка	Генотип	N.O	N.E	HWE, χ^2 d. f.=1	Частота алелі	H_{obs} , H_{exp}
TLR4 (Asp299Gly)	I група, n=88	Asp/Asp (AA)	71	71,82	1,01 (p=0,32)	A=0,903 G=0,097	0,193 0,175
		Asp/Gly (AG)	17	15,36			
		Gly/Gly (GG)	0	0,82			
	II група, n= 87	Asp/Asp (AA)	77	77,29	0,32 (p=0,57)	A=0,983 G=0,017	0,115 0,108
		Asp/Gly (AG)	10	9,43			
		Gly/Gly (GG)	0	0,29			
	III група, n=90	Asp/Asp (AA)	87	87,03	0,03 (n=0,87)	A=0,980 G=0,017	0,033 0,033
		Asp/Gly (AG)	3	2,95			
		Gly/Gly (GG)	0	0,03			
TLR7 (Gln11Leu)	I група, n=88	Gln/Gln (AA)	65	66,5	1,99 (p=0,16)	A=0,869 T=0,131	0,261 0,227
		Gln/Leu (AT)	23	19,99			
		Leu/Leu (TT)	0	1,5			
	II група, n=87	Gln/Gln (AA)	63	61,84	3,98 (p=0,05)	A=0,833 T=0,167	0,218 0,278
		Gln/Leu (AT)	19	21,32			
		Leu/Leu (TT)	5				
	IV група n=85	Gln/Gln (AA)	63	61,84	1,01 (p=0,32)	A=0,853 T=0,147	0,224 0,251
		Gln/Leu (AT)	19	21,32			
		Leu/Leu (TT)	3	1,84			

Примітка. N.O. і N.E. - спостережувана і очікувана чисельність генотипів; критерій χ^2 використаний для оцінки відповідності спостережуваного розподілу генотипів очікуваному при HWE;
d. f. - кількість ступенів свободи; H_{obs} і H_{exp} - спостережувана і очікувана гетерозиготність, відповідно.

Порівняльний аналіз генотипів і алелей поліморфного локусу Asp299Gly серед ВІЛ/ВГС-коінфікованих та ВІЛ-моноінфікованих пацієнтів і здорових осіб дозволив встановити статистично значимі відмінності (табл.2). Так, серед пацієнтів I групи «дикий» генотип гена TLR4 мав місце у 80,7%, «мутантний» - у 19,3%, що в 5,8 разу перевищувало дані популяційного контролю ($p=0,00$). Аналогічною була частота виявлення

поліморфізму гена TLR4 у групі ВІЛ-моноінфікованих: «дикий» генотип гена TLR4 визначався у 88,5%, а гетерозиготний Asp299Gly - у 11,5%, що виявилось у 3,5 рази частіше порівняно з III групою - 96,7% і 3,3% відповідно ($p<0,05$). Результати порівняльного аналізу частот алелей у ВІЛ/ВГС-коінфікованих узгоджувалися з даними вивчення частот генотипів: поліморфнозмінена алель 299Gly у даній категорії

пацієнтів визначалася в 5,6 разу частіше, ніж у здорових (9,6%, проти 1, 7 %, $p < 0,001$), а за даними розрахунку показника OR наявність алелі 299Gly гена TLR4 в 6,3 рази підвищує ризик розвитку ВІЛ/ВГС-коінфекції, OR = 6,31 [95% CI 1,81-21,93]. Аналіз частот алелей у групі ВІЛ-моноінфікованих встановив, що поліморфнозмінена алель у цій групі зустрічалася у 3,4 разу частіше, але без статистично значущих відмінностей між хворими і здоровими.

Однак, за даними розрахунку показника відношення шансів (OR) встановлено, що за умови інфікування ВІЛ і ВГС у людей з генотипом Asp299Gly гена TLR4 ризик розвитку ВІЛ/ВГС-коінфекції зростає в 6,9 ($p < 0,05$), а ВІЛ-моноінфекції – в 3,8 разу ($p < 0,05$).

Поширеність генотипів і алелей поліморфно-

го локусу Gln11Leu гена TLR7 серед хворих як з ВІЛ/ВГС-коінфекцією, так і ВІЛ-моноінфікованих практично не відрізнялись від здорових. Як видно з табл. 3, за даними розрахунку точного тесту Фішера і OR не виявлено статистично значимої різниці між наявністю «дикого» і «мутантних» генотипів і алелей 11Leu гена TLR7 у осіб I, II і IV груп. В цілому поліморфнозмінені генотипи Gln11Leu + Leu11Leu гена TLR7 реєструвалися у 25,8% ВІЛ/ВГС-коінфікованих, 27,5% ВІЛ-моноінфікованих та 25,9% здорових, а поліморфнозмінена алель 11Leu – у 13,1%, 16,7% та 14,7% відповідно.

Порівняльний аналіз поширеності поліморфізмів генів TLR4 та TLR7 у групах ВІЛ/ВГС-коінфікованих і ВІЛ-моноінфікованих не виявив достовірно значимої різниці між ними.

Таблиця 2.

Частота поліморфних генотипу Asp299Gly та алелі 299Gly TLR4 у ВІЛ/ВГС-коінфікованих пацієнтів

Генотипи та алелі	I група n=88 абс (%)	II група n=87 абс (%)	III група, n=90 абс (%)	p (F) I-III	p (F) II-III	p (F) I-II	OR [95% CI] I-III	OR [95% CI] II-III	OR [95% CI] I-II
Asp299Asp	71 (80,7)	77 (88,5)	87 (96,7)	0,001	0,0456	0,209	0,14 [0,04-0,51]	0,27[0,07-1]	0,54[0,23-1,26]
Asp299Gly	17 (19,3)	10 (11,5)	3 (3,3)				6,94 [1,96-24,65]	3,77[1-14,19]	1,84[0,79-4,29]
299Asp	159 (90,4)	164 (94,3)	177 (98,3)	0,001	0,496	0,229	0,16 [0,05-0,55]	0,28[0,08-1,03]	0,57[0,25-1,28]
299Gly	17 (9,6)	10 (5,7)	3 (1,7)				6,31 [1,81-21,93]	3,6 [0,97-13,3]	1,75[0,78-3,95]

Примітка: p (F) - точний тест Фішера

Таблиця 3.

Частота поліморфних генотипів Gln11Leu, Leu11Leu та алелі 11Leu TLR7 у ВІЛ/ВГС коінфікованих пацієнтів

Генотипи та алелі	I група n=88 абс (%)	II група n=87 абс (%)	IV група, n=90 абс (%)	p (F) I-IV	p (F) II-IV	p (F) I-II	OR [95% CI] I-IV	OR [95% CI] II-IV	OR [95% CI] I-II
Gln11Gln	65 (73,9)	63 (72,4)	63 (74,1)	1,000	0,864	0,866	0,99 [0,5-1,95]	0,92[0,47-1,8]	0,93[0,48-1,81]
Gln11Leu+ Leu11Leu	23 (26,1)	24 (27,6)	22 (25,9)				1,01[0,51-2,0]	1,09[0,56-2,14]	1,08[0,55-2,1]
Gln11Leu	23 (26,1)	19 (21,8)	19 (22,4)	0,723	0,721	0,723	0,85[0,42-1,72]	1,16[0,57-2,35]	0,85[0,42-1,72]
Leu11Leu	0 (0)	5 (5,7)	3 (3,5)	0	0,718	0,058	0[0]	0,6[0,14-2,62]	0 [0]
11Gln	153 (86,9)	145 (83,3)	145 (85,3)	0,756	0,658	0,369	0,87[0,47-1,6]	0,86[0,48-1,54]	0,75[0,42-1,36]
11Leu	23 (13,1)	29 (16,7)	25 (14,7)				1,15[0,65-2,11]	1,16[0,65-2,08]	1,33[0,74-2,41]

Примітка: p (F) - точний тест Фішера

Висновки

1. У хворих на ВІЛ/ВГС-коінфекцію поліморфнозмінений генотип Asp299Gly гена TLR4 виявлявся у 19,3%, алель 299Gly - у 9,6%, тобто на рівні з ВІЛ-моноінфікованими (11,5% та 5,7% відповідно), що в 5,6-5,8 та в 3,4-3,5 разу перевищує їх частоти в групі популяційного контролю (3,3% і 1,7% відповідно, $p < 0,01$).

2. Ризик розвитку ВІЛ/ВГС-коінфекції при наявності в геномі поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 підвищується у 6,9 (OR = 6,94, $p = 0,01$), алелі 299Gly – у 6,3 (OR = 6,31, $p = 0,01$) разу.

3. Поліморфнозмінені генотипи Gln11Leu і Leu11Leu гена TLR7 реєструвалися у ВІЛ/ВГС-коінфікованих на рівні ВІЛ-моноінфікованих пацієнтів (26,1 % - 27,6%) без статистичної різниці з популяційним контролем (25,9%, $p > 0,05$).

Література

- Global AIDS update: UNAIDS [Electronic resource] // Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2016. - Access mode: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf
- Отчетность о достигнутом прогрессе в осуществлении глобальных мер в ответ на СПИД в 2016 году. Мониторинг выполнения Политической декларации Организации Объединенных Наций по ВИЧ и СПИДу 2011 года // ЮНЭЙДС, 2016. – 243 с.
- Alter M.J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection / M.J. Alter // J Hepatology. – 2006. - № 44 (suppl. 1). - P. 6–9.
- Гураль А.Л. Характеристика и тенденции развития эпидемического процесса гепатита С в Украине / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева, В.Р. Шагинян, О.Н. Рубан // Профілактична медицина. - 2011. - №1(13). - С.9-18.
- Thomas D.L. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors / D.L. Thomas, J. Astemborski, R.M. Rai [et al.] // JAMA. - 2000. - P. 450–456.
- Shepard C.W. Global epidemiology of hepatitis C virus infection / C.W. Shepard, L. Finelli, M.J. Alter // Lancet Infect Dis. - 2005. - V.5. - P.558–567.
- Дранник Г. Н. Современные представления о механизмах врожденного и приобретенного иммунитета и их взаимодействие (часть 2) [Электронный ресурс] / Г. Н. Дранник // Ліки України. -

2013. - № 6. - С. 42-47. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/likukr_2013_6_9]
8. Skevaki C. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases / C. Skevaki, M. Pararas, K. Kostelidou, A. Tsakris, J. G. Routsias // *Clinical & Experimental Immunology*. - 2015. - V.180(2). - P.165-177.
 9. Кириченко Т.С. Клініко-епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції та оцінка ефективності лікування на основі визначення поліморфізму ASP299GLY гену TLR4 : дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.13 «Інфекційні хвороби» / Т.С. Кириченко. - Вінниця, 2014. - 119 с.
 10. Said E. A. Association of single-nucleotide polymorphisms in TLR7 (Gln11Leu) and TLR9 (1635A/G) with a higher CD4T cell count during HIV infection. / E. A. Said, F. Al-Yafei, F. Zadjali [et al.] // *Immunology letters*. - 2014. - V.1. - P.58-64.

Реферат

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ASP299GLY ГЕНА TLR4 И GLN11LEU ГЕНА TLR7 СРЕДИ ВИЧ/ВГС-КОИНФИЦИРОВАННЫХ ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ

Марченко Е.Г., Коваль Т.И.

Ключевые слова: ВИЧ / ВГС-коинфекция, полиморфизм, ген, генотип, аллель.

Целью исследования было выяснение распространенности полиморфизма Asp299Gly гена TLR4 и Gln11Leu гена TLR7 среди ВИЧ/ВГС-коинфицированных Полтавской области.

Для достижения поставленной цели проведено обследование 175 ВИЧ-инфицированных, находящихся под наблюдением в Полтавском областном центре профилактики ВИЧ-инфекции и борьбы со СПИДом и 175 практически здоровых жителей Полтавской области. Результаты проведенных исследований показали, что у больных с ВИЧ/ВГС-коинфекцией полиморфноизмененный генотип Asp299Gly гена TLR4 определялся в 19,3%, аллель 299Gly - в 9,6%, то есть на уровне с ВИЧ-моноинфицированными (11,5% и 5,7% соответственно), что в 5,6-5,8 и 3,4-3,5 раза превышает их частоты в группе популяционного контроля (3,3% и 1,7% соответственно, $p < 0,01$). Риск развития ВИЧ/ВГС-коинфекции при наличии в геноме полиморфизма Asp299Gly гена TLR4 повышается в 6,9 (OR = 6,94, $p = 0,01$), аллели 299Gly - в 6,3 (OR = 6,31, $p = 0,01$) раза. Полиморфноизмененные генотипы Gln11Leu и Leu11Leu гена TLR7 регистрировались у ВИЧ/ВГС-коинфицированных на уровне ВИЧ-моноинфицированных пациентов (26,1% - 27,6%) без статистической разницы с популяционным контролем (25,9%, $p > 0,05$).

Summary

PREVALENCE OF TLR4 Asp299Gly GENE AND TLR7 GLN11LEU GENE POLYMORPHISMS AMONG PATIENTS WITH HIV/HCV - CO-INFECTION IN POLTAVA REGION

Marchenko O.G., Koval T.I.

Key words: HIV/HCV-coinfection, polymorphism, gene, genotype, allele.

The aim of the study was to determine the prevalence of Asp299Gly polymorphism of the TLR4 gene and Gln11Leu polymorphism of TLR7 gene among HIV/HCV-coinfected persons in Poltava region. To achieve this goal, a survey of 175 HIV-infected people supervised in the Poltava HIV Prevention and Control Centre and 175 healthy residents of the Poltava Region was conducted. The results of the research showed that polymorphic genotype Asp299Gly of the TLR4 gene was detected in 19.3% of the patients with HIV/HCV-coinfection, the allele 299Gly was detected in 9.6% of the patients with HIV/HCV-coinfection that corresponds to the level detected in HIV-monoinfected persons (11, 5% and 5, 7%, respectively). This is 5.6-5.8 and 3.4-3.5 times higher than their frequencies in the control group (3.3% and 1.7%, respectively, $p < 0.01$). The risk of HIV/HCV-coinfection development in the case of present Asp299Gly polymorphism of the TLR4 gene in the genome increases in 6.9 times (OR = 6.94, $p = 0.01$), of the allele 299Gly in 6.3 (OR = 6.31, $p = 0.01$) times. Polymorphic genotypes Gln11Leu and Leu11Leu of TLR7 gene were registered in HIV/HCV-coinfected patients at the same level as among HIV-monoinfected patients (26.1% -27.6%) without any statistical difference compared the control (25.9%, $p > 0.05$).

УДК 616-036.83:612.176:355.4 – 036.86

**Науменко Л.Ю., Спіріна І.Д., Борисова І.С.,
Кузьменко В.І., Тітов Г.І., Березовський В.М.**

КРИТЕРІЇ ОБМЕЖЕНЬ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ СТРЕССОВОМУ РОЗЛАДІ У УЧАСНИКІВ БОЙОВИХ ДІЙ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро
Дніпропетровський військовий госпіталь, м. Дніпро
Військово-медична служба управління ВМУ СБ України в Управлінні СБУ
у Дніпропетровській області, м. Дніпро

В даний час питання медико-соціальної експертизи, психологічної і професійної реабілітації при ПТСР розроблені недостатньо. Не повною мірою вивчені психологічні особливості і, переважно, особистісні чинники, які багато в чому визначають ступінь обмежень життєдіяльності при даному захворюванні. У зв'язку з цим виникає потреба в оптимізації критеріїв порушень життєдіяльності учасників АТО як основних критеріїв визначення ознак інвалідності. Метою роботи було за результатами аналізу посильних документів на МСЕК «Направлення на МСЕК» (форма 088) та даних об'єктивних і додаткових методів дослідження (амбулаторні карти) дослідити і систематизувати науково-практичні та медико-соціальні підходи щодо обмежень критеріїв життєдіяльності при посттравматичному стрессовому розладі у військовослужбовців – учасників бойових дій в зоні АТО для визначення груп інвалідності. Дослідження проводилося на базі КЗ «Обласного клінічного центру МСЕ ДОР» м. Дніпро (головний лікар, к.мед.н. Концур В. М.). ПТСР – це неспсихотична відстрочена реакція на травматичний стрес, яка здатна викликати ряд психічних і поведінкових порушень після завершення травматичної дії. Для виникнення необхідно, щоб людина випробувала дію стресу, який виходить за межі звичайного людського досвіду і здатний викликати дистрес. В статті визначені основні критерії визначення груп інвалідності хворих з ПТСР на основі виявлених критеріїв обмежень життєдіяльності учасників бойових дій в зоні АТО та систематизовані підходи щодо їхньої потреби у різних видах реабілітації. За результатами аналізу посильних документів на МСЕК «Направлення на МСЕК» та даних об'єктивних і додаткових методів дослідження визначені основні критерії обмежень життєдіяльності учасників бойових дій в зоні АТО - хворих на ПТСР - здатність контролювати свою поведінку, здатність до трудової діяльності та здатність до спілкування. В сучасних умовах збільшення кількості учасників АТО - постраждалих в бойових діях - проблема медико-соціальної експертизи при ПТСР набуває особливої актуальності. Індивідуальна програма реабілітації інвалідів з діагнозом ПТСР складається з рівних за своєю значимістю напрямків: медична, соціальна, психологічна та професійна реабілітація. Розділи ІПР повинні заповнюватися відповідно до потреб хворого (інваліда) з ПТСР. У зв'язку з тривалою ситуацією на Сході України ПТСР має тенденції до зростання в структурі інвалідізуючих захворювань, травм та поранень у учасників АТО. Прийнятій «Уніфікований клінічний протокол ... «Реакція на важкий стрес .. Посттравматичний стресовий розлад» сприятиме адекватному та своєчасному наданню медичної допомоги хворим та інвалідам з проявами ПТСР.

Ключові слова: медико-соціальна експертиза, обмеження критеріїв життєдіяльності, учасники АТО.

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка клініко-експертних підходів до оцінки обмеження життєдіяльності хворих та інвалідів з ревматичними ураженнями суглобів, внутрішніх органів та визначення реабілітаційного потенціалу на різних стадіях захворювань», № державної реєстрації 0105U007832, шифр ІН.05.06.

Вступ

Сучасний військовий конфлікт, що склався на Сході України обумовив появу великої кількості військовослужбовців–учасників бойових дій. За даними, висвітленими на сайті Міністерства оборони України станом на 23 грудня 2016 року, статус учасника бойових дій вже отримали 187 тисяч 741 особа Збройних Сил України [20]. Разом із бойовим досвідом, учасники антитерористичної операції (АТО) отримують чисельні поранення та механічні травми, а їхня психіка зазнає значних змін. Участь у бойових діях впливає на свідомість людини, піддаючи її серйозним якісним змінам. Отримані в екстремальних бойових умовах психічні травми стають підґрунтям для психологічних або психічних розладів, які проявляються в першу чергу труднощами в процесі адаптації до мирного життя. За даними Науково-дослідного центру гуманітарних проблем Зброй-

них сил України за 2015 рік, 80% українських військовослужбовців, задіяних в АТО, внаслідок інтенсивності бойових дій і часу перебування в зоні АТО отримали психічні травми [18]. Розповсюдженість ПТСР у військовослужбовців, що проходили службу в Республіці Ірак складає від 1, 4 до 31 % [22]. Поточна поширеність ПТСР у хворих в установах первинної медичної допомоги коливається в широких межах від 2% до 39%, що пояснюється різними рівнями впливу травми [23]. Посттравматичні стресові порушення сприяють формуванню специфічних сімейних відносин, особливих життєвих сценаріїв, і можуть впливати на все подальше життя людини, призводячи в тому числі і до формування порушень життєдіяльності – ознак інвалідності. Зокрема діагноз ПТСР пов'язаний з підвищеним ризиком виникнення деменцій [21].

Для реабілітації хворих з ПТСР держава ро-

бить дієві кроки. Це і чітка законодавча база, щодо соціального захисту військовослужбовців – ветеранів АТО та сімей загиблих, і чіткі діагностичні підходи до визначення ПТСР. Так, в 2016 році розроблений та затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23.02.2016 №121 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад» [17]. Документ розроблений з урахуванням сучасних вимог доказової медицини, розглядає особливості проведення діагностики та лікування пацієнтів з ПТСР в Україні з позиції забезпечення послідовності етапів медичної допомоги. В протоколі розроблені чіткі підходи медикаментозної та психологічної допомоги таким хворим. В законодавчих актах, щодо реабілітаційної допомоги розроблена послідовна схема надання санаторно-курортних послуг учасникам АТО та пільгове обслуговування членів їх сімей [13]. Кошторисом Мініборони за 2016 рік на медичне забезпечення передбачено 257 мільйонів гривень, у тому числі близько 200 мільйонів гривень на оплату медикаментів [16]. Важливим фактом при цьому є те, що практично кожний учасник АТО, який має фізичні травми чи поранення або потребує реабілітаційної допомоги, проходить медико-соціальну експертизу (МСЕ) для визначення групи інвалідності або встановлення відсотків втрати працездатності та оформлення індивідуальної програми реабілітації (ІПР) для встановлення факту потреби надання певних пільг. В той же час, у лікарів МСЕ комісій виникають певні труднощі при визначенні груп інвалідності у учасників АТО при різних ступенях тяжкості ПТСР.

На сучасному етапі реєструється збільшення кількості учасників АТО - постраждалих в бойових діях, тому проблема медико-соціальної експертизи при ПТСР набуває особливої актуальності. Науково-обґрунтований експертно-методичний підхід до оцінки життєдіяльності та соціальної адаптації людини, проведення повного комплексу заходів з медико-соціальної, професійної та психологічної реабілітації сприяє інтеграції постраждалих АТО в суспільство. В даний час питання медико-соціальної експертизи, психологічної і професійної реабілітації при ПТСР розроблені недостатньо. Неповною мірою вивчені психологічні особливості і, переважно, особистісні чинники, які багато в чому визначають ступінь обмежень життєдіяльності при даному захворюванні. У зв'язку з цим виникає потреба в оптимізації критеріїв порушень життєдіяльності учасників АТО, як основних критеріїв визначення ознак інвалідності.

Мета роботи

За результатами аналізу посилює документів на МСЕК «Направлення на МСЕК» (форма

088) та даних об'єктивних і додаткових методів дослідження (амбулаторні карти) дослідити і систематизувати науково-практичні та медико-соціальні підходи щодо обмежень критеріїв життєдіяльності при посттравматичному стресовому розладі у військовослужбовців – учасників бойових дій в зоні АТО для визначення груп інвалідності.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводилося на базі КЗ «Обласного клінічного центру МСЕ ДОР» м. Дніпро (головний лікар, к.мед.н. Концур Віктор Миколайович). Аналіз статистичних даних роботи МСЕК України визначив, що у 2015 році оглянуто 5803 учасників АТО. З них визнано інвалідами 2382 (41%) осіб, встановлено ступінь втрати працездатності - 3423 (59%) особам. За структурою інвалідності: I групу інвалідності встановлено 92 особам (3, 86 % загальної кількості інвалідів), у тому числі I А – 35, I Б – 57, II – 525 особам (22 %), III – 1730 особам (72, 6 %). При цьому 2506 осіб потребували різних видів реабілітації: забезпечення предметами медичного призначення, технічними та іншими засобами реабілітації, послугами медичної реабілітації та ін. [9].

Результати дослідження та їх обговорення

ПТСР – це несприятлива відстрочена реакція на травматичний стрес, яка здатна викликати ряд психічних і поведінкових порушень після завершення травматичної дії. Для виникнення ПТСР необхідно, щоб людина випробувала дію стресу, який виходить за межі звичайного людського досвіду і здатний викликати дистрес. На відміну від гострої стресової реакції, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) виникає не під час травмуючої події, а у віддалені терміни – в період до 6 місяців з моменту отримання бойової травми [2,11].

ПТСР характеризується чотирма типами симптомів:

- симптоми повторного переживання травматичної події, такі як нав'язливі спогади чи сни;
- симптоми уникання, такі як уникання думок, почуттів і місць, пов'язаних з травматичною подією;
- симптоми заціпеніння, такі як відчуття відстороненості від інших;
- симптоми підвищеної збудливості, такі як поганий сон, дратівливість і надмірна настороженість [14,24].

Направляючи хворого ПТСР на МСЕ лікар закладу охорони здоров'я (ЗОЗ) повинен оцінити клінічні дані, анамнез, обсяг і адекватність проведеної комплексної терапії, провести аналіз причин затяжного перебігу захворювання, дати оцінку ступеню тяжкості та наявних стійких обмежень життєдіяльності у відповідності з Наказом МОЗ України №561 від 14.11.2011р. та Постанови КМУ №1317 від 3.12.2009р. (із доповненнями), де відображені об'єктивні характеристики

ступенів тяжкості порушень функцій організму у вигляді клініко-функціональних характеристик стійких порушень функцій організму людини. Підставою для встановлення інвалідності є стійкі, помірні, виражені та значно виражені важкості функціональні порушення в організмі, зумовлені захворюванням, наслідками травм або вродженими вадами, що призвели до помірно вираженого обмеження життєдіяльності особи, в тому числі її працездатності, але потребують соціальної допомоги і соціального захисту [9]. При цьому оцінюються: здатність до самообслуговування; здатність до пересування; здатність до орієнтації; здатність до спілкування; здатність контролювати свою поведінку; здатність до навчання; здатність до трудової діяльності [14]. Клінічні прояви ПТСР та його ускладнення, в тому числі коморбідні стани, пов'язані з основним захворюванням, обумовлюють наступні особливості соціальної дезадаптації хворих на ПТСР: ускладнення спілкування; труднощі до встановлення ситуативно-адекватних контактів; ускладнення можливості контролювати свою поведінку; неадекватна самооцінка і оцінка взаємовідносин між людьми; ослаблення вміння організувати свою поведінку з урахуванням конкретної ситуації, соціально-правових та морально-етичних норм. Для визначення даних порушень потрібно оцінити порушення психічних функцій сприйняття, уваги, пам'яті, мислення, мови, емоцій, волі [14]. Наслідком порушень вищезазначених функцій, що виникають при ПТСР в залежності від ступеню їх тяжкості, стає соціально-психологічна дезадаптація в типових життєвих ситуаціях («освіта», «армія», «сім'я», «робочі відносини», «друзі», тощо). Таким чином, при ПТСР частіше обмежуються наступні критерії життєдіяльності: здатність контролювати свою поведінку та здатність до трудової діяльності.

Статистичні дані 2016 року КЗ «Обласного клінічного центру МСЕ ДОР» м. Дніпро (головний лікар, к.мед.н. Концур В.М.) доводять, що кількість оглянутих громадян-учасників АТО становила 785 осіб; з них практично 92% хворих мали ПТСР, що підтверджувалось даними об'єктивного обстеження та консультаціями спеціалістів. При цьому аналіз посилюючих документів на МСЕК та даних об'єктивних і додаткових методів дослідження визначив, що основними показаннями до направлення на МСЕ хворих з ПТСР є:

– помірно виражені прояви ПТСР, незважаючи на активне лікування, у разі неможливості продовжувати роботу в своїй професії за протипоказань, якщо перехід на доступну роботу не може бути здійснений за рішенням лікарської комісії;

– виражені прояви ПТСР, частіше на етапі віддалених наслідків, при неефективності медикаментозної терапії та психотерапії, в ситуації тривалої тимчасової непрацездатності.

Відповідно до Інструкції про встановлення

груп інвалідності МСЕ проводиться після повного медичного обстеження, здійснення необхідних досліджень, оцінювання соціальних потреб інваліда [9,14].

Необхідний мінімум обстеження при направленні на МСЕ:

1. Результати соматичного дослідження та загальноклінічні дослідження.

2. Дані про динаміку захворювання (спостереження в стаціонарі, поліклініці).

3. Результати інструментальних досліджень головного мозку. Дані нейрофізіологічного обстеження та нейровізуалізації самі по собі не мають діагностичного значення, і можуть використовуватися лише для диференційної діагностики. За необхідності верифікації органічного ураження головного мозку, з метою проведення наявності коморбідної патології органічного походження (черепно-мозкової травми, нейроінфекції) проводять ЕЕГ та КТ або МРТ.

4. Експериментально-психологічне дослідження. Обов'язкові (на другому рівні надання медичної допомоги): шкала клінічної діагностики (Clinical-administered PTSDScale-CAPS-5); контрольний список ПТСР для DSM-V(PCL-5); контрольний список життєвих подій для DSM-V(LEC-5). Бажані (за наявності відповідних симптомів): госпітальна шкала тривоги і депресії; шкала депресії Гамільтона (HAM-D); шкала тривоги Гамільтона (HAM-A); Пітсбурзький опитувальник якості сну[17].

5. Консультація психолога.

6. Консультація психіатра з поточних ризиків для хворого та оточуючих: суїцидальні думки (плани), засоби (наприклад зброя, надлишок ліків тощо), анамнез (наприклад насильство або спроби самогубства), поведінка (наприклад агресія, імпульсивність), поточні стресори життя, попереднє лікування психічних розладів та аддиктивної поведінки.

Важливим є на етапі підготовки до проведення МСЕ здійснення диференційної діагностики (депресивні розлади, тривожні розлади, розлади адаптації, залежність від алкоголю та психоактивних речовин, хронічний біль, розлади особистості, затяжна реакція суму тощо) та визначення коморбідних станів (депресії, біполярні розлади, розлади особистості, адитивні порушення, генералізовані тривожні та панічні розлади, соціальні фобії).

Критерії інвалідності при ПТСР. Клініко-функціональними ознаками легкого перебігу ПТСР, відповідно до МКБ-10 є: поодинокі епізоди повторного переживання травми; легке зниження спонукальних функцій; легкі емоційно-вольові порушення; порушення сну, що не носять системний характер; особистісні особливості хворих не перевищують рівень акцентуації. Результати додаткових методів дослідження вказують на наявність легких порушень глобальних і специфічних розумових функцій, пере-

важно емоційно-вольових і когнітивних функцій. Анамнез захворювання – менше 1 року. Лікування – робота з психологом, без потреби медикаментозного супроводу. У таких хворих обмеження життєдіяльності відсутні, що означає відсутність ознак інвалідності. Легкий ступінь тяжкості порушень психічних функцій спостерігається також у хворих при прогресуючому перебігу ПТСР на тлі адекватної відповіді на медикаментозне лікування. В таких випадках за умов, якщо немає інших інвалідизуючих чинників, а періоди тимчасової непрацездатності є короткочасними без ознак соціальної недостатності, інвалідність хворим не визначається. Такі хворі потребують активних профілактичних дій, щодо запобігання виникнення інвалідності. А саме: подальшого проведення медичних, психотерапевтичних заходів та трудових рекомендацій ЛККОЗО [7,11]. Такими рекомендаціями повинні бути: регулярна і тривала (як правило протягом року) медикаментозна терапія; «Д» спостереження психіатра, психотерапевта, а при необхідності – лікарів інших спеціальностей; раціональне працевлаштування з урахуванням протипоказань, а при необхідності – перенавчання та освоєння іншої професії; дотримання термінів тимчасової непрацездатності; своєчасним визначенням групи інвалідності з метою попередження прогресування захворювання з погіршенням стану.

III група інвалідності при ПТСР визначається хворим з помірно вираженими порушеннями психічних функцій, що призводить до помірного ступеню обмеження життєдіяльності у зв'язку зі зниженням кваліфікації, зменшенням обсягу виробничої діяльності за наявності непридатних факторів в процесі або умовах праці (за критерієм порушення здатності до трудової діяльності першого ступеня). Порушуються також здатність до спілкування та здатність контролювати свою поведінку. Клініко-функціональні ознаки помірно виражених порушень психічних функцій відповідно до МКБ–10 у хворих на ПТСР проявляються: симптомами уникнення зі зниженням інтересу до професійної діяльності та захоплення, хобі; відчуттям відстороненості, відчуження від інших (часто близьких) людей; збіднення почуттів, відсутність позитивних емоцій; відсутність планів на майбутнє; симптомами підвищеної збудженості; зберігаються симптоми повторних переживань. Анамнез – подовженість захворювання 1 - 1,5 роки. Результати додаткових методів дослідження, в тому числі психологічного тестування відображають наявність помірних порушень глобальних і специфічних розумових функцій, які сягають другого ступеня вираженості. Дана група хворих має високий реабілітаційний потенціал, і за умов використання всіх реабілітаційних заходів може повністю відновити працездатність. Але при цьому необхідно враховувати, що визначення інвалідності при ПТСР сприяє фіксації хворого на болісних переживаннях, формуванню соціальної ролі «інваліда». Визначаючи

інвалідність при ПТСР, необхідно враховувати можливість позитивної динаміки та повернення хворого до виконання своїх трудових обов'язків без обмежень у разі покращення стану, що повинно бути оцінено при черговому повторному огляді. Важливо розуміти, що покращення стану хворого можливо лише за умов виконання хворим всіх реабілітаційних заходів, занесених в ІПР [11,15].

II група інвалідності при ПТСР без супутньої патології визначається відносно рідко. Підставами є значне обмеження життєдіяльності у зв'язку з вираженими проявами ПТСР та при неефективності лікування, коли виникає обмеження здатності до трудової діяльності другого ступеню, контролю за своєю поведінкою другого ступеня та здатності до спілкування другого ступеню. Клініко-функціональні ознаки виражених порушень психічних функцій на етапі віддалених наслідків, відповідно до МКБ-10 у хворих на ПТСР проявляються: вираженими змінами особистості; наявністю стійкої супутньої патології у вигляді органічного (часто судинного ураження ЦНС); синдромом залежності різного ступеню вираженості. Результати додаткових методів дослідження та психологічного тестування відображають наявність порушень глобальних і специфічних розумових функцій, які досягають третього ступеню вираженості.

При МСЕ хворих та інвалідів з ПТСР важливо пам'ятати, що життєдіяльність хворого обмежує не тільки основне захворювання, але і супутні синдроми, їх стійкість і ступінь тяжкості, темп і тип перебігу, наявність несприятливих ускладнень [1,3].

Причинами інвалідності при ПТСР відповідно до Постанови КМ №1317 від 3.12.2009р. у учасників та постраждалих в АТО можуть бути поранення, контузії, каліцтва, захворювання:

- одержані під час захисту Батьківщини, виконання обов'язків військової служби (службових обов'язків);

- одержані під час захисту Батьківщини, виконання інших обов'язків військової служби, пов'язаних з перебуванням на фронті в інші періоди;

- пов'язані з участю у бойових діях та перебуванням на території інших держав;

- пов'язані з виконанням службових обов'язків;

- одержані внаслідок політичних репресій;

- пов'язані з виконанням обов'язків військової служби або службових обов'язків з охорони громадського порядку, боротьби із злочинністю та ліквідацією наслідків надзвичайних ситуацій;

- одержані під час участі у масових акціях громадянського протесту в Україні з 21 листопада 2013р. по 21 лютого 2014р. за євроінтеграцію та проти режиму Януковича (у Революції Гідності); (доповнено згідно з Постановою КМ №482 від 26.06.2015).

- поранення, контузії, каліцтва, одержані під час безпосередньої участі в антитерористичній

операції, забезпеченні її проведення; (доповнено згідно з Постановою КМ №569 від 31.08.2016) [9].

Реабілітація інвалідів та хворих на ПТСР. Відомо, що індивідуальна програма реабілітації (ІПР) інвалідів з діагнозом ПТСР складається з чотирьох рівнів за своєю значимістю напрямки: медична, соціальна, психологічна та професійна реабілітація.

Медична реабілітація — спеціалізований етап відновлювального лікування. Лікувально-профілактичні заходи на цьому етапі спрямовані на морфологічне та функціональне відновлення значно знижених або тимчасово втрачених функцій органів і систем хворого шляхом застосування спеціальних лікувальних заходів. В рекомендації щодо заходів медичної реабілітації потрібно включати «Д» спостереження; призначення підтримуючої терапії лікарськими препаратами за потребою та відповідно тяжкості захворювання [7]. «Д» спостереження за станом пацієнта на етапі медикаментозної терапії проводиться щоденно впродовж перших 2 тижнів, через день впродовж наступних 2 тижнів (якщо немає іншої потреби інтенсивнішого спостереження, наприклад за відсутності терапевтичного ефекту, ускладнень терапії, коморбідних розладів та ін.), та 1 раз на тиждень після 1-го місяця терапії, якщо немає потреби в інтенсивнішому спостереженні [17]. Пацієнтам із ПТСР рекомендовано спостереження (у консультативній або диспансерній групі). При передачі відповідальності за продовження призначень у ЗОЗ, що надає первинну медичну допомогу, лікар загальної практики — сімейний лікар має отримати чітку рекомендацію щодо плану лікування, дозування ліків та очікуваної тривалості терапії. З урахуванням перебігу захворювання та можливості погіршення стану хворого, особливо при низькому комплаєнсі, обов'язково потрібно включати рекомендації стаціонарного лікування. Стаціонарне лікування повинно бути ретельним чином узгоджено з амбулаторним терапевтичним процесом, а планування подальшого ходу лікування повинно розпочатися якомога швидше після надходження хворого в стаціонар. Підставою для початку лікування є порушення соціального функціонування, неефективність наданої первинної медичної допомоги, побажання пацієнта щодо лікування у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають вторинну медичну допомогу. Фармакотерапію при ПТСР не слід розглядати як рутинну терапію першого ряду замість психотерапії та психокорекції, сфокусованих на травмі. У разі позитивної відповіді на медикаментозне лікування його слід проводити не менше 12 місяців [17]. Медичний аспект реабілітації хворих та інвалідів ПТСР обов'язково повинен включати санаторно-курортне лікування. На сьогодні у складі Збройних Сил України залишилось тільки три санаторно-курортні заклади і одне санаторне відділення загальною штатною місткістю на 1400 ліжок [10]. Перелік медичних показань та

протипоказань до санаторного лікування в санаторно-курортних закладах Збройних Сил України затверджений наказом Міністерства оборони від 09.12.2015 №703, який зареєстрований у Міністерстві юстиції 31.12.2015 за №№1681/28126—1683/28128.

Питання соціальної реабілітації дуже важливі і є досить впливовими на перебіг ПТСР [12,13]. У таких хворих соціальна реабілітація передбачає взаємодію хворого з різними соціальними службами за місцем його проживання: військовий комісаріат, служби зайнятості, відділи соціального страхування, тощо. За період 2014-2016рр. в державі прийнято більше 30 нормативних документів та близько 40 доповнень до існуючих законів, постанов КМ України тощо, які стосуються питань соціального захисту учасників АТО і членів їх сімей [12,13,16].

Питання психологічної реабілітації у хворих на ПТСР набувають чи не найважливішого значення у зв'язку з тим, що психологічна допомога є обов'язковим методом лікування даного захворювання. Рекомендації щодо психологічної реабілітації включають в себе різні види і форми психотерапевтичної роботи з хворим або інвалідом (індивідуальна та групова психотерапія). Обов'язковими психологічними заходами є: психоосвіта як підґрунтя психотерапії/психокорекції; травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія (КПТ); десенсибілізація та репроцесуалізація рухом очей (ДПРО) та встановлення терапевтичного альянсу [1,3,17,25]. Додатковими методами є: стрес-менеджмент та сімейна психотерапія, бо психологічна реабілітація має передбачати також психоосвіту не тільки хворого або інваліда з ПТСР, а і членів його родини [9,17,25]. Сеанси травмофокусованої КПТ проводять індивідуально, 8–12 сеансів залежно від часу початку психотерапії та терапевтичної відповіді. Кількість сеансів може бути збільшена (по 10 сеансів, до 5 курсів, бажано в групових варіантах), якщо є ознаки формування хронічного ПТСР зі специфічними змінами особистості та з проблемами соціальної адаптації, залежно від часу початку психотерапії та терапевтичної відповіді. Коли симптоми не піддаються травмофокусованим втручанням, необхідно розглянути можливість обґрунтованого застосування втручань, не сфокусованих на травмі, інші методи психотерапії та психологічної корекції та фармакотерапію [16]. При цьому, групова КПТ, короткотривала та довготривала експозиційна психотерапія, арт-терапія, раціональна психотерапія не повинні розглядатися як альтернатива індивідуальній терапії [4,5,6,25]. У випадках, коли проблеми зі сном не можуть бути врегульовані, може бути доцільним застосування відповідної фармакотерапії.

Рекомендації щодо професійної реабілітації повинні включати не тільки перенавчання зарекомендованих професій, але і підбір показаних видів робіт на основі наявної освіти [7,15]. Хво-

рим та інвалідам з ПТСР, у зв'язку зі зниженням їх адаптації до різних навантажень, протипоказані види роботи, що пов'язані зі значним фізичним навантаженням, постійними фізичними перевантаженнями та в екстремальних умовах. Протипоказана також праця з важкою та помірно нервово-психічною напругою. Протипоказаними є також праця в несприятливих метеорологічних умовах (висока або низька температура, вологість, задушливе приміщення, коливання атмосферного тиску), вплив токсичних речовин і алергізуючих агентів. Індивідуальні протипоказання залежать від особливостей особистості хворого і ступеня вираженості основного захворювання.

Висновки

та перспективи до подальших досліджень:

1. За результатами аналізу посилюючих документів на МСЕК «Направлення на МСЕК» (форма 088) та даних об'єктивних і додаткових методів дослідження (амбулаторні карти) визначені основні критерії обмежень життєдіяльності учасників бойових дій в зоні АТО - хворих на ПТСР - здатність контролювати свою поведінку, здатність до трудової діяльності та здатність до спілкування. В сучасних умовах збільшення кількості учасників АТО - постраждалих в бойових діях - проблема медико-соціальної експертизи при ПТСР набуває особливої актуальності.

2. Індивідуальна програма реабілітації інвалідів з діагнозом ПТСР складається з чотирьох рівнів за своєю значимістю напрямків: медична, соціальна, психологічна та професійна реабілітація. Дані розділи ІПР повинні заповнюватися відповідно до потреб хворого (інваліда) з ПТСР з урахуванням нових соціальних можливостей держави, що гарантовані в новітніх нормативних документах щодо медичної, психологічної, санаторно-курортної реабілітації та соціальних гарантій учасникам бойових дій в зоні АТО.

3. У зв'язку з тривалою ситуацією на Сході України ПТСР має тенденції до зростання в структурі інвалідуючих захворювань, травм та поранень у учасників АТО прийнятий «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад» сприятиме адекватному та своєчасному наданню медичної допомоги хворим та інвалідам з проявами ПТСР.

Література

- Алещенко В.І. Психологічна реабілітація військовослужбовців з постстресовими психічними розладами: Навчальний посібник / В.І. Алещенко, О.Ф. Хміляр. – Харків : ХУПС, 2005. – 84 с.
- Блінов О.А. Прояви посттравматичних стресових розладів / О.А. Блінов // Актуальні проблеми психології: Збірник наукових праць Інституту психології імені Г.С. Костюка НАПН України. – Житомир : «Вид-во ЖДУ ім. І. Франка», 2013. – Том VII. Екологічна психологія. – Вип. 32. – С. 15–20.
- Зеленова М.Е. Исследования смыслозначимых ориентаций у ветеранов боевых действий в Афганистане / М.Е. Зеленова. – М. : Истоки, 2005. – С. 91.
- Ломакін Г.І. Прояви порушень реадaptaції учасників бойових дій у системі суспільних відносин / Г.І. Ломакін. – Проблеми емпіричних досліджень у психології, 6-7 грудня 2012р., Київ : Матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції / За ред. І.В. Данилюка, І.В. Ващенко. – К. : ОВС, 2012. – С. 94-100.
- Малкина-Пых И.Г. Психологическая помощь в кризисных ситуациях / Ирина Германовна Малкина-Пых. – М. : Изд-во Эксмо, 2005. – 960 с.
- Мальшева Л.Е. Организация медико-социальной помощи и адаптации к гражданским условиям жизни инвалидов из числа уволенных в запас военнослужащих; Пособие для врачей (в соавт. С Черновым О.Э., Гизаряном В.С.). / Л.Е. Мальшева – М. : ГИУВМО РФ, 2004. – 22 с.
- Основи медико-соціальної експертизи і реабілітації хворих та інвалідів. Ч. I / [Л.Ю. Науменко, В.В. Чемирисов та ін.]. – Дніпропетровськ, 2013. – 327 с.
- Основные показатели инвалидности та діяльності медико-соціальних комісій України за 2015 рік: аналітико-інформаційний довідник / А.В. Іпатов, В.А. Голік [та ін.] – Дніпропетровськ : Роял-Принт, 2016. – 162 с.
- Питання медико-соціальної експертизи [Електронний ресурс]: Постанова Кабінету Міністрів України від 3.12.2009р. №1317 Верховна Рада України. – Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/1317-2009-%D0%BF>.
- Пограничные нервно-психические нарушения у ветеранов войны в Афганистане: Методические рекомендации / [Цыганков Б.Д., Белкин А.И., Веткина В.А. и др.] – М., 1992. – 16 с.
- Посттравматическое стрессовое расстройство / под. ред. В.А. Солдаткина; ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. – Ростов н/Д : Изд-во РостГМУ, 2015. – 624 с.
- Про реабілітацію інвалідів в Україні: Закон України №2961 від 06.10.2005 // Урядовий кур'єр («Орієнтир»). – 2005.- 2 листопада, №213.
- Про соціальний і правовий захист військовослужбовців та членів їх сімей : Закон України №2012-ХІІ від 20.12.1991(зі змінами) // Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1992, № 15, ст.190.
- Про затвердження Інструкції про встановлення груп інвалідності : Наказ МОЗ України № 561 від 05.09.2011.
- Реабілітація та зайнятність інвалідів (аналітичні матеріали) [Електронний ресурс] / Міністерство соціальної політики України. – Режим доступу : www.mlsp.gov.ua.
- Реабілітація учасників АТО (аналітичні матеріали) [Електронний ресурс] / Міністерство оборони України. Офіційний сайт. – Режим доступу : <http://www.mil.gov.ua/news/2016/04/29/vistup-rechnika-ministerstva-oboroni-ukraini-pid-chas-brifingu-v-ukrainskomu-krizovomu-media-centri>.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад» : Наказ МОЗ України №121 від 23.02.2016.
- Начальник Науково-дослідного центру гуманітарних проблем Збройних Сил України Назім Агаєв розповів про психологічні проблеми військовослужбовців-учасників АТО [Електронний ресурс] / Назім Агаєв.–2014. – Режим доступу : <https://goo.gl/r5ZkwV>.
- Schultz I. Z. Prediction of occupational disability from psychological and neuropsychological evidence in forensic context / I.Z. Schultz, A. K. Law, L. C. Cruikshank // International Journal of Law and Psychiatry. — 2016. — Т. 49, Pt B. — С. 183–196.
- З початку проведення Антитерористичної операції статус учасника бойових дій отримало понад 187700 учасників АТО [Електронний ресурс] // Урядовий портал. – 23 грудня 2016. – Режим доступу до ресурсу: http://www.kmu.gov.ua/control/publish/article?art_id=249617378.
- Mawanda F. Ptsd, psychotropic medication use, and the risk of dementia among us veterans: a retrospective cohort study / F. Mawanda, R.B. Wallace, K. McCoy, T.E. Abrams // Journal of the American Geriatrics Society. — 2017. – Режим доступу до ресурсу: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.14756/abstract>
- Sundin J. Ptsd after deployment to iraq: conflicting rates, conflicting claims / J. Sundin, N.T. Fear, A. Iversen [et al.] // Psychological Medicine. - 2010. - Т.40, №3. -С. 367–382.
- Greene T. Prevalence, detection and correlates of ptsd in the primary care setting: a systematic review / T. Greene, Y. Neria, R. Gross // Journal of Clinical Psychology in Medical Settings. — 2016. — Т. 23, №2. — С. 160–180.
- Класифікація психічних і поведінкових розладів: Клінічний опис і вказівки по діагностиці / Всесвітня Організація Охорони Здоров'я — 2-е вид. — К. : Сфера, 2005. — С. 148-149.
- Діагностика, терапія та профілактика медико-психологічних наслідків бойових дій в сучасних умовах. Методичні рекомендації. / [П.В. Волошин, Н.О. Марута, Л.Ф. Шестопалова та ін.] – Київ. – 2014. – 66 с.

Реферат

КРИТЕРИИ ОГРАНИЧЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ У УЧАСТНИКОВ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ

Науменко Л.Ю., Спирина И.Д., Борисова И.С., Кузьменко В.И., Титов Г.И., Березовский В.М.

Ключевые слова: медико-социальная экспертиза, ограничения критериев жизнедеятельности, участники АТО.

В настоящее время вопросы медико-социальной экспертизы, психологической и профессиональной реабилитации при ПТСР разработаны недостаточно. Не в полной мере изучены психологические особенности и, преимущественно, личностные факторы, которые во многом определяют степень ограничений жизнедеятельности при данном заболевании. В связи с этим, возникает потребность в оптимизации критериев нарушений жизнедеятельности участников АТО, как основных критериев определения признаков инвалидности. Целью работы было по результатам анализа посыльных документов на МСЭК «Направления на МСЭК» (форма 088) и данных объективных и дополнительных методов исследования (амбулаторные карты) исследовать и систематизировать научно-практические и медико-социальные подходы относительно ограничения критериев жизнедеятельности при ПТСР у военнослужащих – участников боевых действий в зоне АТО для определения групп инвалидности. Исследование проводилось на базе КУ «Областного клинического центра МСЭ ДОР» м. Днепр (главный врач, к.мед.н. Концур В. М.). ПТСР – это непсихотическая отсроченная реакция на травматический стресс, способный вызвать ряд психических и поведенческих нарушений после окончания травматического действия. Для возникновения ПТСР необходимо, чтобы человек испытал действие стресса, который выходит за пределы обычного человеческого опыта и способного вызвать дистресс. В отличие от острой стрессовой реакции, ПТСР возникает не во время травмирующего события, а в отдаленные сроки – в период до 6 месяцев с момента получения боевой травмы. В статье определены основные критерии определения групп инвалидности больных с ПТСР на основе выявленных критериев ограничений жизнедеятельности участников боевых действий в зоне АТО и систематизированы подходы относительно их потребности в различных видах реабилитации. По результатам анализа посыльных документов на МСЭК «Направления на МСЭК» и данных объективных и дополнительных методов исследования определено, что основными критериями ограничений жизнедеятельности участников боевых действий в зоне АТО - больных ПТСР являются: способность контролировать свое поведение, способность к трудовой деятельности и способность к общению. В современных условиях увеличения количества участников АТО - пострадавших в боевых действиях - проблема медико-социальной экспертизы при ПТСР приобретает особую актуальность. Индивидуальная программа реабилитации инвалидов с диагнозом ПТСР состоит из равных по своей значимости направлений: медицинская, социальная, психологическая и профессиональная реабилитация. Разделы ИПР должны заполняться в соответствии с потребностями больного (инвалида) с ПТСР. В связи с длительной ситуацией на Востоке Украины ПТСР имеет тенденции к росту в структуре инвалидизирующих заболеваний. Принятый «Унифицированный клинический протокол ... «Реакция на тяжелый стресс.. Посттравматическое стрессовое расстройство» будет способствовать адекватному и своевременному оказанию медицинской помощи больным и инвалидам с проявлениями ПТСР.

Summary

CRITERIA OF LIFE ACTIVITY LIMITATIONS IN COMBATANTS WITH POSTTRAUMATIC STRESS DISORDERS

Naumenko L.Yu., Spirina I. D., Borisova I. S., Kuzmenko V. I., Titov G. I., Berezovsky V. M.

Key words: medical and social examination, criteria of life activity, ATO combatants.

Currently, the issues of medical and social examination, psychological and occupational rehabilitation in PTSD have not been sufficiently developed yet. There are psychological peculiarities, and, primarily, personal factors which determine the degree of life activity limitations in this disease, which require more detailed studies. There is a need to improve the criteria to assess the limitations of life activity of ATO combatants as well as the main criteria for evaluating the degree of their disability. This research was aimed at investigating and classifying scientific, medical and social approaches to identify criteria of life activity in ATO combatants with post-traumatic disorders in order to provide accurate assessment of their disability. This research was based on the analysis of the expert's reports of Medical and Social Expert Commission (form 088), and objective findings and additional research methods (case histories analysis). The study was conducted at the municipal institution "Regional Clinical Centre of Medical and Social Expert Commission", Dnepr (chief doctor, candidate of medicine Concur V. M.). Post traumatic stress disorder (PTSD) is uncomfortable delayed reaction to traumatic stress that can cause a number of mental and behavioural disorders. PTSD develops in persons who have experienced the acute or prolonged stress, which goes beyond ordinary human experience and can cause distress. The article describes the key criteria for evaluating the disability for patients with PTSD, and suggests the systematic approaches to their rehabilitation. According to the analysis of findings obtained PTSD patients, former ATO combatants experience difficulties to control their behaviour, to work effectively and to communicate. At present, increase in the number of ATO participants is turning into the problem of great medical and social importance and requires accurate diagnosis of PTSD and associated conditions. The patient-centred program of

rehabilitation for patients with PTSD involves four equal in their importance areas: medical, social, psychological and vocational rehabilitation. Because of the situation in the East of Ukraine, PTSD has a tendency to increase in the structure of psychological disorders, injuries and wounds among the ATO participants. The adoption and implementation of general clinical protocols and other regulatory documents can contribute to adequate and timely medical care to patients with the PTSD manifestations.

УДК 616.12 – 007.61:615.22

Овчаренко Л.К., Циганенко І.В.

ВПЛИВ КОНКОРУ В КОМПЛЕКСІ З ВЕРОШПІРОНОМ НА ГІПЕРТРОФІЮ МІОКАРДА ПРИ ЛІКУВАННІ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У статті наводяться дані щодо застосування препарату конкор з групи бета-адреноблокаторів як самостійно, так і у комплексі з калійзберігаючими діуретиками при уже наявній та підтвердженій гіпертрофії міокарда за допомогою ехокардіоскопії у пацієнтів з поліморбідними станами, що включають артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з серцевою недостатністю з метою припинення її подальшого розвитку та часткового регресу змін у серцевому м'язі. Проведене дослідження дало змогу з'ясувати, що тривалий прийом селективних бета₁-адреноблокаторів, а саме конкору, при правильному підборі дози зумовлює регрес гіпертрофії міокарда, а їх використання у комплексі з калійзберігаючими діуретиками потенціує необхідні терапевтичні ефекти.

Ключові слова: гіпертрофія міокарда, конкор, верошпірон.

Дана робота є фрагментом НДР «Роль запалення в патогенезі коронарних і некоронарних захворювань серця та розробка методів патогенетичної терапії», № державної реєстрації 0107U004808.

Вступ

Серцево-судинні захворювання є однією з основних проблем сучасної медицини. Мільйони нових хворих реєструється щороку, а половину всіх смертей пов'язують з тією чи іншою формою ураження органів кровообігу [1,2].

Майже всі пацієнти мають декілька захворювань, що ускладнює їхній перебіг та підбір оптимального лікування. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією має місце концентрична гіпертрофія, яка виникає при перевантаженні лівого шлуночка тиском і характеризується рівномірним потовщенням стінки з можливим зменшенням його порожнини [3].

Бета₁-адреноблокатори – група препаратів, які зменшують вплив катехоламінів на мембранну аденілатциклазу кардіоміоцитів зі зменшенням утворення циклічного аденозинмонофосфату [4].

Мета дослідження

Вивчити вплив бета-адреноблокаторів (на прикладі конкору) самостійно і у поєднанні з калійзберігаючими діуретиками (на прикладі верошпірону) на процеси гіпертрофії міокарда для оптимізації лікування пацієнтів з поліморбідними станами, які включають артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу з серцевою недостатністю.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 40 хворих (20 чоловіків і 20 жінок), які мають одночасно артеріальну гіпертензію II ст, 2 ст., ризик помірний та ішемічну хворобу з серцевою недостатністю віком від 50 до 60 років на базі кардіологічного диспансеру. Діагноз та ступінь тяжкості встановлені відповід-

но до затверджених критеріїв. При проведенні дослідження використовували такі препарати:

– конкор – бета₁-адреноблокатор, діюча речовина – бісопрололу фумарат. Допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, кальцію гідрофосфат безводний, кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат. Склад плівкової оболонки: титану діоксид (E171), гіпромелоза 2910/15, диметикон 100, макрогол 400, заліза оксид жовтий (E172);

– верошпірон – калійзберігаючий діуретин, діюча речовина – спіронолактон. Допоміжні речовини: натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, титану діоксид, желатин, барвник E104.

Сформовано дві групи по 20 чоловік. У першій приймали лише конкор по 10 мг 1 раз на добу, у другій – конкор по 10 мг 1 раз на добу з верошпіроном по 50 мг 1 раз на добу. Всім пацієнтам було проведено загальноклінічні лабораторні та інструментальні обстеження, ехокардіоскопію, добовий моніторинг артеріального тиску та холтеровський моніторинг електрокардіограми. Через 6 місяців всі дослідження було повторено. Їх проводили за умови відсутності у пацієнта загострення основних чи супутніх хронічних захворювань, гострих інфекцій та тяжкої супутньої патології, яка могла б вплинути на результати дослідження. Під час проведення ехокардіоскопії за нормальні показники приймалися значення товщини міокарда лівого шлуночка в межах 9 – 11 мм.

Обстеження та лікування хворих проводилося згідно стандартів України.

Результати дослідження та їх обговорення

Під спостереженням протягом 6 місяців перебувало 40 хворих на артеріальну гіпертензію II ст, 2ст, ризик помірний та ішемічну хворобу з

серцевою недостатністю. Перша група з 20 чоловік приймала конкор по 10 мг 1 раз на добу (табл. 1).

Таблиця 1
Товщина міокарда лівого шлуночка до та через 6 місяців після прийому конкору

№	Товщина міокарда лівого шлуночка за даними ехокардіоскопії до прийому конкору по 10 мг 1 раз на добу, мм	Товщина міокарда лівого шлуночка через 6 місяців після прийому конкору по 10 мг 1 раз на добу, мм
1.	15	14
2.	17	15
3.	14	13
4.	18	18
5.	16	14
6.	15	14
7.	15	13
8.	16	16
9.	14	13
10.	14	12
11.	17	17
12.	16	15
13.	13	15
14.	15	15
15.	14	12
16.	18	17
17.	16	17
18.	15	15
19.	15	14
20.	16	16

Через 6 місяців було виявлено, що у 12 пацієнтів (65%) товщина міокарда лівого шлуночка зменшилася на 1-2 мм, у 5 пацієнтів (25%) лишилася без змін і у трьох пацієнтів (15%) збільшилася на 1-2 мм. При опитуванні хворих виявилось, що у 60% максимальний артеріальний тиск за 6 місяців становив близько 140/90 мм.тр.ст., у 25% - близько 150/100 мм.рт.ст. і у 15% підіймався до 160/110 мм.рт.ст. відповідно. Таким чином, прийом конкору по 10 мг 1 раз на

добу при рівні артеріального тиску близько 140/90 мм.тр.ст. зумовлює регрес гіпертрофії міокарда, при рівні артеріального тиску близько 150/100 мм.рт.ст. змін не викликає і при рівні артеріального тиску вище 160/110 мм.рт.ст. необхідний ефект не настає, оскільки доза конкору була недостатньою для цих пацієнтів.

Друга група з 20 чоловік приймала конкор по 10 мг 1 раз на добу з верошпіроном по 50 мг 1 раз на добу.

Таблиця 1
Товщина міокарда лівого шлуночка до та через 6 місяців після прийому конкору в поєднанні з верошпіроном

№	Товщина міокарда лівого шлуночка за даними ехокардіоскопії до прийому конкору по 10 мг 1 раз на добу та верошпірону по 50 мг 1 раз на добу, мм	Товщина міокарда лівого шлуночка через 6 місяців після прийому конкору по 10 мг 1 раз на добу та верошпірону по 50 мг 1 раз на добу, мм
1.	15	14
2.	14	13
3.	14	12
4.	13	12
5.	16	15
6.	17	16
7.	17	15
8.	15	14
9.	16	16
10.	16	15
11.	17	17
12.	14	13
13.	18	16
14.	15	14
15.	16	16
16.	16	14
17.	15	15
18.	16	15
19.	14	14
20.	17	15

Через 6 місяців було виявлено, що у 15 пацієнтів (75%) товщина міокарда лівого шлуночка зменшилася на 1-2 мм, а у 5 пацієнтів (25%) лишилася без змін. При опитуванні хворих вияви-

лося, що у 75% максимальний артеріальний тиск за 6 місяців становив близько 140/90 мм.тр.ст., у 25% - близько 150/100 мм.рт.ст. відповідно. Таким чином, прийом конкору по 10 мг 1 раз на до-

бу з верошпіроном по 50 мг 1 раз на добу при рівні артеріального тиску близько 140/90 мм.рт.ст. зумовлює регрес гіпертрофії міокарда у 75%, що на 15 % більше ніж при прийомі лише конкору по 10 мг 1 раз на добу, а при рівні артеріального тиску близько 150/100 мм.рт.ст. у 25% випадків ступінь гіпертрофії залишається без змін, на відміну від прийому лише конкору по 10 мг 1 раз на добу, коли у 25% змін не було, а у 15% ситуація навіть погіршилася через недостатність такої дози і спостерігалось підвищення артеріального тиску до 160/110 мм.рт.ст.

Також пацієнти з позитивною динамікою відмітили зменшення задишки та частоти нападів стенокардії за останні півроку зі значним розширенням меж можливої фізичної активності.

Висновки

Проведене дослідження дало змогу з'ясувати, що тривалий прийом селективних бета₁-адреноблокаторів, а саме конкору, при пра-

вильному підборі дози зумовлює регрес гіпертрофії міокарда, а їх використання у комплексі з калійзберігаючими діуретиками потенціює необхідні терапевтичні ефекти.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується більш детально висвітлити вплив тривалого прийому конкору у комплексі з калійзберігаючими діуретиками на зупинку і регрес гіпертрофії міокарда.

Література

1. Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу в Україні: проблеми і резерви збереження здоров'я населення / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К., 2014. - 297 с.
2. Малов Ю.С. Хроническая сердечная недостаточность (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / Ю.С. Малов. – СПб. : СпецЛит, 2014 – 208 с.
3. Кэмм А. Джон. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / А. Джон Кэмм, Томас Ф. Люшер, Патрик В. Серруис. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1480 с.
4. Руководство по кардиологии / Под ред. Коваленко В.Н. – К. : Морион, 2008. - 1424 с.

Реферат

ВЛИЯНИЕ КОНКОРА В КОМПЛЕКСЕ С ВЕРОШПИРОНОМ НА ГИПЕРТРОФИЮ МИОКАРДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Овчаренко Л.К., Цыганенко И.В.

Ключевые слова: гипертрофия миокарда, Конкор, верошпирон.

В статье приводятся данные по применению препарата Конкор из группы бета-адреноблокаторов как самостоятельно, так и в комплексе с калийсберегающими диуретиками при уже имеющейся и подтвержденной гипертрофии миокарда с помощью эхокардиоскопии у пациентов с полиморбидными состояниями, включающими артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца с сердечной недостаточностью с целью прекращения дальнейшего развития и частичного регресса изменений в сердечной мышце. Проведенное исследование позволило выяснить, что длительный прием селективных бета₁-адреноблокаторов, а именно Конкора, при правильном подборе дозы вызывает регресс гипертрофии миокарда, а их использование в комплексе с калийсберегающими диуретиками потенцирует необходимые терапевтические эффекты.

Summary

INFLUENCE PRODUCED BY COMBINED ACTION OF CONCOR AND VEROSPIRON ON MYOCARDIAL HYPERTROPHY IN THERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Ovcharenko L. K., Tsyganenko I. V.

Key words: myocardial hypertrophy, concor, veroshpiron.

Objective: to study the effect of beta-blockers (Concor) used in monotherapy and in combination with potassium-preserving diuretics (Veroshpiron) on myocardial hypertrophy processes in order to improve the treatment of patients with different conditions and comorbidities, namely hypertension and ischemic heart failure. The study involved two groups of 20 patients in each, aged 50 – 60, who were diagnosed to have hypertension 2 stage, moderate risk of coronary heart disease and heart failure. The diagnosis and severity was established according to the approved criteria. All patients had general clinical laboratory tests and instrumental examination, including echocardiography, daily monitoring of blood pressure and ECG holter monitoring. The study excluded the patients with aggravation of major chronic diseases, acute infections and severe comorbidities that could affect the results of the study. The therapy included Concor, a beta₁-blocker with bisoprolol fumarate as an acting substance, and Veroshpiron, a potassium-preserving diuretic with spironolactone as an acting substance. The first group took Concor for 6 months. We found out that 12 patients (65%) demonstrated left ventricular thickness decreased by 1-2 mm, 5 patients (25%) showed no changes, and three patients (15%) had increased thickness by 1-2 mm. 60% of the patients had maximum values of blood pressure about 140/90 mm Hg, 25% of the patients at the level of 150/100 mm Hg and 15% up to 160/110 mm Hg. Thus, monotherapy with Concor in a dose of 10 mg once a day led to the regression of hypertrophy. The therapy including Concor (10 mg once a day) and Veroshpiron (50 mg once a day) resulted in normalization of blood pressure (140/90 mm. Hg), the regression of hypertrophy in 75% of the patients, that was by 15% higher than in the monotherapy with Concor. The patients with positive dynamics reported decreased dyspnoea and reduced incidences of angina attacks over the past six months.

УДК 616.831-005.1-005.6-06:616.12-008.331.1:575.113

Олешко Т.Б., Свириденко Д.Ю., Гарбузова В.Ю.

АСОЦІАЦІЯ С+70G АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА EDNRA З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ У ОСІБ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА НОРМАЛЬНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ

Сумський державний університет

Наведено результати визначення С+70G (rs5335) поліморфізму гена рецептора ендотеліну типу А (EDNRA) у 170 хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом (ІАТІ) і 124 осіб контрольної групи. Встановлено, що у хворих з ІАТІ співвідношення гомозигот за основним алелем (С/С), гетерозигот (С/Г) і гомозигот за мінорним алелем (Г/Г) становить 24,1 %, 57,6 % і 18,2 %, а у контролі - 29,0 %, 50,0 % і 21,0 % відповідно ($P = 0,426$ за χ^2 -критерієм). При порівнянні частоти ішемічних інсультів у осіб з нормальним та підвищеним артеріальним тиском з різними варіантами генотипу за досліджуваним поліморфізмом встановлено, що у носіїв С/Г генотипу відмінність між досліджуваними групами у хворих з ІАТІ та осіб контрольної групи є статистично значимою ($P = 0,002$). Стосовно гомозигот як за основним, так і за мінорним алелем достовірної різниці не виявлено.

Ключові слова: ендотеліновий рецептор типу А, поліморфізм генів, ішемічний інсульт.

Роботу виконано в рамках теми наукових досліджень з держбюджетним фінансуванням «Зв'язок алельного поліморфізму "генів ектопічної кальцифікації" з розвитком поширених серцево-судинних хвороб та їх ускладнень», № держ. реєстрації 0115U000688.

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 20-30 % дорослого населення планети та вважається одним з основних модифікованих факторів ризику серцево-судинних захворювань, які є основною проблемою охорони здоров'я двадцять першого століття [5,15]. На сьогодні з'ясовано, що тривале підвищення діастолічного артеріального тиску на 5 мм. рт. ст. пов'язано зі збільшенням ймовірності виникнення коронарних подій на 21 %, а мозкового інсульту на 34 % [12]. Серед судинних порушень головного мозку, до розвитку яких може бути причетна АГ, важливу нішу займає ішемічний атеротромботичний інсульт (ІАТІ). Патологічним підґрунтям ІАТІ є дисфункція ендотелію, що характеризується зсувом у баланс вазорегуляції у бік констрикції, активації прозапальних та протромботичних властивостей судинної стінки [3].

У розвитку ендотеліальної дисфункції доведено роль гіпертонічного uszkodження судин. Важливим регулятором метаболізму судинної стінки є ендотелін-1 [1]. Взаємодіючи з специфічними ендотеліновими рецепторами типу А (EDNRA) ендотелін-1 реалізує свій потужний судинозвужувальний ефект, також сприяє проліферації клітин, адгезії, фіброзу, стимуляції утворення вільних радикалів і тромбозу, що свідчить не лише про вплив на кров'яний тиск, а і про ключову роль у прогресуванні ендотеліальних порушень [6,8,11,13,14]. Цікавим є той факт, що в артеріях пацієнтів з артеріальною гіпертензією значно збільшується експресія ендотелінових рецепторів типу А [5], що підвищує інтерес до їх вивчення. Оскільки функціональні ефекти білка залежать від структурних особливостей гена, що його кодує, то актуальності набирає дослідження однонуклеотидних поліморфізмів гена EDNRA. Зважаючи на те, що ген рецептора ендотеліну типу А є геном-кандидатом у виникненні і подальшому розвитку судинних порушень,

цікаво дослідити асоціацію його найбільш вивчених поліморфізмів з цереброваскулярними захворюваннями у осіб з різними факторами ризику, зокрема з артеріальною гіпертензією.

Мета дослідження

Вивчити зв'язок С+70G поліморфізму гена EDNRA з ІАТІ в осіб з нормальним та підвищеним артеріальним тиском.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктом дослідження були 170 пацієнтів з ішемічним атеротромботичним інсультом (42,4 % жінок і 57,6 % чоловіків) віком від 40 до 85 років (середній вік – $64,7 \pm 0,73$ роки), що перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської клінічної лікарні № 5. Контрольна група складалася із 124 осіб (36,3 % жінок і 63,7 % чоловіків), середній вік склав $76,7 \pm 0,93$ роки. Ці групи не відрізнялися за співвідношенням осіб різної статі ($P = 0,294$ за χ^2 -критерієм), проте середній вік першої ($76,7 \pm 0,93$ роки) був істотно вищим, ніж другої ($P < 0,001$).

Ішемічний характер інсульту встановлювався за даними анамнезу і клінічної картини хвороби, даних комп'ютерної томографії головного мозку. Патогенетичний варіант інсульту визначали відповідно до критеріїв TOAST [4,9,10], на підставі анамнестичних даних і особливостей клінічного перебігу хвороби, даних ультразвукової доплерографії магістральних артерій голови та ЕКГ. У групі контролю відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних, реєстрації електрокардіограми і вимірювання артеріального тиску.

Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етнічні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подаль-

шими доповненнями, включаючи версію 2000) та Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженнях з наступним забором венозної крові на генетичний аналіз.

Основним методом дослідження для визначення C+70G (rs5335) поліморфізму гена *EDNRA* була полімеразна ланцюгова реакція (PCR) з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофору в агарозному гелі.

Деталі методики генотипування описано в одній з попередніх наших публікацій [2]. Одержані результати опрацьовували статистично із використанням пакета програм SPSS 17.0. При цьому достовірність відмінностей визначали за χ^2 –критерієм Пірсона та t-критерієм Стюдента. Значення $P < 0,05$ вважали достовірним.

Результати дослідження та їх обговорення

На сьогодні відомо, що артеріальна гіпертензія є одним з важливих факторів ризику ішеміч-

ного атеротромботичного інсульту. Тому кожна з груп – дослідна і контрольна – була поділена на дві підгрупи залежно від наявності чи відсутності підвищеного артеріального тиску. Завдяки цьому ми мали можливість дослідити вплив поліморфних варіантів гена *EDNRA* на розвиток ІАТІ, встановити частоту окремих варіантів цього гена, здійснити порівняння між групами загалом та з урахуванням наявності чи відсутності у пацієнтів артеріальної гіпертензії.

У групі хворих з ІАТІ співвідношення гомозигот за основним алелем (C/C), гетерозигот (C/G) і гомозигот за мінорним алелем (G/G) становило 24,1 %, 57,6 % і 18,2 %, а в контрольній – відповідно 29,0 %, 50,0 % і 21,0 % (рис. 1). При цьому статистично достовірних відмінностей у розподілі різних варіантів генотипу між хворими з ІАТІ і особами контрольної групи не виявлено ($\chi^2 = 1,708$; $P = 0,426$).

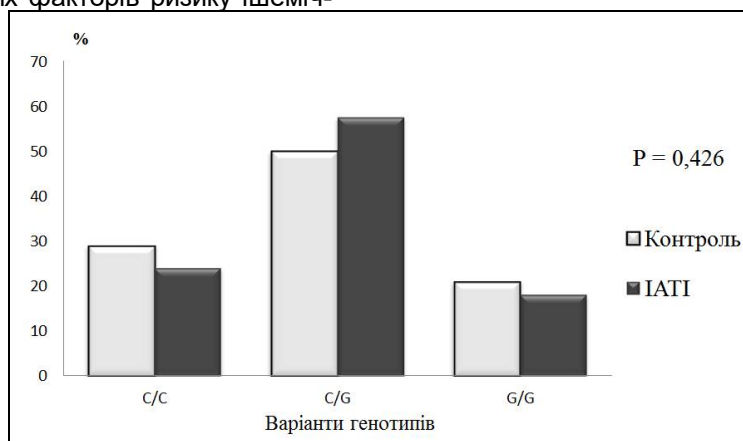


Рис. 1. Частота алельних варіантів гена *EDNRA* за C+70G поліморфізмом у хворих з ІАТІ (чорні стовпчики) і в контрольній групі (сірі стовпчики). P – статистична значущість відмінності показників за χ^2 -критерієм Пірсона.

Дані про величини артеріального тиску (АТ) у хворих з ІАТІ та у осіб контрольної групи залежно від генотипу за C+70G поліморфізмом гена *EDNRA* наведені в таблиці 1. Аналіз середніх величин всіх видів артеріального тиску (систоличного, діастолічного, пульсового і середнього) у осіб з різними генотипами контрольної групи та групи хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом статистично значимих відмінностей не показав ($P > 0,05$).

Дані про величини артеріального тиску (АТ) у хворих з ІАТІ та у осіб контрольної групи залежно від генотипу за C+70G поліморфізмом гена *EDNRA* наведені в таблиці 1. Аналіз середніх величин всіх видів артеріального тиску (систоличного, діастолічного, пульсового і середнього) у осіб з різними генотипами контрольної групи та групи хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом статистично значимих відмінностей не показав ($P > 0,05$).

Таблиця 1
Артеріальний тиск (АТ) у хворих з ІАТІ і у пацієнтів контрольної групи залежно від генотипів за поліморфізмом C+70G гена *EDNRA* (мм рт. ст.) ($M \pm m$)

	C/C	C/G	G/G	P
Хворі з ІАТІ				
n	41	98	31	
Систоличний АТ	165,9±4,23	167,9±2,96	165,5±5,79	0,887
Діастолічний АТ	96,5±1,99	95,8±1,62	92,4±3,17	0,501
Пульсовий АТ	69,4±3,08	72,1±2,09	73,1±4,60	0,730
Середній АТ	119,6±2,55	119,9±1,92	116,8±3,63	0,719
Контрольна група				
n	34	61	26	
Систоличний АТ	155,4±4,07	151,6±3,00	151,4±4,59	0,716
Діастолічний АТ	87,2±2,20	85,1±1,51	88,1±2,60	0,531
Пульсовий АТ	68,2±2,98	66,5±2,42	63,3±3,35	0,570
Середній АТ	109,9±2,60	107,3±1,79	109,2±3,00	0,670

Примітки: n – кількість пацієнтів; P – статистична значимість відмінностей середніх величин.

Таблиця 2

Розподіл генотипів за C+70G поліморфізмом гена EDNRA у пацієнтів з нормальним артеріальним тиском (НАТ) і артеріальною гіпертензією (АГ) у контрольній групі і в хворих з ІАТІ

Генотип	НАТ, n		АГ, n	
	Контроль	ІАТІ	Контроль	ІАТІ
C/C	11	9	23	32
C/G	29	24	32	74
G/G	8	9	18	22
	P ₁ = 0,847		P ₁ = 0,154	
	P ₂ = 0,202; P ₃ = 0,786; P ₄ = 0,226; P ₅ = 0,002; P ₆ = 0,557			

Примітки: n – кількість осіб; P₁ – значимість відмінностей у розподілі генотипів між контролем і ІАТІ; P₂ – значимість відмінностей у розподілі генотипів між особами з НАТ та АГ у контролі; P₃ – значимість відмінностей у розподілі генотипів між особами з НАТ та АГ у групах з ІАТІ; P₄ – значимість відмінностей у частоті осіб з НАТ та АГ з генотипом C/C у контрольній групі і групі з ІАТІ; P₅ – значимість відмінностей у частоті осіб з НАТ та АГ з генотипом C/G у контрольній групі і групі з ІАТІ; P₆ – значимість відмінностей у частоті осіб з НАТ та АГ з генотипом G/G у контрольній групі і групі з ІАТІ.

При дослідженні частоти C+70G поліморфних варіантів гена EDNRA у осіб, що мають нормальне значення артеріального тиску та у осіб з артеріальною гіпертензією (АГ) окремо в контрольній групі і у групі хворих з ІАТІ було отримано результати представлені в таблиці 2. У групах порівняння різниця у розподілі генотипів не була статистично достовірною, як у осіб з нормальним артеріальним тиском ($\chi^2 = 0,332$; P₁ = 0,847) так і у осіб з АГ ($\chi^2 = 3,745$; P₁ = 0,154).

Серед осіб контрольної групи з нормальним артеріальним тиском (НАТ) 11 (22,9%) мають C/C генотип, 29 (60,4%) C/G генотип і 8 (16,7%) G/G генотип, а осіб з артеріальною гіпертензією, відповідно, 23 (31,5%), 32 (43,8%) і 18 (24,7%). Статистично достовірної різниці у розподілі генотипів осіб контрольної групи з різними показниками АТ не виявлено ($\chi^2 = 3,200$; P₂ = 0,202). При аналогічному порівнянні осіб з НАТ та АГ у хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом така асоціація теж не підтвердилася ($\chi^2 = 0,482$; P₃ = 0,786).

У результаті поділу осіб з нормальним та підвищеним артеріальним тиском на підгрупи за генотипами досліджуваного поліморфізму гена EDNRA було отримано наступні дані (табл. 2). Серед носіїв C/C генотипу в контрольній групі було 11 (32,4 %) осіб з НАТ і 23 (67,6 %) осіб з АГ, а у групі хворих з ІАТІ 9 (22,0 %) і 32 (78,0 %) відповідно. Відмінності у частоті осіб з різним АТ за даним генотипом у групах порівняння не були достовірні ($\chi^2 = 1,028$; P₄ = 0,226). Серед осіб з C/G генотипом у контролі 29 (47,5 %) осіб мали нормальний рівень АТ і 32 (52,5 %) підвищений, а серед хворих з інсультом їх кількість становила 24 (24,5 %) і 74 (75,5 %). Статистичний аналіз отриманих даних дозволив встановити достовірну відмінність між зазначеними групами порівняння у носіїв C/G генотипу ($\chi^2 = 8,990$; P₅ = 0,002). Що стосується носіїв G/G генотипу, то в контрольній групі з НАТ виявлено 8 (30,8 %) осіб і 18 (69,2 %) осіб з АГ, а серед хворих з ІАТІ відповідно 9 (29,0 %) і 22 (71,0 %). Таким чином різниця частоти осіб у контрольній і дослідній групах, які є гомозиготами за мінорним алелем не є достовірною ($\chi^2 = 0,020$; P₆ = 0,557).

Суть алейного поліморфізму C+70G полягає в тому, що в 211 положенні восьмого екзону відбувається транс версія піримідину цитозину на пурин гуанін. Точкова заміна нуклеотидів може змінювати хімічну структуру ДНК, але її значення залишається не вивченим. Існує припущення, що ефект даного поліморфного варіанту є кількісним, а не якісним: впливає на рівень експресії гена EDNRA у відповідь на ті чи інші регуляторні впливи і не призводить до заміни амінокислоти у структурі білка [7, 16].

На сьогодні проведено небагато аналогічних досліджень у інших популяціях. Група вчених на чолі з Т. Rahman досліджували вплив C+70G поліморфізму гена EDNRA на розвиток артеріальної гіпертензії. Для цього провели аналіз генотипів 1425 осіб. Серед них 37,4 % були носіями C/C генотипу і мали підвищений артеріальний тиск, 37,9 % були носіями гетерозиготного генотипу і 42,4 % осіб з артеріальною гіпертензією були гомозиготами за мінорним алелем. Було встановлено, що у носіїв мінорного алеля ризик розвитку гіпертонії більший у 1,19 рази порівняно з носіями C/C генотипу (P = 0,05; OR = 1.19)[13]. У іншому дослідженні, проведеному L. Zhangetal, у 747 осіб китайської популяції, з яких 381 ввійшли в групу хворих з ішемічним інсультом, а 366 – в групу контролю. Виявлено, що у чоловіків, які є гомозиготами за основним алелем, ризик розвитку інсульту був достовірно нижчим, ніж у носіїв мінорного алеля (P = 0,016), проте даний зв'язок не підтвердився у жінок [17].

Висновки

Поліморфізм C+70G гена EDNRA не асоційований з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту. Серед хворих на ІАТІ з генотипом C/G підвищений артеріальний тиск визначається частіше, ніж у осіб без гіпертензії з таким генотипом.

Перспективи подальших досліджень полягають у подальшому дослідженні однонуклеотидних поліморфізмів гена EDNRA з урахуванням інших факторів ризику ішемічних інсультів, зокрема змін у системі гемостазу і порушень ліпопротеїнового складу плазми крові.

Література

1. Амбросова Т. Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни / Т. Н. Амбросова // Международный медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 16-21.
2. Олешко Т. Б. Статеві особливості С+70G поліморфних варіантів гена EDNRA з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту / Т. Б. Олешко, Т. М. Олешко, В. С. Юрченко [та ін.] // Клінічна та експериментальна патологія. – 2017. – Т. XVI, № 1 (59). – С. 105-109.
3. Шишкин А.Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А.Н.Шишкин, М.Л. Лындина // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 315-319.
4. Adams H.P. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H. P. Adams, B. H. Bendixen, L. J. Kappelle [et al.] // Stroke. – 1993. – Vol. 24. – P. 35-41.
5. Benjafield A. V. Association of EDNRA, but notWNK4 or FKBP1B, polymorphisms with essential hypertension / A. V. Benjafield, K. Katyk, B. J. Morris // Clin Genet. – 2003. – Vol. 64. – P. 433-438.
6. Böhm F. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease / F. Böhm, J. Pernow // Cardiovascular Research. – 2007. – Vol. 76. – P. 8-18.
7. Darrah R. EDNRA variants associate with smooth muscle mRNA levels, cell proliferation rates, and cystic fibrosis pulmonary disease severity / R. Darrah, E. McKone, C. O'Connor [et al.] // Physiological genomics. – 2010. – Vol. 41 (1). – P. 71-77.
8. Ellis K.L. Association between endothelin type A receptor haplotypes and mortality in coronary heart disease / K.L. Ellis, A. P. Pilbrow, H.C. Potter [et al.] // Personalized Medicine. – 2012. – Vol. 9 (3). – P. 1-9.
9. Kadojić D. Epidemiology of stroke / D. Kadojić, M. Dikanović, M. Bitunjac [et al.] // Periodicum Biologorum. – 2012. – Vol. 114 (3). – P. 253-257.
10. Kim B. J. Ischemic Stroke Subtype Classification: An Asian Viewpoint / B. J. Kim, J. S. Kim // Journal of Stroke. – 2014. – Vol. 16(1). – P. 8-17.
11. Koyama Y. Endothelin systems in the brain: involvement in pathophysiological responses of damaged nerve tissues / Y. Koyama // BioMolecular Concepts. – 2013. – Vol. 4, Iss. 4. – P. 335-347.
12. Kraja A. T. Genetics of Hypertension and Cardiovascular Disease and Theirinterconnected Pathways: Lessons from Large Studies / A. T. Kraja, S. C. Hunt, D. C. Rao [et al.] // Curr. Hypertens. Rep. – 2011. – Vol. 13 (1). – P. 46-54.
13. Rahman T. Common genetic variation in the type Aendothelin-1 receptor is associated with ambulatory blood pressure: a family study / T. Rahman, M. Baker, D. H. Hall [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2008. – Vol. 22. – P. 282-288.
14. Rankinen T. Effect of Endothelin 1 Genotype on Blood Pressure Is Dependent on Physical Activity or Fitness Levels / T. Rankinen, T. Church, T. Rice [et al.] // Hypertension. – 2007. – Vol. 50. – P. 1120-1125.
15. Takeuchi F. Blood Pressure and Hypertension Are Associated With 7 Loci in the Japanese Population / F. Takeuchi, M. Isono, T. Katsuya [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 2302-2309.
16. Wróbel-Dudzinska D. Risk Factors in Normal-Tension Glaucoma and High-Tension Glaucoma in relation to Polymorphisms of Endothelin-1 Gene and Endothelin-1 Receptor Type A Gene / D. Wróbel-Dudzinska, E. Kosior-Jarecka, U. Łukasik [et al.] // Journal of Ophthalmology. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-12.
17. Zhang L. Effect of SNP Polymorphisms of EDN1, EDNRA, and EDNRBGene on Ischemic Stroke / L. Zhang, R. Sui // Cell Biochem. Biophys. – 2014. – Vol. 70. – P. 233-239.

Реферат

АССОЦІАЦІЯ С+70G АЛЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА EDNRA С ІШЕМІЧЕСКИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ У ЛІЦ С АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗИЄЮ І НОРМАЛЬНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ДАВЛЕННЯМ

Олешко Т. Б., Свириденко Д.Ю., Гарбузова В. Ю.

Ключевые слова: рецептор эндотелина типа А, полиморфизм генов, ишемический инсульт.

Приведены результаты определения С+70G (rs5335) полиморфизма гена рецептора эндотелина типа А (EDNRA) в 170 больных с ишемическим атеротромботическим инсультом (IATI) и 124 лиц контрольной группы. Установлено, что у больных с IATI соотношения гомозигот за основным аллелем (C/C), гетерозигот (C/G) и гомозигот за минорным аллелем (G/G) составляет 24,1 %, 57,6 % и 18,2 %, а в контроле - 29,0 %, 50,0 % и 21,0 % соответственно (P = 0,426 по χ^2 -критерию). При сравнении частоты ишемических инсультов у лиц с нормальным и повышенным артериальным давлением с разными вариантами генотипа за исследуемым полиморфизмом установлено, что у носителей C/G генотипа отличие между исследуемыми группами у больных с IATI и лиц контрольной группы является статистически значимым (P = 0,002). Относительно гомозигот как за основным, так и за минорным аллелем достоверной разницы не обнаружено.

Summary

ASSOCIATION OF C+70G ALLELIC VARIANTS OF EDNRA GENE WITH ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC STROKE IN PERSONS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND NORMAL BLOOD PRESSURE

Oleshko T. B., Svyrydenko D.Yu., Harbuzova V. Yu.

Key words: endothelin receptor type A, gene polymorphism, ischemic stroke.

The results of the detection of +70G (rs5335) polymorphism of the endothelin type A receptor gene (EDNRA) in 170 patients with ischemic atherothrombotic stroke (IAS) and 124 persons of control group were presented in this article. It was found that the ratio of homozygotes by major allele (C/C), heterozygotes (C/G) and homozygotes by minor allele (G/G) in the patients with IAS was 24.1%, 57.6% and 18.2% and respectively 29.0%, 50.0% and 21.0% in the in control (P = 0.426 at χ^2 -criterion). When comparing the frequency of ischemic strokes in the persons with normal and high blood pressure having different variants of genotype by the polymorphism investigated, we revealed that there was a statistically significant difference (P = 0.002) between C/G genotype carriers with IAS and control group. Regarding both homozygotes by major and minor allele the significant differences were not found.

УДК: 616 – 036. 22 (477. 53+477)

Плужнікова Т. В., Костріков А. В.

АНАЛІЗ ПОШИРЕНOSTІ ТА ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ОСНОВНІ КЛАСИ ХВОРОБ У НАСЕЛЕННЯ ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ ТА В УКРАЇНІ (2006 – 2015 РР.)

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Стан здоров'я населення є показником соціально-економічного розвитку країни, невід'ємною складовою рівня та якості життя людей. Одним із найважливіших завдань держави є збереження здоров'я населення як основного потенціалу виробничих ресурсів країни. Вивчення тенденцій захворюваності та поширеності хвороб серед населення є важливою складовою планування стратегічних напрямків розвитку як системи охорони здоров'я, так і держави в цілому. Чоловіки та жінки виконують різні ролі у суспільстві, що зумовлює схильність до різних захворювань. При вивченні системи охорони здоров'я необхідно об'єктивно оцінювати стан здоров'я чоловіків та жінок, виявляти особливі потреби залежно від статі. Метою даного дослідження було вивчити динамічні особливості показників поширеності і захворюваності на різні хвороби у чоловіків і жінок Полтавської області та по Україні в цілому за 2006 – 2015 рр. Дослідження проводилось епідеміологічним та статистичним методами. Використані статистичні дані галузевої статистики за 2006 – 2015 роки, дані Державної служби статистики України, а також Головного управління статистики у Полтавській області. В результаті дослідження були встановлені тенденції показників первинної захворюваності та поширеності на основні класи хвороб у чоловіків та жінок (18 років і старше), структура показників, а також темп приросту і темп росту цих показників серед населення Полтавської області та по Україні в цілому за період 2006 – 2015 рр.

Ключові слова: поширеність та захворюваність, аналіз, населення, хвороби, Полтавська область, Україна.

Вступ

Сучасний стан здоров'я населення України можна охарактеризувати, як незадовільний. Стійка тенденція до зниження рівня здоров'я населення країни спостерігається протягом останніх років [6,7,8,9,10,11,12].

Чоловіки та жінки виконують різні ролі у суспільстві, що зумовлює схильність до різних захворювань [1,3]. Чоловіки та жінки по-різному сприймають факт розвитку хвороб, що призводить до відмінностей у їх готовності звернутися по медичну допомогу.

Основним завданням будь-якої системи охорони здоров'я є створення та забезпечення умов для зміцнення здоров'я людей, підвищення тривалості здорового та працездатного життя населення країни.

При вивченні системи охорони здоров'я необхідно об'єктивно оцінювати стан здоров'я чоловіків та жінок, виявляти особливі потреби залежно від статі для подальшого використання отриманих результатів при формуванні політики в галузі охорони здоров'я України [2,4,5,13,14].

Мета даного дослідження

Вивчити динамічні особливості показників поширеності і захворюваності чоловіків і жінок у Полтавській області та по Україні в цілому за 2006 – 2015 рр.

Об'єкт і методи дослідження

В роботі використані статистичні дані галузевої статистики за 2006 – 2015 роки, дані Державної служби статистики України, а також Головного управління статистики у Полтавській області. Дослідження проводилось епідеміологічним та статистичним методами.

Оцінювалися показники первинної захворюваності та поширеності на основні класи хвороб

серед чоловіків та жінок (18 років і старше) окремо та в цілому серед всього населення по Україні та у Полтавській області за період 2006 – 2015 роки. Проаналізовані показники структури поширеності та захворюваності за вивчений період. Розраховані темпи росту і темпи приросту показників по Україні та у Полтавській області.

Результати та їх обговорення

Аналіз ситуації із захворюваністю за даними звертань населення за медичною допомогою показує, що протягом останніх десяти років (2006 - 2015) визначаються тенденції до її зниження як у Полтавській області, так і по Україні в цілому.

Проведені дослідження даних щорічних звітів Головного управління статистики у Полтавській області та Державної служби статистики в Україні виявили, що захворюваність населення по Україні знизилася на 9, 7 % (з 6938, 5 на 100 тис. населення у 2006 р. до 6264, 9 на 100 тис. населення у 2015 р.), а по Полтавській області відмічається зниження захворюваності на 9, 8 % (з 878, 4 до 792, 1 на 100 тис. населення) за останні десять років. Найбільше зниження показників захворюваності населення по Україні відмічалось на хвороби системи кровообігу (17, 6 %) і травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин (19, 4 %). А серед населення Полтавської області найбільше зниження показників відбувалося серед уроджених аномалій, деформацій та хромосомних порушень (50 %) і серед хвороб нервової системи (26, 7%), а також спостерігалось підвищення захворюваності на новоутворення та на хвороби шкіри і підшкірної клітковини на 2, 3% і на 11, 8% відповідно.

За період 2006 – 2015 рр. захворюваність на хвороби системи кровообігу серед населення України виходить на перше рангове місце у

структурі захворюваності, а у населення Полтавської області перше місце займає захворюваність на хвороби органів дихання.

Проаналізувавши динамічний ряд захворюваності по Україні було встановлено, що темп приросту за десять років поступово зменшується як по загальній кількості, так і по окремим нозологічним одиницям.

Проаналізувавши динамічний ряд захворюваності серед населення Полтавської області було встановлено, що темп приросту був від'ємним та продовжував знижуватися протягом вивчених років, окрім захворюваності на новоутворення та на хвороби шкіри і підшкірної клітковини, де цей показник поступово збільшувався.

При аналізі темпу росту видно, що спостерігається поступове зниження його серед хвороб нервової системи, хвороб системи кровообігу, хвороб кістково-м'язової системи і сполучної тканини як по Україні, так і серед захворюваності по Полтавській області. Темпи росту мали тенденцію до збільшення серед захворюваності на новоутворення та на хвороби шкіри і підшкірної клітковини у населення Полтавської області. Темп росту захворюваності для інших нозологічних одиниць як в Україні, так і по Полтавській області за десять років коливалися.

Аналіз структури захворюваності на різні хвороби протягом 2006 - 2015 рр. показує, що протягом всього досліджуваного часу хвороби системи кровообігу займають перше місце серед населення по Україні та становлять 67, 8 %. Друге місце поступово займали хвороби сечостатевої системи і травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин та складала 35, 4 % та 28, 5 % відповідно.

Деяко інша картина спостерігалася при аналізі структури захворюваності на різні хвороби серед населення Полтавської області. Перше місце у структурі захворюваності займають хвороби органів дихання (43, 5 %), а захворюваність на хвороби системи кровообігу та на хвороби шкіри і підшкірної клітковини займають друге місце і складають (7, 4 % і 7, 1 % відповідно). На третьому місці у структурі захворюваності серед населення Полтавської області опинилися хвороби сечостатевої системи (6, 7 %), в той час, як у структурі захворюваності серед населення по Україні третє місце зайняли хвороби шкіри та підшкірної клітковини (18, 5 %).

Проаналізувавши показники поширеності серед населення і по Україні, і по Полтавській області було встановлено їх збільшення протягом всього досліджуваного часу на хвороби системи кровообігу та хвороби нервової системи. Крім того, показники поширеності серед населення Полтавської області збільшуються на хвороби органів дихання та травми, отруєння і деякі інші наслідки дії зовнішніх причин протягом десяти років. А показники поширеності на новоутворення та на уроджені аномалії (вади розвитку), деформації і хромосомні порушення збільшували-

ся лише протягом 2006 - 2010 рр.

Оцінюючи показники у динаміці 2006 - 2015 рр., виявлено незначне зниження показників захворюваності на усі хвороби серед пацієнтів обох статей. Найвищі рівні захворюваності як у чоловіків, так і у жінок зафіксовано в 2009 та в 2013 рр.

Провідними класами хвороб, які сформували структуру первинної захворюваності по Україні до 2010 р. у чоловіків, були: хвороби органів дихання (33, 9 %), травми, отруєння і деякі інші наслідки дії зовнішніх причин (12, 3 %), хвороби системи кровообігу (11, 4 %), органів травлення (4, 7 %), сечостатевої системи (3, 37 %), а за період 2010-2015 рр. хвороби системи кровообігу та сечостатевої системи перейшли на перше та друге місце відповідно у структуру первинної захворюваності по Україні і складала 37 - 39 % та 8 - 10 % відповідно.

Серед жінок у структуру первинної захворюваності по Україні до 2011 р. теж домінували хвороби органів дихання (30, 16 %), а також сечостатевої системи (12, 5 %) і системи кровообігу (10, 5 %), а після 2011 р. – хвороби системи кровообігу та хвороби органів травлення змістилися на перше та друге місця і складала 40 – 42 % і 39 – 40 % відповідно.

У структурі первинної захворюваності серед населення Полтавської області на першому та другому місці як у чоловіків, так і серед жінок протягом десяти років відмічають хвороби органів дихання і хвороби системи кровообігу (32 – 33 % і 25 – 26 % відповідно).

Не менш важливими критеріями оцінки стану здоров'я населення є показники поширеності хвороб у чоловіків та жінок. Проаналізувавши ці показники у осіб і чоловічої, і жіночої статі, було встановлено, що вони значно не відрізняються від таких, що наявні для всього населення як по Україні, так і по Полтавській області.

Основу структури поширеності хвороб серед чоловічої та жіночої статі становили хвороби системи кровообігу до 2010 р., як по Україні, так і у населення Полтавської області. А за період 2010 - 2015 рр. у структурі поширеності переважували хвороби нервової системи (36 - 37 %) та органів травлення (30 %) у чоловіків, та хвороби органів дихання (28 - 30 %) у жінок по Полтавській області.

Висновки

1. Захворюваність та поширеність хвороб за період 2006 - 2010 рр. мала тенденцію до зростання як серед чоловіків, так і серед жінок, а починаючи з 2010 – 2015 рр. первинна захворюваність серед більшості хвороб знижувалася серед осіб чоловічої та жіночої статі.

2. Найвищі загальноукраїнські показники захворюваності як у чоловіків, так і у жінок зафіксовано в 2009 та в 2013 рр., найменші – у 2012 р., а по Полтавській області – у 2009 і у 2010 рр. відповідно.

3. У структурі первинної захворюваності і поширеності хвороб серед осіб обох статей по Україні та по Полтавській області виділяють: хвороби системи кровообігу, хвороби нервової системи, органів травлення у чоловіків, та хвороби органів дихання і сечостатевої системи у жінок.

Перспективи подальшого дослідження

Надалі слід вивчати основні показники стану здоров'я населення як по Україні, так і по Полтавській області для виявлення їх особливостей потреби в галузі охорони здоров'я та використання результатів при формуванні політики охорони здоров'я щодо удосконалення організаційних та нормативно-правових механізмів збереження та зміцнення здоров'я людей, підвищення тривалості здорового та працездатного життя населення країни.

Література

1. Галустян Ю.М. Гендерна статистика України: сучасний стан, проблеми, напрямки удосконалення. / Ю.М. Галустян – Запоріжжя : Друкарський світ, 2011. – 192 с.

2. Крапивіна А. А. Захворюваність на основні класи хвороб та їх поширеність серед дорослого населення України в гендерному аспекті (2008-2010 рр.) / А. А. Крапивіна // Україна. Здоров'я нації. – 2012. - №1 (21). – С. 51 – 55.
3. Мовановский С. В. Здоровье и здравоохранение в гендерном измерении. / С. В. Мовановский. – М.: Медицина, 2013. – 350 с.
4. Мезенцева Н.І. Суспільно-географічний аналіз захворюваності населення регіонів України / Н.І. Мезенцева, С.П. Батиченко // Часопис соціально-економічної географії: міжрегіональний зб. наукових праць. – Харків: ХНУ ім. В.Н. Каразіна, 2013. – Вип. 7(2). – С. 130-134.
5. Погребський Т. І. Особливості захворюваності та смертності населення України / Т. І. Погребський. – Часопис соціально-економічної географії. – 2014. - 16 (1). – С. 170-174.
6. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідеміологічну ситуацію 2009 р. – К., 2010. – 446 с.
7. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідеміологічну ситуацію 2010 р. – К., 2011. – 450 с.
8. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідеміологічну ситуацію 2011 р. – К., 2012. – 520 с.
9. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідеміологічну ситуацію 2012 р. – К., 2013. – 580 с.
10. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідеміологічну ситуацію 2013 р. – К., 2014. – 640 с.
11. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідеміологічну ситуацію 2014 р. – К., 2015. – 650 с.
12. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідеміологічну ситуацію 2015 р. – К., 2016. – 686 с.
13. Офіційний сайт Державної служби статистики України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua>.
14. Офіційний сайт Головного управління статистики у Полтавській області [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pl.ukrstat.gov.ua>.

Реферат

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСНОВНЫМИ КЛАССАМИ БОЛЕЗНЕЙ У НАСЕЛЕНИЯ ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ И В УКРАИНЕ (2006 - 2015 ГГ.)

Плужникова Т. В., Костриков А. В.

Ключевые слова: распространенность и заболеваемость, анализ, население, болезни, Полтавская область, Украина.

Состояние здоровья населения является показателем социально-экономического развития страны, неотъемлемой составляющей уровня и качества жизни людей. Одной из важнейших задач государства является сохранение здоровья населения как основного потенциала производственных ресурсов страны. Изучение тенденций заболеваемости и распространенности болезней среди населения является важной составляющей планирования стратегических направлений развития, как системы здравоохранения, так и государства в целом. Мужчины и женщины выполняют разные роли в обществе, обуславливая их предрасположенность к различным заболеваниям. При изучении системы здравоохранения необходимо объективно оценивать состояние здоровья мужчин и женщин, выявлять особые потребности в зависимости от пола. Целью данного исследования было изучить динамические особенности показателей распространенности и заболеваемости различными болезнями у мужчин и женщин по Полтавской области и по Украине в целом за 2006 – 2015 гг. Исследование проводилось эпидемиологическим и статистическим методами. Используются статистические данные отраслевой статистики за 2006 – 2015 годы, данные Государственной службы статистики Украины, а также Главного управления статистики в Полтавской области. В результате исследования были установлены тенденции показателей первичной заболеваемости и распространенности на основные классы болезней у мужчин и женщин (18 лет и старше), структура показателей, а также темп прироста и темп роста этих показателей среди населения Полтавской области и по Украине в целом за период 2006 – 2015 годы.

Summary

ANALYSIS OF PREVALENCE AND MORBIDITY IN MAIN CLASSES OF DISEASES AMONG POPULATION OF POLTAVA REGION AND IN UKRAINE (2006-2015).

Pluzhnikova T. V., Kostrikov A. V.

Key words: prevalence, incidence, analysis, population, diseases, Poltava region, Ukraine.

The health status of the population is an indicator of the state social and economic development, an integral part of the quality of life of people. One of the most important tasks of the state is to preserve the health of the population, as the main potential of the country labour resources. The study of trends in the incidence and prevalence of disease among the population is an important component of planning strategies for the development of both the health system and the state as a whole. Men and women play different roles in the society that determines their predisposition to particular diseases. When studying the health care system, it is necessary to objectively assess the health status of men and women, to identify special needs depending on gender. The purpose of this study was to investigate the dynamic features regarding the prevalence and incidence rates of various diseases in men and women in the Poltava region and in Ukraine for 2006 - 2015 years. The study was based on applying epidemiological and statistical methods. The statistical data of sec-

toral statistics for 2006 – 2015, the data of the State Statistics Service of Ukraine, as well as the Main Department of Statistics in the Poltava region were analyzed. The findings obtained enabled us to outline the trends in primary morbidities and in prevalence rates for the main classes of diseases in men and women age 18 and over, the structure of the indicators, and the growth rate of these indicators among the population of the Poltava region and Ukraine for 2006 - 2015.

УДК 616.53-002-018-06:616.992.288]: 579.26:611.779

Якубі Ранда, В.П.Федотов

ДИНАМИКА ПОКАЗНИКІВ ВОДНО-ЛІПІДНОЇ МАНТІЇ ТА МІКРОБІОЦИНОЗУ ШКІРИ, ОБМІНУ КАЛЬЦІЮ У ХВОРИХ НА ВУГРОВУ ХВОРОБУ З СУПУТНЬОЮ КАНДИДОЗНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ШКІРИ

Запорізький державний медичний університет

З 120 обстежених хворих на вугрову хворобу, у 100 встановлено супутній маласезіоз шкіри у вигляді пітіріаз, кероза, комедонів, фолікуліту, себореї, різнобарвного лишая, яка характеризувалася певними особливостями, а також кандидоз. Після порівняльного аналізу на підставі різних рівнів клініко-лабораторних порушень були виділені дві клініко-терапевтичні групи, відповідно до яких проводилась запропонована нами диференційована терапія. Підвищена жирність і Ph-шкіри, зниження вологості до лікування, особливо у пацієнтів з III і IV стадіями вугрів, ускладнених кандидозною інфекцією, після лікування нормалізувалася, на відміну від хворих лікувалися традиційно. Після лікування зменшилася інтенсивність мікробної колонізації шкіри, а також мікробних асоціацій, знижувався рівень Са ++, ПТГ і КТ.

Ключові слова: шкіра, маласезіоз, вугрова хвороба, водно-ліпідна мантия, кальцій, гормони, мікробіоциноз, терапія.

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Розробка методів терапії та профілактики рецидивів хронічних дерматозів та хвороб, що передаються статевим шляхом із урахуванням особливостей гомеостазу хворих та супутньої патології», № державної реєстрації 0113U000800.

Вступ

Аналіз літератури, який присвячений дослідженню вугрової хвороби, свідчить про багату кількість робіт, які досить розрізнені, нерідко суперечливі по проблемі взаємозв'язку та взаємобумовленості клінічних проявів, перебігу та деяких факторів патогенезу вугрової хвороби і кандидозної інфекції [1,2,3]. В той же час з'ясування цих факторів відіграють важливе значення у виборі методів і проведення терапії хворих на вугрову хворобу [4,5]. У літературі зустрічаються лише поодинокі роботи об особливостях клінічних проявів, перебігу, патогенезу і лікування вугрової хвороби поєднаної з маласезіозом шкіри [6,7,8].

Мета дослідження

Вивчити вплив рекомендованої диференційованої терапії на показники патогенетичних порушень у хворих на вугрову хворобу з супутньою кандидозною інфекцією.

Завдання дослідження:

1. Вивчити до і після лікування показники водно-ліпідної мантиї шкіри (Ph-шкіри, жирність, вологість).

2. Вивчити у динаміці терапії мікробіоциноз шкіри як в вогнищах ураження, так і на неуразеженій шкіри.

3. Вивчити вміст Са⁺⁺, паратиреоїдного гормону (ПТГ), кальцітоніну (КТ) до і після проведеної запропонованої нами терапії.

4. Виділити після проведеного кластерного зіставного аналізу усіх клінічних і лабораторних

показників дві клініко-терапевтичні групи на основі різних рівнів зрушень.

Матеріал і методи дослідження

Було досліджено 120 хворих на вугрову хворобу (55 чоловіків і 65 жінок) у віці 16-27 років. Переважна кількість хворих страждали на вугрову хворобу протягом 3-8 років. Папулопустульозні вугрі діагностували у 102 з 120 хворих (85%), вузлові та кистозні у 18 (15%) в стадії загострення. По ступені тяжкості II ступінь діагностована у 40 (33,3%), III ступінь – у 62 (51,7%) і IV ступінь – у 18 (15%).

Методи дослідження

Бактеріоскопічні, бактеріологічні, вивчення жирності та вологості, Ph-шкіри, рівень Са⁺⁺, паратиреоїдного гормону, кальцитоніну.

Результати дослідження та їх обговорення

З 120 хворих на вугрову хворобу, маласезіоз шкіри встановлений у 100 пацієнтів, що обумовлений *M. furfur*, *M. pachidermatis*, *M. globosa*, *M. obtuses*, проявлявся у вигляді пітіріаза волосистої частини голови, кероза Дар'є, комедонів, гнійного фолікуліта, різнокольорового лишая, себорейного дерматиту. У 40 з 100 хворих був присутній кандидоз шкіри.

Особливості вугрової хвороби ускладненою кандидозною інфекцією у хворих були такі:

– Частіше спостерігались інфільтративно – продуктивні форми, тобто переважали хворі в III стадії вугрової хвороби;

– Був виразний кератоз в області фолікулів,

що викликало складності при видавлюванні комедонів;

- Була підвищена жирність шкіри, тобто спостерігалась виразна гіперфункція сальних залоз;
- Відсутність спонтанних та нових ремісій;
- Відмічалась резистентність до терапії.

Групу порівняння склали 20 хворих на вугрову хворобу, що не мали маласезіоза шкіри. Група контролю складала 14 практично здорових осіб у віці 16-27 років, що не мали проявів вугрової хвороби та маласезіозу чи даних про ці дерматози в анамнезі.

У хворих на вугрову хворобу виявили суттєві зсуви складу водно-ліпідної мантії шкіри. Особливо наглядно підвищувалась жирність шкіри обличчя ($48,6 \pm 5,1$ мкг/см²), як і в інших ділянках шкіри ($36,2 \pm 4,1$ мкг/см²) у хворих з другою ступеню вугрової хвороби ($p < 0,01$), найбільш виразно – при четвертій ступені хвороби ($58,4 \pm 6,8$ мкг/см² і $39,8 \pm 5,1$ мкг/см²), при показниках в контролі $34,8 \pm 4,82$ мкг/см² ($p < 0,05$). Вологість шкіри (при нормі $39,2 \pm 1,12$ мкг/см²) була знижена ($p < 0,01$), як на шкірі обличчя ($16,2 \pm 0,12$ мкг/см²) та інших ділянках шкіри ($26,4 \pm 0,82$ мкг/см²), більш виразна у хворих на вугрову хворобу з четвертою ступеню тяжкості ($p < 0,01$).

Підвищення жирності при зниженні вологості у досліджених хворих ми розцінювали як показник системності ураження, тобто участь у розвитку вугрової хвороби ендокринного та імунного статусу, функції шлунково-кишкового тракту, а також змін мікробного пейзажу шкіри.

Ph шкіри при вугровій хворобі різко зсувається в лужну сторону, особливо на шкірі обличчя ($p < 0,01$). Ступінь зсуву Ph шкіри збільшувалась по мірі ускладнення шкірного процесу: на обличчі $6,7 \pm 0,28$ при другій ступені і $7,4 \pm 0,38$ при четвертій (норма – $5,18 \pm 0,02$).

Найбільш виразні зміни водно-ліпідної мантії відмічені у хворих на вугрову хворобу, ускладнену кандидозною інфекцією. Ph шкіри обличчя – $7,1 \pm 0,31$ ($6,7 \pm 0,2$ – при неускладненій вугровій хворобі); жирність – $56,8 \pm 5,1$ мкг/см²; $48,6 \pm 4,6$ мкг/см² – при неускладненій; вологість – $16,2 \pm 0,14$ мкг/см² ($21,5 \pm 0,51$ мкг/см² при неускладненій), що було статистично значимо ($p < 0,01$).

Все це свідчить про суттєвий вплив кандидозної інфекції на захисні функції шкіри, що значно ускладнює перебіг вугрової хвороби та потребує корегуючої терапії.

Мікробний пейзаж шкіри вивчений нами у 110 хворих на вугрову хворобу і 14 здорових осіб контрольної групи. Мікробіоценоз у практично здорової людини: 51 штамів мікроорганізмів з 4 родів, 11 видів і були представлені $74,2 \pm 6,2\%$ сімейства *Micrococcaceae*, $33,8 \pm 10,4$ (17 штамів) роду *Staphylococcus* і була представлена 8 видами, $21,8 \pm 10,4\%$ *Malassezia*, $4,2 \pm 18,4\%$ *P. acnes*. Інтенсивність колонізації проб шкіри не перевищувала $10^1 - 10^3$ КОЕ/см², стерильних посівів було $47,2 \pm 5,8\%$. *Demodex folliculorum* зустрічався в $39,4 \pm 11,0\%$.

Мікробіоценоз шкіри обличчя хворих на вугрову хворобу: у посівах біопроб переважала інтенсивність росту $10^5 - 10^7$ КУО/см², досягаючи 10^9 КУО/см². В мікробний пейзаж увійшло 290 штамів збудників з 13 родів та 34 видів. Аеробні види домінували: *Candida* – $54,4 \pm 3,2\%$, коки – $24,8 \pm 4,4\%$, грамнегативні палички – $5,6 \pm 5,2\%$, *P. acnes* – $16,1 \pm 4,8\%$. У основну групу по значущості увійшли *M. furfur*, *C. albicans*, *P. acnes*, рідше – стафілокок, *E. coli*, епізодично зустрічались – стафілококи, стрептококи, ентеробактерії, кандиди, *P. aeruginosa*.

Максимальне висівання збудників відмічалось у вигляді мікробних асоціацій, у яких обов'язково виявлялись *M. furfur*, *C. albicans*, *P. acnes* та *Demodex folliculorum*. Для вугрової хвороби II ступеню тяжкості характерна асоціація *M. furfur* та *C. albicans*, *M. furfur* з *P. acnes*, III ступені – *M. furfur* та *C. albicans*, IV ступені – *M. furfur*, *C. albicans*, *P. acnes* в асоціації з грамнегативними паличками.

При вивченні чутливості мікрофлори до традиційних антибіотиків (еритроміцин, кліндоміцин, тетрациклін, доксициклін) відмічена значна резистентність, як *P. acnes*, так і коккової флори, ентеробактерій. Найбільша чутливість *P. acnes* була до флорхінолонів, цефалоспоринів, фузидину, *M. furfur* – до ітраконазолу, *C. albicans* – до амфотеріцину і ітраконазолу.

При вивченні мікробіоценозу неураженої шкіри у хворих на вугрову хворобу було виявлено 5 основних родів мікроорганізмів: *Staphylococcus* spp., *Candida* spp., *Propionibacterium* spp., *Malassezia* spp. Стафілококи були найбільш чутливі до азитроміцину.

Таким чином, мікробіоценоз шкіри при вугровій хворобі характеризувався виразними якісно-кількісними порушеннями. Виявлена висока інтенсивність мікробної колонізації шкіри, збільшення числа таксономічних груп, видове різноманіття, багата чисельність штамів з переважанням асоційованих форм мікроорганізмів.

У 60 хворих на вугрову хворобу радіоімунним методом вивчено вміст Ca^{++} в організмі, а також паратіреїдного, гормону, кальцітоніну для оцінки розвитку запально-репаративних процесів. Рівень кальцію, у порівнянні з групою контролю, у хворих на вугрову хворобу був підвищений до $3,34 \pm 0,22$ нмоль/л ($2,29 \pm 0,08$ нмоль/л в контролі), ПТГ до $9,95 \pm 0,95$ нмоль/л (в контролі – $5,68 \pm 0,35$ нмоль/л), Кт – до $7,93 \pm 0,57$ нмоль/л (в контролі – $2,9 \pm 0,11$ нмоль/л). найбільш показне підвищення цих показників відмічено у хворих на вугрову хворобу з супутньою кандидозною інфекцією, що свідчить про те, що гриби підсилюють запальну реакцію та викликають торпідність до терапії.

Підвищення рівня Ca^{++} в крові у хворих на вугрову хворобу, особливо при супутній кандидозній інфекції, суттєво залежить від підвищення рівня ПТГ. Підвищення функції паращитовидної залози залежали від порушень з боку вегетативної

нервової системи, особливо в психофізіологічному статусі та ендокринних порушень. У відповідь на підвищення Ca^{++} в крові, які обумовлені високим рівнем ПТГ, компенсаторно підвищується рівень Кт.

Гіперкальціємія потенціює катаболічні реакції в шкірі, підсилює можливість пошкодження мембран клітинних систем, що свідчить про необхідність у хворих на вугрову хворобу усунення грибів роду *Candida* та призначення в комплексній терапії мембрано-стабілізуючих та протизапальних препаратів для нормалізації функціонального стану найважливіших регулюючих систем організму.

У хворих на вугрову хворобу відмічено достовірне збільшення продукції IL – 10 та IL – 12, що свідчить про гіперактивацію протизапальних механізмів і може бути фоном для підсилення колонізації мікроорганізмів, що підтверджувалось значно більш високими показниками рівня цих цитокинів у хворих на вугрову хворобу, що ускладнена кандидо-інфекцією.

Проведені нами клініко-лабораторні дослідження показали, що хворі на вугрову хворобу з супутньою кандидозною інфекцією різні, що спричинило необхідність проведення кластерного аналізу усіх отриманих даних. Підсумки цього аналізу показали, що у хворих виявили різні рівні клініко-лабораторних зрушень, і об'єднати їх у дві клініко-терапевтичні групи. Першу групу склали 60 хворих на вугрову хворобу, головним чином з другою та частково третьою стадією, без явищ проліферації і значної пустулізації вугрової хвороби, з простим пітіаріазом вч4 голови, гнейсом, себорейним дерматитом, екзематидом Дар'є, комедонами, негнійним фолікулітом і фолікулярним екзематидом, обумовлених *S. albicans*, *M. furfur*, *M. pachidermatis*. Вміст Ca^{++} в плазмі склав $2,9 \pm 0,16$ нмоль/л, рівень паратгормону - $9,2 \pm 0,9$ нмоль/л, кальцитоніну – $7,98 \pm 0,5$ нмоль/л. РН шкіри обличчя становив $6,9 \pm 0,21$, а в інших ділянках шкіри - $6,0 \pm 0,03$, жирність, відповідно - $49,4 \pm 4,8$ мкг/см² і $37,2 \pm 3,8$ мкг/см², вологість - $20,3 \pm 0,54$ у.о. і $29,8 \pm 0,18$ у.о. Мікробіоциноз шкіри був представлений асоціацією маласезій і *Candida*, кокковою флорою і *P. acnes* у відносно невеликих кількостях, а неуразеної шкіри – дермальним стафілококом, *Malassezia*, *P. acnes*.

Друга група складалась з 40 хворих на вугрову хворобу з третьою та четвертою стадіями з яскраво вираженими запальними змінами, великими пустулами, кістами та індуративними проявами, з маласезійним пустульозом, різнобарвним лишаєм, комедонами, екзематидами Дар'є, що обумовлені *M. globosa*, і *M. obtusus*, *M. furfur*, кандидо-інфекцією. Вміст Ca^{++} в плазмі був - $4,14 \pm 0,28$ нмоль/л, рівень паратгормону - $12,2 \pm 0,9$ нмоль/л, кальцитоніну - $8,31 \pm 0,54$ нмоль/л. РН шкіри обличчя склав - $7,5 \pm 0,28$, жирність - $58,4 \pm 5,2$ мкг/см², вологість – $14,8 \pm 0,12$ мкг/см². Мікробіоциноз представлений на шкірі

обличчя у вигляді комбінації *M. furfur*, *P. acnes*, *S. albicans*, грамнегативної палички, *S. aureus*, поза межами вогнища ураження - *S. aureus*, маласезій, *S. albicans*.

Ми розробили оригінальну методику комплексної терапії хворих на вугрову хворобу з супутньою кандидо-інфекцією. Препарати призначали диференційовано, в залежності від виділених нами клініко-терапевтичних груп, використовуючи етіотропні і патогенетичні засоби.

40 хворим першої клініко-терапевтичної групи рекомендували прийом ітраконазолу (Спорагал) по 100 мг двічі на добу після їжі, протягом 14 днів, а потім препарати призначали у вигляді пульс-терапії по 200 мг двічі на добу, протягом 7 днів, потім – інтервал 3 тижні. І в цей період інтервалу рекомендували прийом азитроміцину по 500 мг 1 раз на добу через день, № 6-8. Також хворим призначали Тіогаму по 600 мг – 1 раз на добу, протягом 1-2 місяців, аскорбінову кислоту до 1,0 г на добу, 1-1,5 місяців, цинарікс по 1 таблетці 2 рази на день, 1-1,5 місяці.

З метою імуномодуляції хворим цієї групи рекомендували прийом субаліну, вміст флакона розчиняли в 1-2 чайних ложках кип'яченої охолодженої води і приймали всередину за 30 хвилин до їжі, запиваючи водою, двічі на день, протягом 20 днів. Зовнішня терапія полягала у втиранні 1% пасти «Сульсену» в вологу шкіру вч4 голови, обличчя, шиї, та верхньої половини тулуба на 10-12 годин, а потім змивали водою з милом. Перші 7 днів щодня, потім 7 днів через день, а надалі 2 рази на тиждень – 1-2 місяці. Одночасно наносили Азогель на ділянки ураження на обличчі та тулубі, а також обробляли шкіру зеркалаіном (спиртовий розчин кліндамицину).

30 хворим другої клініко-терапевтичної групи рекомендували прийом ітраконазола (Спорагал) по 100 мг двічі на день після їжі, протягом 14 днів, а потім препарат двічі призначали у вигляді пульс-терапії по 200 мг 2 рази на добу, потім інтервал 3 тижні. Під час інтервалу двічі призначали азитроміцин по 500 мг 1 раз на добу через день, 8-10 прийомів. Також хворим призначали тіогаму по 600 мг 1 раз на добу, протягом 2-4 місяців, аскорбінову кислоту до 2,0 г на добу до 2 місяців, алерон по 1 таблетці на ніч, 1-1,5 місяців, цинарікс по 1 таблетці 3 рази на день, 2-3 місяці.

З метою імуномодуляції хворим цієї групи рекомендували тіотриозалін по 2,0 мг 2,5% розчину вмі протягом 15-20 днів, а потім по 1 таблетці 3 рази на добу – до 20 днів. Одночасно пацієнтам призначався аміксин ІС по 0,125 г на добу протягом 2 днів щодня, надалі – по 0,125 г через день, протягом 14 днів.

Одночасно використовували азогель, зеркалаін. Основна зовнішня терапія полягала у втиранні 1-2% пасти «Сульсена» по приведеній вище методиці, використані УФО.

30 хворих проліковані традиційно без ураху-

вання грибкової інфекції, як і 20 хворих на вугрову хворобу без супутньої кандидозної інфекції: дієта, вітаміни групи В, антибіотики (доксидин), імунал, аскорбінова кислота, карсил, зовнішньо-скінорен.

У лікуванні за запропонованою нами методикою ні в кого з 70 досліджуваних хворих не відзначено негативного впливу препаратів на організм в цілому, а також на перебіг дерматозів. Стабілізація і початок регресу проявів дерматозів у пацієнтів наступали в середньому на 8-12-й і 12-16-й дні лікування (пізніше у хворих другої клініко-терапевтичної групи). Сприятливий косметичний ефект відзначався на 22-24-й дні лікування, після чого пацієнтів переводили на амбулаторне лікування. Загальна тривалість лікування у досліджених хворих не перевищувала термінів, рекомендованих нормативами МОЗ України.

У той же час з 50 хворих, які лікувались за загальноприйнятою методикою, у 8 відзначалось загострення маласезіозу та кандидозу, що сприяло неуспішності лікування. У цих хворих і 3 пацієнтів з виразковою хворобою без кандидозної інфекції спостерігалось посилення гіперемії і набряку, прогресували явища інфільтрації і гнійного процесу. У 12 пацієнтів відзначалась торпидність еритематозних уражень на обличчі, поява свіжих акне. Стабілізація проявів дерматозів в перші 10 днів лікування відзначені тільки у 13 хворих. Задовільний косметичний ефект до 20-го дня лікування був досягнений тільки у 10 з 50 хворих (20%), які лікувались традиційно. Ще у 6 пацієнтів задовільний результат вдалось досягти до 29-38 дня лікування. 28 хворим було потрібне додаткове лікування.

Загальна тривалість лікування у хворих, яким проводилась терапія загальноприйнятими методами, значно перевищувала терміни рекомендовані нормативами МОЗ України.

У подальшому ми рекомендували заходи, що перешкоджають розвитку рецидивів: зовнішньо пасти «Сулсену», УФО, спостереження 4-5 разів на рік, консультації терапевта, окуліста, ендокринолога, акушер-гінеколога, ЛОР-врача, стоматолога та інших фахівців, лікування та диспансерне спостереження з приводу супутніх захворювань. Рекомендували раціональне працевлаштування, усунення провокуючих факторів, дотримання дієти, періодичний прийом при необхідності седативних і антибактеріальних засобів, препаратів регулюючих функцію ШКТ.

Максимальний термін спостереження за хворими – 2,5 роки. Ні у одного з 50 хворих, пролікованих традиційно, не спостерігалось ремісії тривалістю понад 8 місяців. Тривалість ремісії більше 6 місяців відзначалась тільки у 12% хворих. Звичайна тривалість ремісії вугрової хвороби у хворих, яких лікували традиційно, без урахування кандидозу та маласезіозу, складала більше 2,5 місяців.

У хворих, які лікувались за запропонованою

нами методикою, зазвичай тривалість ремісії була 8-14 місяців. У 18% цих пацієнтів тривалість ремісії складала понад 14 місяців. Були відсутні хворі з прогресуванням вугрової хвороби і кандидозної інфекції, відсутність ускладнень від проведеної терапії. Все це є переконливим доказом обґрунтованості і більш високої ефективності запропонованого нами диференційованого методу лікування хворих з такою поєднаною патологією. Запропонований нами метод індивідуалізованої терапії, на нашу думку, необхідно рекомендувати для впровадження в практичну охорону здоров'я.

При вивченні водно-ліпідної мантії шкіри обличчя після лікування дослідження показали, що статистично значущі сприятливі зміни після лікування були зафіксовані у хворих на вугрову хворобу з супутнім маласезіозом і кандидозом, які отримували рекомендовані нами препарати. Так, РН зменшувалась після лікування з $7,2 \pm 0,28$ до $5,29 \pm 0,01$ (контроль - $5,18 \pm 0,02$), жирність – с $56,9 \pm 6,4$ мкг/см² до $40,4 \pm 3,82$ мкг/см² (контроль - $34,8 \pm 4,82$ мкг/см²), вологість збільшувалась з $16,0 \pm 0,31$ у.о. до $24,8 \pm 0,4$ у.о. (контроль - $39,2 \pm 1,12$ у.о.).

Суттєво після запропонованого нами лікування зменшувалась інтенсивність мікробної колонізації шкіри, а також симбіотико-асоційованих форм мікроорганізмів. Також зменшувались мікробні асоціації домінуючих видів: *M. furfur*, *P. acnes*, *C. albicans*.

Тільки у хворих на вугрову хворобу з супутнім маласезіозом і кандидозом, які проліковані за розробленою нами методикою, статистично достовірно знижувалась рівень Ca^{++} з $4,06 \pm 0,32$ нмоль/л до $2,46 \pm 0,07$ нмоль/л (в контролі - $2,29 \pm 0,08$ нмоль/л), ПТГ – з $12,04 \pm 0,9$ нмоль/л до $7,6 \pm 0,42$ нмоль/л (в контролі - $5,68 \pm 0,35$ нмоль/л), КТ – з $7,72 \pm 0,5$ нмоль/л до $4,52 \pm 0,18$ нмоль/л (в контролі - $2,9 \pm 0,11$ нмоль/л).

Висновки

1. Встановлено, що у хворих на вугрову хворобу з супутньою кандидозною інфекцією, у порівнянні з хворими без мікозу, жирність шкіри та РН були статистично значимо підвищені, вологість – знижена, підвищення рівня Ca^{++} , паратгормону та кальцитоніну, більш показна на шкірі обличчя, ніж на інших ділянках, особливо при III і IV ступенях хвороби; при вивченні мікробіоценозу шкіри виявлена висока інтенсивність мікробної колонізації шкіри, збільшення числа таксономічних груп, видове різноманіття, багаточисельність штамів з обов'язковою участю мікробних асоціацій домінуючих видів - *M. furfur*, *P. acnes*, *C. albicans*.

2. Розроблені і впроваджені алгоритми лікування при відсутності ускладнень і небажаних ефектів дозволили одержати, на відміну від хворих, які лікувались традиційно, виразний терапевтичний ефект на 12-16 дні лікування, а косметичний – на 22-24 дні, отримати сприятливі

зміни лабораторних показників, збільшити тривалість ремісій (8-14 місяців) і запобігти прогресуванню хвороби, зменшити число рецидивів.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується вивчення іншої мікробної флори, що впливає на перебіг вугрової хвороби (Стафілококи, Стрептококи, *Demodex folliculorum*), як ускладнений фактор.

Література

1. Адаскевич В.Н. Акне вульгарные и розовые / В.Н. Адаскевич. – М. : Медкнига, Н.Новгород : НГМА, 2005. – 160 с.
2. Ахтямов С.Н. Подходы к терапии акне в практике дерматокосметолога / С.Н. Ахтямов // Вестн. последиплом. мед. образования. – 2003. – № 3-4. – С. 71 – 73.

3. Ахтямов С.Н. Вульгарные угри: вопросы этиологии и патогенеза / С.Н. Ахтямов, Г.Г. Сафарова // Вестн. последиплом. мед. образования. – 2003. – № 3-4. – С. 86.
4. Баринаева А.Н. Вульгарные угри: патогенеза, клиника и лечение. Современное состояние проблемы / А.Н. Баринаева // Рос. семейный врач. – 2003 – Т. 7, № 3. – С. 30-42.
5. Доброхотова Ю.Э. Гиперандрогения и акне в практике гинеколога и дерматолога: вопросы диагностики и терапии / Ю.Э. Доброхотова [и др.] // РМЖ. – 2008. – Т. 16, №1 (311). – С. 54 – 56.
6. Забненкова О.В. Современные аспекты этиопатогенеза аспе *vitulgaris*. Основная терапия данного заболевания / О.В. Забненкова // Экспер. и клин. дерматокосметология. – 2003. – № 1. – С. 53 – 61.
7. Потекаев Н.Н. Акне (угревая болезнь): современный взгляд на проблему / Н.Н. Потекаев, М. Горячкина, Т.А. Белоусова // Consilium medicum. Дерматология. – 2008. - № 1. – С. 12-16.
8. Суворова К.Н. Юношеские угри – клиника, патогенез, лечение / К.Н. Суворова, Н.В. Котова // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 1999. - № 3. – С. 67-72.

Реферат

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОДНО-ЛИПИДНОЙ МАНТИИ И МИКРОБИОЦИНОЗА КОЖИ, ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ У БОЛЬНЫХ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ КАНДИДОЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Ранда Яакуби, Федотов В.П.

Ключевые слова: кожа, малассезиоз, угревая болезнь, водно-липидная мантия, кальций, гормоны, микробиоциноз, терапия.

Из 120 обследованных больных угревой болезнью у 100 установлен сопутствующий малассезиоз кожи в виде педириазы, кероза, комедонов, фолликулита, себореи, разноцветного лишая, который характеризовался определенными особенностями, а также кандидоз. После сопоставительного анализа на основании различных уровней клинико-лабораторных нарушений были выделены две клинико-терапевтические группы, в соответствии с которыми проводилась предложенная нами дифференцированная терапия. Повышенная жирность и Ph-кожи, снижение влажности до лечения, особенно у пациентов с III и IV стадиями угрей, осложненных кандида-инфекцией, после лечения нормализовалась, в отличие от больных леченных традиционно. После лечения уменьшилась интенсивность микробной колонизации кожи, а также микробных ассоциаций, снижался уровень Ca^{++} , ПТГ и КТ.

Summary

DYNAMICS OF AQUEOUS LIPID MANTLE AND MICROBIOCENOSIS OF SKIN AND CALCIUM METABOLISM IN PATIENTS WITH ACNE COMPLICATED WITH CANDIDA INFECTION OF SKIN

Randa Yaakubi, Fedotov V. P.

Key words: skin, malasseziosis, acne, aqueous lipid mantle, calcium, hormones, microbiocenosis, therapy.

Out of 120 patients with acne, 100 were diagnosed to have concomitant skin malasseziosis in its different forms: pityriasis, keratosis, comedons, folliculitis, seborrhoea, pityriasis vesicular, characterized by some certain features and candidosis as well. After the comparative analysis based on different levels of changes in clinical and laboratory analysis, we divided the study population into two clinical groups, which received different patient-centred therapy. Excessive skin greasiness and elevated pH, skin dehydration before the therapy, especially in the patients with III and IV stages of acne complicated with Candida infection became normal following the treatment compared with the patients treated according to the conventional standard schemes. After therapy, the intensity of microbial colonization of the skin, microbial associations decreased as well as the levels of Ca^{2+} , parathormone, and calcitonin.

УДК 616-08+616.12-008.315+616.127-004+615.22

Савчук Н.В., Вакалюк І.П.

ОПТИМІЗАЦІЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІЗ ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ ШЛЯХОМ ДОДАВАННЯ ДО БАЗОВОЇ ТЕРАПІЇ ЕПЛЕРЕНОНУ ТА РИВАРОКСАБАНУ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ

У статті досліджено вплив проведеного лікування солями калію і магнію глюконової кислоти, еплереноном та ривароксабаном на тлі базової терапії на показники кардіальної гемодинаміки у хворих на хронічну серцеву недостатність після перенесеного інфаркту міокарда. У пацієнтів під впливом препаратів базової терапії рівень фракції викиду лівого шлуночка до початку лікування становив $(57,54 \pm 2,87)$ % та вірогідно підвищувався через 12 місяців терапії до $(66,43 \pm 3,45)$ %. В обстежуваних II групи рівень фракції викиду лівого шлуночка до початку терапії дорівнював $(54,02 \pm 2,37)$ % та вірогідно підвищувався через 12 місяців терапії солями калію і магнію глюконової кислоти до $(63,67 \pm 1,91)$ %. При використанні базової терапії у комбінації з еплереноном у хворих III групи також відзначено вірогідне покращення систолічної функції лівого шлуночка. Показник фракції викиду лівого шлуночка у цих пацієнтів становив $(55,73 \pm 2,64)$ % до початку терапії та зростає до $(64,67 \pm 1,92)$ % після дванадцятимісячного лікування ($p < 0,01$). Лікування хворих IV групи ривароксабаном на фоні базової терапії протягом 12 місяців сприяло вірогідному зростанню фракції викиду на 10,73%. Використання даних препаратів у лікуванні хворих на хронічну серцеву недостатність після перенесеного інфаркту міокарда призводило до зменшення кінцево-сistolічного об'єму лівого шлуночка і кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка через 6 та 12 місяців терапії. Слід відзначити, що лікування хворих III групи з використанням еплеренону на тлі базової терапії призводило до найбільш статистично значущої зміни кінцево-сistolічного об'єму та кінцево-діастолічного об'єму. Так, кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка дорівнював $(58,14 \pm 2,64)$ мл до початку обстеження та вірогідно знижувався до $(44,51 \pm 1,9)$ мл через 6 місяців терапії на 40,54%, до рівня $(34,57 \pm 1,8)$ мл через 12 місяців. Середній рівень кінцево-діастолічного об'єму у цих хворих склав $(129,74 \pm 4,53)$ мл до лікування та вірогідно знижувався до $(104,8 \pm 4,75)$ мл через 6 місяців лікування та на 21,06%, до рівня $(102,42 \pm 4,75)$ мл наприкінці дванадцятимісячного лікування. Таким чином, застосування базової терапії із солями калію і магнію глюконової кислоти, еплереноном чи ривароксабаном призводило до активізації процесів зворотного ремоделювання лівого шлуночка. Однак, отримані результати засвідчили, що найвища інтенсивність процесів зворотного ремоделювання лівого шлуночка спостерігалася у хворих, які окрім базової терапії отримували еплеренон, про що свідчить вірогідне зниження середніх рівнів кінцево-сistolічного об'єму лівого шлуночка та кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка у хворих на хронічну серцеву недостатність після перенесеного інфаркту міокарда порівняно із використанням солей калію і магнію глюконової кислоти чи ривароксабану на фоні базової терапії. Лікування хворих IV групи ривароксабаном на фоні базової терапії протягом 6 місяців сприяло вірогідному ефективному зростанню середньої відстані, яку пройшов пацієнт на 24,34%. Так, значення середньої відстані в осіб IV групи до початку терапії становило $(269,5 \pm 16,32)$ м та зросло до $(335,1 \pm 16,14)$ м ($p < 0,01$).

Ключові слова: постінфарктний кардіосклероз, серцева недостатність, еплеренон, ривароксабан.

Вступ

Незважаючи на значні успіхи у лікуванні, досягнуті впродовж останнього десятиріччя, смертність хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ) після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) достатньо висока, якість життя часто є незадовільною, що спонукає до пошуку нових підходів до лікування цього захворювання [7,8].

Причину відновлення ішемії міокарда після гострого коронарного синдрому (ГКС) вивчали в проспективному дослідженні PROSPECT, що включало 697 хворих, яким було успішно проведено коронарне стентування. Сума випадків смерті від кардіологічних причин, зупинки серця, ІМ або госпіталізації через ХНС за 3 роки становила 20,4% і була найвищою в перший рік після ГКС [3]. При цьому виявилось, що тільки половина випадків повторного обтяженого перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) обумовлена стенозами, відповідальними за початкове виникнення ГКС, в той час як у решти хворих погіршення було пов'язане з ураженням інших сегментів вінцевого русла (ВР). Очевидно, це свідчить про те, що зусилля по вторинній профілактиці ГКС повинні бути спрямовані не тільки на профілактику тромбозу стента в стенозі, який став причиною нестабільності, а й на запобігання тромботичних ускладнень в

інших ділянках ВР [4]. З цієї точки зору, ГКС можна розглядати як маркер підвищеного ризику тромботичних ускладнень атеросклерозу як системного захворювання, а тривале посилене антитромботичне лікування – як спробу запобігти клінічно-вираженому тромбоутворенню при розриві вразливих атеросклеротичних бляшок у вінцевих артеріях [2]. Ривароксабан був схвалений Європейським медичним агентством для використання при ГКС після появи результатів великого (15 526 хворих) проспективного багаточетрового подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження ATLAS ACS 2-TIMI 51 [5]. Основний результат даного дослідження був позитивним: сума випадків серцево-судинної смерті, ІМ або інсульту в середньому за 13,1 міс. склала 8,9% в групах ривароксабану і 10,7% в групі плацебо, що відповідає зниженню ризику на 16%. В результаті попереджено 17 несприятливих наслідків на кожні 1000 пацієнтів [10].

Роль альдостерону в розвитку ХСН, включаючи пошкодження міокарда, не викликає сумнівів [12]. Будучи компонентом ангіотензин-альдостеронової системи, він справляє потужний вплив на затримку рідини та утворення набряків, на виведення калію і затримку натрію, на ремоделювання і склероз міокарда та судин, він діє на рівні генома клітини, як і інші стероїди

гормони [11]. Еплеренон – перший селективний блокатор рецепторів альдостерону, що пройшов III фазу клінічних досліджень. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні EPHEBUS вивчали ефективність еплеренону в зниженні захворюваності і смертності у пацієнтів на ІМ, ускладненого систолічною дисфункцією ЛШ та розвитком ХСН [9]. На тлі лікування еплереноном спостерігалось статистично значуще зниження частоти госпіталізації і подій, пов'язаних із ХСН. У плацебо-контрольованому клінічному дослідженні EMPHASIS-HF продемонстрована висока кардіопротекторна ефективність еплеренону у пацієнтів із помірною ХСН ІІ ФК, які отримували базову терапію (БТ). Призначення еплеренону супроводжувалося зменшенням частоти комбінованої первинної кінцевої точки в зв'язку з ХСН на 27%, зниженням загальної смертності на 24%, скороченням госпіталізацій у зв'язку з прогресуванням ХСН на 23%. Важливо також те, що еплеренон ефективний як в ранні (до 30 днів), так і в пізні терміни після перенесеного ІМ [6].

Мета дослідження

Підвищення ефективності лікування хворих на ХСН після перенесеного ІМ шляхом додавання до БТ солей калію і магнію глюконової кислоти, еплеренону та ривароксабану.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 84 хворих на ХСН після перенесеного ІМ із проведеним стентуванням інфаркт-залежної коронарної артерії в гострий період. Дослідження виконано на базі ОККД м.Івано-Франківська. Залежно від особливостей лікування хворих рандомізовано на чотири групи. До першої групи увійшли хворі на ХСН після перенесеного ІМ, які отримували БТ (метопрололу сукцинат 25 мг/добу, клопідогрель 75 мг/добу, аспірин-кардіо 75 мг/добу, аторвастатин у дозі 20 мг/добу, еналаприл – 5 мг/добу, триметазидин – 70 мг/добу та торасемід – 10 мг/тиждень) (n=20); другу групу склали хворі на ХСН після перенесеного ІМ, яким у комплекс лікування, окрім БТ, додавали 1 капсулу солей калію і магнію глюконової кислоти 360 мг 3 рази на добу (n=21); третя група – хворі на ХСН, яким на фоні БТ призначали еплеренон 25 мг двічі на добу (n=23); четверту групу склали хворі, які отримували БТ разом із ривароксабаном у дозі 2,5 мг 2 рази на добу (n=20).

Діагноз перенесеного ІМ визначали за критеріями ESC/ACCF/AHA/WHF (2012) [13]. Діагноз ХСН виставлено згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів із діагностики та лікування ХСН (2012) [1].

Функціональний стан внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки вивчали методом ЕхоКГ на апараті «CARIS-PLUS» («Biomedice», Італія) за допомогою датчика 2,5-МГц.

Статистичну обробку отриманих результатів

проведено за допомогою комп'ютерної програми STATISTIKA-7 і пакета статистичних функцій програми «Microsoft Excel». Для порівняння достовірності між групами дослідження використовували точний критерій Фішера.

Результати та їх обговорення

Досліджено вплив проведеної терапії на показники кардіальної гемодинаміки у хворих на ХСН після перенесеного ІМ. У табл. наведені результати ЕхоКГ-дослідження.

Як видно з табл., під впливом лікування спостерігалася позитивна динаміка основних показників ехокардіографії. У пацієнтів I групи рівень фракції викиду (ФВ) ЛШ до початку лікування становив (57,54±2,87) % та вірогідно підвищувався через 12 місяців терапії до (66,43±3,45) %. Використання БТ разом із солями калію і магнію глюконової кислоти або еплереноном сприяло вірогідному підвищенню ФВ ЛШ у хворих II та III груп відповідно. В обстежуваних II групи рівень ФВ ЛШ до початку терапії дорівнював (54,02±2,37) % та вірогідно підвищувався через 12 місяців терапії солями калію і магнію глюконової кислоти до (63,67±1,91) %. При використанні БТ у комбінації з еплереноном у хворих III групи також відзначено вірогідне покращення систолічної функції ЛШ. Показник ФВ ЛШ у цих хворих становив (55,73±2,64) % до початку терапії та зростав до (64,67±1,92) % після дванадцятимісячного лікування (p<0,01). Лікування хворих IV групи ривароксабаном на фоні БТ протягом 12 місяців сприяло вірогідному зростанню ФВ на 10,73%. Так, середнє значення ФВ у обстежуваних IV групи до початку терапії становило (56,21±1,39) % та підвищувалося до (62,14±1,86) % (p<0,01). Водночас слід зауважити, що зміна середніх значень ФВ ЛШ через 6 місяців лікування виявилась статистично недостовірною у всіх групах обстеження. Аналізували динаміку показників КСО та КДО ЛШ під впливом досліджуваних препаратів. Використання препаратів БТ у лікуванні хворих на ХСН після перенесеного ІМ призводило до зменшення КСО ЛШ і КДО ЛШ (p<0,001) через 6 та 12 місяців терапії. Так, у хворих I групи показник КСО ЛШ до початку лікування становив (49,52±2,97) мл, а через 6 та 12 місяців лікування зменшувався до (37,65±2,75) мл (p<0,01) та (36,31±2,86) мл (p<0,01) відповідно. Середній рівень КДО ЛШ у хворих даної групи до початку обстеження складав (109,51±8,72) мл та статистично вірогідно знизився через 12 місяців до (90,67±2,54) мл.

У пацієнтів II групи також відзначено вірогідне зменшення КСО ЛШ та КДО ЛШ уже через 6 місяців терапії. У хворих, які отримували солі калію і магнію глюконової кислоти на тлі БТ, середнє значення КСО ЛШ до початку лікування становило (58,64±2,76) мл та вірогідно знижувалося до (46,87±1,2) мл наприкінці шестимісячного лікування та до (37,32±1,4) мл через 12 місяців терапії. Слід відзначити, що лікування хворих III

групи з використанням еплеренону на тлі БТ призводило до найбільш статистично значущої зміни КСО та КДО. Так, КСО ЛШ дорівнював (58,14±2,64) мл до початку обстеження та вірогідно знижувався до (44,51±1,9) мл через 6 місяців терапії на 40,54%, до рівня (34,57±1,8) мл через 12 місяців. Середній рівень КДО у цих хворих склав (129,74±4,53) мл до лікування та вірогідно знижувалося до (104,8±4,75) мл через 6 місяців лікування та на 21,06%, до рівня (102,42±4,75) мл наприкінці дванадцятимісячного лікування.

Середній показник КСО у хворих IV групи після проведеного курсу дванадцятимісячної терапії ривароксабаном дорівнював (34,84±1,9) мл, що достовірно нижче порівняно із його значенням до лікування – (56,14±1,63) мл. КДО у даних хворих до лікування дорівнював (125,32±4,12) мл та вірогідно знижувалося до (100,9±3,56) мл через 6 місяців лікування та до рівня (99,8±4,76) мл через 12 місяців терапії.

Дані схеми лікування не призводили до вірогідної динаміки показників КДР та КСР у всіх групах обстеження.

Таблиця.

Динаміка показників внутрішньосерцевої гемодинаміки лівого шлуночка у хворих на хронічну серцеву недостатність із перенесеним інфарктом міокарда після проведеного лікування

Група хворих	КДР, см	КСР, см	КДО, мл	КСО, мл	УО, мл	ФВ, %	ИММ ЛШ, г/м ²	ММЛШ, г
Здорові (n=15)	4,25±0,15	2,97±0,07	98,65±4,16	36,72±1,88	61,75±2,17	62,4±2,65	92,4±1,71	184,08±3,2
I група (n=20)								
- до лікування	5,23±0,59	3,58±0,54	109,51±8,72	49,52±2,97	61,64±2,32	57,54±2,87	112,62±3,57	220,32±6,94
- через 6 міс.	5,24±0,78 Δ-0,19	3,45±0,42 Δ- 3,63	107,65±2,87 Δ-1,70	37,65±2,75** Δ-23,97	60,77±2,85 Δ-1,41	59,86±2,84 Δ+4,03	108,51±3,13 Δ-3,65	215,14±6,32 Δ-2,35
- через 12 міс.	5,13±0,52 Δ-1,91	3,64±0,57 Δ- 1,68	90,67±2,54* Δ-17,20	36,31±2,86** Δ-26,68	60,98±2,16 Δ-1,07	66,43±3,45* Δ+15,45	104,53±3,12 Δ-7,18	213,14±6,25 Δ-3,26
II група (n=21)								
- до лікування	5,17±0,71	3,38±0,13	133,17±2,81	58,64±2,76	73,81±2,13	54,02±2,37	113,23±3,52	227,12±6,91
- через 6 міс.	5,79±0,84 Δ-12,0	3,34±0,56Δ- 1,18	112,6±4,42** Δ-15,45	46,87±1,2*** Δ-20,07	70,54±1,76 Δ-4,43	56,42±2,98 Δ+4,44	109,32±2,87 Δ-3,45	211,62±6,83 Δ-6,82
- через 12 міс.	4,99±0,21* Δ-3,48	3,35±0,42Δ- 0,89	104,82±3,45* ** Δ-21,29	37,32±1,4*** Δ-36,36	66,32±1,15* Δ-10,15	63,67±1,91** Δ+17,86	99,31±2,13 ** Δ-12,29	196,06±6,12* * Δ-13,18
III група (n=23)								
- до лікування	5,23±0,34	3,32±0,15	129,74±4,53	58,14±2,64	71,32±2,53	55,73±2,64	109,63±3,96	217,71±6,62
- через 6 міс.	4,83±0,45 Δ-7,65	3,23±0,25 Δ- 2,71	104,8±4,75* Δ-19,22	44,51±1,9*** Δ-23,44	67,73±2,83Δ- 5,03	58,84±1,75 Δ+5,58	96,12±3,72 * Δ-12,32	190,43±5,89* Δ-12,53
- через 12 міс.	4,74±0,12* Δ-9,37	3,12±0,14 Δ- 6,02	102,42±4,75* ** Δ-21,06	34,57±1,8*** Δ-40,54	65,54±2,29* Δ-8,10	64,67±1,92** Δ+16,04	92,34±3,27 ** Δ-15,77	184,68±5,31* ** Δ-15,17
IV група (n=20)								
- до лікування	4,79±0,25	3,31±0,74	125,32±4,12	56,14±1,63	70,53±2,65	56,21±1,39	110,42±4,47	214,52±6,26
- через 6 міс.	4,76±0,24 Δ-0,63	3,36±0,36 Δ- 1,51	100,9±3,56 *** Δ-19,49	43,42±1,5*** Δ-22,66	61,43±3,41* Δ-12,90	58,67±1,57Δ +4,38 *%	100,1±3,12 Δ-9,35*	199,23±4,12 Δ-7,13*
- через 12 міс.	4,74±0,14 Δ-1,04	3,28±0,13 Δ- 0,91	99,8±4,76 *** Δ-20,76	34,84±1,9*** Δ-37,94	63,81±2,83** Δ-9,53	62,14±1,86** Δ+10,73	93,96±2,91 ** Δ-14,91	185,32±5,53* * Δ-13,87

Примітка. Вірогідність різниці в порівнянні з показниками до лікування: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Вивчено вплив досліджуваних схем терапії на ехокардіографічні показники гіпертрофії лівого шлуночка. З табл. видно, що у хворих II групи, які отримували БТ із солями калію і магнію глюконової кислоти, середнє значення ИММЛШ становило (113,23±3,52) г/м² до початку терапії та вірогідно знижувалося до рівня (99,31±2,13) г/м² через 12 місяців під впливом лікування ($p < 0,01$). Зменшення середнього показника ИММЛШ у хворих II групи через 6 місяців терапії не виявилось достовірним, що може бути пояснено недостатньою тривалістю терапії. У хворих III групи, які

отримували БТ із еплереноном, середнє значення ИММЛШ становило (217,71±6,62) г/м² до початку терапії та вірогідно знижувалося до рівня (190,43±5,89) г/м² уже через 6 місяців під впливом лікування та на 15,17% до рівня (184,68±5,31) г/м² через 12 місяців курсу терапії ($p < 0,001$). Аналогічну динаміку відзначено щодо показника ММЛШ у хворих II та III груп. Лікування БТ із ривароксабаном обстежуваних IV групи також призводило до вірогідного зниження ММЛШ та ИММЛШ. При аналізі впливу БТ на показники маси міокарда у хворих на ХСН після

перенесеного ІМ протягом 6 та 12 місяців відзначено статистично недостовірне зниження рівня ІММЛШ та ММЛШ.

об'єму в обстежуваних хворих зображена на рис. 1.

Динаміка показників кінцево-систоличного

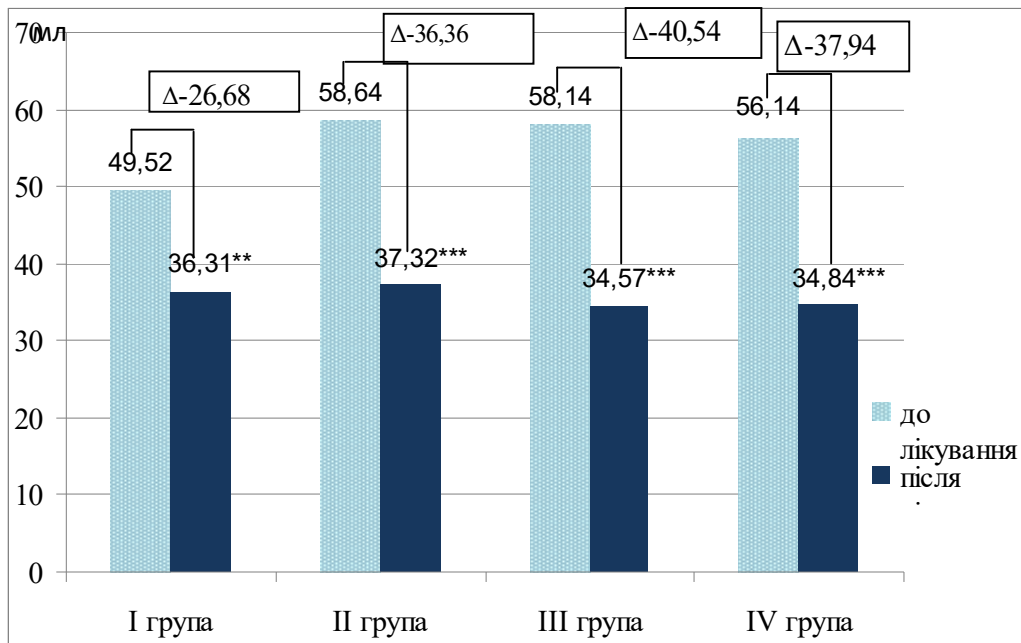


Рис. 1. Динаміка показників кінцево-систоличного об'єму в обстежуваних хворих

Примітка. Вірогідність різниці порівняно з показниками до лікування: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

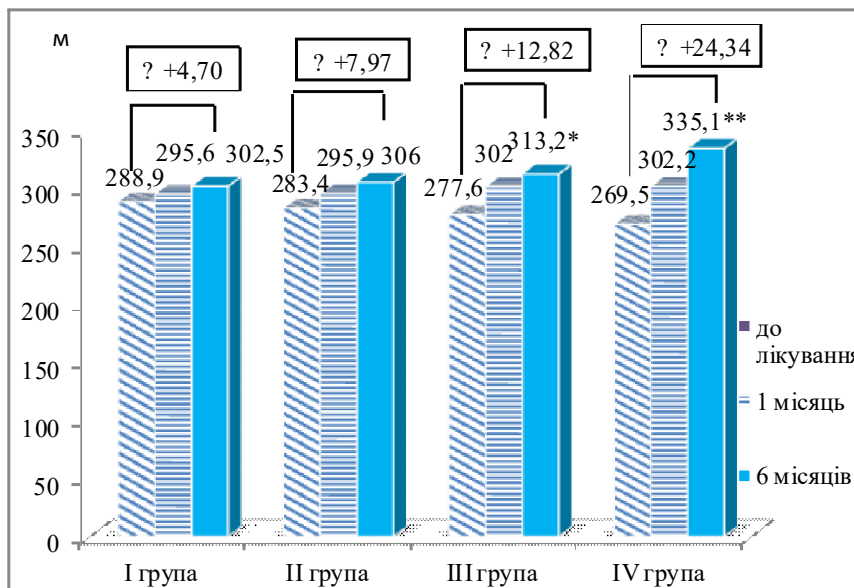


Рис. 2. Приріст відстані, яку хворий проходить за тестом з шестихвилинною ходьбою під впливом різних методів лікування.

Примітка. Вірогідність різниці величини до показників на час госпіталізації: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Як видно з рис. 1, поєднане застосування БТ із солями калію і магнію глюконової кислоти, еплереноном чи ривароксабаном призводило до активізації процесів зворотного ремоделювання ЛШ. Однак, отримані результати засвідчили, що найвища інтенсивність процесів зворотного ремоделювання лівого шлуночка спостерігалася у хворих, які окрім БТ отримували еплеренон, про

що свідчить вірогідне зниження середніх рівнів КСО ЛШ та КДО ЛШ у хворих на ХСН після перенесеного ІМ порівняно із використанням солей калію і магнію глюконової кислоти чи ривароксабану на фоні БТ.

Таким чином, застосування досліджуваних схем терапії чинило позитивний вплив на покращення систолічної функції ЛШ, зниження се-

редніх значень його КСО та КДО ЛШ, що свідчить про здатність досліджуваних препаратів нормалізувати показники кардіогемодинаміки.

Результати приросту відстані, яку хворий на ХСН після перенесеного ІМ проходить за тестом із шестихвилинною ходьбою під впливом різних методів лікування, подані на рис. 2.

Як видно з рис. 2, в пацієнтів II групи середня відстань, яку пройшов хворий до початку терапії становила ($283,4 \pm 19,23$) м, збільшувалася через 1 місяць терапії до ($295,9 \pm 21,34$) м ($p > 0,05$) та на 7,97% через 6 місяців лікування ($p > 0,05$). Використання БТ разом із еплереноном сприяло збільшенню середньої відстані у хворих III групи через 1 та 6 місяців на 8,79% та 12,82% відповідно. Так, у обстежуваних III групи середня відстань, яку пройшов хворий до початку терапії, дорівнювала ($277,6 \pm 12,2$) м та підвищувалася через 1 місяць терапії еплереноном до ($302,0 \pm 15,89$) м ($p > 0,05$), а через 6 місяців до ($313,2 \pm 11,54$) м ($p < 0,05$). Лікування хворих IV групи ривароксабаном на фоні БТ протягом 6 місяців сприяло вірогідному ефективному зростанню середньої відстані, яку пройшов пацієнт на 24,34%. Так, значення середньої відстані в осіб IV групи до початку терапії становило ($269,5 \pm 16,32$) м та зростало до ($335,1 \pm 16,14$) м ($p < 0,01$).

Висновки

1. Доведено, що запропоновані схеми лікування були ефективними в активізації процесів зворотного ремоделювання міокарда через 12 місяців лікування.

2. Установлено, що найвища інтенсивність процесів зворотного ремоделювання лівого шлуночка спостерігалася у хворих, які окрім БТ отримували еплеренон, про що свідчить вірогідне зниження середніх рівнів КСО ЛШ та КДО ЛШ у хворих на ХСН після перенесеного ІМ порівняно із використанням солей калію і магнію глюконової кислоти чи ривароксабану на фоні БТ.

3. Відзначено, що проведена терапія з використанням ривароксабану на тлі БТ сприяла ві-

рогідному ефективному зростанню середньої відстані, яку пройшов пацієнт за тестом з шестихвилинною ходьбою, порівняно з іншими досліджуваними лікувальними схемами.

4. Визначено, що застосування солей калію і магнію глюконової кислоти еплеренон та ривароксабан у хворих на ХСН із перенесеним ІМ є доцільним, патогенетично обґрунтованим і безпечним.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є подальші дослідження, направлені на підвищення ефективності антишемічного лікування у хворих на ХСН після перенесеного ІМ.

Література

1. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / [Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрий та ін.]. – К., 2012. – 106 с.
2. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction // JACC. – 2013. – Vol. 61 (4). – P. 78-140.
3. Stone G.W. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis / G.W. Stone, A. Maehara, A.J. Lansky [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 226-235.
4. Anand S.S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis / S.S. Anand, S. Yusuf // JAMA. – 1999. – Vol. 282. – P. 2058-2067.
5. Mega J.L. ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome / J.L. Mega, E. Braunwald, S.D. Wiviott [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366 (1). – P. 9-19.
6. Zannad F. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms / F. Zannad, J.V. McMurray, H. Krum [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364 (1). – P. 11-21.
7. Go A.S. Heart diseases and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 127. – P. 245-257.
8. Mc Murray J. Clinical practice. Systolic heart failure / J. Mc Murray // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 228-238.
9. Zannad F. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF) / F. Zannad, J.V. McMurray, H. Drexler [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12 (6). – P. 617-22.
10. Mega J.L. Rivaroxaban in Patients Stabilized After a ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / J.L. Mega, E. Braunwald, S.A. Murphy [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61. – P. 1853-1859.
11. Scabbia E.V. The cardio-renal syndrome (CRS) / E.V. Scabbia, L. Scabbia // Metabolic Endocrine. – 2015. – Vol. 9. – P. 1-4.
12. Tanai E. Pathophysiology of Heart Failure / E. Tanai, S. Frantz // Compr. Physiol. – 2016. – Vol. 6 (1). – P. 187-214.
13. Thygesen K. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P. 2020-2035.

Реферат

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ ПУТЕМ ДОБАВЛЕНИЯ К БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ ЭПЛЕРЕНОНА И РИВАРОКСАБАНА

Савчук Н.В., Вакалюк И.П.

Ключевые слова: постинфарктный кардиосклероз, сердечная недостаточность, эплеренон, ривароксабан.

В статье исследовано влияние проведенного лечения солями калия и магния глюконовой кислоты, эплереноном и ривароксабаном на фоне базовой терапии на показатели кардиальной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. У пациентов под влиянием препаратов базовой терапии уровень фракции выброса левого желудочка до начала лечения составлял ($57,54 \pm 2,87$) % и достоверно повышался через 12 месяцев терапии до ($66,43 \pm 3,45$) %. У обследуемых II группы уровень фракции выброса левого желудочка до начала терапии равен ($54,02 \pm 2,37$) % и достоверно повышался через 12 месяцев терапии солями калия и магния глюконовой кислоты до ($63,67 \pm 1,91$) %. При использовании базовой терапии в комбинации с эплереноном у больных III группы также отмечено достоверное улучшение систолической функции левого желудочка. Показатель фракции выброса левого желудочка у этих пациентов составил ($55,73 \pm 2,64$) % до начала терапии и рос до ($64,67 \pm 1,92$) % после двенадцатимесячного лечения ($p < 0,01$). Лечение больных IV группы ривароксабаном на фоне базовой терапии в течение 12 месяцев

способствовало достоверному росту фракции выброса на 10,73%. Использование данных препаратов в лечении больных хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда приводило к уменьшению конечно-систолического объема левого желудочка и конечно-диастолического объема левого желудочка через 6 и 12 месяцев терапии. Следует отметить, что лечение больных и II группы с использованием эплеренона на фоне базовой терапии приводило к наиболее статистически значимому изменению конечно-систолического объема и конечно-диастолического объема. Так, конечно-систолический объем левого желудочка был равен (58,14±2,64) мл до начала обследования и достоверно снижался до (44,51±1,9) мл через 6 месяцев терапии на 40,54%, до уровня (34,57±1,8) мл через 12 месяцев. Средний уровень конечно-диастолического объема у этих больных составил (129,74 ± 4,53) мл до лечения и достоверно снижался до (104,8±4,75) мл через 6 месяцев лечения и на 21,06%, до уровня (102,42±4,75) мл в конце двенадцатимесячного лечения. Таким образом, применение базовой терапии с солями калия и магния глюконовой кислоты, эплереноном или ривароксабаном приводило к активизации процессов обратного ремоделирования левого желудочка. Однако, полученные результаты показали, что самая высокая интенсивность процессов обратного ремоделирования левого желудочка наблюдалась у больных, которые кроме базовой терапии получали эплеренон, о чем свидетельствует достоверное снижение средних уровней конечно-систолического объема левого желудочка и конечно-диастолического объема левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда по сравнению с использованием солей калия и магния глюконовой кислоты или ривароксабана на фоне базовой терапии. Лечение больных IV группы ривароксабаном на фоне базовой терапии в течение 6 месяцев способствовало достоверному эффективному росту среднего расстояния, которое прошел пациент, на 24,34%. Так, значение среднего расстояния у лиц IV группы до начала терапии составило (269,5±16,32) м и выросло до (335,1±16,14) м ($p < 0,01$).

Summary

OPTIMIZATION OF DIFFERENTIATED INTEGRATED TREATMENT FOR PATIENTS WITH HEART FAILURE AND POST-INFARCTION CARDIOSCLEROSIS BY SUPPLEMENTING EPLERENONE AND RIVAROXABAN TO BASIC THERAPY
Savchuk N.V., Vakalyuk I.P.

Key words: salts of potassium, magnesium gluconic acid, chronic heart failure, ejection fraction, left ventricle.

This article describes the effects produced by the salts of potassium and magnesium gluconic acid, eplerenone and rivaroxaban introduced into the basic therapy on the cardiac hemodynamics in patients with chronic heart failure (CHF) after myocardial infarction. The ejection fraction of left ventricle (EFLV) before the treatment described above was (57.54±2.87) %, and after 12 months of the therapy significantly increased reaching to (66.43±3.45) %. In the second group, the EFLV before the treatment started was 54.02±2.37% and after 12 months of the therapy with potassium and magnesium salts of gluconic acid significantly increased to (63.67 ± 1.91) %. Basic therapy in combination with eplerenone applied for the patients of group III also showed a significant improvement in left ventricle (LV) systolic functioning. The LVEF in these patients was (55.73±2.64) % before the therapy started and rose to (64.67±1.92) % after 12 month treatment ($p < 0.01$). The patients of group IV received rivaroxaban against the background of basic therapy for 12 months contributed to a significant increase in ejection fraction by 10.73%. These drugs in the treatment of the patients with CHF after myocardial infarction led to a decrease in end-systolic volume and end-diastolic volume of LV after 6 and 12 months of the therapy. It should be noted that treatment of the patients and group II with the use of eplerenone against the background of basic therapy led to the most statistically significant change in end-systolic volume and end-diastolic volume. Thus, LV end-systolic volume was equal to (58.14±2.64) ml before the beginning of the examination and significantly decreased to (44.51±1.9) ml after 6 months of therapy in 40.54% of the patients. The mean level of end-diastolic volume in these patients was (129.74±4.53) ml before the treatment and significantly decreased to (104.8±4.75) ml after 6 months of the treatment. Thus, the inclusion of potassium and magnesium salts of gluconic acid, eplerenone or rivaroxaban into the basic therapy led to activation of LV remodelling processes. However, the results obtained showed that the highest intensity of LV remodelling was observed in the patients who received eplerenone in addition to basic therapy, as evidenced by a significant decrease in mean end-systolic volume of LV in the patients with CHF after myocardial infarction compared with the use of potassium salts and magnesium gluconic acid or rivaroxaban against the basic therapy.

УДК 616.617-001:618.1-089]-07-089

Серняк Ю.П., Рощин Ю.В., Фуксзон А.С., Слободянюк Е.Н, Мех В.А.

ПРОФИЛАКТИКА И АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ТРАВМЫ МОЧЕТОЧНИКА ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Красный Лиман

Травма мочеточников является одним из наиболее частых осложнений гинекологических операций и встречается, по данным литературы, в 0,5-30 %. Интраоперационное распознавание травмы мочеточника в гинекологической практике, по данным различных источников литературы, происходит в 7-39% случаев и, как правило, выявляется в послеоперационном периоде. При этом интраоперационная идентификация травмы мочеточника обеспечивает наиболее своевременную и эффективную ее коррекцию. Вероятность травмы возрастает у больных с факторами риска, а профилактическая катетеризация мочеточника, в этой группе больных, значительно снижает риск ятрогении. В статье выполнен многофакторный анализ данных обследований 161 пациентки, перенесших гинекологические операции, выделены наиболее значимые факторы риска травмы мочеточника и дана количественная оценка их значимости. Наиболее значимыми факторами риска являются: размеры фибромиомы матки более 12 условных недель беременности; интралигаментарный рост узлов фибромиомы матки; хронические воспалительные заболевания внутренних женских половых органов в анамнезе; перенесенные операции на органах малого таза в анамнезе; перенесенная в анамнезе аппендэктомия; сахарный диабет. Получен способ классификации больных по степени риска травмы: если число отличных от нуля значений предикторов из указанного набора больше единицы, то риск травмы высокий. Если же это число равно 0 или 1, то риск травмы низкий. Представленный способ определения групп риска травмы мочеточника применим только у пациенток с неонкологической патологией. Разработаны принципы профилактики и интраоперационной диагностики травмы мочеточника с учетом риска возникновения травмы.

Ключевые слова: травма мочеточника, гинекологические операции, профилактика, диагностика.

Работа выполнена как фрагмент НИР кафедры урологии ННПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького «Розробка й удосконалення методів діагностики та лікування захворювань сечостатевої системи із застосуванням малоінвазивних технологій», № гос. реєстрації 02010698, шифр теми: УН 10.04.05).

Повреждение мочеточников является одним из наиболее частых осложнений гинекологических операций и встречается, по данным литературы, в 0,5-30 %. При этом риск травмы возрастает соответственно объему и радикализму вмешательства [19,20]. При анализе причин хирургической травмы мочеточника выявлено, что 54 % травм происходит при выполнении гистерэктомии, 14% при колоректальной хирургии, 8% при абдоминальной уретропексии и овариэктомии по поводу опухоли, 6 % при абдоминальной сосудистой хирургии [23]. При анализе данных 340 пациентов с ятрогенным повреждением мочеточника выявлено, что 73% травм происходит при гинекологических операциях. Повреждение нижней трети мочеточника происходит в 74% случаев, средней – в 13%, верхней трети – в 13% [22]. Риск травмы мочеточника при лапароскопических операциях соответствует таковому при классической лапаротомии. Частота всех урологических осложнений при гинекологических лапароскопических операциях составляет 0,42-1,6% [24,25]. По данным Cosson M. et al. [26], число травм верхних мочевых путей во время лапароскопической гистерэктомии варьирует от 0,5% (опытные хирурги) до 14% (неопытные хирурги).

Среди причин, приводящих к травме мочеточника при гинекологических операциях выделяют анатомические, патологические и интраоперационные. Анатомическими зонами моче-

точника, наиболее часто подверженными травме, являются: зона перекреста с маточной артерией; овариальная ямка – зона перекреста с яичниковыми сосудами, которые проходят в составе lig. suspensorium ovarii; пузырно-маточное пространство; зона уретеро-везикального соединения. Основными патологическими причинами травмы мочеточника считают: врожденные аномалии почек и мочеточников, дислокацию мочеточника при размере матки ≥ 12 недель, пролапсе, новообразованиях яичников, отеке связки, подвешивающей яичник и широкой связки матки. Риск повреждения мочеточника возрастает при выраженном спаечном процессе, особенно после предшествующих вмешательств в полости таза, эндометриозе, воспалительных заболеваниях, нарушении анатомии таза после травм. К интраоперационным причинам травмы мочеточника относятся: массивное кровотечение при операции, повреждение мочевого пузыря, другие технические трудности, усложняющие ход операции [21].

Используемые в современной практике меры профилактики травмы мочеточника зачастую оказываются неэффективными. Доступным и широко применяемым профилактическим методом является катетеризация мочеточника для лучшей его идентификации во время оперативного вмешательства. Однако некоторые авторы считают эту методику малоэффективной для предупреждения травмы мочеточника и отме-

чают, что катетеризация мочеточника способствует только лишь ранней интраоперационной диагностике повреждения [16,17,18]. Тем не менее, пятилетнее исследование, включающее 2927 пациенток, подвергшихся гинекологическим оперативным вмешательствам, доказало, что вероятность травмы мочеточника возрастает у больных с факторами риска, а профилактическая катетеризация мочеточника, в этой группе больных, значительно снижает риск ятрогении [24]. Однако судить о вероятности повреждения мочеточника по наличию того или иного фактора риска можно только гипотетически. Для прогнозирования риска ятрогении и, соответственно, обоснованного применения мер профилактики, необходима комплексная критериальная оценка наиболее значимых факторов риска травмы мочеточника индивидуально у каждой из пациенток.

Цель работы

Снижение частоты травм мочеточника при акушерско-гинекологических операциях путем усовершенствования методов профилактики.

Материалы и методы исследования

В основу данного исследования положены результаты клинических наблюдений 161 пациентки, перенесших различные акушерско-гинекологические операции. Из них 61 (37,9%±7,5) пациентка (основная группа), с ятрогенными акушерско-гинекологическими травмами мочеточника, которые находились на лечении в урологическом отделении на базе центральной городской клинической больницы №1 г. Донецка (кафедра урологии УНИПО Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького) в период с 2002 по 2012 гг. Контрольная группа представлена 100 (62,1%±7,5) пациентками, которые перенесли акушерско-гинекологические операции, неосложненные травмой мочеточника. Выборка пациенток данной группы производилась случайным образом. Протокол исследования согласован с Комиссией по вопросам биоэтики Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького. Первичной документацией были урологические и гинекологические истории болезней. Для сбора и анализа информации была разработана регистрационная карта, в которую вносились данные для каждой пациентки. Фиксировались следующие показатели: паспортные данные, антропометрические показатели, гинекологический анамнез, сопутствующие заболевания, гинекологический диагноз, по поводу которого выполнена операция, данные клинко-лабораторных и инструментальных методов обследования, даты операций, вид гинекологической операции, интраоперационные технические

сложности, объем кровопотери, локализация и характер травмы, сроки установки диагноза травмы мочеточника и способ ее коррекции, протекание послеоперационного периода, длительность пребывания в стационаре после операции, ближайшие и отдаленные результаты лечения травмы мочеточника. Таким образом, в каждой из групп изучены все факторы, отражающие состояние пациенток и течение заболевания.

Возраст больных колебался от 19 до 77 лет (n=161). В основной группе от 21 до 74 лет (n=61), а в контрольной от 19 до 77 лет (n=100). В основной группе больные распределены по возрасту: до 30 лет – 7 больных, 30-45 лет – 17, 46-60 – 30, более 60 – 7 пациенток. Соответственно в контрольной группе пациенток, распределение по возрасту было следующим: до 30 лет – 4 пациентки, 30-45 лет – 24, 46-60 лет – 55, более 60 лет – 17 пациенток.

При подготовке и первичной обработке данных использовалась программа Excel 2010 [2,5,14]. Основной статистический анализ выполнялся с помощью статистического пакета SPSS (версия SPSS 19) [1,9]. Анализ качественных признаков производился по критериям χ^2 (хи-квадрат), Фишера, Брандта-Снедекора [3,4,10,11]. Указанные критерии непараметрической статистики были выбраны в связи с тем, что они не базируются на каких-либо предположениях о законе распределения данных [12,13].

Для дальнейшего анализа были отобраны признаки, имеющие отличия по критериям для таблиц сопряженности [7,10,12,15] основной и контрольной групп при уровне достоверности более 95%. Этот анализ продолжен и дополнен нахождением рисков и отношения шансов по Мانتелю-Хенцелю [1,8] для указанных признаков. Дальнейший отбор с построением статистической модели для расчета риска осложнений проводился методом пошаговой логистической регрессии [1,6,8,9]. Определение порогового значения вероятности осложнений осуществлялось посредством ROC-анализа [1,8].

Результаты исследования и их обсуждение

На основании изучения историй болезней сформирована база данных больных, в которую вносились все показатели для последующего анализа и выявления наиболее значимых факторов риска травмы мочеточника. По каждому из выделенных признаков проведен анализ таблиц сопряженности для основной и контрольной групп [7,10,12,15].

Сравнивались доли признаков в основной и контрольной группах. С помощью критерия χ^2 для таблиц сопряженности 2x2 проверялась гипотеза о равенстве этих долей для каждого признака.

Расчетная формула имеет вид:

$$\chi^2 = \frac{n(|ad - bc| - n/2)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

где:

a – число пациентов с наличием признака в контрольной группе,
b – число пациентов с отсутствием признака в контрольной группе,
c – число пациентов с наличием признака в группе с травмой,
d – число пациентов с отсутствием признака в группе с травмой,
n – общее число пациентов в обеих группах ($n = a + b + c + d$).

Если вычисленное значение χ^2 превышает критическое при выбранном уровне значимости, то соответствующие доли различаются значимо.

Для таблиц сопряженности 2x2 критические значения таковы: $\chi^2_{0,05} = 3,84$, $\chi^2_{0,01} = 6,63$.

Для части признаков указанный критерий неприменим в связи с малостью хотя бы одного из чисел соответствующей таблицы сопряженности – наименьшее из этих чисел не должно быть меньше 5. Для признаков с малыми частотами сравнение долей выполнялось с помощью критерия Фишера. Расчетная формула с учетом введенных ранее обозначений имеет вид

$$P = \frac{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}{n}$$

Где: *P* – вероятность того, что доли признаков различаются незначимо.

В результате выявлены признаки, для которых доли в основной и контрольной группах различаются при уровне достоверности более 95%. Далее были найдены риски и отношения шансов по Мантелю-Хенцелю для выделенных признаков [1,8].

Для таблицы вида:

Группа	Признак есть	Признака нет
Основная группа	<i>a</i>	<i>b</i>
Контрольная группа	<i>c</i>	<i>d</i>

расчетные формулы таковы:

$$RR = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}, \quad OR = \frac{ad}{bc}$$

Где: *RR* – относительный риск (relative risk), *OR* – отношение шансов (odds ratio).

Полученные результаты сведены в таблицу оценок риска и отношения шансов (табл. 1).

Далее полученная таблица редуцирована до 13 основных признаков, которые упорядочены по сумме двух критериев: частоте встречаемости признака в основной группе и отношению шансов (табл. 2).

Таблица 1
Сводная таблица оценок риска и отношения шансов, включающая результаты анализа таблиц сопряженности

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Признак	Контрольная группа (n=100)	Основная группа (n=61)	χ^2	<i>P</i>	Фишер, <i>P</i>	Итоговая <i>P</i>	Оценка риска по Мантелю-Хенцелю	Отношение шансов по Мантелю-Хенцелю
Хронический аднексит	18	36	26,785	$2,27 \cdot 10^{-7}$		<i>P</i> < 0,001	3,28	6,56
ГБ	18	29	14,598	$1,33 \cdot 10^{-4}$		<i>P</i> < 0,001	2,64	4,13
Перенесенные операции на органах таза	15	27	15,342	$8,97 \cdot 10^{-5}$		<i>P</i> < 0,001	2,95	4,50
Маточные кровотечения	16	25	11,178	$8,28 \cdot 10^{-4}$		<i>P</i> < 0,001	2,56	3,65
Аппендэктомия в анамнезе	16	25	11,178	$8,28 \cdot 10^{-4}$		<i>P</i> < 0,001	2,56	3,65
Ожирение	15	23	9,609	0,0019		0,0019	2,51	3,43
Миома матки >12 усл.нед.бер.	3	23			$9,11 \cdot 10^{-9}$	<i>P</i> < 0,001	12,57	19,57
Сахарный диабет	10	23	16,187	$5,74 \cdot 10^{-5}$		<i>P</i> < 0,001	3,77	5,45
Интралигаментарный рост узлов фибомы матки	7	21	17,974	$2,24 \cdot 10^{-5}$		<i>P</i> < 0,001	4,92	6,98
Кровомазания	40	20	0,563	0,45		0,45	0,82	0,73
Выпадение, опущение гениталий	6	18	14,706	$1,26 \cdot 10^{-7}$		<i>P</i> < 0,001	4,92	6,56
Пиелокаликоектазия при УЗИ	8	14	5,967	0,015		0,015	2,87	3,43
Нарушение коагулограммы в сторону гипокоагуляции	7	13	5,878	0,015		0,015	3,04	3,60
Хронический колит	14	11	0,213	0,65		0,65	1,29	1,35
Запущенный онкопроцесс	5	11	5,808	0,016		0,016	3,61	4,18
Миома матки 6-12 усл.нед.бер.	19	9	0,226	0,64		0,64	0,78	0,74
Эндометриоз	4	9			0,033	0,033	3,69	4,15
Образование яичника > 4см	5	9	3,395	0,065		0,065	2,951	3,29
Увеличенные регионарные лимфоузлы	0	3		0,053		0,053	0,95	
Образование яичника < 4см	17	0			$2,77 \cdot 10^{-4}$	<i>P</i> < 0,001	1,21	

Таблиця 2
Сводная таблица признаков, упорядоченная по двум критериям

a	b	c	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Сумма b+c	Порядок по шансам	Порядок по частоте	Признак	Контрольная группа (n=100)	Основная группа (n=61)	χ^2	Порядок по сумме a	P	Фишер, P	Итоговая P	Оценка риска по Мантелло-Хенцелю	Отношение шансов по Мантелло-Хенцелю
4	3	1	Хронический аднексит	18	36	26,785	1	$2,27 \cdot 10^{-7}$		$P < 0,001$	3,28	6,56
7	1	6	Миома матки >12 у.н.бер.	3	23		2		$9,11 \cdot 10^{-9}$	$P < 0,001$	12,57	19,57
8	5	3	Перенесенные операции на органах таза	15	27	15,342	3	$8,97 \cdot 10^{-5}$		$P < 0,001$	2,95	4,50
10	2	8	Интралигаментарный рост узлов фибомы матки	7	21	17,974	4	$2,24 \cdot 10^{-5}$		$P < 0,001$	4,92	6,98
10	8	2	ГБ	18	29	14,598	5	$1,33 \cdot 10^{-4}$		$P < 0,001$	2,64	4,13
11	4	7	Сахарный диабет	10	23	16,187	6	$5,74 \cdot 10^{-5}$		$P < 0,001$	3,77	5,45
13	9	4	Аппендэктомия в анамнезе	16	25	11,178	7	$8,28 \cdot 10^{-4}$		$P < 0,001$	2,56	3,65
16	11	5	Ожирение	15	23	9,609	8	0,0019		0,0019	2,51	3,43
17	6	11	Запущенный онкопроцесс	5	11	5,808	9	0,016		0,016	3,61	4,18
19	7	12	Эндометриоз	4	9		10		0,033	0,033	3,69	4,15
20	10	10	Нарушение коагулограммы в сторону гипокоагуляции	7	13	5,878	11	0,015		0,015	3,04	3,60
21	12	9	Пиелокаликоэкстазия при УЗИ	8	14	5,967	12	0,015		0,015	2,87	3,43
26	13	13	Образование яичника > 4см	5	9	3,395	13	0,065		0,065	2,95	3,29

Данные, приведенные в таблице 2, позволяют аргументировано упорядочить признаки, повышающие риск травмы, по убыванию этого риска.

Для комплексного прогнозирования риска травмы использован метод пошаговой логистической регрессии.

Логистическая регрессия выражает связь между откликом и переменными в виде формулы

$$P\{Y = 1 / X_1, X_2, \dots, X_k\} = \frac{e^W}{1 + e^W} = \frac{1}{1 + e^{-W}},$$

где $P\{\}$ – вероятность того, что произойдет интересующее событие;

$e = 2,718\dots$ – основание натуральных логарифмов, $W = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_kX_k$ – линейное уравнение регрессии.

Из-за вовлечения в анализ большого количества переменных следует решить, какие из них в конечном итоге будут отобраны для использования в уравнении регрессии. В нашем случае для определения возможных наборов целесообразно использовать таблицу 2, начиная с первых ее строк. Для устранения мультиколлинеарности (тесной корреляционной взаимосвязи между отбираемыми для анализа факторами, совместно воздействующими на общий результат, что затрудняет оценивание регрессионных параметров) следует исключать из наборов признаки с высокими значениями (> 0,70) парных коэффициентов корреляции R Спирмена.

Дальнейший отбор обычно выполняется одним из пошаговых методов – последовательным включением либо последовательным исключе-

нием. Если отбор не выполняется, то говорят о принудительном включении – все переменные блока вводятся за один шаг. Проверка на включение (исключение) соответствующей переменной на каждом шаге может быть основана на использовании различных критериев – как правило, статистические программы позволяют выбрать пользователю тот из них, который для конкретных данных предпочтительнее.

В данном исследовании для пациенток из основной группы $Y = 1$, а для пациенток контрольной группы $Y = 0$. Из таблицы 2 выбирались различные наборы признаков, для каждого из которых проводился соответствующий анализ. При этом проверялась значимость корреляций между признаками каждого такого набора. В нашем случае из первых восьми признаков таблицы 2 лишь для двух из них (ГБ и ожирение) некоторые из парных коэффициентов корреляции попали в интервал от 0,5 до 0,6. Остальные коэффициенты были менее 0,5.

Из проанализированных наборов оптимальным для прогнозирования представляется такой: хронический аднексит в анамнезе; размеры матки более 12 условных недель беременности; перенесенные ранее операции на органах малого таза; интралигаментарный рост фиброматозных узлов; сахарный диабет; аппендэктомия в анамнезе.

Для указанного набора признаков (предикторов) получены следующие значения для коэффициентов линейного уравнения регрессии (табл. 3).

Таблица 3

Предикторы травмы мочеточника при гинекологических операциях

Предиктор	Коэффициент
Хронический аднексит в анамнезе	3,010
Размеры матки > 12 усл. недель бер-ти	2,432
Перенесенные ранее операции на органах малого таза	2,422
Интралигаментарный рост фиброматозных узлов	2,470
Сахарный диабет	2,518
Аппендэктомия в анамнезе	2,409
Константа	-4,217

Таким образом, линейное уравнение регрессии имеет вид:

$$W = -4,217 + 3,010 \cdot x_1 + 2,432 \cdot x_2 + 2,422 \cdot x_3 + 2,470 \cdot x_4 + 2,518 \cdot x_5 + 2,409 \cdot x_6.$$

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

Тогда P – вероятность возникновения травмы мочеточника при гинекологической операции; x_1 – хронический аднексит в анамнезе; x_2 – размеры матки более 12 условных недель беременности; x_3 – перенесенные ранее операции на органах малого таза; x_4 – интралигаментарный рост узлов фибромиомы матки; x_5 – сахарный диабет; x_6 – аппендэктомия в анамнезе.

Для конкретной пациентки процедура классификации состоит в следующем:

а) находим величину W , подставляя в формулу для W значения соответствующих параметров;

б) находим значение вероятности осложнений P , используя формулу

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

в) По умолчанию значение для порога отсекания Cut_off выбиралось программой равным 0,5. Если найденное значение $P > 0,5$, относим пациентку к группе высокого риска травмы мочеточника, в противном случае ($P \leq 0,5$) – к группе незначительного риска. Для определения наилучшего порога Cut_off требуется задать критерий его определения, поскольку в разных задачах присутствует своя оптимальная стратегия.

В нашем случае целесообразно при выборе числа признаков по возможности повысить чувствительность – это и обусловило принятие модели с шестью предикторами.

В частности, для $Cut_off = 0,6$ чувствительность составляет 83,6%, специфичность – 92%.

На графике указана соответствующая точка (рис. 1).

Таким образом, в качестве порога можно выбрать значение 0,6. Итак, если найденное значение $P > 0,6$, относим пациентку к группе высокого риска травмы мочеточника, в противном случае ($P \leq 0,6$) – к группе незначительного риска.

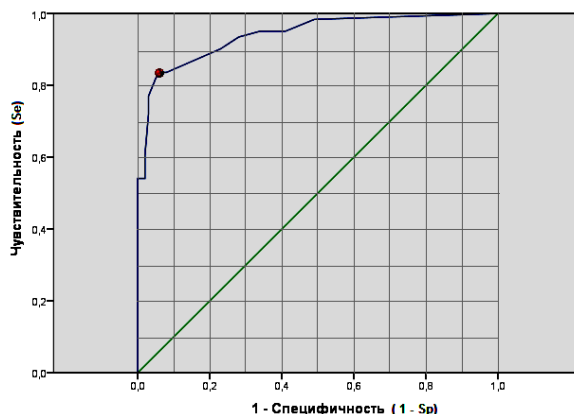


Рис. 1. Диаграмма ROC-кривая.

Используя полученные результаты, можно существенно упростить изложенную выше процедуру классификации.

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

Вначале в формулу подставим значение порога $P = 0,6$ и решим полученное уравнение относительно W . Получим $W = 0,4055$. Тогда при $W > 0,4055$ будет $P > 0,6$ (высокий риск травмы), а при $W \leq 0,4055$ будет $P \leq 0,6$ (низкий риск травмы).

Таким образом, нет необходимости вычислять значение P – достаточно найти величину W .

Далее, поскольку в равенстве

$$W = -4,217 + 3,010 \cdot x_1 + 2,432 \cdot x_2 + 2,422 \cdot x_3 + 2,470 \cdot x_4 + 2,518 \cdot x_5 + 2,409 \cdot x_6$$

минимальный из коэффициентов при переменных x_i равен 2,409, то если хотя бы два из предикторов $x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6$ принимают значение 1, то

$W > -4,217 + 2 \cdot 2,409 = 0,601 > 0,4055$ и риск травмы высокий. Максимальный же из коэффициентов при переменных x_i ($i = 1, 2, \dots, 6$) равен 3,01, поэтому если отличных от нуля предикторов менее двух, то $W \leq -4,217 + 3,01 = -1,207 < 0,4055$ и риск травмы низкий.

Итак, получен такой способ классификации больных по степени риска травмы: если число отличных от нуля значений предикторов из указанного набора больше единицы, то риск травмы высокий. Если же это число равно 0 или 1, то риск травмы низкий. Итак, классификацию можно выполнить просто по числу отличных от нуля предикторов найденного набора.

Следует указать, что в данном исследовании, как в основной, так и в контрольной группах больных с онкологической патологией было незначительное количество. Данное обстоятельство связано с тем, что онкобольные оперированы преимущественно в специализированных онкологических стационарах и последствия возникших травм устранялись с привлечением собственных специалистов. Соответственно, эти пациентки в исследование включены не были. Таким образом, представленный способ определения групп риска травмы мочеточника при-

меним только у пациенток с неонкологической патологией.

Исходя из всего вышеизложенного, и учитывая тот факт, что при анализе историй болезней основная масса травм мочеточника произошла у пациенток с высокой степенью риска и была связана с техническими трудностями, нарушением топографо-анатомических взаимоотношений вследствие выраженности патологического процесса, и возникшим интраоперационным кровотечением, можно заключить, что профилактика повреждений мочеточника должна включать следующие компоненты:

– тщательное предоперационное обследование мочевыводящих путей, включающее УЗИ почек, мочевого пузыря, а при необходимости экскреторную урографию и компьютерную томографию (у пациенток с высокой степенью риска травмы мочеточника);

– надлежащий оперативный доступ и щадящая хирургическая техника, включающая «адресный» гемостаз;

– максимально допустимая интраоперационная идентификация мочеточников, не нарушающая их васкуляризацию;

– у пациенток с низкой степенью риска травмы мочеточника, при возникновении технических интраоперационных трудностей, показано внутривенное введение растворов диуретиков для дилатации и лучшей визуализации мочеточников;

– у пациенток с высокой степенью риска травмы мочеточника показана катетеризация мочеточников перед операцией для лучшей их идентификации, а при наличии технических возможностей, установка люминесцирующих катетеров или внутривенное введение флюоресцина натрия;

– привлечение к операции наиболее квалифицированных хирургов у пациенток с высокой степенью риска травмы мочеточника;

– при возникновении обильного кровотечения у пациенток с высокой степенью риска травмы мочеточника показано привлечение к операции уролога, максимальная ревизия мочевыводящих путей, выполнение цистоскопии, а при необходимости - уретероскопии для ранней диагностики возможной травмы.

Выводы

и перспективы дальнейших исследований

На основании многофакторного анализа данных обследований 161 пациентки, перенесших гинекологические операции, выделены наиболее значимые факторы риска травмы мочеточника и дана количественная оценка их значимости. При этом наиболее значимыми факторами риска являются: размеры фибромиомы матки более 12 условных недель беременности; интралигаментарный рост узлов фибромиомы матки; хронические воспалительные заболевания внутренних женских половых органов в анамне-

зе; перенесенные операции на органах малого таза в анамнезе; перенесенная в анамнезе аппендэктомия; сахарный диабет. Разработаны статистически достоверные методы прогнозирования повреждения мочеточника при гинекологических операциях и сформированы группы риска травмы мочеточника.

Использование существующего арсенала профилактических мероприятий по предупреждению повреждений мочеточника при гинекологических операциях эффективно и оправдано только у больных с повышенным риском травмы. Обоснованы принципы профилактики повреждений мочеточника с учетом риска возникновения травмы.

Перспективы дальнейших исследований

Изучение функциональной активности травмированного мочеточника с помощью эндолюминальной электроуретерографии при эндоскопической коррекции травмы.

Литература

1. Бююль А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: Пер. с нем. / Ахим Бююль, Петер Цёфель – СПб. : ООО «ДиаСофтЮП», 2005 – 608 с.
2. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STAT1STICA и EXCEL: учебное пособие / Э.А. Вуколов. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ФОРУМ, 2008. – 464 с.
3. Ермолаев О.Ю. Математическая статистика для психологов: учебник / О.Ю. Ермолаев. – 5-е изд. – М. : НОУ ВПО «МПСи» : Флинта, 2011. – 336 с.
4. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с. ил.
5. Лапач С. И. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. И. Лапач, А. В. Чубенко, П. И. Бабич. - Киев : Морион, 2000. - 319 с.
6. Лях Ю.Е. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов // Укр. журн. телемед. та мед. телематики. - 2012. - № 2. - С. 69–76.
7. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / сост.: А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, В.П. Масенко, И.В. Жиров, С.Н. Наконечников, С.Н. Терещенко – М. : РКНПК, 2012. – 42 с.
8. Многомерный статистический анализ в экономических исследованиях: компьютерное моделирование в SPSS: Учеб. пособие / Под ред. И.В. Орловой. – М. : Вузовский учебник, 2009. – 310 с.
9. Наследов А.Д. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных / А.Д. Наследов. – СПб. : Питер, 2011.– 400 с.
10. Новиков Д.А. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типовые случаи) / Д.А. Новиков, В.В. Новачдов. – Волгоград : ВолГМУ, 2005. – 84 с.
11. Петри А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 168 с. : ил.
12. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А.Е. Платонов. – М. : Издательство РАМН, 2001. – 52 с.
13. Статистический анализ нечисловой информации – непараметрический подход [Текст]: учеб. пособие / Е.Г. Репина. – Самара : Изд-во Самар. Гос. Экон. Ун-та, 2009. – 96 с.
14. Шеламова М. А. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием программы Excel : учеб.-метод. пособие / М. А. Шеламова, Н. И. Инсарова, В. Г. Лещенко. – Минск : БГМУ, 2010. – 96 с.
15. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Е. Григорьев. – СПб. : ВМЕДА, 2002. – 266 с.
16. Barbaliás G. Metal stent application in the management of malignant ureteral obstruction / G. Barbaliás, D. Siamplis, E. Liatsivos // J. Urol. – 1997. – Vol. 80, Suppl. 2. – P. 301.

17. Bauer S.B. Anomalies of the kidney and ureteropelvic junction / S.B. Bauer // *Campbell's urology*, 7th ed. – 1998. – Vol. 2. – P. 1708-1758.
18. Borkowski A. Treatment of postradiation vesicovaginal fistulae using isolated ileal segment (Studer type) / A. Borkowski, M. Czaplicki, P. Dobronski // *Eur. Urol.* – 2000. – Vol. 37, Suppl. 2. – P. 2.
19. Watterson J.D. Iatrogenic ureteric injuries: approaches to etiology and management / J.D. Watterson, J.E. Mahoney, N.G. Futter, J. Gaffield // *Can. J. Surg.* – 1998. – Vol. 41. – P. 379-382.
20. Mendez L.E. Iatrogenic injuries in gynecologic cancer surgery / L.E. Mendez // *Surg. Clin. North Am.* – 2001. – Vol. 81. – P. 897-923.
21. Rajasekar D. Urinary tract injuries during obstetric intervention / D. Rajasekar, M. Hall // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1997. – Vol. 104. – P. 731-734.
22. Dobrowolski Z. Renal and ureteric trauma: diagnosis and management in Poland / Z. Dobrowolski, J. Kusionowicz, T. Drebniak [et al.] // *Br. J. Urol. Int.* – 2002. – Vol. 89, № 7. – P. 748-751.
23. Lezin M.A. Surgical ureteral injuries / M.A. Lezin, M.L. Stoller // *Urology.* – 1991. – Vol. 38. – P. 497-506.
24. Park H. Ureteral injury in gynecologic surgery: a 5-year review in a community hospital / H. Park, W. Park, K. Song, M.K. Jo // *Korean Urol.* – 2012. – Vol. 53, № 2. – P. 120-125.
25. Sadik S. Urinary tract injuries during advanced gynecologic laparoscopy / S. Sadik, A.S. Onoglu, I. Mendilcioglu [et al.] // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2000. – Vol. 7, № 4. – P. 569-572.
26. Cosson M. Vaginal, laparoscopic, or abdominal hysterectomies for benign disorders: immediate and early postoperative complications / M. Cosson, E. Lambaudie, M. Boukerrou [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001. – Vol. 98, № 2. – P. 231-236.

Реферат

ПРОФІЛАКТИКА І АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТРАВМИ СЕЧОВОДУ ПРИ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ОПЕРАЦІЯХ.

Серняк Ю.П., Рошин Ю.В., Фуксзон О.С., Слободянюк Є.М. Мех В.А.

Ключові слова: травма сечоводу, гінекологічні операції, профілактика, діагностика.

Травма сечоводів є одним з найбільш частих ускладнень гінекологічних операцій і зустрічається за даними літератури в 0,5-30%. Інтраопераційне розпізнавання травми сечоводу в гінекологічній практиці, за даними різних джерел літератури, відбувається в 7-39% випадків і, як правило, виявляється в післяопераційному періоді. При цьому інтраопераційна ідентифікація травми сечоводу забезпечує найбільш своєчасну й ефективну її корекцію. Ймовірність травми зростає у хворих з факторами ризику, а профілактична катетеризація сечоводу у цій групі хворих значно знижує ризик ятрогенії. У статті виконаний багатфакторний аналіз даних обстежень 161 пацієнтки, які перенесли гінекологічні операції, виділені найбільш значущі фактори ризику травми сечоводу і дана кількісна оцінка їх значущості. Найбільш значимими факторами ризику є: розміри фіброміоми матки більше 12 умовних тижнів вагітності; інтралігаментарний рост вузлів фіброміоми матки; хронічні запальні захворювання внутрішніх жіночих статевих органів в анамнезі; перенесені операції на органах малого таза в анамнезі; перенесена в анамнезі апендектомія; цукровий діабет. Отримано спосіб класифікації хворих за ступенем ризику травми: якщо число відмінних від нуля значень предикторів із зазначеного набору більше одиниці, то ризик травми високий. Якщо ж це число дорівнює 0 або 1, то ризик травми низький. Представлений спосіб визначення груп ризику травми сечоводу застосовуємо тільки у пацієнток з неонкологічною патологією. Розроблено принципи профілактики та інтраопераційної діагностики травми сечоводу з урахуванням ризику виникнення травми.

Summary

PREVENTION AND ANALYSIS OF RISK FACTORS OF URETER INJURY DURING GYNAECOLOGICAL OPERATIONS

Sernyak Yu. P., Roschin Yu.V., Fukszon A.S., Slobodyanyuk E.N., Mekh V.A.

Key words: ureteral trauma, gynaecological surgery, prevention, diagnosis.

Ureter injuries are known as the most common complications of gynaecological surgeries and make up 0.5-30% of cases according to the data available. Intraoperative detection of ureter injury in gynaecological practice, according to different reports, occurs in 7-39% of cases and usually manifests in the postoperative period. When timely detected during the surgical operations, ureter injuries can be effectively corrected. The probability of such injuries increases in patients at risk and preventive ureter catheterization in this group of patients significantly reduces the risk of iatrogenic traumas. The article presents a multivariate analysis of clinical findings of 161 patients who had had gynecological surgeries; outlines the most significant risk factors for ureter injury, and provides quantitative assessment of their significance. The most significant risk factors are the size of uterine fibroids for more than 12 conditional weeks of gestation; intraligamentary growth of uterine fibroids; past medical history including chronic inflammatory diseases of the internal female reproductive organs, surgeries on the pelvic organs, appendectomy, and diabetes mellitus. We elaborated the classification of patients according to possible risks of injury: if the number of non-zero values of predictors from the citrial set is greater than one, the risk of injury is high. If this number is 0 or 1, the risk of injury is lower. The presented method of evaluating of groups at risk for ureter injury is applicable only to patients with non-cancer diseases. Prevention of ureter injuries should include the following components: careful preoperative assessment of the urinary tract (ultrasound scanning of kidneys, bladder, and, when necessary, excretory urography and computed tomography for patients at high risk of ureter injury); proper surgical techniques, including "targeted" haemostasis; the maximal intraoperative detection of the ureters without damaging their vascularity. The patients at low risks of ureter injury, in case of technical intraoperative difficulties can be given intravenous diuretics solutions for dilatation and better visualization of the ureters; the patients at high risks of ureterl injury are indicated catheterization of the ureters before the operation for better detection and, if technically possible, the placement of luminescent catheters or intravenous infusion of fluorescein sodium.

УДК 616.853-056.7:615.355-08

Танцура Е.А., Николенко Е.Я., Сокруто О.В., Кратенко А.С., Вовк К.В., Григорьева Л.В., Александрова Н.К., Кандыба В.П., Ларичева Л.В.

РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭПИЛЕПСИЙ

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Эпилепсии – чрезвычайно распространенные хронические заболевания нервной системы, встречающиеся у 1-1,3 % общей популяции. Несмотря на значительный прогресс в диагностике эпилепсий, синтез новых, более эффективных и безопасных антиэпилептических препаратов (АЭП), внедрение в клиническую практику научно обоснованных терапевтических программ, согласно литературным данным, приблизительно 30 % больных, страдающих эпилепсиями, никогда не достигают ремиссии. Фармакогенетические аспекты формирования фармакорезистентных эпилепсий являются наименее изученными, требуют проведения дальнейших исследований, что может рассматриваться как один из путей преодоления резистентности.

Ключевые слова: эпилепсии, фармакорезистентность, генетическое тестирование, цитохром P-450.

Статья выполнена в рамках НИР «Визначити значення поліморфізму генів системи цитохромів P-450 в механізмах виникнення фармакорезистентних форм епілепсій у дітей, оптимізувати підходи до діагностики та лікування». Шифр - НАМН.ПГ.9Ф.17.

Эпилепсии – чрезвычайно распространенные хронические заболевания нервной системы, встречающиеся у 1-1,3 % общей популяции [1,2,3,4].

Несмотря на значительный прогресс в диагностике эпилепсий, синтез новых, более эффективных и безопасных антиэпилептических препаратов (АЭП), внедрение в клиническую практику научно обоснованных терапевтических программ, согласно литературным данным, приблизительно 30 % больных, страдающих эпилепсиями, никогда не достигают ремиссии. Такие эпилепсии относят к фармакорезистентным [5,6,7,8,9,10].

Выделяют псевдорезистентность, ее связывают с неправильной диагностикой эпилепсий, неадекватно выбранными антиэпилептическими препаратами, выраженными побочными эффектами от их применения, неправильным режимом дозирования, нерегулярным лечением.

Под условной резистентностью подразумевают неэффективность лечения двумя или тремя препаратами первой линии выбора для данной формы эпилепсии, применяемых в режиме моно- или политерапии в максимально переносимых дозах.

Абсолютно резистентными считают случаи, когда применение любых комбинаций препаратов в максимально переносимых дозах, подтвержденных исследованием плазмоконтцентрации, является неэффективным.

В связи с неэффективностью монотерапии, пациенты, страдающие резистентными эпилепсиями, вынуждены принимать несколько АЭП (от 2-х до 4-х), что часто приводит к их взаимодействию и как итог - неэффективному лечению [11]. Имеются данные, что от 17 до 23 % назначаемых комбинаций могут быть потенциально опасными.

Многие исследователи указывают на существование различий скорости метаболизма ЛС у различных индивидуумов, связывая ее с активностью того или иного изофермента метаболиз-

ма. Таким образом, выделяют: людей с нормальной скоростью метаболизма - (экстенсивные метаболизаторы), замедленным метаболизмом – (медленные метаболизаторы), быстрым или сверхбыстрым метаболизмом – (быстрые или сверхбыстрые метаболизаторы). Накопление лекарственных препаратов в высоких концентрациях, возникновение нежелательных лекарственных реакций характерно для пациентов с медленным метаболизмом. Для них необходим индивидуальный подбор дозы. У индивидуумов с быстрым и сверхбыстрым метаболизмом для достижения терапевтического эффекта необходимо использование более высоких доз [12,13,14,15]. В настоящее время идет поиск новых этиопатогенетических механизмов в формировании фармакорезистентности эпилепсий. Большинство исследователей сходятся во мнении, что одним из основных является генетическая вариабельность и связанные с этим - индивидуальные особенности пациентов. Предположительно, на эффективность и безопасность лечения влияет работа ферментов цитохрома P-450. Цитохромы P-450 (CYP450) — большая группа ферментов, отвечающая за метаболизм чужеродных органических соединений, в том числе и ксенобиотиков [16].

Всего существует около 250 различных видов цитохрома P-450, из них примерно 50 находятся в организме человека, семь из них (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP2B6) имеют отношение к биотрансформации лекарственных средств. Так, изоформа CYP3A4 отвечает за 47 %, CYP2C19 – 5 %, CYP1A2 – 2 %, CYP2C9 – 10 %, CYP2D6 – 28 %, CYP2E1 – 4 %, CYP2B6 – 4 % метаболизма [13,14]. Только четыре изоформы системы цитохрома участвуют в биотрансформации антиэпилептических препаратов (CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6). Все группы цитохрома P-450 подвержены воздействию индукторов или ингибиторов, в качестве которых могут выступать и назначаемые при политерапии АЭП [17,18].

Полиморфизм генов, кодируючих ферменты, которые участвуют в биотрансформации АЭП, вариабелен и зависит от расовой и этнической принадлежности, места проживания и т.д. [19,20].

Известны ключевые ферменты метаболизма АЭП (табл. 1).

Таблица 1
Ферменты системы цитохрома Р-450, участвующие в биотрансформации АЭП

Фермент	Препарат
CYP2C9;	Фенобарбитал, фенитоин, вальпроаты
CYP2D6	Бензодиазепины
CYP2C19	Фелбамат, карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, вальпроаты
CYP3A4	Зонисамид, фелбамат, тиагабин, этосуксимид, фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин

Для генов, которые, кодируют CYP2C9 и CYP2C19, также характерен полиморфизм. С ферментами CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2 связывают замедленный метаболизм, в сравнении с дикими аллелями - CYP2C9*1 и CYP2C19*1. У этих индивидуумов синтезируются малоактивные ферменты либо они полностью отсутствуют.

До настоящего времени неизвестна частота, с которой встречается полиморфизм генов цитохрома Р-450 как в общей популяции, так и среди пациентов, страдающих эпилепсиями, в том числе и рефрактерными к лечению, в Украине. Не определено их влияние на эффективность применяемых АЭП и безопасность терапии, особенно в политерапии.

Цель исследования

Уточнить частоту, с которой встречается полиморфизм генов системы цитохрома Р-450 у пациентов с рефрактерными эпилепсиями, повысить эффективность и безопасность лечения путем персонализации терапии.

Материалы и методы исследования

Для диагностики эпилепсий нами применялись современные методы исследований, рекомендованные международной противоэпилептической лигой (ELAЕ) и утвержденным МОЗ унифицированным клиническим протоколом оказания первичной, вторичной, третичной медицинской помощи «Диагностика и лечение эпилепсий у детей», «Диагностика и лечение эпилепсий у взрослых», 2014 [20], а именно: клинико-анамнестический; клинико-неврологический; нейрофизиологический (ЭЭГ); нейровизуализационные (КТ, МРТ); лабораторные.

Проведено фармакогенетическое тестирование 14 пациентов (8 лиц мужского пола и 6 женского), в возрасте от 4 до 22 лет с тяжелыми, резистентными к медикаментозному лечению эпилепсиями. Были изучены гены и их аллели, кодирующие ферменты системы цитохрома Р450, отвечающие за метаболизм антиэпилептических препаратов (АЭП): CYP2C9*1; CYP2C9*2; CYP2C9*3; CYP2C19*1; CYP2C19*2; CYP3A4. Пациенты с прогрессирующими заболеваниями ЦНС, структурными изменениями со

стороны головного мозга, в данное исследование не включались. Значимых нарушений со стороны внутренних органов (а особенно желудочно-кишечного тракта) у исследуемых пациентов не было.

Впервые в Украине у пациентов с фармако-резистентными эпилепсиями, был применен генетический метод исследования. Были изучены гены и их аллели, кодирующие ферменты системы цитохрома Р-450, отвечающие за метаболизм АЭП: CYP2C9*1; CYP2C9*2; CYP2C9*3; CYP2C19*1; CYP2C19*2; CYP3A4.

Пациенты принимали в возрастных терапевтических дозах (с постепенным их наращиванием) и различных комбинациях следующие антиэпилептические препараты: левитирацетам (LTC), ламотриджин (LTG), карбамазепин (CZP), препараты вальпроевой кислоты, (VPA), топирамат (TPM), окскарбазепин (ОХС), фенобарбитал (PHB). Так как обследованные пациенты в плановом порядке не получали препараты бензодиазепинового ряда, генотипирование гена, кодирующего изофермент CYP2D6, не проводилось.

Результаты исследования и их обсуждение

Проанализировав форму эпилепсий, характер эпилептических припадков, особенности течения заболевания, нами установлено, что, несмотря на подбор терапии, использование множества комбинаций (отдельных АЭП и вариантов их сочетаний), заболевание у обследуемых пациентов оставалось рефрактерным к проводимой терапии. Эпилептические приступы повторялись с частотой, от одного в месяц до десятков в сутки, а у 6 пациентов наблюдалась стойкая тенденция к серийности и статусному течению эпилепсий.

По характеру эпилептических припадков только у одного они были первично-генерализованными, у остальных пациентов – фокальные и фокальные с вторичной генерализацией.

Анализ лечения, которое принимал каждый из обследованных пациентов, показал, что количество адекватных «проб» терапии (отдельных АЭП и их комбинаций) колебалась от 4 до 12. В большинстве случаев замена АЭП была связана с отсутствием эффекта от лечения, а у 4 пациентов отмечалась и плохая переносимость терапии. Побочные эффекты в большинстве случаев наблюдались со стороны ЦНС и ЖКТ.

Нейротоксичность проявлялась со стороны зрения (диплопия), речи (дизартрия), движений (тремор, атаксия), изменений сознания в виде седативного эффекта (сонливость), нарушений со стороны эмоциональной сферы (возбудимость, депрессия, агрессия), познавательных функций.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта чаще были в виде дискомфорта, тошноты, рвоты, могли быть транзиторными, проявляться только после приема препарата, но иногда продолжались в течение всего дня.

Полученные результаты генетических исследований показали, что у 7 (50 %) пациентов с фармакорезистентными эпилепсиями наблюдались патологические изменения со стороны генов, которые кодируют ферменты метаболизирующие АЭП, снижая их активность, замедляя метаболизм. При этом нарушений в гене, кодирующего изоформу цитохрома P-450 CYP3A4, в обследованной группе пациентов не выявлено.

Наиболее часто встречалась «поломка» в генах: CYP2C19*2 – у 4 (57,14 %) пациентов, CYP2C9*3 – 2 (28,57 %), а в 1 (14,28 %) случае обе аллели генов CYP2C9*2 и CYP2C9*3.

Выводы

1. Согласно результатам предварительных исследований, проведенных нами, у 50 % пациентов с истинно фармакорезистентными эпилепсиями определяется снижение активности изоферментов CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2 системы цитохрома P-450, что может быть основным фактором неэффективности проводимой антиэпилептической терапии.

2. Выявленные изменения позволяют прогнозировать фармакологический ответ на различные АЭП, таким образом повысить эффективность и безопасность лечения.

3. В случаях, когда эпилепсии рефрактерны к терапии, целесообразно привлечение клинических фармацевтов для адекватного подбора антиэпилептических препаратов и оптимизации лечения.

4. Фармакогенетические аспекты формирования фармакорезистентных эпилепсий являются наименее изученными, требуют проведения дальнейших исследований, что может рассматриваться как один из путей преодоления резистентности.

Перспективы дальнейших исследований

В дальнейшем планируется накопление материала и изучение полиморфизма генов системы цитохрома P-450 у больных с фармакорезистентными эпилепсиями.

Литература

1. Карлов В.А. Фармакорезистентность и толерантность при эпилепсии / А.В. Карлов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – Т. 108, № 10. – С. 75–80.

Реферат

РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧНОГО ТЕСТУВАННЯ ДЛЯ ПОДОЛАННЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЕПІЛЕПСІЙ

Танцура Є.О., Ніколенко Є.Я., Сокруто О.В., Кратенко Г.С., Вовк К.В., Григор'єва Л.В., Александрова Н.К., Кандиба В.П., Ларічева Л.В.

Ключові слова: епілепсії, фармакорезистентність, генетичне тестування, цитохром P-450. Епілепсії - надзвичайно поширені хронічні захворювання нервової системи, що зустрічаються у 1-1, 3% загальної популяції.

Незважаючи на значний прогрес в діагностиці епілепсій, синтез нових, більш ефективних і безпечних антиепілептичних препаратів (АЕП), впровадження в клінічну практику науково обґрунтованих терапевтичних програм, згідно з літературними даними, приблизно 30% хворих страждають епілепсії, ніколи не досягають ремісії. Фармакогенетичні аспекти формування фармакорезистентності епілепсій є найменш вивченими, вимагають проведення подальших досліджень, що може розглядатися як один із шляхів подолання резистентності.

2. Булахова Л.А. Анализ случаев псевдорезистентности эпилептических приступов к антиконвульсантам / Л.А. Булахова // Вісник епілептіології. – 2009. – № 2 (29-30). – С. 4–6.
3. Engel J. Jr. Report of the ILAE classification core group / J. Jr. Engel // Epilepsia. – 200. – Vol. 47, № 9. – P. 1558–68.
4. Engel J. Jr. International League Against Epilepsy (ILAE) A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology / J. Jr. Engel // Epilepsia. – 2001. – Vol. 42, № 6. – P. 796–803.
5. Гуляева Н.В. Эпилептология в медицине 21 века / Н.В. Гуляева; Под редакцией Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. – М. : Медицина, 2009. – 281 с.
6. Евграфов О.В. Молекулярная генетика эпилепсий / О.В. Евграфов, Г.Е. Руденская // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 2–11.
7. Литовченко Т.А. Причины развития резистентной эпилепсии и основные принципы ее лечения / Т.А. Литовченко // Здоровье Украины. – 2003. – № 83. – С. 15–16.
8. Allion P. Epidemiology of epilepsies / P. Allion; In Panayiotopoulos C.P. ed. V. : A practical guide to childhood epilepsies. – Oxford Medicinæ, 2006. – P. 17–20.
9. Berg A.T. Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: Report of the Commission on Classification and Terminology COMMISSION REPORT 28 July 2009 [electronic resource] / A.T. Berg, S.F. Berkovic, M.J. Brodie [et al.] Access mode: <http://af7-2.mail.ru/cgi-bin/readmgs/ClassificationSummaryReportwebAug2009.pdf>.
10. Fisher R.S. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) / R.S. Fisher, W.E. Boas, W. Blume [et al.] // Epilepsia. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 470–472.
11. Кукес В.Г. Изучение биотрансформации лекарственных средств - путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, Е.В. Ших // Врач. – 2007. – № 1. – С. 23–27.
12. Казаков Р.Е. Роль фармакогенетического тестирования в проведении клинических исследований новых лекарственных средств / Р.Е. Казаков, Д.А. Сычев // Медицинская генетика. – 2015. – Т. 14, № 9(159). – С. 18–23.
13. Сычев Д.А. Доказательная фармакогенетика: возможно ли это? / Д.А. Сычев // Биомедицина. – 2015. – № 2. – С. 12–25.
14. Авдеев Р.М. Генетический полиморфизм и этнические аспекты фармакогенетики / Р.М. Авдеев, А.П. Пирузян, М.К. Саркисова // Медицинская генетика. – 2010. – Т. 5, № 6. – С. 11–15.
15. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs / E. Perucca // Br J Clin Pharmacol. – 2005. - № 61. – P. 246–255.
16. Bialer M. Pharmacokinetics and interactions of new antiepileptic drugs: an overview / M. Bialer // Ther Drug Monit. – 2005. - № 27. – P. 722–726.
17. Patsalos P.N. Pharmacokinetic principles and mechanism of drug interactions / P.N. Patsalos; In: I. Majkowski, B. Bourgeois, P.N. Patsalos, R.H. Mattson (eds) // Antiepileptic Drugs: Combination Therapy and Interactions. Cambridge: Cambridge University Press. – 2005. – P. 47–59.
18. Shorvon Simon. The treatment of Epilepsy / Simon Shorvon, Emilio Perucca, Jerome Engel - Wiley – Blackwell. – 2009. – 1075 p.
19. Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика и практическое здравоохранение: перспективы интеграции / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, И.В. Игнат'єв // Биомедицина. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 1–14.
20. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дітей», затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 276 17.04.2014

Summary

PHARMACOGENETIC TESTING IN OVERCOMING EPILEPSY PHARMACORESISTANCE

Tantsura E.A., Nikolenko Ye.Yu., Sokruto O.V., Kratenko A.S., Vovk K.V., Grigorieva L.V., Aleksandrova N.K., Kandyba V.P., Laricheva L.V.

Key words: epilepsy, pharmacoresistance, genetic testing, cytochrome P-450.

Epilepsy is an extremely common chronic disease of the nervous system, occurring in 1-1.3% of the general population. Despite significant progress in the diagnosis of epilepsy, the synthesis of new, more effective and safe antiepileptic drugs (AEDs), the introduction of evidence-based therapeutic programs into clinical practice, approximately 30% of patients with epilepsy never reach remission. Pharmacogenetic aspects of the development of pharmacoresistant epilepsy are the least studied and require further careful investigations that can be considered as one of the ways to overcome resistance. According to the results of preliminary studies we conducted, 50% of patients with true pharmacoresistant epilepsies demonstrated a decrease in the activity of CYP2C9 * 2, CYP2C9 * 3, CYP2C9 * 2, CYP2C19 * 2 isotopes of the cytochrome P-450 system that may be considered as the main factor in the ineffectiveness of antiepileptic therapy. The changes revealed enable us to predict the pharmacological response to various AEDs and, as a consequence, to increasing the efficacy and safety of the treatment. In cases where epilepsy is refractory, it is advisable to involve clinical pharmacists to adequately select antiepileptic drugs and optimize the treatment. We plan to continue further studying the polymorphism of the genes of the cytochrome P-450 system in patients with pharmacovirus-resistant epilepsies.

УДК 616.61 – 008.9 - 08

Талаш В.В.

ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРУ АКТИВАЦІЇ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА κB МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ НИРОК ЗА УМОВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Робота присвячена вивченню ефективності диференційованого використання інгібітору активації NF- κB - метформіну гідрохлориду у складі комплексної терапії пацієнтів з захворюванням нирок, без порушення їх функції за умов метаболічного синдрому. Проаналізовані дані свідчать, що застосування метформіну гідрохлориду у складі комплексної терапії пацієнтів дослідної групи супроводжується суттєвим покращенням клінічної картини за суб'єктивними та об'єктивними ознаками, позитивним впливом на вуглеводний, ліпідний обмін та процеси гемокоагуляції. Перспективними шляхами запобігання і корекції метаболічних та гемокоагулологічних розладів у пацієнтів з патологією нирок, без порушення їх функції за умов метаболічного синдрому може вважатися застосування метформіну гідрохлориду у складі комплексної терапії.

Ключові слова: метаболічний синдром, вуглеводний та ліпідний обмін, гемокоагуляція.

Дана робота є фрагментом планової наукової роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України «Розробка нових методів профілактики, лікування та реабілітації захворювань органів травлення у хворих з поліморбідною патологією на підставі вивчення патогенетичних ланок формування синдропа» (№ держреєстрації – 0111U004881).

Вступ

Метаболічний синдром (МС) – це комплекс метаболічних, гормональних і клінічних порушень, які є предикторами розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, в основі патогенезу яких знаходиться первинна інсулінорезистентність (ІР) і компенсаторна системна гіперінсулінемія [2,3,4,6,8].

Дослідження останніх років підтверджують наявність певного патогенетичного зв'язку як з традиційними компонентами МС (артеріальною гіпертензією (АГ), ІР, ожирінням, дисліпідемією, хронічним субклінічним запаленням), так із порушеннями системи гемостазу, що стало основою для виділення метаболічного синдрому як окремої патології [1,2,3,5,6,7,8].

Примітно, що у міжнародній класифікації хвороб (МКХ) 10-го перегляду МС як нозологічна

одинаця відсутня. У той же час, у США він вже визнаний як окреме захворювання з ідентифікаційним номером та кодом – ICD-9-CM, 277.7 [14].

За даними Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study, серед хворих на МС ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) виявився вищим у 2,9 - 4,2 рази, смертність від ІХС – в 2,6 - 3,0 рази та смертність від усіх причин – в 1,9 - 2,1 рази, порівняно з пацієнтами без метаболічних порушень.

У проспективному дослідженні (ARIC study) було показано, що в осіб з МС (23% популяції) випадки розвитку ішемічного інсульту спостерігалися в 2 рази частіше (у чоловіків ризик становив 1,9; у жінок – 1,52), у порівнянні з контрольною групою.

У літературі широко дискутується питання щодо підходів до діагностики МС. Європейські рекомендації з профілактики ССЗ 2003 р. пропонують використовувати для діагностики МС кри-

терії, запропоновані Національною освітньою програмою з холестеролу США у 2001 р. (ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) [14]. Згідно з ними, діагноз МС повинен бути встановленим за наявності 3-х і більше з 5-ти ознак [4,6,10,12]:

- збільшення обхвату талії (ОТ) (>102 см у чоловіків та >88 см у жінок);
- підвищення рівня тригліцериди (ТГ) (>1,7 ммоль/л);
- зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) (<1 ммоль/л у чоловіків та <1,3 ммоль/л у жінок);
- підвищення рівня артеріального тиску (АТ) >130/85 мм рт.ст.);
- підвищення рівня глікемії (>6,1 ммоль/л).

У 2005 р. Всесвітньою федерацією цукрового діабету (IDF) та Американською серцевою асоціацією спільно з Національним інститутом серця, легень і крові (АНА/ННЛВІ) була представлена нова редакція критеріїв визначення МС [15].

Принципово новою позицією у визначенні критеріїв МС було затвердження абдомінального ожиріння (обхват талії >94 см для чоловіків і >80 см для жінок) як основної ознаки при діагностиці МС. Окрім того, згідно з рекомендаціями IDF, постановка діагнозу МС вимагає наявності 2-х або більше критеріїв з інших 4-х:

- ТАГ >1,7 ммоль/л;
- ХС ЛПВЩ <1,0 для чоловіків та <1,3 ммоль/л для жінок або гіполіпідемічна терапія;
- АГ >130/85 мм рт.ст. (або антигіпертензивна терапія);
- гіперглікемія натще >5,6 ммоль/л (або порушення толерантності до глюкози, чи ЦД 2-го типу).

Ці інституції включили до компонентів МС, окрім абдомінального ожиріння, ІР, гіперглікемії, дисліпідемії і артеріальної гіпертензії (АГ), також порушення системи гемостазу та наявність маркерів хронічного субклінічного запалення.

Згідно з результатами дослідження EUROASPIRE поширеність МС, за критеріями ATP III та IDF, становить відповідно 56,0% та 72,0% у жінок і 40,0% та 59,0% у чоловіків. За частотою виявлення ознак було отримано такі дані: абдомінальне ожиріння – 100% (обов'язковий критерій), АГ – 89,4%, гіперглікемія – 83,9%, гіпертриацилгліцеролемія – 59,2 %, зниження рівня ХС ЛПВЩ – 52,2 % [13,14].

Роль МС у патогенезі атеросклерозу, ІХС та ЦД 2-го типу, в наш час, є загально визнаною, проте у визначенні тактики лікування вона практично не враховується. Певною мірою це пов'язано з різною динамікою розвитку окремих компонентів МС: вони досягають клінічної виразності в різний час, а «повний» МС, при якому поєднуються всі його складові, спостерігається відносно рідко [2,7].

Поряд з загальною терапією при лікуванні хворих з ознаками МС застосовують протидіабетичний лікарський засіб – метформін гідрохло-

рид, який належить до групи похідних бігуанідів. Цей препарат у концентрації 100-1000 мкмоль/л підвищує фосфорилування АМФ-активованої кінази за участю та пригнічує активацію NF-κB, запобігаючи розвитку ІР, ліпотоксичності, системної запальної відповіді, ЦД 2 типу і атеросклерозу [6,8,9,11].

Мета дослідження

Вивчення ефективності диференційованого використання інгібітору активації NF-κB - метформіну гідрохлориду у складі комплексної терапії пацієнтів з захворюванням нирок, без порушення їх функції за умов метаболічного синдрому.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 40 хворих Центру нефрології і гемодіалізу ПОКЛ з патологією нирок та проявами МС, у яких рівень креатиніну в сироватці крові не перевищував 109 мкмоль/л.

У дослідженні взяли участь чоловіки (100%). Середній вік хворих 50,7±0,89 років.

Хворі були розділені на 2 групи.

В досліджувану групу включено 20 хворих, яким до традиційного лікування додавали метформіну гідрохлорид. Доза препарату підбиралась з урахуванням даних глюкозного профілю пацієнта. Підтримуюча доза становила в середньому - 2000 мг/добу, в 2 або 3 прийоми.

Контрольну групу склали 20 хворих, яким призначались препарати згідно стандартів лікування основного захворювання.

Наявність у хворих критеріїв метаболічного синдрому було встановлено за зміною клініко-лабораторних показників: збільшення ОТ (>102 см у чоловіків), підвищення рівня АТ (>130/85 мм рт.ст.), підвищення рівня ТГ (>1,7 ммоль/л), зниження рівня ХС ЛПВЩ (<1 ммоль/л), підвищення рівня глікемії (>6,1 ммоль/л).

Оцінка клінічної ефективності диференційованого використання метформіну гідрохлориду у складі комплексної терапії досягнута шляхом використання клінічних, біохімічних і коагулологічних методів дослідження.

Досліджували об'єм вісцерального жиру за зміною показників обхвату талії, здійснювали контроль АТ, аналізували показники вуглеводного (глюкоза сироватки крові), ліпідного (холестерин (ХЛ) загальний, ТГ, ЛПВЩ, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ)) обмінів та показники коагуляційного гемостазу (фібриноген, протромбіновий час, активований частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ)).

Отримані дані піддавали статистичній обробці [7].

Дані до та після лікування порівнювали із використанням суми рангів за Вілкоксоном. Порівняння даних після лікування проводили із використанням тесту Манна-Уїтні.

Статистичні розрахунки проводили з використанням програм "Microsoft Excel 2007" та "StatisticSoft 6,0".

Результати досліджень та їх обговорення
Результати спеціальних клініко-лабораторних

методів обстеження пацієнтів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1
Зміни показників клініко-лабораторних показників у хворих досліджуваної та контрольної груп (M±t, n=40)

Показники	До лікування		Після лікування	
	Контрольна група (n=20)	Досліджувана груп (n=20)	Контрольна група (n=20)	Досліджувана група (n=20)
Обхват талії, см	107,4±0,37	106,4±0,23	106,8±0,15*	105±0,17**/***
Систолічний АТ, мм.рт.ст.	195±1,62	192±1,71	154±2,34*	134±2,45**/***
Діастолічний АТ, мм.рт.ст.	106,4±0,77	108,03±1,52	101,03±1,87*	90,4±0,98**/***
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	6,92±0,16	7,54±0,16	6,32±0,16*	5,69±0,24**/***
ХЛ загальний, ммоль/л	7,43±0,60	6,745±0,43	6,95±0,16	6,24±0,26
ТГ, ммоль/л	3,78±0,11	3,62±0,08	3,44±0,04	3,32±0,07**
ЛПВЩ, ммоль/л	0,74±0,02	0,77±0,02	0,91±0,02*	1,03±0,02**/***
ЛПНЩ, ммоль/л	6,8±0,30	6,64±0,18	5,34±0,06*	5,06±0,06**/***
Фібриноген, г/л	5,7±0,04	5,46±0,05	5,53±0,07	5,18±0,08
Протромбіновий час, с	10,2±0,27	9,8±0,27	12,4±0,23*	16,8±0,27**/***
АЧТЧ, с	22,4±0,37	22,8±0,49	26,2±0,57*	32,8±0,47**/***

Примітка: * – p<0,05 у порівнянні з даними контрольної групи до лікування.

** – p<0,05 у порівнянні з даними дослідної групи до лікування.

*** – p<0,05 у порівнянні даних після лікування між собою

Як видно з таблиці 1, МС у хворих супроводжується суттєвими розладами вуглеводного та ліпідного метаболізму, що виявляються розвитком абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії, гіперглікемії, дисліпопротеїнемії, гіпертриацилгліцеролемії та розвитком гіперкоагуляції.

Проведений аналіз отриманих даних свідчить про тенденцію до зменшення величини обхвату талії у пацієнтів після лікування. Так, у хворих дослідної групи ОТ зменшується до 105±0,17 см, у хворих контрольної групи – до 106,8±0,15 см, тобто на 1,3% (p<0,05) та на 0,56% (p<0,05), відповідно, у порівнянні з даними тих же груп до лікування. При порівнянні показників дослідної і контрольної груп хворих між собою після лікування встановлено, що у хворих досліджуваної групи ОТ вірогідно виявився меншим ОТ хворих контрольної групи - на 1,69% (p<0,05), що свідчить про більш швидкий темп зменшення маси абдомінального жиру у цих пацієнтів.

Нами виявлено, що показники систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) серед пацієнтів дослідної та контрольної груп після лікування мають тенденцію до зниження. Так, САТ у пацієнтів дослідної групи після лікування вірогідно знизився до 134± 2,45 мм.рт.ст., а у хворих контрольної групи - до 154±2,34 мм.рт.ст., тобто на 29,74% (p<0,05) і - на 21,03% (p<0,05) відповідно, у порівнянні з даними тих же груп до лікування. ДАТ у пацієнтів дослідної групи знизився до 90,4±0,98 мм.рт.ст., а у хворих контрольної групи - до 101,03±1,87 мм.рт.ст., тобто на 16,57% (p<0,05) і на 5,05% (p<0,05), відповідно, у порівнянні з даними тих же груп до лікування. Нами встановлено, що застосування метформіну гідрохлориду у складі комплексної терапії пацієнтів досліджуваної групи сприяє більш ефективному зниженню АТ у хворих: на 12,99% (p<0,05) - САТ і на 10,52% (p<0,05) – ДАТ, у порівнянні з показниками контрольної групи хворих після лікування.

Нами виявлено, що призначене лікування хворим досліджуваної групи знижує вміст гліке-

мії до 5,69±0,24 ммоль/л, а хворим контрольної групи - до 6,32±0,16 ммоль/л, тобто на 26,73% (p<0,05) і на 8,67% (p<0,05), відповідно, у порівнянні з даними цієї ж групи до лікування. При порівнянні показників дослідної і контрольної груп хворих між собою встановлено, що гіпоглікемічний ефект після лікування достовірно виявився вищим у хворих досліджуваної групи - на 9,97% (p<0,05).

При оцінці показників ліпідного спектру сироватки крові виявлено, що лікування хворих досліджуваної і контрольної груп хворих вірогідно не відображається на концентрації загального холестерину в сироватці крові хворих як до, так і після лікування (таблиця 1).

Звертає на себе увагу, що у хворих досліджуваної групи під впливом лікування достовірно знижуються в сироватці крові показники ТГ – до 3,32 ммоль/л і концентрація ЛПНЩ - до 5,06±0,06 ммоль/л., тобто на 7,94% (p<0,05) та на 23,24% (p<0,05), відповідно, у порівнянні з цією ж групою до лікування. При цьому, показники вмісту ЛПВЩ вірогідно підвищуються до 1,03 ммоль/л., тобто на 35,14% (p<0,05), у порівнянні з результатом цієї ж групи до лікування.

Нами встановлено, що у хворих контрольної групи прояви дисліпопротеїнемії під впливом лікування зменшуються за рахунок достовірного підвищення рівня ЛПВЩ – до 0,91±0,02 ммоль/л та зниження вмісту ЛПНЩ – до 5,34± 0,06 ммоль/л, тобто на 22,97% (p<0,05) і на 21,47% (p<0,05), відповідно, без істотного впливу на рівень холестерину, ТГ, у порівнянні з даними тієї ж групи до лікування (таблиця 1).

Порівнюючи показники дослідної і контрольної груп хворих після лікування, встановлено, що у хворих досліджуваної групи спостерігається більш виражене обмеження проявів диспротеїнемії. Так, за здатністю підвищувати ЛПВЩ та знижувати концентрацію ЛПНЩ ефект метформіну гідрохлориду у складі комплексної терапії

пацієнтів переважає дію засобів традиційного лікування на 13,19% ($p < 0,05$) і на 5,24% ($p < 0,05$), відповідно.

Нами виявлено, що МС супроводжується розвитком гіперкоагуляції за зовнішнім і внутрішнім шляхами коагуляції. При цьому, суттєво скорочується протромбіновий час (характеризує зовнішній шлях згортання крові) – до $10,2 \pm 0,27$ с, активований парціальний тромбoplastиновий час (АЧТЧ) (характеризує внутрішній шлях коагуляції) – до $22,4 \pm 0,37$ с.

При оцінці показників гемокоагуляції в сироватці крові виявлено, що лікування хворих дослідної і контрольної груп хворих вірогідно не відображається на концентрації фібриногену в сироватці крові хворих як до, так і після лікування (таблиця 1). Проте, показники протромбінового часу під впливом лікування вірогідно подовжуються у хворих дослідної групи і контрольної групи – до $16,8 \pm 0,27$ с і – до $12,4 \pm 0,23$ с, тобто на 68,63% ($p < 0,05$) і – на 21,57% ($p < 0,05$), відповідно, у порівнянні з результатом тієї ж групи до лікування. При цьому, достовірно подовжуються і показники АЧТЧ. Так, у хворих досліджуваної групи показники АЧТЧ збільшуються до – $32,8 \pm 0,47$ с, а у хворих контрольної групи – до $26,2 \pm 0,57$ с, тобто на 44,64% ($p < 0,05$) і на 16,96% ($p < 0,05$), відповідно, у порівнянні з даними цієї ж групи до лікування.

При порівнянні показників дослідної і контрольної груп хворих після лікування, встановлено, що у хворих досліджуваної групи виявляється більш істотне обмеження процесу гіперкоагуляції, за рахунок подовження протромбінового та АЧТЧ – на 35,48% ($p < 0,05$) і на 25,19% ($p < 0,05$), відповідно.

Висновок

Таким чином, підбиваючи підсумки дослідження, вивчено, що застосування метформіну гідрохлориду у складі комплексної терапії пацієнтів дослідної групи супроводжується суттєвим покращенням клінічної картини за суб'єктивними та об'єктивними ознаками, позитивним впливом на вуглеводний, ліпідний обмін та процеси гемокоагуляції: сприяє зменшенню обхвату талії і нормалізації артеріального тиску, обмежує гіперглікемію, знижує прояви дисліпопротеїнемії, за рахунок підвищення вмісту ліпопротеїдів високої щільності, зменшення вмісту ліпопротеїдів низької щільності і тригліцеридів, обмежує процес гіперкоагуляції за зовнішнім і внутрішнім шляхами.

Одержані результати свідчать, що перспективними шляхами запобігання і корекції метаболічних та гемокоагуляційних розладів у пацієн-

тів з патологією нирок без порушення їх функцій за умов метаболічного синдрому може вважатися застосування метформіну гідрохлориду у складі комплексної терапії.

Перспективи подальших досліджень

Одержані результати обґрунтовують доцільність клінічного дослідження ефективності застосування інгібітору активації NF- κ B - метформіну гідрохлориду, як ангіопротектора, здатного попереджувати вільнорадикальні ушкодження артерій за умов метаболічного синдрому.

Література

1. Берковская М.А. Метаболический синдром как протромбогенное и провоспалительное состояние: влияние терапевтических мероприятий / М.А. Берковская, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 4. – С. 3-7.
2. Братусь В.В. Метаболический синдром: природа и механизмы развития / В.В. Братусь, В.А. Шумаков, Т.В. Талаева // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 4. – С. 646-670.
3. Братусь В.В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / В.В. Братусь, Т.В. Талаева, В.А. Шумаков. – К. : Четверта хвиля, 2009. – 416 с.
4. Гідзинська І.М. Метаболічний синдром та серцево-судинний ризик: сучасний погляд на проблему / І.М. Гідзинська, Г.З. Мороз, Т.С. Ласиця, М.В. Безугла // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – №2. – С. 111-117.
5. Идрисова Е.М. Показатели системы гемостаза и их взаимосвязи с основными компонентами метаболического синдрома / Е.М. Идрисова, Э.А. Бушкова, Н.М. Краснова [и др.] // Сибирский мед. журн. – 2007. – Т. 22, № 4. – С. 106-112.
6. Кайдашев И.П. Активация ядерного фактора κ B как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома / И.П. Кайдашев // Патол. физиол. и эксперим. тер. – 2013. – № 3. – С. 65-72.
7. Кайдашев И.П. Роль NF κ B в функционировании отдельных тканей, развитии и синтропии заболеваний основных систем организма / И.П. Кайдашев // Журн. НАМН України. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 186-198.
8. Кайдашев И.П. NF- κ B-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза / И.П. Кайдашев // Міжнар. ендокринолог. журн. – 2011. – № 3. – С. 35-45.
9. Костенко В.О. Влияние ингибиторов активации ядерного фактора κ B на метаболизм и гемокоагуляцию за умов відтворення метаболічного синдрому / В.О. Костенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 2. – С. 83-89.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
11. Талаш В.В. Роль NO- ТА NF- κ B-залежних процесів у патогенезі у патогенезі експериментального метаболічного синдрому: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / В.В. Талаш. – Харків, 2016. – 26 с.
12. Alberti K.G. Harmonizing the metabolic syndrome / K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy [et al.] A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // Circulation. – 2009. – V. 120. – P. 1640-1645.
13. Alberti K.G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – V. 366, №9491. – P. 1059-62.
14. European guidelines on cardiovascular diseases prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular diseases prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur Heart J. – 2007. – V. 28. – P. 2375-2414.
15. ICD-9-CM Coordination and Maintenance Committee Meeting. [Electronic resource] – 2000, May 11. – Access mode: <http://www.cdc.gov/nchs/data/icd9/icdcp0500.pdf>.

Реферат

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА АКТИВАЦИИ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА КВ МЕТФОРМИНА ГИДРОХЛОРИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Талаш В.В.

Ключевые слова: метаболический синдром, углеводный и липидный обмен, гемокоагуляция.

Работа посвящена изучению эффективности дифференцированного использования ингибитора активации NF-κB - метформина гидрохлорида в составе комплексной терапии пациентов с заболеванием почек без нарушения их функции в условиях метаболического синдрома. Проанализированные данные свидетельствуют, что применение метформина гидрохлорида в составе комплексной терапии пациентов опытной группы сопровождается существенным улучшением клинической картины по субъективным и объективным признакам, положительным влиянием на углеводный, липидный обмен, процессы гемокоагуляции: способствует уменьшению обхвата талии и нормализации артериального давления, ограничивает гипергликемию, снижает проявления дислиппротеинемии за счет повышения содержания липопротеинов высокой плотности, уменьшения содержания липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, ограничивает процесс гиперкоагуляции по внешнему и внутреннему пути. Перспективными путями предотвращения и коррекции метаболических и гемокоагуляционных расстройств у пациентов с патологией почек без нарушения их функции в условиях метаболического синдрома может считаться применение метформина гидрохлорида в составе комплексной терапии.

Summary

USE OF METFORMIN HYDROCHLORIDE AS AN INHIBITOR OF THE NUCLEAR FACTOR KB ACTIVATION IN INTEGRATED THERAPY OF PATIENTS WITH COMORBID KIDNEY DISEASES AND METABOLIC SYNDROME

Talash V.V.

Key words: metabolic syndrome, carbohydrate and lipid metabolism, hemocoagulation.

The work is devoted to studying the effectiveness of differentiated use of metformin hydrochloride as an inhibitor of NF-κB activation in the integrated therapy of patients with concomitant kidney disease without functioning impairment and underlying metabolic syndrome. The data analyzed suggest the administration of metformin hydrochloride as a part of integrated therapy of the patients in the test group lead to significant improvement of clinical course. This suggestion is supported by subjective and objective findings, positive effect produced by the treatment on carbohydrate and lipid metabolism, processes of hemocoagulation. The treatment by metformin promotes reduction of waist circumference and normalizes arterial pressure, limits hyperglycemia, lowers manifestations of dyslipoproteinemia due to the increase in high density lipoproteins concentration and decrease in low density lipoprotein and triglycerides concentration. This therapy also reduces the coagulation process by external and internal pathway. Thus, the administration of metformin hydrochloride as a part of complex therapy can be regarded as a promising ways to prevent and correct metabolic and hemocoagulation disorders in patients with kidney pathology and metabolic syndrome.

УДК 616.61:616.379-008.64-085:616-002:547.96

**Топчій І.І., Якименко Ю.С., Гальчинська В.Ю.,
Денисенко В.П., Щенявська О.М., Семенових П.С.**

ОСОБЛИВОСТІ ПРОДУКЦІЇ ФАКТОРА РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ-23 У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ЗАХВОРЮВАННЯ

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

Мета дослідження - визначення концентрації FGF23, фосфору та кальцію в крові хворих на діабетичну нефропатію на різних стадіях захворювання. Було обстежено 77 хворих на ДН I-V ст. та ГХ. У хворих на ДН виявлене прогресивне підвищення рівнів FGF-23, залежне від стадії захворювання. Найвищі рівні FGF-23 були виявлені на пізніх стадіях. На пізніх етапах захворювання порушення мінерального обміну характеризуються гіперфосфатемією. Підвищення рівнів FGF23 асоціюються з тривалістю та ступенем компенсації ЦД. Виявлені кореляційні зв'язки вмісту FGF23 з функціональним станом нирок.

Ключові слова: діабетична нефропатія, фактор росту фібробластів 23, мінеральний обмін.

Дана робота є фрагментом НДР «Розробити методи профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на діабетичну нефропатію на підставі визначення змін в системі FGF23/фосфорно-кальцієвий обмін», № держ. реєстрації 0112U001096.

Вступ

Понад 50 % в структурі хронічної хвороби нирок (ХХН) належить діабетичній нефропатії (ДН). ДН - найпоширеніше ускладнення цукрового діабету (ЦД), яке специфічно уражує як клубочки нирок, так і тубуло-інтерстиціальну тканину та призводить до розвитку термінальної ниркової недостатності [1,2].

Захворюваність на ДН невідомо зростає у всьому світі, призводячи до ранньої інвалідизації та смертності хворих. За прогнозами вчених до 2025 р. третину всіх хворих, які потребують проведення хронічного гемодіалізу, складатимуть хворі на цукровий діабет. Проте реальна кількість цих хворих набагато більше за рахунок невиявлених осіб і латентних форм захворювання [2].

Нирки є основним органом, який регулює фосфорно-кальцієвий гомеостаз. Неминучим наслідком прогресування нефропатії стає порушення обміну фосфору та кальцію. При ХХН, а саме при ДН порушуються всі ланки регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, що призводить не тільки до мінеральних порушень, але й до кісткової патології [3].

Цей комплекс метаболічних порушень мінерального обміну та ураження кісткової тканини при ХХН був визначений у 2009 році організацією Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO®) як ХХН - мінерально-кісткові порушення, який характеризується відхиленням від норми показників фосфору, кальцію, паратгормону (ПТГ) і вітаміну D, порушеннями структури кісткової тканини, кальцифікацією судин та інших тканин [17,22].

Збільшення концентрації фосфору і кальцію в плазмі крові є доведеним чинником ризику кальцифікації судин і розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи у хворих з ХХН [18,19,21,26].

Згідно сучасних уявлень регуляція фосфор-

но-кальцієвого обміну здійснюється не тільки завдяки паратиреоїдному гормону (ПТГ) та вітаміну D, але й за участю нових метаболічно активних речовин - так званих фосфатонінів - циркулюючих ендокринних регуляторів ниркового метаболізму фосфатів та кісткової мінералізації. До фосфатонінів належить фактор росту фібробластів FGF23 - новий ендокринний регулятор незалежного від паратгормону механізму ниркового метаболізму фосфору та кальцію. За даними останніх публікацій, FGF23 є найбільш раннім маркером прогресування мінеральної кісткової хвороби при хронічній хворобі нирок. Зокрема виявлено, що рівень FGF23 в крові може підвищуватися ще до появи вторинного гіперпаратиреозу та зміни сироваткової концентрації фосфору [4,27].

Відкриття FGF23 істотно змінило розуміння порушень фосфорно-кальцієвого обміну при ХХН. Проте, дослідження функціонування системи FGF23/фосфорно-кальцієвий обмін в умовах гіперглікемії, зокрема при ДН, поодинокі.

Як відомо, серцево-судинні ускладнення є основною причиною високої летальності серед хворих з ХХН. У хворих із захворюваннями нирок порушення в системі кровообігу починаються вже на ранніх стадіях, а з прогресуванням ХХН ризик кардіоваскулярної патології неухильно зростає, досягаючи максимуму на термінальній стадії захворювання [7,8].

По мірі прогресування ХХН в механізм формування патології серцево-судинної системи включаються нові чинники. До нетрадиційних факторів ризику відносять порушення фосфорно-кальцієвого метаболізму. Збільшення концентрації фосфору в плазмі крові є доведеним чинником ризику кальцифікації судин і розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи у хворих із ХХН [5,10].

Крім того, результати численних досліджень дозволяють говорити про тісний патофізіологіч-

ний зв'язок між серцево-судиною патологією і FGF23 при ХХН на всіх етапах розвитку і прогресування нефропатії та визначати FGF23 в якості нового незалежного фактору серцево-судинного ризику для пацієнтів з патологією нирок [11].

Нещодавно були отримані дані, які свідчать про те, що летальність у хворих на діалізі прямо корелює з рівнем FGF23, незалежно від рівня концентрації фосфору в крові [15]. Одним з пояснень високої смертності пацієнтів при підвищенні рівня FGF23 може служити виявлена незалежна асоціація FGF23 з гіпертрофією лівого шлуночка [13].

Незважаючи на інтенсивність досліджень FGF23, його роль в порушеннях мінерального обміну та розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ДН вивчена недостатньо. Виявлення методів попередження розвитку кардіо-васкулярних ускладнень при ДН вимагає подальшого вивчення проблеми на різних стадіях захворювання, включаючи ранні.

Мета роботи. Вивчення рівнів FGF23, концентрації кальцію та фосфору в плазмі крові хворих на ДН на різних стадіях захворювання.

Матеріали і методи дослідження. Всього було обстежено 77 хворих. Було обстежено 58 хворих на ДН із ГХ у віці від 57 до 76 років. Хворі були розподілені на групи в залежності від ступеня ураження нирок (по Mogensen, 1983 р.). Першу групу склали 18 пацієнтів з початковими стадіями захворювання ДН I-II стадії. Друга група складалася з 12 хворих на ДН III ст. Четверта група з пізніми стадіями захворювання ДН IV стадії складалася з 28 пацієнтів.

Групу порівняння склали 19 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), групу контролю – 10 здорових осіб. Стадії ГХ встановлювали згідно з настановою та клінічним протоколом надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» від 2012 р. [9].

Проводили ретельне клінічне та лабораторне обстеження хворих. Визначення мікроальбумінурії проводилось з використанням тест-смужок «Мікроальбуфан». Функцію нирок оцінювали шляхом розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою MDRD.

Вміст FGF23 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних планшетів фірми Biomedica (Австрія). Концентрація кальцію та фосфору в сироватці крові вивчалась з використанням набору реагентів фірми Corma (Польща).

Хворі, що брали участь у дослідженні, підписували інформовану згоду на участь у ньому. Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською деклара-

цією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми "SPSS 21 for Windows".

Результати дослідження та їх обговорення

FGF23 виробляється у кістковій тканині, а саме в остеокластах та остеобластах. В фізіологічних умовах цей ендокринний фактор росту контролює екскрецію фосфатів нирками шляхом блокади натрій-фосфатного котранспортера NaPi2a та NaPi2c в епітелії проксимальних каналців, впливає на вітамін D завдяки інгібуванню 1- α гідроксилази (CYP27), яка перетворює 25(OH)D в активну форму - 1,25(OH) $_2$ D. Також цей фактор пригнічує екскрецію інтестинального натрій-фосфатного транспортеру NPT2b, таким чином зменшуючи всмоктування фосфатів в кишківнику [23]. Все більш уваги приділяють вивченню участі FGF23 в механізмах прогресування патології нирок і ДН, зокрема.

Аналіз результатів нашого дослідження вмісту FGF23 в сироватці крові хворих на ДН виявив вірогідне зростання концентрації цього фактору вже на початкових стадіях ДН, $p < 0,05$. Так, у хворих на ДН I-II стадій концентрація FGF23 підвищувалась в порівнянні з контролем та складала $(1,47 \pm 0,11)$ пмоль/л (рис.). Концентрація FGF23 в контрольній групі становила $(0,74 \pm 0,11)$ пмоль/л. Прогресування ДН супроводжувалось більш суттєвим зростанням FGF23 і в групі хворих з ДН III стадії концентрація фактора складала $(2,34 \pm 0,14)$ пмоль/л. Найбільш виразне підвищення досліджуваного показника було виявлено на пізніх стадіях захворювання. В третій групі (хворі на ДН IV стадії) концентрація FGF23 зростає до $(6,06 \pm 0,54)$ пмоль/л.

Останні дослідження показали що FGF23 є основним регулятором гомеостазу фосфатів, його вміст може зростати задовго до підвищення рівнів ПТГ та може бути першою ознакою порушення фосфорно-кальцієвого обміну [16,12].

Для того, щоб установити можливі взаємозв'язки FGF23 та мінерального обміну при ДН, нами вивчався вміст фосфору і кальцію в крові хворих на ДН на різних стадіях захворювання.

При аналізі результатів нашого дослідження у хворих на ДН значних відхилень досліджуваних показників від контролю на початкових стадіях захворювання виявлено не було. Так в першій групі хворих з ДН I-II вміст кальцію склав $(3,04 \pm 0,11)$ ммоль/л, контроль - $(2,88 \pm 0,12)$ ммоль/л, а вміст фосфору у цих хворих становив $(1,26 \pm 0,12)$ ммоль/л, контроль – $(1,23 \pm 0,18)$ ммоль/л. У хворих другої групи з ДН III стадії вміст кальцію та фосфору достовірно не зміню-

вався та склав $(2,79 \pm 0,1)$ ммоль/л та $(1,57 \pm 0,11)$ ммоль/л, відповідно.

Гіперфосфатемію було виявлено на пізніх стадіях ДН. В третій групі вміст фосфору вірогід-

но підвищувався та становив $(2,35 \pm 0,24)$ ммоль/л, $p < 0,05$. Вміст кальцію мав тенденцію до зниження у цих хворих і склав $(2,62 \pm 0,12)$ ммоль/л.

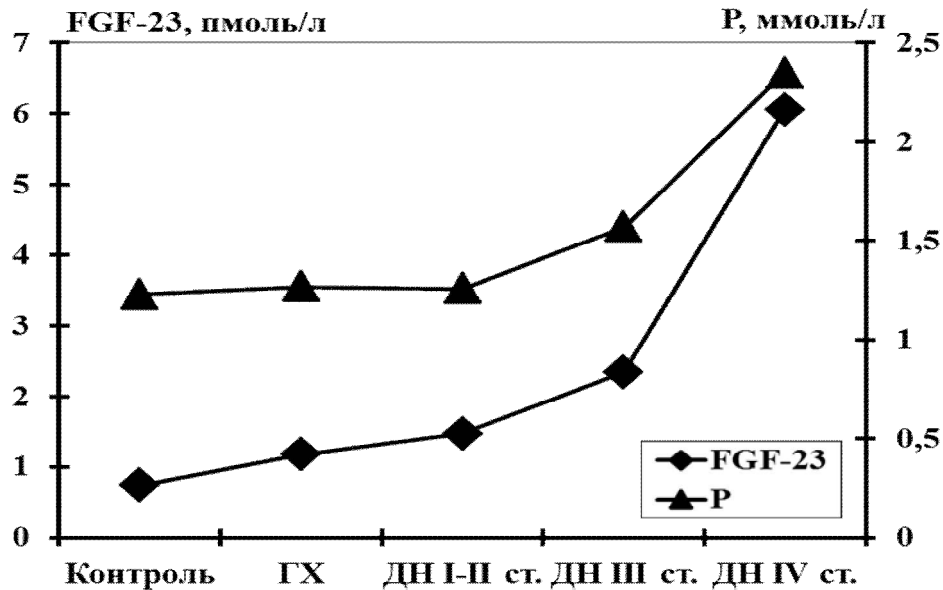


Рис. Вміст FGF23 та фосфору в периферичній крові хворих на ДН на різних стадіях захворювання.

Згідно з літературними даними, гіперфосфатемія - це один з основних факторів ризику серцево-судинних хвороб, порушення мінерального обміну та хвороб кісток.

Наші дані певною мірою узгоджуються з результатами досліджень особливостей мінерального обміну у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу [22]. Автори відзначають більш високі показники фосфору, СахР продукту та знижені рівні вітаміну D. Але слід зазначити, що механізми розвитку цукрового діабету 1 типу все ж таки відрізняються від діабету 2 типу та більш залежать від гормонального фону. Так, завдяки зниженню секреції інсуліну і гіперглікемії може розвиватись недостатність активних метаболітів вітаміну D, що призводить до зниження всмоктування кальцію в кишечнику і посилення секреції та активності ПТГ і сприяє утворенню негативного балансу кальцію в організмі та зростанню реабсорбції кісткової тканини.

На ранніх стадіях ураження нирок рівень фосфору відповідає нормофосфатемії, скоріш за все завдяки гіперсекреції FGF23, який збільшує його кліренс в проксимальних канальцях нирок. Дане припущення основане на аналізі результатів експериментальних досліджень виконаних на тваринах, де переконливо доведено, що дефіцит FGF23 призводить до стійкої гіперфосфатемії незалежно від ступеню ураження нирок. [24].

Аналіз літературних даних стосовно FGF23 показав, що в певній мірі схожі з нашими результати були отримані в дослідженні CRIC, де підвищення рівнів фактору визначалось вже на другій стадії ХХН та на всіх стадіях ураження нирок зміни цього фактору були більш демон-

стративні, ніж коливання ПТГ чи фосфору [23].

Згідно з останніми науковими даними, гіперфосфатемія стимулює секрецію остеоцитами FGF23. При прогресуванні нефропатії порушується адекватний механізм регуляції фосфору та кальцію. На початкових етапах захворювання FGF23 індукує фосфатурию, зменшуючи вміст фосфору в крові, а вже на пізніх стадіях захворювання, незважаючи на значну продукцію цього регулятора, компенсаторний механізм виснажується. Подальше зниження функції нирок може призводити до зменшення відповіді на зростання рівню FGF-23 і вміст сироваткового фосфору залишається високим [6,11,23].

На думку D. Fliser et al. FGF23 є незалежним предиктором прогресування ХХН [26]. У хворих з термінальною стадією ХХН рівень FGF-23 значно підвищений у відповідь на хронічне переваження фосфором. Тим не менш, наростання рівня FGF23 не може компенсувати ретенцію фосфору, оскільки зниження маси діючих нефронів (виснаження) обмежує можливості нирок стосовно його виведення [23,27].

В нашому дослідженні було проведено аналіз основних клініко-біохімічних та інструментальних характеристик в залежності від концентрації FGF23. Отримані результати представлено в таблиці 1 та 2.

Аналіз досліджуваних показників показав, що прогресування ДН залежить від тривалості та ступеню компенсації цукрового діабету та супроводжується вірогідним зростанням рівнів САТ і ДАТ.

У хворих на ДН було виявлено порушення лі-

підного обміну, а саме підвищення рівнів загального холестерину та тригліцеридів. Більш виразні зміни ліпідного спектру крові хворих на ДН були виявлені при аналізі рівней тригліцеридів. Вже на ранніх стадіях захворювання рівні три-

гліцеридів в сироватці крові хворих підвищувались на 38% в порівнянні з контролем. Більш демонстративні зміни ЗХС були виявлені у хворих на пізніх стадіях ДН.

Таблиця 1
Порівняльна характеристика клініко-лабораторних параметрів хворих на ДН на різних стадіях ураження нирок (M±m)

Показник	Хворі на ДН (n=63)			Хворі на ГХ (n=19)	Контроль (n=10)
	1 група (n=18)	2 група (n=12)	3 група (n=28)		
Вік, роки	56,13±4,3	59,45±5,3	64,37±6,8	61,24±6,8	49,53±4,5
Тривалість ЦД, роки	2,22±0,3	5,84±2,1	12,32±2,5		
Креатинін, мкмоль/л	84,37±8,96	90,71±0,29*	173,24±2,12*	78,32±1,22*	73,27±0,52
НbA1c, %	6,2 ± 3,17*	7,9 ± 2,13*	8,3 ± 0,16*	4,3 ± 1,27	5,3 ± 1,14
МАУ, мг/л	27,45±2,15	170,51± 4,23*	525,45±5,31*	18,32±2,11	15,23±3,13
ЗХС, ммоль/л	5,17 ± 3,25	5,67 ± 2,17*#	6,52 ± 2,15*#	4,32 ± 1,25	4,12 ± 1,16
ТГ, ммоль/л	1,54±1,15*#	1,72±2,11*#	2,21±2,05*#	1,08±0,96	1,12±1,23
ШКФ, мл/хв/1,73*м2	95,16±3,22	72,13±1,25	28,54±2,35*	92,17±2,55	90,15±3,11
Са, ммоль/л	3,04±0,11	2,79±0,13	2,62±0,12	2,92±0,21	2,88±0,12
Р, ммоль/л	1,26±0,12	1,57±0,11	2,35±0,24*	1,25±0,15	1,23±0,13
Са x P, ммоль/л	3,8±0,7	4,38±0,42	6,1±0,19*	3,65±0,17	3,54±0,12

Примітки: * - різниця показників в порівнянні з контролем вірогідна, p < 0,05;
- різниця з групою порівняння (ГХ) вірогідна, p < 0,05.

Таблиця 2
Взаємозв'язки між рівнями FGF23 та основними клініко-лабораторними параметрами у хворих на ДН

Показники, що корелюються	ДН I-II ст.		ДН III ст.		ДН IV ст.	
	r	p	r	p	r	p
Тривалість ЦД	+0,42	< 0,04	+0,52	< 0,04	+0,63	< 0,01
НbA1c	+ 0,37	< 0,05	+ 0,68	< 0,03	+ 0,56	< 0,01
МАУ	+ 0,44	< 0,05	+ 0,56	< 0,02	+ 0,75	< 0,04
ШКФ базальна	-0,11	> 0,05	-0,52	< 0,04	-0,64	< 0,01
Креатинін	+0,12	> 0,05	+0,41	< 0,05	+0,57	< 0,03
Р	+0,21	> 0,05	+0,32	< 0,05	+0,73	< 0,02

З метою виявлення взаємозв'язків між рівнями FGF23 та основними клініко-лабораторними характеристиками у хворих на ДН нами був проведений кореляційний аналіз, представлений в таблиці 2.

Виявлені кореляції свідчать про тісний взаємозв'язок показників функціонального стану нирок з рівнями FGF23. Підвищення показників креатиніну та МАУ супроводжувалось зростанням рівнів FGF23. Було виявлено зворотній кореляційний зв'язок між вмістом FGF23 та ШКФ (табл. 2). Слід зазначити, що прогресивне підвищення рівня FGF23 в сироватці крові разом зі зниженням ШКФ відзначається і в інших дослідженнях [16].

Також прямий кореляційний зв'язок було виявлено між рівнями фосфору та рівнями FGF23, проте він був характерним лише для пізніх стадій ДН. Досить сильні прямі кореляційні зв'язки були виявлені між тривалістю ЦД та показником компенсації вуглеводного обміну НbA1c (табл. 2).

Найбільш значне підвищення досліджуваних показників відзначалось на пізніх стадіях ДН, але зростання концентрації FGF23 було найбільш виразним, тобто збільшення рівнів FGF23 не тільки асоціюється з розвитком серцево-судинних ускладнень, але може бути важливим фактором ризику прогресування ДН.

В ряді досліджень також показано, що підвищення FGF23 пов'язане з порушеннями ендотелію, виразністю атеросклерозу, гіпертрофією міокарда, судинною кальцифікацією. Зокрема в роботі Mirza M.A. et al отримані дані про асоціацію високих рівнів FGF23 з атеросклерозом, у ній автори висловлюють гіпотезу, що пояснює це явище пошкоджуючим впливом FGF23 на ендотелій судин [20].

Таким чином, аналіз отриманих нами результатів та літературних даних дозволяє припустити можливість практичного використання визначення FGF23 в сироватці крові хворих на цукровий діабет в якості раннього діагностичного маркера ниркового пошкодження, оцінки прогнозу, а також вдосконалення кардіонефропротекторної стратегії.

Висновки

У хворих на ДН встановлено прогресивне підвищення рівнів FGF-23 залежне від стадії захворювання. Вже на ранніх стадіях нефропатії виявляються високі рівні FGF-23, які майже в два рази перевищують контрольні показники. Найвищі рівні FGF-23 були виявлені на пізніх стадіях захворювання. В порівнянні з контролем та доклінічними стадіями ДН на пізніх етапах захворювання порушення мінерального обміну ха-

рактризуються гіперфосфатемією.

У хворих на ДН підвищення рівнів FGF23 асоціюються з тривалістю та ступенем компенсації цукрового діабету. Виявлені кореляційні зв'язки вмісту FGF23 з функціональним станом нирок - зворотній зі ШКФ та прямий з МАУ.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується вивчення особливостей клінічних проявів, загальних патогенетичних механізмів і факторів ризику виникнення серцево-судинних ускладнень, пошук нових підходів до терапії коморбідної патології у хворих на діабетичну нефропатію є перспективним напрямком подальших наукових та клінічних досліджень.

Література

1. Козлюк Н. І. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2013 рік / Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко, М. В. Кулизький; уклад.; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2014. – 200 с.
2. Маньковский Б. Н. Распространенность невыявленного сахарного диабета 2 типа и предиабета в Украине: результаты эпидемиологического исследования «ДИАПАЗОН» / Б. Н. Маньковский // Диабет. Ожирение. Метаболический синдром. – 2014. - № 5(3). – С. 12-24.
3. Милованова Л.Ю. Эктопическая минерализация при хронической болезни почек – механизмы, патогенез, современные возможности профилактики и лечения / Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов, А.А. Плотников // Современная медицинская наука. – 2012. - № 1. – С. 16-33.
4. Милованова Л.Ю. Новые маркеры кардиоренальных взаимосвязей при хронической болезни почек / Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов, Л.В. Козловская // Терапевтический архив. – 2013. - № 6. - С. 17-24.
5. Милованова Л.Ю. Механизмы нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической болезнью почек / Л.Ю. Милованова [и др.] // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 6. - С. 66-72.
6. Милованова Л.Ю. Сыровоточные показатели морфогенетических белков – фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и (klotho) при ХБП: клиническое значение / Л.Ю. Милованова, Л.В. Козловская, Ю.С. Милованов, Н.А. Мухин // Клиническая нефрология. – 2013. - № 2. – С. 45-50.
7. Моисеев В.С. Кардиоренальные синдромы (патогенетические, клинико-диагностические, прогностические и терапевтические аспекты) / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава // Терапевтический архив. – 2011. - № 12. - С. 5-11.
8. Мухин Н.А. Хроническая болезнь почек / Н.А. Мухин // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. - № 4. – С. 70-75.
9. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» від 2012 р. за наказом МОЗ України №384 від 24.05.2012.
10. Смирнов А.В. Фосфорно-кальциевый обмен и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек / А.В. Смирнов, М.М. Волков, В.А.

- Добронравов, Х. Рафрафи // Терапевтический архив. – 2010. - № 6. – С. 25-28
11. Топчий И.И. Изменения содержания морфогенетических белков FGF23 и Klotho увеличивают риск сердечно-сосудистых событий / И.И. Топчий // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. - 2016. - № 2. - С. 28-33
12. Evenepoel P. Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favor of a phosphate-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. / P. Evenepoel, B.K Meijers, H. de Jonge, M. Naesens // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. - 2010. – Vol. 5. – P. 1268-1276.
13. Faul C. FGF23 induces left ventricular hypertrophy / C. Faul, A.P. Amaral, B. Oskouei [et al.] // J. Clin. Invest. –2011. - Vol.121 (11). - P. 4393–4408
14. Fliser D. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. / D. Fliser, B. Kollerits, U. Neyer [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – Vol. 18. – P. 2600–2608.
15. Guillaume J. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients / J. Guillaume, T. Jean-Claude, V. Thierry [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2009. – Vol. 24 (9). - P. 2792–2796.
16. Isakova T. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease / T. Isakova, P. Wahl, G.S Vargas, O.M. Gutiérrez // Kidney Int. – 2011. – Vol. 79. – P. 1370-1378.
17. KD/OQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease / National Kidney Foundation. // Am. J. Kidney Dis. — 2003. — Vol. 42(3). — P. 1201.
18. Lim L.M. Low serum calcium is associated with poor renal outcomes in chronic kidney disease stages 3–4 patients / L.-M. Lim, H.-T. Kuo, M.-C. Kuo // BMC Nephrol. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 183
19. Madhav C. M. Dietary phosphorus, serum phosphorus, and cardiovascular disease / C. M. Madhav Menon, H. Joachim // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2013. – V. 1301. – P. 21-26.
20. Mirza M.A. Circulating Fibroblast Growth Factor-23 Is Associated With Fat Mass and Dyslipidemia in Two Independent Cohorts of Elderly Individuals / M.A. Mirza, J. Alsiö, A. Hammarstedt // Arterioscler. Thromb Vasc. Biol. - 2010. – Vol. 31 (1). – P. 219-227.
21. Miura S. Association of hypocalcemia with mortality in hospitalized patients with heart failure and chronic kidney disease / S. Miura, A. Yoshihisa, M. Takiguchi [et al.] // J. Card. Fail. - 2015. - P. S1071-9164(15)00126-8.
22. Moe S. KDIGO is the registered mark of the kidney disease: Improving Global Outcomes / S. Moe // Kidney Int. - 2006. – Vol. 69. – P. 1945-1953.
23. Oliveira R.B. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: A new target in CKD-MBD therapy? / R.B. Oliveira, A.L. Cancela, F.G. Gracioli [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 5. – P. 286-291.
24. Shimada T. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism / T. Shimada, M. Kakitani, Y. Yamazaki [et al.] // Journal of Clinical Investigation. - 2004. – Vol. 113 (4). - P. 561–568.
25. Sugimoto F. Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells / F. Sugimoto, C. Fatter, J. Morrissey, C. Hayes, E. Slatopolsky // Kidney int. - 1990. – Vol. 37 (6). - P. 1522-1527.
26. Tuttle K. Longitudinal relationships around coronary artery calcification serum phosphorus? And kidney function / K. Tuttle, R.A. Short // Clin. J. Am. Nephrol. – 2009. – Vol. 4 (12). – P. 1968-1973.
27. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease / M. Wolf // Kidney int. – 2012. - № 82. - P. 3737-3747.

Резюме

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ фактора роста фибробластов-23 у БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ на РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Топчий И.И., Якименко Ю.С., Гальчинская В.Ю., Денисенко В.П., Щенявская Е.Н., Семеновых П.С.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, фактор роста фибробластов 23, минеральный обмен.

Цель исследования - определить концентрацию FGF23, фосфора и кальция в крови больных с диабетической нефропатией. Было обследовано 77 больных ДН I-IV ст. и ГБ. У больных ДН выявлено прогрессивное повышение уровней FGF-23 в зависимости от стадии заболевания. Самые высокие уровни FGF-23 были обнаружены на поздних стадиях. На поздних этапах заболевания нарушения минерального обмена характеризуются гиперфосфатемией. Выявлена корреляционная зависимость между FGF23 и функциональным состоянием почек.

Summary

PECULIARITIES OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 PRODUCTION IN PATIENTS AT DIFFERENT STAGES OF DIABETIC NEPHROPATHY

Topchii I.I., Yakimenko Yu. S., Galchinskaya V. Yu., Denisenko V. P., Scheniavskaya E. N., Semenovykh P. S.

Key words: diabetic nephropathy, fibroblast growth factor 23, mineral metabolism.

Diabetic nephropathy has become the leading cause of end-stage kidney disease in recent years. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is a central regulator of calcium-phosphate metabolism. Fibroblast growth factor 23 (FGF23), primarily secreted by osteocytes, is a phosphaturic hormone to increase urinary phosphate excretion and to suppress renal vitamin D synthesis. The aim of the present study was to examine level of FGF23, calcium and phosphorus in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Methods.* The study involved 77 patients with diabetes type 2. The first group included 18 patients with microalbuminuria <30 mg/g, second group included 18 patients with microalbuminuria 30 to <300 mg/g and 28 patients with macroalbuminuria (>300 mg/g). Concentrations of plasma FGF23 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. We also tested the relationships between FGF23 concentrations, urinary albumin, and serum creatinine, serum calcium and phosphorus. The studies showed that patients had a progressive increase in the levels of FGF-23 depending on the stage of the disease. The levels of FGF-23 were significantly higher in the patients of first group than in the control group ($p < 0.05$). The highest levels of FGF-23 were found in the late stages of the disease. There has been found out the correlation between the FGF23 content and the functional state of the kidneys. A statistically significant strong positive correlation was found between FGF23 and urinary albumin, serum creatinine, HbA1c. We also found negative correlation between FGF23 and eGFR.

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.742-089

Аветіков Д.С., Стебловський Д.В.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕННЯ НИЖНЬОЇ РИТИДЕКТОМІЇ З УРАХУВАННЯМ БІОМЕХАНІКИ ШКІРИ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»

Процес інволюційних змін нижньої третини обличчя складний і різноманітний, охоплює широкий спектр трансформацій різних тканин і взаємозв'язаних утворень, без урахування яких неможлива патогенетично обґрунтована, ефективна хірургічна корекція. Вивчення клініко-функціональних особливостей старіння шкіри важливо з точки зору експертної оцінки лікувально-діагностичного процесу як для практикуючих лікарів, так і для проведення наукових досліджень. Метою дослідження було вдосконалення методик проведення нижньої ритидектомії з врахуванням параметрів розтягнення та релаксації шкірно-жирових клаптів. Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були 30 хворих з інволюційним птозом нижньої третини обличчя. 15-ти хворим була проведена нижня ритидектомія з урахуванням біомеханічних та морфологічних досліджень, 15-ти - за загальноприйнятими методиками.

Ключові слова: нижня ритидектомія, шкірно-жировий клапоть, інволюційний птоз, біомеханічні властивості.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, що виконується на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї: «Алгоритм хірургічного та консервативного лікування хворих, що мають косметичні дефекти тканин щелепно-лицевої ділянки, інволюційний птоз шкіри обличчя та шкіри, больові синдроми обличчя та профілактики утворення патологічних рубцевозмінених тканин, номер державної реєстрації 0114U001910.

Вступ

В зв'язку з тим, що сучасний рівень життя вимагає у суспільства якісного вигляду та усунення процесів старіння шкіри, пластична щелепно-лицева хірургія розвивається швидкими темпами. Корекції деформативних змін тканин голови та шиї, що пов'язані з вродженими та віковими аспектами, на сьогодні представлені найрозповсюдженішими оперативними втручаннями – ото-пластикою та ритидектомією [1,2].

На сьогодні практично відсутні дані щодо глибини та меж відшарування шкірно-жирових клаптів при проведенні нижньої ритидектомії, відсутні дослідження, які б дозволили надати цифрові параметри, що використовуються на етапах планування оперативних втручань (кути, під якими проходить підтяжка тканин, та кількість надлишку шкіри, що належить висіченню). Практично не вивчена фіброархітектоніка шкіри соскоподібною ділянкою на різних етапах її деформації, а більшість маніпуляцій проводяться саме в цій зоні [3,4].

Процес інволюційних змін нижньої третини обличчя складний і різноманітний, охоплює широкий спектр трансформацій різних тканин і взаємозв'язаних утворень, без урахування яких неможлива патогенетично обґрунтована, ефективна хірургічна корекція. Вивчення клініко-функціональних особливостей старіння шкіри важливе з точки зору експертної оцінки лікувально-діагностичного процесу як для практикуючих лікарів, так і для проведення наукових досліджень [5,6].

Крім того, залишаються дискусійними і недостатньо вивченими питання, пов'язані з передчасним старінням шкіри нижньої третини обличчя та її хірургічною корекцією, що вимагає міждисциплінарної взаємодії при наданні допомоги. Отже, вивчення вікових змін з урахуванням морфологічних і біомеханічних особливостей є актуальним [1,7].

Мета дослідження

Вдосконалення методик проведення нижньої ритидектомії з врахуванням параметрів розтягнення та релаксації шкірно-жирових клаптів.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 30 хворих з інволюційним птозом нижньої третини обличчя. 15-ти хворим була проведена нижня ритидектомія з урахуванням біомеханічних та морфологічних досліджень, 15-ти - за загальноприйнятими методиками.

Біомеханічні дослідження проводились на деформаційній установці МКР-1 (заводський номер 0013). Один кінець клаптя фіксувався в рухомому, інший - в нерухомому захваті розривної машини.

Для проведення ізотонічного експерименту були відібрані шкірні клапті, фізичні параметри яких відповідають операції «нижня ритидектомія». Клапті мали прямокутну форму. Шкіру звільняли від підшкірно-жирової клітковини за допомогою ножиць. Розміри клаптя, що мали розміри: довжина 35 мм, ширина 20 мм, товщина 1,1 мм.

Матеріалом для дослідження гістотопографії були шкірно-жирові клапті соскоподібної ділянки, які отримувались після їх хірургічного висічення під час проведення нижньої ритидектомії. Увесь матеріал забирався з дозволу пацієнтів.

Для досягнення поставленої мети тканини забарвлювали за методиками, ван Гізон та гематоксилін-еозин.

Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні оперативного втручання по загальноприйнятій методиці розріз починався по заушній борозні в проекції задньої поверхні верхнього сегменту мочки вушної раковини, продовжувався по ній вгору на 3,2-4 см, та під кутом 80-92° продовжений на 3,5-5 см в межах волосистої частини соскоподібної ділянки (рис. 1).



Рис. 1. Зовнішній вигляд операційної рани пацієнтки А. 41 рік.

Діагноз: інволюційний птоз шкіри нижньої зони обличчя. 1-й етап операції. Інтраопераційне фото.

Після поглиблення розрізу до візуалізації поверхневої фасції краї майбутнього шкірно-жирового клаптя взято на 5 швів-трималок в місцях початку та кінця розрізу, кута вигину та ще 2 точках, що вимірялися як середня відстань між вже позначеними. За допомогою ножиць проводилося тупе відшарування шкірно-жирового клаптя в межах передньобічної та передньої поверхні шиї до умовно позначеної середньої лінії, проведеної від середини під підборідної ділянки до проекції хрящового надгортанника. Наприкінці цього етапу втручання проводився ретельний мікротромбоцитарний, а за необхідністю - коагуляційний гемостаз.

Після відшарування шкірно-жирового клаптя в наведених вище межах проводилося його емпіричне розтягнення під контролем тактильної чутливості з подальшим укладанням на донорську ділянку внапусток до іншого краю операційної рани. Після паузи 20-30 секунд з метою його часткової релаксації на відшарованому клапті малювалася лінія в проекції іншого краю рани з метою визначення ширини надлишку шкіри, що належить висіченню. Після накладання декількох швів-трималок на маргінальний край відшарованого клаптя, за допомогою скальпелю надлишок шкіри усувався із вторинним ретельним

гемостазом. Після накладання 5 наближаючих швів рана ушивалася вузловими швами з використанням атрауматичної техніки (рис. 2).



Рис 2. Зовнішній вигляд операційної рани пацієнтки А. 41 рік.

Діагноз: інволюційний птоз шкіри нижньої зони обличчя. 3-й етап операції. Інтраопераційне фото.

Нижня ритидектомія за авторською методикою нами проводилася згідно показників математичної моделі оперативного втручання. У соскоподібній ділянці розріз проходив на відстані 3-6 мм від заушної складки до рівня зовнішнього слухового проходу вушної раковини, на глибині 0,9-1,1 мм, де плавно під кутом 40-60° зміщується до бічної поверхні шиї з метою максимального косметичного ефекту в післяопераційному періоді. Такий хід лінії розрізу дозволяє сформувати на задній поверхні вушної раковини тонкий рубець, непомітний при зовнішньому огляді. Далі розріз продовжують вниз на 5-6 см по лінії зростання волосся або відступаючи від волосистого покрыву на 3-5 мм на глибині 1,2-1,4 мм (рис. 3).



Рис 3. Зовнішній вигляд операційної рани пацієнтки А. 44 роки.

Діагноз: інволюційний птоз шкіри нижньої зони обличчя. 2-й етап операції. Інтраопераційне фото.

Після проведення розрізу проводилося відшарування клаптя на вищевказаній товщині. З метою уникнення кровотечі та гематом в післяопераційному періоді на наступному етапі визначалася ширина шкірно-жирового клаптя, який необхідно усунути. Для цього нами використана побудована математична модель, яка зумовлює підтяжку клаптя під певними векторами та кутами нахилу. Натяг відбувається 4 точках. Встановлено, що в першій точці прикладення шкіру необхідно розтягувати під кутами 12,8°-14,2°, в

другій 8,8°-10,2°, в третій 4,8°-5,9° та в четвертій 6,2°-7,0°.



Рис 4. Зовнішній вигляд операційної рани пацієнтки А. 44 роки. Діагноз: інволюційний птоз шкіри нижньої зони обличчя. 3-й етап операції. Інтраопераційне фото.

На наступному етапі по заздалегідь наміченим лініям було проведено висічення надлишку клаптя з метою мінімального натягнення шкіри з обох боків від майбутнього рубця для оптимального поліпшення контуру овалу обличчя та усунення інволюційного птозу шкіри передньої та передньобічної поверхні шиї. Потім післяопераційна рана ушивалася (рис. 4).

Реферат

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕННЯ НИЖНЕЙ РИТИДЕКТОМІИ С УЧЕТОМ БИОМЕХАНИКИ КОЖИ

Аветиков Д.С., Стебловский Д.В.

Ключевые слова: нижняя ритидэктомия, кожно-жировой лоскут, инволюционный птоз, биомеханические свойства.

Процесс инволюционных изменений нижней трети лица сложный и разнообразный, охватывает широкий спектр трансформаций различных тканей и взаимосвязанных образований, без учета которых невозможна патогенетически обоснованная, эффективная хирургическая коррекция. Изучение клинико-функциональных особенностей старения кожи важно с точки зрения экспертной оценки лечебно-диагностического процесса как для практикующих врачей, так и для проведения научных исследований. Целью исследования было усовершенствование методик проведения нижней ритидэктомии с учетом параметров растяжения и релаксации кожно-жировых лоскутов. Материалы и методы. Объектом исследования были 30 больных с инволюционным птозом нижней трети лица. 15-ти больным была проведена нижняя ритидэктомия с учетом биомеханических и морфологических исследований, 15-ти - по общепринятым методикам.

Summary

LOWER RHYTIDECTOMY TECHNIQUE IN VIEW OF SKIN BIOMECHANICAL PROPERTIES

Avetikov D.S., Steblovsky D.V.

Key words: lower part rhytidectomy, skin-fat flap, involuntional ptosis, biomechanical properties.

The process of aging changes in the lower third of the face is complex and diverse, and covers a wide range of different tissue transformations and new growths, therefore all these factors should be taken into account when planning effective surgical correction. The study of clinical and functional characteristics of skin aging is of great importance in terms of expert evaluation of medical diagnostic process for health care practitioner and researchers. The purpose of the study was to improve technique and routine of lower rhytidectomy considering the parameters of stretching and relaxation of skin-fat grafts. The study involved 30 patients with involuntional ptosis of lower third of the face. 15 individuals were performed on lower rhytidectomy based on careful analysis of biomechanical and morphological findings, 15 individuals were operated ob by conventional standard techniques.

Висновок

Таким чином, на основі проведених біомеханічних та морфологічних досліджень нами була обґрунтована оптимальна методика проведення нижньої ритидектомії, яка забезпечує хірургічні втручання із збереженням природних топографоанатомічних співвідношень тканин.

Література

1. Аветиков Д.С. Роль біомеханічних властивостей шкіри при проведенні нижньої ритидектомії та косметичної отопластики / Д. С. Аветиков, Д. В. Стебловський // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Том 1. – № 2. – С. 40-43.
2. Аветиков Д.С. Клініко-морфофункціональні особливості підйому та мобілізації шкірно-жирових клаптів соскоподібної ділянки / Д. С. Аветиков, Д. В. Стебловський // Актуальні проблеми сучасної медицини. вісник української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Том 13. – № 2. – С. 180-182.
3. Аветиков Д.С. Сучасні методики проведення розрізів при виконанні нижньої ритидектомії / Д. С. Аветиков, Д. В. Стебловський // Український медичний альманах. – 2013. – Т. 16. – № 1 (додаток). – С. 7-8.
4. Пластическая реконструктивная хирургия лица / [под ред. А. Д. Пейпла]. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2007. – 391 с.
5. Амирасланов Ю. Л. Пластика дефектов мягких тканей методом дозированного растяжения / Ю. Л. Амирасланов, Д. В. Саркисов [и др.] // Врач. – 1993. – № 2. – С. 25–28.
6. Лапутин Е. Б. Мастер-класс пластического хирурга / Лапутин Е. Б. – М.: Косметик интернешнл форум, 2007. – 303 с.
7. Курс пластической хирургии / [под ред. К. П. Пшенисова]. – Ярославль, Рыбинск: ОАО "Рыбинский дом печати", 2010. – Т. 2. – С. 531–747.

УДК 616.314.27-085.462-053.5

Безвушко Е.В., Шпотюк О.О.

ОЦІНКА ЗАСТОСУВАННЯ ПЛОМБУВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ ТВЕРДИХ ТКАНИН ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ У ДІТЕЙ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

За результатами анкетування встановлено, що дитячі лікарі-стоматологи для відновлення твердих тканин постійних зубів використовують склоіомери, компомери та композити. В середньому склоіомери використовують частіше у порівнянні з композитами. Серед склоіомерів перевагу лікарі віддають Fuji IX серед композитів Charisma. Доведено, що зі стажем роботи понад 15 років лікарі для відновлення твердих тканин зубів значно частіше використовують матеріал Цеміон та Ketac bond ніж інші матеріали. Серед композитів лікарі зі стажем до 10 років частіше використовують Charisma, а після 10 років Filtek Z 250.

Ключові слова: анкетування, склоіомери, лікарі, стаж роботи, реставрації, композитні матеріали.

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

Вступ

Відновлення твердих тканин зуба на даний час є однією з самих поширених стоматологічних маніпуляцій. Збільшення терміну служби реставрації зуба - це завдання, яке ставить перед собою кожен лікар стоматолог. Не дивлячись на багаточисельні фундаментальні дослідження, які направлені на вирішення даної проблеми, значимість її постійно росте. Кількість ускладнень після пломбування, на жаль, має тенденцію до збільшення, тому знання лікарем про властивості матеріалів, які застосовуються у практиці, буде підвищувати якість відреставрованих зубів та терміну служіння реставрації в цілому [3,5].

Фірми-виробники стоматологічної продукції пропонують широкий асортимент відновлювальних матеріалів, різних за своїми фізико-хімічними властивостями [1]. Тому актуальним залишається питання вибору реставраційного матеріалу залежно від групи зубів, глибини та локалізації каріозного дефекту, віку дитини, відновлення морфофункціональної ефективності зубів [2,4,9]. Для відновлення твердих тканин зуба лікар-стоматолог повинен бути ознайомлений з основними параметрами, характеристиками, фізичними та механічними властивостями матеріалів, які представлені на стоматологічному ринку, знати реакцію тканин зуба на той чи інший пломбувальний матеріал, а також зміни, які настають у реставраційному матеріалі у процесі полімеризації, чи у процесі пломбування. Стоматологічні матеріали призначені для відновлення різних частин зуба на різні терміни, і залежно від цього вони мають різні властивості [6]. До матеріалів, що призначені для тимчасового закриття каріозних порожнин на короткий термін, існує менше вимог щодо їх механічної стійкості, ніж для постійного. Пломбувальні матеріали повинні відповідати міжнародним стандартам ISO, основними критеріями яких є: не розчинятись у ротовій рідині, тверднути у порожнині зуба протягом 15-30хв, коефіцієнт теплового розширення повинен за своїм значенням наближатися до коефіцієнта теплового розширення емалі й денти-

ну, мати малу теплопровідність та мінімальне водопоглинання, мати стабільність кольору; добре імітувати тканини зуба після затвердіння, не давати усадки; мати твердість, близьку до твердості емалі зуба, щільно прилягати до стінок зуба, не мати токсичного впливу на тканини зуба [7,8]. У зв'язку з широким вибором реставраційних матеріалів виникає потреба оцінки використання їх лікарями-стоматологами.

Мета дослідження

Оцінити застосування дитячим стоматологом пломбувальних матеріалів для відновлення твердих тканин постійних зубів.

Об'єкт і методи дослідження

Для оцінки пломбувальних матеріалів, які застосовуються лікарями-стоматологами, нами проанкетовано 170 лікарів за спеціальністю «дитячий стоматолог». Для цього розпрацьована анкета, у якій були відображені наступні питання: які матеріали застосовуються для пломбування постійних зубів, чи враховують локалізацію каріозного процесу, групу зубів, вік дитини, ускладнення та їх характер.

Анкетування лікарів та аналіз результатів проводився з урахуванням стажу роботи. Для цього анкети були розділені за стажем лікарів на 5 груп: 1-5 років, 5-10 років, 10-15 років; 15-20 років; 20-25 років.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати анкетування показали, що в середньому 25% дитячих стоматологів для відновлення твердих тканин зубів використовують склоіомери, 55% компомери, а 51% композити.

Серед склоіомерів найчастіше використовують Цеміон фірми «Владмива» (39%) та Riva фірми «SDI» (23%) у порівнянні з Fuji IX фірми «GC» (19%) та Ketac-bond фірми «3M ESPE» (18%) (рис. 1).

Аналіз результатів анкетування виявив, що дитячі стоматологи зі стажем роботи до 10 років частіше використовують для відновлення твердих тканин зубів матеріал Fuji IX фірми «GC» (в

середньому 33%) у порівнянні з лікарями зі стажом роботи 10-15 років (11%), а особливо понад 15 років (в середньому 9%). Слід зауважити, що лікарі, стаж роботи яких становив 10 і більше років, перевагу віддають матеріалу Цеміон фірми «Владміва» (49-57%), що суттєво більше по відношенню до лікарів зі стажом до 10 років (15-21%). Суттєвої різниці у використанні склоіоно-

мера Ketac molar фірми «3M ESPE» для відновлення твердих тканин зубів лікарями з урахуванням стажу роботи не виявлено. Водночас відмічено, що лікарі зі стажом до 10 років частіше використовують для реставрацій постійних зубів Riva фірми «SDI» (22-44%) у порівнянні з лікарями зі стажом понад 10 років (8-22%).

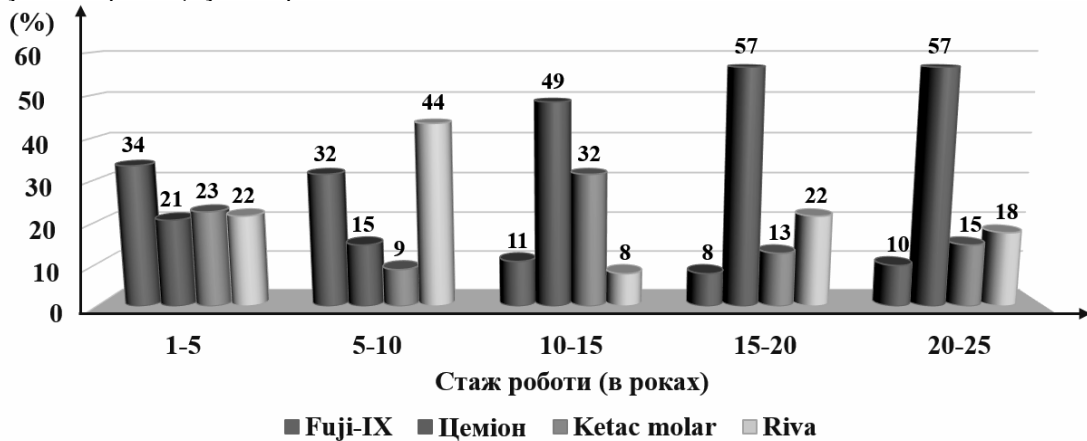


Рис. 1. Процент лікарів, що використовують склоіономерні цементи для пломбування постійних зубів.

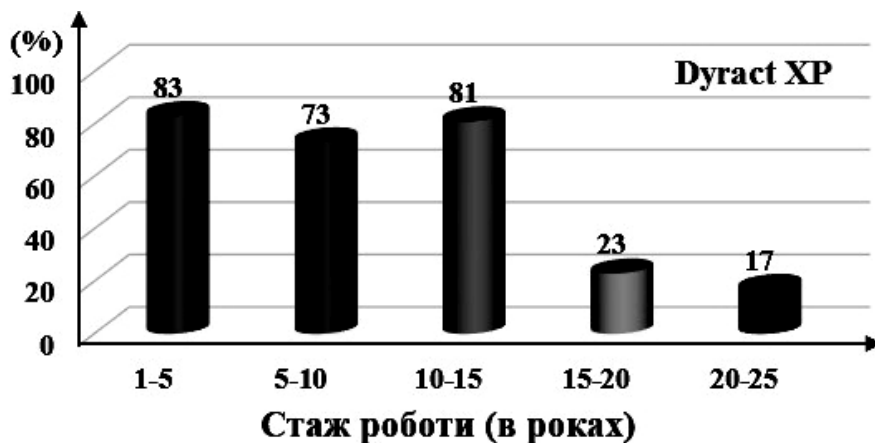


Рис. 2. Процент лікарів, що використовують для пломбування постійних зубів композер Dyract XP фірми «Dentsply».

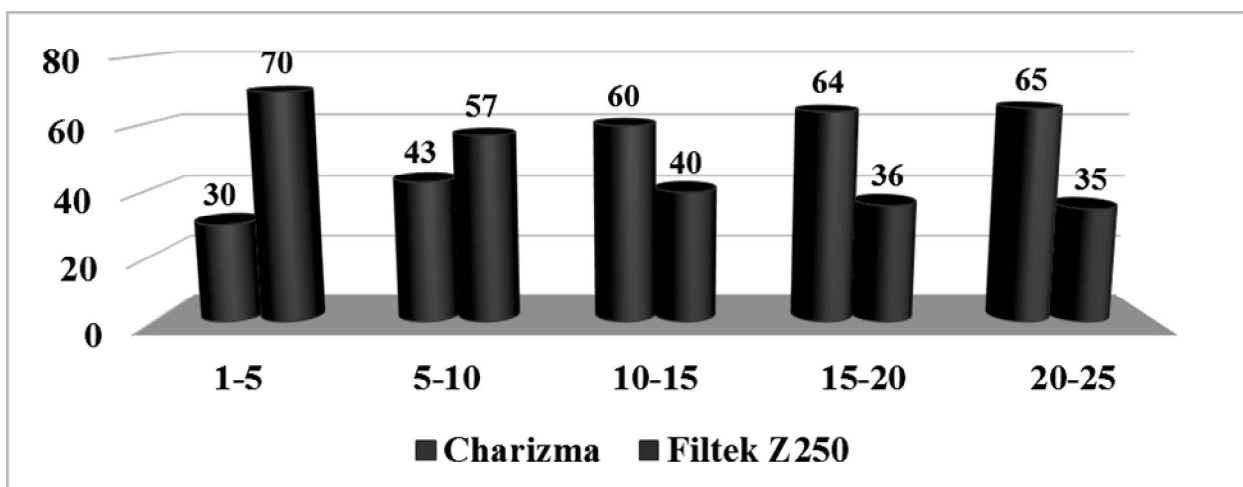


Рис. 3. Процент лікарів, що використовують для пломбування постійних зубів композити Charizma фірми «Heraeus-Kuzer» та Filtek Z 250 «3M ESPE».

Для відновлення твердих тканин зубів стоматологи використовують компомер Dyract XP фірми «Dentsply». Аналіз анкет лікарів з урахуванням стажу роботи показав, що Dyract XP значно частіше використовують для реставрацій лікарі зі стажем роботи до 15 років (в середньому 79%) у порівнянні з лікарями зі стажем роботи понад 15 років (в середньому 20%) (рис. 2).

Виявлено, що значна кількість лікарів для відновлення твердих тканин постійних зубів використовують композити – Charisma фірми «Heraus-Kuzer» та Filtek Z 250 «3M ESPE». Серед респондентів в середньому 52% використовують Charisma, що дещо частіше у порівнянні з композитом Filtek z 250 в середньому 47.6% (рис. 3). Із наведених даних видно, що лікарі зі стажем роботи 1-5 років найактивніше користуються композитами у своїй практиці, відповідно 70% Filtek Z 250 «3M ESPE» та 30% Charisma «Heraus-Kuzer». При збільшенні стажу лікарів відсоток використання композитів для відновлення твердих тканин зубів зменшується, тому у групі зі стажем роботи 5-10 років відсоток використання Filtek Z 250 склав 57%, а Charisma «Heraus-Kuzer» до 43%. Найнижчий рівень використання композитів для пломбування постійних зубів серед лікарів становить зі стажем 20-25 років. Виявлено, що лікарі зі стажем більше 10 років перевагу віддають при реставрації зубів гібридному композиту Charisma «Heraus-Kuzer». При порівняльній оцінці використання склоіономерів та композитів для відновлення твердих тканин зубів з урахуванням стажу виявлено, що лікарі зі стажем понад 15 років перевагу віддають склоіономерам по відношенню до композитів. Отже, склоіомери, за виключенням Fuji IX, використовують від 13% до 57% лікарів, а композити – від 35% до 60%. Перевагу віддають компомеру Dyract XP понад 40% лікарів зі стажем 15 і більше років.

При виборі матеріалу для відновлення твердих тканин зубів переважна більшість лікарів (78%) відповіли, що враховують групу зубів, локалізацію каріозного процесу. Переважно це дитячі стоматологи зі стажем до 15 років.

Висновки

За результатами анкетування встановлено, що дитячі лікарі-стоматологи для відновлення твердих тканин постійних зубів використовують

склоіомери, компомери та композити. В середньому склоіомери використовують частіше у порівнянні з композитами. Серед склоіономерів перевагу лікарі віддають Fuji IX серед композитів Charisma. Доведено, що зі стажем роботи понад 15 років лікарі для відновлення твердих тканин зубів значно частіше використовують матеріал Цеміон та Ketac molar, ніж інші матеріали. Серед композитів лікарі зі стажем до 10 років частіше використовують Charisma, а після 10 років – Filtek Z 250.

Перспективи подальших досліджень

Стрімкий розвиток сучасного матеріалознавства в стоматології ставить перед практичним лікарем складне завдання вибору матеріалу для реставрації. В даний час вимоги до реставраційних матеріалів дуже високі. Найважливішими з них є механічна міцність, низька усадка, надійна адгезія до тканин зуба, зносостійкість, відсутність токсичності, висока естетичність, зручність в роботі. Подальші дослідження будуть спрямовані на оптимізацію вибору пломбувального матеріалу для проведення реставрації твердих тканин зуба з урахуванням аналізу клініко-лабораторних досліджень.

Література

1. Азбука пломбировочных материалов / под ред. Проф. Л. А. Дмитриевой. - М. : Медпресс-информ, 2006. – 240 с.
2. Биденко Н.В. Стеклоиономерные материалы и их применение в стоматологии / Н.В. Биденко. – Москва : Книга плюс, 2003. – 144 с.
3. Борисенко А.В. Ошибки и осложнение, возникающие при использовании композитных материалов / А.В. Борисенко // Современная стоматология. - 1999. - № 2. - С. 8.
4. Борисенко А.В. Композиционные пломбировочные и облицовочные материалы / А.В. Борисенко, В.П. Неспрядько. – К. : Книга плюс, 2001. – 200 с.
5. Литвинов О.А. Ближайшие и отдаленные результаты эстетической реставрации / О.А. Литвинов, А.В. Шумский // Клиническая стоматология. - 2008. - № 3. - С. 76-81.
6. Ярова С.П. Клиническая оценка качества реставраций в боковых зубах / С.П. Ярова, Р.В. Попов // Вісник проблем біології та медицини. – 2009. - № 4. – С. 169-176.
7. Ярова С.П. Отдаленные результаты клинической оценки качества реставраций в боковых зубах / С.П. Ярова, Р.В. Попов // Український стоматологічний альманах. – 2009. – № 6. – С. 21-26.
8. Ярова С.П. Сравнительная экспериментальная оценка качества краевого прилегания фотокомпозитов и стеклоиономерных цемента / С.П. Ярова, Р.В. Попов // Інноваційні технології – в стоматологічну практику: III (X) з'їзд Асоціації стоматологів України, 16-18 жовт. 2008 р.: матеріали доп. – Полтава : Дивосвіт, 2008. – С. 277.
9. Davidson Donald F. Рецепт успешного применения композитов для лечения жевательных зубов / Donald F. Davidson, Makoto Suzuki // Стоматолог. - 2000. - № 3. - С. 54-56.

Реферат

ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ПЛОМБИРОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ

Безвушко Е.В., Шпотюк О.О.

Ключевые слова: анкетирование, стеклоиомеры, врачи, стаж работы, реставрации, композитные материалы.

По результатам анкетирования установлено, что детские врачи-стоматологи для восстановления твердых тканей постоянных зубов используют стеклоиомеры, компомеры и композиты. В среднем стеклоиомеры используют чаще по сравнению с композитами. Среди стеклоиономеров предпочтение врачи отдают Fuji IX среди композитов Charisma. Доказано, что со стажем работы более 15 лет врачи для восстановления твердых тканей зубов значительно чаще используют материал Цеміон и Ketac molar чем другие материалы. Среди композитов врачи со стажем до 10 лет чаще используют Charisma, а после 10 лет – Filtek Z 250.

Summary

EVALUATION OF FILLING MATERIALS USED FOR RESTORATION OF HARD TISSUES OF PERMANENT TEETH IN CHILDREN
Bezvushko E. V., Shpotyuk O. O.

Key words: questionnaire, glass ionomers, practical experience, dental restoration, composite materials.

The analysis of questionnaire results has shown that to restore hard tissues of permanent teeth paediatric dentists use glass ionomers, composites, and compomers. On the average, glass ionomer cements are more common used compared with composites. The dentists significantly more likely use traditional glassionomer cements Fuji VIII (GC), Ketac-Cem (3M ESPE), Riva (SDI) and Tsemion (Vladmiva). The questionnaire results have also demonstrated the dentists with practice experience of 1-5 years prefer to use GC Fuji VIII materials (60%), while the dentists whose practical experience is over 5-10 years prefer to use Riva SDI materials (63%). The dentists with practical experience of more than 10 years prefer Cemion (80-83%) and Ketac-cem 3M ESPE materials (from 50 to 68%). The questionnaire results have shown that more and more pediatric dental composite materials are used for restoration of deciduous teeth. At present, compomers are widely used in pediatric dentistry because modern compomers are designed specifically for the restoration of primary teeth, they have different colours (blue, pink, yellow), attracting the child's interest and encourage the healing process. Materials produced by Dyract XP and Twinky star are the most popular and the most often used by the paediatric dentists. All doctors use compomers. The groups of dentists with practical experience of 1–5 years, and 5–10 use materials Twinky star (Voco) in 94% and 80% respectively, and Dyract XP (Dentsply) (83%) and (73%). 15 year practical experience shows reduced use of compomers in paediatric dentistry. There is no better group of restoration materials like composites. Every year manufacturers improve their physical and chemical properties to increase their durability, to provide better fit edge, to reduce polymerization shrinkage, and to get increased mechanical strength. According to questionnaire results the dentists of communal dental clinics for children receive the most commonly used materials Charisma «Heraus-Kuzer» and Filtek Z 250 «3M ESPE». It should be noted that a high percentage of dentists with practical experience of 1-5 years use this group of materials. With increasing practical experience, the percentage of composites decreases, and the percentage of dentists using Filtek Z 250 «3M ESPE» goes down to 17% and Charisma «Heraus-Kuzer» to 7% respectively. Paediatric dentists with practical experience over 15 years do not apply these materials.

УДК 616.314-007-74

Брайко Н.М., Ткаченко І.М.

РЕСТАВРАЦІЯ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ З КЛИНОПОДІБНИМИ ДЕФЕКТАМИ

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

Зі збільшенням числа хворих з клиноподібними дефектами серед молоді зростають і вимоги до естетичного вигляду реставрацій приясневих ділянок твердих тканин зубів. Довговічність реставрації залежить від сили зчеплення адгезивної системи з твердими тканинами зуба, чого важко досягти у пришийкових ділянках, де емаль має найменшу товщину, а зуб витримує найбільше жування навантаження. Тому, метою даного дослідження стало підвищення ефективності лікування приясневих дефектів твердих тканин зубів шляхом диференційованого підходу до вибору техніки препарування та адгезивної системи. Оскільки наші пацієнти – особи молодого віку, на перший план для них стає естетика. Тому для реставрації зубів ми вибрали найсучасніші адгезивні системи 5 та 6 поколінь у поєднанні з фотополімерним композиційним матеріалом «Харизма Ф» (Heraeus Kulzer), який виділяє фтор. Пацієнтів поділено на дві групи відповідно до методик лікування – без препарування та з препаруванням. Кожна група мала по дві підгрупи – із застосуванням адгезивної системи 5 покоління та 6 відповідно. Всім пацієнтам, яким пломбування проводили безпрепарувальним та препарувальним методом попередньо проводили професійне очищення поверхонь дефектів полірувальною пастою без фтору. Шліфування та полірування пломб здійснювати системою головок Енхенс (Dentsply) та полірувальною пастою без фтору Депурал Нео.

Ключові слова: клиноподібні дефекти зубів, методика препарування, адгезивна система.

Дослідження являється фрагментом НДР ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Морфологічно-функціональні особливості тканин ротової порожнини і їх вплив на проведення лікувальних заходів і вибір лікувальних матеріалів», № держреєстрації 0115U001112.

Вступ

Якісне і довгострокове пломбування дефектів твердих тканин зуба залишається актуальною проблемою відновної терапевтичної стоматології. Скарги на випадіння пломб після лікування клиноподібних дефектів навіть з використанням сучасних пломбувальних матеріалів та адгезив-

них систем реєструються у 93% обстежених [16,17]. В більшості випадків це зумовлено специфічними технологічними властивостями матеріалів, складними і трудомісткими маніпуляціями, які необхідно виконати в пришийковій ділянці стоматологу в процесі препарування і пломбування дефектів [2,6,7,13]. Безпосередня близь-

кість до ясеневого краю, наявність слини і ясеневої рідини спричиняють також певні труднощі у роботі. Оскільки пришийкова ділянка зуба витримує велике навантаження, але має невелику товщину емалі (близько 0,01 мм), прогресування патологічного процесу часто супроводжується повним руйнуванням найтвердішої зубної тканини, а межа дефекту зміщується в ділянку цементу кореня зуба, де адгезія пломбувальних матеріалів невелика [1,2,4,9,13,20]. Поряд з цим до ускладнень при лікуванні клиноподібних дефектів призводять морфологічні зміни в структурі емалі і дентину як самого дефекту, так і оточуючих його тканин [5,14]. Певні труднощі викликає і велика кількість пломбувальних матеріалів для реставраційних робіт при відсутності чітких показань для їх використання в конкретних випадках. У зв'язку із цим виникає необхідність диференційованого підходу до вибору пломбувального матеріалу в конкретній клінічній ситуації [3,6,7].

Вибір пломбувального матеріалу повинен здійснюватися індивідуально, з урахуванням гігієнічного стану порожнини рота, інтенсивності патологічного процесу, глибини та площі ураження. Використання фотополімерів з застосуванням техніки тотального травлення рекомендується для пломбування поверхневих і середніх (глибиною до 1 мм) клиновидних дефектів у пацієнтів з низькою активністю і інтенсивністю патологічних процесів (до 6 зубів) і хорошим гігієнічним станом порожнини рота (ОHI-S не більше 0,6) [3]. Для пломбування ерозій і поєднаних ерозивно-абразивних ушкоджень, аналогічних за глибиною, доцільно вибирати фотополімерні композити з самопротравлюючими адгезивами [3,6,11]. Результати клінічних спостережень свідчать про те, що адгезивні системи 6-го і 7-го покоління менш агресивні порівняно з такими 5-го покоління (випадки гіперестезії рідкісні). Це особливо актуально при лікуванні дефектів твердих тканин зуба, які мають кислотну природу походження. У той же час, самопротравлюючі адгезиви достовірно поступаються системам, що працюють в техніці тотального травлення за критерієм адгезивної міцності [3,10]. Тому їх використання на облітерованих поверхнях клиновидних дефектів недостатньо ефективно. Пломбування середніх (більше 1 мм) за глибиною і великих дефектів рекомендується починати з використання склоіономерних цементів подвійного або потрійного затвердіння в якості ізолюючих прокладок з подальшим пломбуванням дефектів фотополімерами з адгезивними системами 5-го покоління. Для виготовлення ізолюючих прокладок також призначені склоіономерні цементні хімічного затвердіння (Ionobond, Aqua Ionobond (VOCO), ЦеміЛайн-ЛС (ВладМиВа)). Перевага надається застосуванню самих композитів, які мають низьку полімеризаційну усадку, невисокий модуль еластичності, здатний протистояти силам пружної деформації, та мають ви-

сокі естетичні властивості. Всім перерахованим вище вимогам відповідають наноіономерні матеріали (Grandio (VOCO)). Хороші віддалені результати пломбування отримані і при використанні мікрогібридних фотополімерів (Amaris (VOCO) і конденсованих композитів [4,8,15,18]. Клініко-історичні спостереження свідчать про невиправдане в ряді випадків застосування текучих матеріалів в якості постійних пломб. Безумовно, текучі композити мають високу еластичність, швидко адаптуються в порожнині. Однак дані матеріали показані для заповнення дефектів глибиною не більше 2 мм, накладаються дуже тонким шаром (0,01 мм), інакше полімеризаційна усадка досягає 5-6 об'ємних відсотків. Крім того, текучі композити характеризуються низькою стійкістю до абразивного зносу і невисокими естетичними властивостями у порівнянні з такими традиційноіономерних фотополімерів [19]. Найбільш доцільно використання текучих композитів в якості першого адаптивного шару. Відмінні результати відзначені при використанні для постійного пломбування клиноподібних дефектів СИЦ хімічного затвердіння (Aqua Ionofil, Ionofil, Ionofil Plus, Ionofil Molar (VOCO), Аквадент (Білорусь), Аквіон, Цеміон (ВладМиВа)), а також гібридних склоіономерних цементів Aqua Senit, Ionolux (VOCO), Цемілайт (ВладМиВа) [3,12]. Не виключається застосування реставраційних компомерних матеріалів. За критерієм еластичності вони кращі за традиційно іономерні фотополімери. Проте естетичні властивості компомерів порівняно з такими композитів світлового затвердження недостатньо високі. Крім того, компомери відрізняються високим водопоглинанням, в результаті чого поверхня цих матеріалів руйнується швидше поверхні фотополімерів. При пломбуванні компомерами необхідно використовувати адгезивні системи. Як правило, фірми-виробники в комплекті з матеріалом пропонують самопротравлюючу адгезивну систему, яка недостатньо ефективна на структурно змінених поверхнях клиноподібних дефектів. Пломбування глибоких клиноподібних дефектів проводять з використанням лікувальних прокладок та СИЦ, призначених для виготовлення постійних пломб. Через півроку при відсутності клінічних симптомів патологічних ускладнень, гарному гігієнічному стані порожнини рота і необхідності досягнення високого естетичного результату лікування (передня група зубів) можливе застосування високодисперсних гібридних фотополімерів (шар СИЦ залишають у вигляді ізолюючої прокладки – закритий або сендвіч у вигляді прокладки і приясеневої частини пломби – відкритий сендвіч) .

У випадках оголення коренів показані матеріали, що мають колір слизової оболонки. Amaris Gingiva (VOCO) – композиційний пломбувальний матеріал, що дозволяє відтворити відтінки ясен. В комплект входить основний колір (природний) і три змішуються опакові (білий, світлий і темний

відтінки) [3].

Таким чином, пацієнти з клиноподібними дефектами вимагають використання пломбувальних матеріалів з урахуванням клінічної ситуації.

Метою даного дослідження стало підвищення ефективності лікування приясеневих дефектів твердих тканин зубів шляхом диференційованого підходу до вибору техніки препарування та адгезивної системи.

Об'єктом клінічних досліджень були 124 пацієнти 4-ої поліклініки (2-е відділення) м. Полтави у віці від 18 до 25 років, яким проведено пломбування 486 приясеневих дефектів твердих тканин зуба. Оскільки наші пацієнти – особи молодого віку, на перший план для них стає естетика. Тому для реставрації зубів ми вибрали найсучасніші адгезивні системи 5 та 6 поколінь у поєднанні з фотополімерним композиційним матеріалом «Харизма Ф» (Heraeus Kulzer), який виділяє фтор. Пацієнтів поділено на дві групи відповідно до методик лікування – без препарування та з препаруванням. Кожна група мала по дві підгрупи – із застосуванням адгезивної системи 5 покоління та 6 відповідно.

Всім пацієнтам, яким пломбування проводили безпрепарувальним та препарувальним методом попередньо проводили професійне очищення поверхонь дефектів полірувальною пастою без фтору Депурал Нео.

У пацієнтів, яким вирішили проводити реставрацію після препарування пришийкових дефектів, лікування проводилось за стандартною схемою:

1. Знеболення проводили ін'єкційне 4% розчином Убістезину форте. За бажанням пацієнтів препарування проводили без його застосування.

2. Препарування клиноподібних дефектів здійснювали за допомогою турбінного і мікромоторного наконечників алмазними і вольфрамовокарбідними борами з обов'язковим водяним охолодженням. Порожнина надавали овальну форму при невеликих дефектах, витягнуту в мезіо-дистальній проекції та у вертикальній проекції – при поширенні дефекту у приясенево-оклюзійному напрямку. Приясеневу стінку препарували перпендикулярно або під гострим кутом до вертикальної осі зуба, що дозволяє попередити травмування ясеневого краю і поліпшити фіксацію пломби. Дно порожнини обробляли таким чином, щоб воно повторювало опуклу форму вестибулярної поверхні. Внутрішні кути порожнини закругляли. Фальцювання емалі проводили дрібнозернистим алмазним бором з заокругленим кінцем. Створювали скіс емалі у напрямку до екватору, який за площею відповідав розміру дефекту для підвищення сили зв'язку «пломба – зуб» та попередження видимої межі пломби. Для відтиснення краю ясен застосовували ретракційну нитку, просочену адрена-

ліном.

3. Медикаментозну обробку виконували аплікацією 2% водним розчином хлоргексидину біглюконату.

Важливою властивістю водного розчину хлоргексидину є здатність проникати в глибокі шари дентину і зберігати свою активність впродовж 2 тижнів після реставрації зуба [3,7]. Препарат не чинить негативного впливу на полімеризацію адгезивних систем і композитів. Крім того, хлоргексидин є інгібітором дентинних матриксних металопротеїназ (ММР) – ендогенних ферментів, відповідальних за деградацію гібридного шару, що приводить до «відторгнення» реставрації організмом людини [3,7].

4. Відновлення клиноподібних дефектів включало нанесення адгезивної системи впродовж 30 сек. з подальшим нанесенням пломбувального матеріалу пошарово по 2 мм. та полімеризацією кожного шару адгезиву та пломбувального матеріалу впродовж 20 сек.

5. Шліфування та полірування пломби.

Результатом нашої роботи на даний час є підведення підсумків та обробка статистичних даних клінічного обстеження, про що ми опублікуємо в наступних роботах.

Клінічний випадок:

Хвора С. 22 роки звернулася зі скаргами на підвищену чутливість до термічних подразників в зубах нижньої щелепи справа та зліва.

З анамнезу життя відомо, що пацієнтка щоденно у великій кількості вживала кислі продукти (яблука, лимони) та чистила зуби під високим тиском зубної щітки на вестибулярну поверхню зубів.

Об'єктивно спостерігається потоншення товщини емалі вестибулярної поверхні різців, ікол та премолярів обох щелеп. Емаль в ділянці ураження в кольорі незмінена, має блюдоподібну форму, гладка при зондуванні. В пришийкових ділянках 34,35,44,45 спостерігаються дефекти у вигляді клина в межах емалі. Дефекти не забарвлюються ні 1% водним розчином метиленового синього, ні 5% спиртовим розчином йоду. Зондування слабо болісне по дну клина. Вертикальна та горизонтальна перкусія 34,35,44,45 безболісна. Пальпація слизової в проекції верхівок коренів причинних зубів безболісна. Холодова термодіагностика викликає короточасний приступ болю, що зникає відразу після усунення подразника.

Діагноз: Ерозія емалі 15, 14, 13, 12, 11, 21, 22, 23, 24, 25, 35, 34, 33, 32, 31, 41, 42, 43, 44, 45. Клиноподібні дефекти другого ступеню 45, 44, 34, 35.



Фото 1. Стан твердих тканин до лікування.

За бажанням пацієнтки препарування клиноподібних дефектів здійснювали без застосування анестезії за допомогою турбінного і мікроторного наконечників алмазними і вольфрамовокарбідними борами з обов'язковим водяним охолодженням. Видаляли структурно змінені емаль і дентин. Порожнина надавали овальну форму, витягнуту у вертикальній проекції – поширення дефекту у приясеневу-оклюзійному напрямку. Приясеневу стінку препарували перпендикулярно до вертикальної осі зуба, що дозволило попередити травмування ясеневого краю і поліпшити фіксацію пломби. Дно порожнини обробляли таким чином, щоб воно повторювало опуклу форму вестибулярної поверхні. Внутрішні кути порожнини закругляли. Фальцю-



Фото 2. Після лікування клиноподібних дефектів 44,45.

вання емалі проводили дрібнозернистим алмазним бором з заокругленим кінцем. Створили скіс емалі у напрямку до екватору, який за площею відповідав розміру дефекту для підвищення сили зв'язку «пломба – зуб» та попередження видимої межі пломби. Для відтиснення краю ясен застосовували ретракційну нитку, просочену адреналіном.

6. Медикаментозну обробку виконували аплікаційним способом за допомогою стерильних ватяних кульок 2% водним розчином хлоргексидину біглюконату. Відновлення клиноподібних дефектів включало нанесення адгезивної системи впродовж 30 сек. з подальшим нанесенням пломбувального матеріалу пошарово до 2 мм. та полімеризацією кожного шару адгезиву та пломбувального матеріалу «Харизма Ф» (Heraeus Kulzer) впродовж 20 сек. Шліфування та полірування пломб здійснювати системою головок Енхенс (Dentsply) та полірувальною пастою без фтору Депурал Нео (абразивна паста, до складу якої входить: карбоксиметилцелюлоза, нефелін, гідрогенфосфат кальцію, гліцерин, очищена вода, смакові домішки) з додаванням краплінки води для посилення блиску поверхні реставрації.

Пацієнтці проведено навчання правилам особистої гігієни порожнини рота та дані рекомендації щодо раціонального харчування з обмеженням кислих продуктів.



Фото 3. Через 12 місяців після лікування клиноподібних дефектів 44,45.

Література

1. Бурлуцкий А.С. Роль механического фактора в возникновении и развитии клиновидных дефектов зубов / А.С. Бурлуцкий – Воронеж, 1988. – 6 с.
2. Бурметьева О. С. Роль анатомо-топографических и функциональных параметров преддверия полости рта в этиопатогенезе клиновидных дефектов зубов / О. С. Бурметьева, А. И. Пылков, С. М. Бурметьев // Российский стоматологический журнал. - 2009. - № 6. - С. 15-18 .
3. Луцкая И.К. Эстетическое пломбирование некариозных дефектов твердых тканей зуба / И.К. Луцкая, Е.И. Марченко, И.Г. Чухрай // Современная стоматология. - 2012. - №1. – С. 29–31.
4. Макеева И. М. Роль абфракции в возникновении клиновидных дефектов зубов / И. М. Макеева, Ю.В. Шевелюк // Стоматология. – 2012. - № 1. – С. 65–69.
5. Макеева И. М. Электронно-микроскопическое исследование твердых тканей зуба при клиновидных дефектах / И. М. Макеева, С. Ф. Бякова, В. П. Чуев [и др.] // Стоматология. – 2009. - № 4. – С. 39–42.
6. Максимовский Ю.М. Современный взгляд на лечение эрозии и клиновидного дефекта твердых тканей зуба / Ю.М. Максимовский, В.А. Кудряшова, В.М. Гринин // Стоматология для всех. – 2005. – № 1. – С. 22–23.
7. Николаев А. И. Системный подход к диагностике и комплексному лечению кариозных и пришеечных некариозных пораженных твердых тканей зубов (клинико-лабораторное исследова-

- ние) : автореферат дис. д-ра мед. наук : 14.01.14 «Стоматология» / А. И. Николаев; Смолен. гос. мед. академия. - Смоленск, 2012. - 37 с.
8. Николаев А.И. Критерии оценки композитных реставраций зубов / А.И. Николаев, Э.М. Гильмияров, А.В. Митронин, В.В. Садовский. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 96 с.
 9. Огрызко К. Н. Распространенность и особенности этиологии абразивного износа (клиновидных дефектов) у взрослого населения г. Витебска / К. Н. Огрызко, Т. А. Отвалко // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 63-й итог. науч.-практ. конф. студентов и мол. ученых, 21-22 апр. 2011г. - Витебск, 2011. - С. 260-261.
 10. Рыбникова Е.П. Кариозные и некариозные поражения твердых тканей пришеечной области зуба / Е.П. Рыбникова // Клиническая стоматология: Ежеквартальный ж-л для стоматологов-практиков. - 2013. - №3. - С. 72-77.
 11. Рубежова Н.В. Особенности клинического течения и лечения больных с эрозиями, клиновидными дефектами и повышенной стираемостью зубов : дис. канд. мед. наук : специальность 14.00.21 «Стоматология» / Н.В. Рубежова; СПб., 2000. – 183 с.
 12. Садиков Р.А. Клиновидные дефекты твердых тканей зубов. / Р.А. Садиков, А.В. Цимбалстов, О.Л. Пихур – Москва, СпецЛит, 2011. – 108 с.
 13. Скрипников П.Н. Опыт применения композита Сапфир для лечения дефектов твердых тканей зуба в пришеечной области / П. Скрипников, Д. Шиленко, И. Бочковский // ДентАрт. - 2008. - № 3. – С. 20–24.
 14. Ткаченко І. М. Визначення фізіологічних розмірів коронкової частини зубів як одного з головних параметрів при встановленні діагнозу підвищена стертість твердих тканин зубів / І. М. Ткаченко // Вісник проблем біології і медицини. - 2014. - Т. 2, № 2. - С. 169-173.
 15. Улитовский С.Б. Взаимосвязь между состоянием реставраций и гигиеной полости рта / С.Б. Улитовский // ДентАрт. - 2005. - № 3. – С. 63–65.
 16. Фёдоров Ю.А. Некариозные поражения, развившиеся после прорезывания зубов // Ю.А. Фёдоров, В.А. Дрожжина, Н.В. Рубежова // Новое в стоматологии. – 1997. – № 10. – С. 67–119.
 17. Некариозные поражения зубов на фоне эндокринных нарушений как следствие экологических катастроф. Эндогенные интоксикации., развившиеся после прорезывания зубов / [Ю.А. Фёдоров, В.А.Дрожжина, Н.В. Рубежова, Е.Н. Шустова] - Ст-Петербург, 1994. - 53с.
 18. Zoergiebel J. Evaluation of a conventional glass ionomer cement with new zinc formulation: effect of coating, aging and storage agents / J. Zoergiebel, N. Ilie // Clin Oral Invest. – 2012. - № 4. – С. 234–236.
 19. Li X.R. Clinical evaluation of flowable composites in treatment of wedgeshaped defects as a liner / X.R. Li, J. Wang, H. W. Li. Shanghai Kou Qiang Yi Xue. – 2011. № 20(4). – С. 429-432.
 20. Lussi A. Progression of and risk factors for dental erosion and wedge-shaped defects over a 6-year period / A. Lussi, M. Schaffner // Caries Res. – 2000. - № 7. – P. 182-187.

Реферат

РЕСТАВРАЦИЯ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ С КЛИНОВИДНЫМИ ДЕФЕКТАМИ

Браилко Н.Н., Ткаченко И.М.

Ключевые слова: клиновидные дефекты зубов, методика препарирования, адгезивная система.

С увеличением числа больных с клиновидными дефектами среди молодежи растут и требования к эстетическому виду реставраций пришеечных участков твердых тканей зубов. Долговечность реставрации зависит от силы сцепления адгезивной системы с твердыми тканями зуба, чего трудно достичь в пришеечных участках, где эмаль имеет наименьшую толщину, а зуб выдерживает большую жевательную нагрузку. Поэтому, целью данного исследования стало повышение эффективности лечения пришеечных дефектов твердых тканей зубов путем дифференцированного подхода к выбору техники препарирования и адгезивной системы. Так как наши пациенты – лица молодого возраста, на первый план для них становится эстетика. Поэтому для реставрации зубов мы выбрали самые современные адгезивные системы 5 и 6 поколений в сочетании с фотополимерным композиционным материалом «Харизма Ф» (Heraeus Kulzer), выделяющий фтор. Пациентов разделили на две группы в соответствии с методиками лечения без препарирования и с препарированием. Каждая группа имела по две подгруппы – с применением адгезивной системы 5 поколения и 6 соответственно. Всем пациентам, которым пломбирование проводили безпрепарировочным и препарировочным методом, предварительно проводили профессиональную очистку поверхности дефектов полировочной пастой без фтора. Шлифование и полирование пломб осуществляли системой головок Энхенс (Dentsply) и полировочной пастой без фтора Депурал Нео.

Summary

RESTORATION OF PERMANENT TEETH WITH WEDGE-SHAPED DEFECTS

Brailko, N. N., Tkachenko I. M.

Key words: wedge-shaped defects of teeth, preparation techniques, bonding system.

Increase in the number of patients with wedge-shaped defects among young population determines the growing wants and desired for aesthetic restorations of hard dental tissues. The longevity of the restoration depends on the strength of adhesion between the bonding system and dental hard tissue that is the most difficult to achieve in the cervical areas where the enamel has the smallest thickness and a tooth can withstand heavy chewing pressure. This study was aimed at increasing the efficiency of restoration of cervical hard dental tissues by elaborating the patient-centred approach to the choice of preparation techniques and bonding systems. Aesthetics was reported to be a key demand for our young adult patients. Therefore, for tooth restoration we chose the latest bonding systems of V and VI generations in combination with photopolymer composite material "Charisma F" (Heraeus Kulzer), which releases fluoride. Patients were divided into two groups in accordance with the restoration routine (with using and without using preparation technique). Each group fell into two subgroups which were applied bonding systems of V and VI generations, respectively. All the patients had professional cleaning of the defect surfaces with polishing paste without fluoride prior the filling procedure. Final polishing was performed by using polishing heads system "Enhance" (Dentsply) and polishing paste without fluoride "Depural Neo".

УДК 616.311-003.2-07-052:616.314.2-007.2-7

Воронкова Г.В., Смаглюк Л.В.

ЗМІНИ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ РОТОВОЇ РІДИНИ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЗНАХОДЯТЬСЯ НА ОРТОДОНТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ БРЕКЕТ-СИСТЕМОЮ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Низка дослідників відмічає зв'язок між захворюваннями тканин пародонту та лікуванням з використанням незнімної ортодонтичної техніки, тому стан пародонту та його реакція на ортодонтичне лікування вимагають особливої уваги. Мета дослідження: визначити зміни біохімічних показників ротової рідини у пацієнтів 18-24 років протягом активного ортодонтичного лікування брекет-системою. Об'єкти та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети було проведено клінічне та біохімічне обстеження 30 осіб. Із них 15 пацієнтів у віці 18-24 років зі скученим положенням зубів у фронтальній ділянці верхньої та нижньої зубної дуги, яким показано ортодонтичне лікування брекет-системою (основна група). 15 осіб, які мали фізіологічний прикус та інтактний пародонт, склали групу контролю. Результати дослідження. Біохімічні дослідження ротової рідини пацієнтів виявили наявність запального процесу в пародонті пацієнтів зі скученістю зубів. Так, активність еластази в осіб із скученістю зубів була збільшена до $0,43 \pm 0,04$ мк-кат/л (в 1,6 разів, $p < 0,05$), достовірно високий вміст малонового діальдегід (в 1,8 разів) та низька активність каталази (на 33,3 %) та антиоксидантно-прооксидантний індекс в 2,8 разів, значно збільшена активність уреаз, в 2,7 разів. У пацієнтів, які знаходяться на лікуванні брекет-системою, через 2 тижні після фіксації брекет-техніки відмічається значний зріст рівня маркерів запалення. Через 2 місяці ці показники знижуються, але залишаються незадовільними у порівнянні з контрольною групою та даними біохімічних досліджень ротової рідини пацієнтів до фіксації брекет-системи. Таким чином, у пацієнтів, які знаходяться на лікуванні брекет-системою, виникає розвиток або обтяження запального процесу в тканинах пародонту, знижує антиоксидантний захист, неспецифічну резистентність й викликає значний дисбіотичний зсув в порожнині рота, особливо у перші місяці після фіксації.

Ключові слова: скученість зубів, брекет-система, біохімічні показники ротової рідини.

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри ортодонтії Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» «Обґрунтування методів профілактики та лікування пацієнтів із зубощелепними аномаліями в залежності від їх конституціонального типу та фізичного розвитку» (ДР № 01130003715).

В сучасній ортодонтичній практиці лікування зубощелепних аномалій все частіше проводиться незнімною брекет-системою [2]. В той же час, низка дослідників відмічає зв'язок між захворюваннями тканин пародонту та лікуванням з використанням незнімної ортодонтичної техніки [3]. Науковці пояснюють це збільшенням патогенної мікрофлори в ділянках, важкодоступних для нормальної гігієни, виникненням тривалого фізичного та психоемоційного стресу, порушенням функціональних реакцій та мікробіоцинозу у порожнині рота [5,6,7]. І в той же час всі ці фактори можуть ускладнювати й затягувати ортодонтичне лікування пацієнтів із зубощелепними аномаліями [4].

У зв'язку з цим, стан пародонту та його реакція на ортодонтичне лікування вимагають особливої уваги, оскільки морфофункціональні порушення, викликані аномаліями зубощелепної системи, самі по собі є потужними патогенетичними чинниками, які зумовлюють ініціацію і розвиток захворювань пародонту.

Мета дослідження

Визначити зміни біохімічних показників ротової рідини у пацієнтів 18-24 років протягом активного ортодонтичного лікування брекет-системою.

Об'єкти та методи дослідження

Для вирішення поставленої мети було проведено клініко-лабораторне обстеження 30 осіб. З

них 15 пацієнтів у віці 18-24 років зі скученим положенням зубів у фронтальній ділянці верхньої та нижньої зубної дуги, яким показано ортодонтичне лікування брекет-системою (основна група). 15 осіб, які мали фізіологічний прикус та інтактний пародонт, склали групу контролю.

Динаміку показників обстеження пацієнтів основної групи при співставленні з пацієнтами групи контролю й порівняння визначали у терміни до початку ортодонтичного, через 2 тижня й через 2 місяці з дня фіксації незнімної апаратури. Для проведення клінічного обстеження пацієнтів за основу був взятий метод, рекомендований ВООЗ (1997). Результати обстеження заносилися в індивідуальні карти ортодонтичного пацієнта (форма 043-1/о від 29.05.2013 р.). Ортодонтичний діагноз формулювали за класифікацією Angle A. (1889).

Забір ротової рідини у хворих проводили вранці, натщесерце, з використанням мірних центрифужних пробірок з воронкою (Левицький А.П., 2006) [1]. У ротовій рідині визначали загальну протеолітичну активність (ЗПА) (за методом Kunitz в модифікації Левицького А.П.) [1]; активність еластази визначали за методом Visser; вміст МДА в ротовій рідині визначали за кольоровою реакцією з тіобарбітуровою кислотою згідно методики Стальної І.Д., Гарішвілі Т.Г. [1]; активність каталази визначали за методикою Корольюк М.О. та Іванової Л.І. [1], антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) за співвідношенням

показника антиоксидантної системи – активності каталази, до показника прооксидантної систем – концентрації МДА; вміст лізоциму в ротовій рідині визначали за бактеріолітичним методом Горіна в модифікації Левицького А.П. (2006 р.) [1]. Для кількісної оцінки мікроорганізмів порожнини рота визначали показник активності ферменту уреази, яка не продукується соматичними клітинами, але синтезується рядом умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів. Визначення активності уреази проводили за методикою Гаврилової Л.М., Сегень І.Т. з реактивом Неслера [1]. Ступінь дисбіозу оцінювали шляхом визначення співвідношення відносної активності ферментів слини – уреази та лізоциму за Левицьким А.П. Оскільки завдяки визначенню специфічної ферментної активності, яка відсутня в клітинах макроорганізму, але продукується мікроорганізмами,

можливо аналізувати видові особливості мікрофлори та її кількість (Левицький А.П., 2006) [1].

Результати дослідження та їх обговорення

У досліджуваних пацієнтів I клас за Angle A. (1889) визначався у 9 пацієнтів (60%), II-1 клас – у 6 (40%). За клінічними проявами спостерігалась II та III ступені тяжкості скупченого положення фронтальних зубів верхньої та нижньої щелепи. При огляді порожнини рота пацієнтів із скупченим положенням зубів до ортодонтичного лікування визначався задовільний стан гієни, ясна у зоні ураження були гіперемовані, ціанотичні, що відповідало хронічному пародонтиту.

Дані результатів біохімічного дослідження ротової рідини осіб молодого віку різних груп спостереження представлені у таблиці №1.

Таблиця 1
Результати біохімічного дослідження ротової рідини осіб молодого віку різних груп спостереження

Досліджувані показники	Клінічні групи			
	Контрольна група, n=15	Основна група (n=15)		
		до фіксації	через 2 тижні	через 2 місяці
МДА, ммоль/л	0,21±0,02	0,37±0,04 p<0,01	0,46±0,07 p<0,01 p1>0,1	0,40±0,05 p<0,01 p1>0,3
Еластаза, мк-кат/л	0,27±0,03	0,42±0,04 p<0,05	0,49±0,05 p<0,01 p1>0,3	0,42±0,04 p<0,05 p1=1,0
Уреаза, мк-кат/л	0,18±0,03	0,49±0,07 p<0,01	0,43±0,06 p<0,01 p1>0,3	0,40±0,06 p<0,05 p1>0,3
Лізоцим, од/л	72±11	60±9 p>0,3	63±8 p>0,3 p1>0,1	68±7 p>0,5 p1>0,3
Каталаза, мкат/л	0,18±0,02	0,12±0,02 p<0,05	0,14±0,02 p>0,1 p1>0,3	0,15±0,02 p<0,01 p1>0,5
АПІ, од.	8,6±0,08	3,2±0,4 p<0,01	3,3±0,02 p>0,3 p1>0,3	3,70,4 p<0,01 p1>0,3
Ступінь дисбіозу, од.	1,2±0,2	3,6±0,4 p<0,05	2,8±0,3 p<0,05	2,2±0,3 p<0,05 p<0,05

Результати біохімічного дослідження ротової рідини пацієнтів підтвердили дані клінічного обстеження осіб щодо наявності запального процесу в пародонті у пацієнтів із скупченістю зубів. Так, активність еластази в осіб із ЗЩА була збільшена до 0,43 ± 0,04 мк-кат/л (в 1,6 разів, p < 0,05) при співставленні з пацієнтами контрольної групи, що свідчить про наявність запального процесу в тканинах пародонту.

При визначенні показників системи ПОЛ-АОС було встановлено достовірне збільшення вмісту МДА (в 1,8 разів) та тенденцію до зниження активності каталази (на 33,3 %) в осіб основної групи, що, в свою чергу, призвело до достовірного зниження індексу АПІ в 2,8 разів, що свідчить про зниження антиоксидантного потенціалу ротової порожнини й інтенсифікацію переокисного окислення ліпідів у пацієнтів із скупченим положенням зубів.

Активність уреази, яка опосередковано відображає мікробне обсіменіння порожнини рота,

була значно збільшена у пацієнтів основної групи (в 2,7 разів), що свідчить про порушення мікробного пейзажу у бік дисбактеріозу.

Результати визначення активності каталази та індексу АПІ свідчать про достовірне зниження антиоксидантного потенціалу ротової порожнини у пацієнтів із скупченим положенням зубів. Середнє значення каталази для основної групи склало 0,12±0,02 мкат/л, що в 1,5 разів вище контрольних значень (p<0,05). Середній показник АПІ відповідав значенню 3,05±0,04 од. і був достовірно в 2,8 разів нижчим, ніж показник контрольної групи (p<0,01).

Активність лізоциму, навпаки, була достовірно зменшена (на 18 %), що свідчить про зниження неспецифічної резистентності ротової порожнини осіб з ХКГ на тлі скупченого положення зубів.

Ступінь дисбіозу свідчить про збільшення мікробного обсіменіння ротової порожнини осіб основної групи, що підтверджується його достовірним зростанням (в 3,4 рази) у пацієнтів з ХКГ та тлі скупченості зубів.

На підставі обстеження й лікування 15 осіб молодого віку із скупченістю зубів було підтверджено наукові дані про те, що фіксація незнімної ортодонтичної апаратури викликає розвиток або обтяження запального процесу в тканинах пародонту, знижує антиоксидантний захист, неспецифічну резистентність й викликає значний дисбіотичний зсув в порожнині рота. Так, через 2 тижні після фіксації брекет-системи відмічається значний зріст рівня маркерів запалення. Через 2 місяці ці показники знижуються, але залишаються незадовільними у порівнянні з контрольною групою та даними біохімічних досліджень ротової рідини пацієнтів до фіксації брекет-системи (табл.1).

Так, рівень МДА через 2 тижні склав приблизно 0,46 ммоль/л, що в 1,24 більше ніж до фіксації, активність еластази збільшилась в 1,2 рази. Через 2 місяці ці показники незначною мірою зменшились до вихідних показників, але не набули значень контрольної групи.

Через 2 тижні і через 2 місяці активність уреаз в слині пацієнтів основної групи знижується, проте все одно залишається вище норми більш, ніж в 2 рази. У процесі ортодонтичного лікування активність лізоциму зростає через 2 місяці після початку ортодонтичного лікування в 1,1 разів, однак не досягає нормальних показників.

Під час ортодонтичного лікування рівень антиоксидантних показників залишався низьким. Так, рівень каталази впродовж 2 місяців збільшився незначно і становив $0,15 \pm 0,02$ мкат/л, АПІ збільшився в 1,2 разів, але не відповідав нормі. Ступінь дисбіозу під час лікування знижується тільки через 2 місяці в 1,6 разів.

Таким чином, можна зробити висновок, що ЗЩА викликають у пацієнтів розвиток дисбіозу

порожнини рота, на тлі якого розвиваються запально-дистрофічні процеси, і відбувається зниження рівня антиоксидантної системи.

Фіксація брекетів і подальше ортодонтичне лікування негативно впливає на біохімічні показники ротової порожнини, особливо протягом перших місяців. Присутність брекетів, кілець, дуг та лігатур значно утруднюють проведення звичайних гігієнічних процедур, що створює умови для розвитку або посилення запальних процесів в тканинах пародонту. Тому, актуальним питанням залишається лікувально-профілактичний супровід активного періоду лікування ортодонтичних пацієнтів брекет-системою.

Література

1. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости (метод. рекомендации) / [А.П. Левицкий, О.В. Денъга, О.А. Макаренко и др.]. - Одесса, 2010. - 16 с.
2. Воронкова Г. В. Сучасні уявлення про стан тканин пародонта в пацієнтів із зубоцелюпними аномаліями під час ортодонтичного лікування незнімною технікою / Г. В. Воронкова // Український стоматологічний альманах. – 2012. – № 2, Т. 1. – С. 17-21.
3. Арсенина О.И. Диагностика и лечение воспалительных процессов в пародонте, возникших при ортодонтическом лечении / О.И. Арсенина, А.С. Григорьян, О.А. Фролова, О.В. Петрунина // Институт стоматологии: Научно-практический ж-л. – 2005. – № 1. – С. 50-54.
4. Дрогомирецька М.С. Клініко-патогенетичні закономірності розвитку патології пародонту при ортодонтичному лікуванні / М.С. Дрогомирецька // Современная стоматология: Сучасна стоматология. Научно-практический стоматологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 144-146.
5. Мірчук Б.М. Стан гігієни порожнини рота і тканин пародонту при комплексному лікуванні дітей зі скупченням зубів / Б.М. Мірчук, О.М. Ославський // Вісник стоматології: Науково-практичний рецензований журнал. – 2006. – № 3. – С. 70-74.
6. Bollen Anne-Marie. Effects of Malocclusions and Orthodontics on Periodontal Health: Evidence from a Systematic Review / Anne-Marie Bollen // Journal of Dental Education. – 2008. – Vol. 72, № 8. – P. 912-918.
7. Shaw W.C. The effect of orthodontic treatment on plaque and gingivitis / W.C. Shaw, H.V. Worthington, M. Addy [et al.] // Amer. J. Orthodont. – 1991. – Vol. 99, № 2. – P. 155-161.

Реферат

ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ОРТОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БРЕКЕТ СИСТЕМОЙ

Воронкова А.В., Смаглюк Л.В.

Ключевые слова: скученность зубов, брекет-система, биохимические показатели ротовой жидкости.

Ряд исследователей отмечает связь между заболеваниями тканей пародонта и лечением с использованием несъемной ортодонтической техники, поэтому состояние пародонта и его реакция на ортодонтическое лечение требуют особого внимания. Цель исследования: определить изменения биохимических показателей ротовой жидкости у пациентов 18-24 лет в течение активного ортодонтического лечения брекет-системой. Объекты и методы исследования. Для достижения поставленной цели было проведено клиническое и биохимическое обследование 30 человек. Из них 15 пациентов в возрасте 18-24 лет со скученным положением зубов во фронтальном участке верхней и нижней зубной дуги, которым показано ортодонтическое лечение брекет-системой (основная группа). 15 человек, которые имели физиологический прикус и интактный пародонт, составили группу контроля. Результаты исследования. Биохимическое исследование ротовой жидкости пациентов подтвердило наличие воспалительного процесса в тканях пародонта у пациентов со скученностью зубов. Так, активность эластазы была увеличена до $0,43 \pm 0,04$ мк-кат/л (в 1,6 раз, $p < 0,05$), достоверно высокое содержание малонового диальдегида (в 1,8 раз), низкая активность каталазы (на 33,3 %) и антиоксидантно-прооксидантный индекса в 2,8 раза, значительно увеличена активность уреазы, в 2,7 раз. У пациентов, находящихся на лечении брекет-системой, через 2 недели после фиксации брекет-техники отмечается значительный рост уровня маркеров воспаления. Через 2 месяца эти показатели снижаются, но остаются неудовлетворительными в сравнении с контрольной группой и данными биохимических исследований ротовой жидкости пациентов до фиксации брекет-системы. Таким образом, у пациентов, находящихся на лечении брекет-системой, возникает развитие либо отягощение воспалительного процесса в тканях пародонта, снижается антиоксидантная защита, неспецифическая резистентность и вызывает значительный дисбиотическое смещение в полости рта, особенно в первые месяцы после фиксации.

Summary

ALTERED BIOCHEMICAL PARAMETERS IN SALIVA OF PATIENTS WEARING BRACES FOR ORTHODONTIC CORRECTION

Voronkova A.V., Smaglyuk L.V.

Key words: crowded teeth, dental braces, biochemical parameters of oral fluid.

There are a number of reports pointed out the relationship between periodontal diseases and wearing fixed orthodontic appliances, therefore the condition of the periodontium and its response to orthodontic correction requires special attention. The aim of the study was to identify the changes in biochemical indices of oral fluid in patients aged 18-24 years during the active orthodontic correction by braces. The study involved 30 individuals who passed through clinical and biochemical examination. 15 of them aged 18-24 were diagnosed to have crowding of the upper and lower frontal teeth. These patients underwent the orthodontic correction with braces (main group). 15 individuals with physiological occlusion and intact periodontium made up the control group. Results of research. Biochemical studies of oral fluid confirmed the data of clinical findings reported by other scientists about the presence of inflammatory process in the periodontium due to crowding. Thus, these patients demonstrated the activity of elastase increased to 0.43 ± 0.04 , mk-kat/l (in 1,6 times, $p < 0.05$), had significantly high content of malonic dialdehyde (in 1,8 times), lowered activity of catalase (33.3%) and lowered antioxidant-prooxidant index (in 2.8 times), and significantly increased urease activity, in 2.7 times. The patients who received the orthodontic correction showed significant increase in the level of inflammation markers in 2 weeks following braces placement. After 2 months, these values reduced, but were still poor in comparison with those in the control group and with the findings of biochemical studies of oral fluid obtained before the braces placement. Thus, the patients who receive the correction with braces are at risk to develop or to worsen the inflammatory process in periodontal tissues, accompanied by reducing antioxidant activity, nonspecific resistance and causing substantial oral dysbiosis.

УДК 616-008.039.71:618.11-006.2:577

Дізік С.В., Романова Ю.Г.

ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ РОТОВОЇ РІДИНИ ПІД ЧАС ПРОФІЛАКТИКИ ПОРУШЕНЬ ЇЇ ГОМЕОСТАЗУ У ЖІНОК З СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗУ ЯЄЧНИКІВ

Одеський національний медичний університет

У статті розглянуто питання динаміки біохімічних маркерів ротової рідини у пацієнток з синдромом полікістозу яєчників без клінічних симптомів патології пародонту упродовж профілактичних заходів. Під час дослідження динаміки біохімічних маркерів ротової рідини у пацієнток з синдромом полікістозу яєчників без клінічних симптомів патології пародонту, яким проводили профілактику, було встановлено поступове поліпшення захисної функції слизової оболонки ротової порожнини та зниження інтенсивності вільнорадикального окислення. У жінок із синдромом полікістозу яєчників без клінічних симптомів патології пародонту відбувалося поступове зниження вмісту у ротовій рідині дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, активності супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази і підвищення вмісту лізоциму, що зумовлено уповільненням процесів вільнорадикального окислення у ротовій порожнині і покращенням імунного захисту слизової оболонки завдяки ефективній дії профілактичного комплексу упродовж всього терміну спостереження. У групі пацієнток із синдромом полікістозу яєчників, яким не проводили профілактику стану ротової порожнини, упродовж всього періоду спостереження відбувалися стійкі зміни активності маркерних ферментів антиоксидантного захисту слизової оболонки рота і системи пероксидного окислення ліпідів, що вказує на необхідність проведення профілактичних заходів.

Ключові слова: пародонт, жінки, синдром полікістозу яєчників, ротова рідина, біохімічні маркери, профілактика

Дослідження проводилося в рамках науково-дослідної роботи «Розробка методів діагностики, лікування і профілактики захворювань тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота у хворих із системними порушеннями гомеостазу», № держреєстрації 0115U06642.

Вступ

Проблема профілактики і лікування захворювань пародонту у різних категорій пацієнтів є важливою проблемою сучасної стоматології [1]. Багато науковців, які працюють в різних галузях медицини, підкреслюють важливість профілактики і лікування захворювань пародонту як невід'ємної частини превентивної медицини, які полягають в зниженні його негативного впливу на загальний стан здоров'я [2]. За інформацією

І.Г. Білозецького (2015), деякі автори вважають, що генералізований пародонтит, незважаючи на достатню мономорфність основних клінічних проявів, є етіологічно і патогенетично гетерогенним захворюванням [3]. Хвороби пародонта можуть розвиватися під впливом як місцевих причин (мікроорганізми зубного нальоту, оклюзійна травма тощо), так й поєданого впливу місцевих і загальних (ендогенних) чинників на фоні змін реактивності організму [4]. Важливим напрямом досліджень можна вважати оцінку стану пародо-

нту у пацієнок із синдромом полікістозу яєчників, який супроводжується порушеннями антиоксидантного захисту слизової оболонки рота внаслідок гормональних порушень в організмі [5]. Особливо актуальним з клінічної точки зору є пошук методів профілактики і лікування порушень гомеостазу ротової порожнини у пацієнок із синдромом полікістозу яєчників.

Мета дослідження

Встановити динаміку біохімічних маркерів ротової рідини у пацієнок з синдромом полікістозу яєчників без клінічних симптомів патології пародонту упродовж профілактичних заходів.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження було виконано на базі клінічних підрозділів кафедри терапевтичної стоматології Одеського національного медичного університету і лабораторії біотехнології ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» упродовж 2015–2017 рр. Біохімічні дослідження ротової рідини проводилися на базі відділу лабораторної діагностики та імунології Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» (свідоцтво про атестацію № 100–287/2015 від 20.11.2015 р). Кількість обстежених жінок складала 75 осіб, в тому числі контрольна група (n=25), яка складеться із здорових жінок фертильного віку, обстежених під час профілактичної санації, та жінок із синдромом полікістозу яєчників (n=50) без клінічних симптомів ураження пародонту. Жінок із синдромом полікістозу яєчників та патологією пародонту було розділено на дві групи: в першій групі 1-А (n=25) – проводили профілактику патології пародонту, в другій 1-Б (n=25) – профілактику не проводили. Тривалість катamnестичного спостереження складала 12 місяців. До складу профілактичного комплексу буде включено джерело фітоестрогенів еліксир «Біодент-4» (місцево) та препарат з антиоксидантною активністю на основі олії амаранту (пероральний прийом), мукозальний фітогель «ЕКСО» (місцево) та таблетки «ЕКСО» (пероральний прийом). Пацієнткам проводили збір анамнезу, а також клінічне дослідження органів ротової порожнини загальноприйнятими методами [6]. В ротовій рідині пацієнок визначали наступні біохімічні маркери: уреазу, каталазу, глутатіонпероксидазу, лізоцим, супероксидисмутази (СОД), дієнові кон'югати (ДК) і малоновий діальдегід (МДА). Визначення вищевказаних показників проводили до початку лікування, через 1, 6 та 12 місяців після початку терапевтичних заходів [7,8]. Статистичну обробку цифрових результатів досліджень за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel проводили за критерієм Вілкоксона із визначенням медіани (Me) та процентилів [9].

Результати досліджень та їх обговорення

Під час дослідження динаміки біохімічних маркерів ротової рідини у пацієнок з синдромом полікістозу яєчників без клінічних симптомів патології пародонту, яким проводили профілактику (група 1-А), було встановлено поступове поліпшення захисної функції слизової оболонки ротової порожнини та зниження інтенсивності вільнорадикального окислення (табл. 1). Активність уреазу знизилася на 13,7 % через 1 місяць після початку профілактики порівняно з показником до її початку, через 6 місяців – на 36,8 % порівняно з показником через 1 місяць, проте через 12 місяців вміст уреазу знову збільшився на 21,8 % порівняно з показником через 6 місяців, але він не відрізнявся від контрольної групи. Вміст дієнових кон'югатів у динаміці проведення профілактики поступово зменшувався: через 1 місяць – на 9,2 %, через 6 місяців – на 17,4 %, через 12 місяців – на 14 % порівняно з показником до профілактики. Аналогічна динаміка вмісту спостерігається й у малонового діальдегіду – через 1, 6 і 12 місяців цей показник знижується відповідно на 13,2, 15,8 і 10,0 % порівняно з показником до початку профілактики. Збільшення активності каталази у ротовій рідині через 1 місяць після початку профілактики на 32,0 %, через 6 місяців – на 45 %, через 12 місяців – на 59 % порівняно з показником до початку профілактики. Поступове зниження вмісту у ротовій рідині дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду супроводжувалося зниженням активності СОД і глутатіонпероксидази до рівня контрольної групи, що зумовлено уповільненням процесів вільнорадикального окислення у ротовій порожнині як результату профілактики. Покращення імунного захисту слизової оболонки проявляється поступовим зростанням вмісту лізоциму, значення якого через 1 і 6 місяців профілактики відповідали показнику клінічно здорових осіб, проте через 12 місяців вони знову знизилися до рівня нижче контрольної групи (табл. 1).

За даними лабораторних досліджень ротової рідини у групі пацієнтів 1-Б із синдромом полікістозу яєчників, яким не проводили профілактику стану ротової порожнини упродовж періоду спостереження, не відбувалося змін активності ферментів та вмісту продуктів пероксидного окислення ліпідів. У цій групі пацієнтів увесь період спостереження була підвищеною активність уреазу, супероксидисмутази, знижена активність каталази і лізоциму у ротовій рідині, а також збільшені показники пероксидного окислення ліпідів – дієнові кон'югати і малоновий діальдегід (табл. 2).

Зниження вмісту лізоциму в ротовій рідині у групі пацієнок, яким проводили профілактику, наприкінці періоду спостереження зумовлено

особливістю даної категорії пацієнтів внаслідок системного захворювання – синдрому полікістозу яєчників, що спричиняє низький рівень неспецифічної антимікробної резистентності слизових оболонок. Оскільки синдром полікістозу яєчників є хронічною патологією, яка супроводжується гормональними порушеннями, наявність низького показника лізоциму у ротовій рідині характе-

ризує низький рівень імунного захисту від бактеріальної інфекції слизової оболонки ротової порожнини. При проведенні профілактичних заходів активність уреазу у ротовій рідині знижується, що підтверджує ефективність профілактики, оскільки саме уреазу є продуктом життєдіяльності бактерій і може свідчити про ступінь контамінації ротової порожнини.

Таблиця 1
Динаміка лабораторних маркерів ротової рідини у жінок із синдромом полікістозу яєчників без патології пародонту при проведенні профілактики (Me, %25 – %75)

Лабораторні маркери	Контрольна група, n=25	Група 1-А, n=25			
		До профілактики	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Уреаза, мккат/л	0,058 0,041–0,072	0,101 * 0,095–0,113	0,087 * 0,082–0,097	0,055 ◊△ 0,051–0,061	0,067 ◊△ 0,063–0,075
ДК, мкмоль/л	6,10 5,90 – 6,32	7,93 * 7,50 – 8,32	7,20 *◊ 6,69 – 7,41	6,55 *◊ 6,35 – 6,90	6,82 *◊ 6,45 – 7,16
МДА, мкмоль/л	0,130 0,100–0,140	0,190 * 0,178–0,196	0,165 *◊ 0,155–0,174	0,160 *◊ 0,148–0,166	0,171 *◊ 0,160–0,176
СОД, ум. од./л	0,400 0,320–0,425	0,560 * 0,513–0,670	0,502 * 0,465–0,582	0,378 *◊△ 0,327–0,431	0,403 *◊ 0,365–0,482
Каталаза, мккат/л	0,160 0,150–0,170	0,100 * 0,093–0,110	0,132 *◊ 0,122–0,145	0,145 ◊ 0,134–0,160	0,159 ◊△ 0,147–0,175
Глутатіонпероксидаза, нмоль/с*л	3,40 2,95–4,30	5,00 * 4,80 – 5,50	4,40 4,22 – 4,88	3,80 ◊ 3,65 – 4,22	4,00 ◊ 3,84 – 4,44
Лізоцим, Од/мл	0,132 0,129–0,142	0,108 * 0,098–0,120	0,121 0,109–0,134	0,129 0,116–0,143	0,113 * 0,102–0,126

Примітки: * – вірогідно за Вілкосоном порівняно з показниками контрольної групи
◊ – вірогідно за Вілкосоном порівняно з показниками до профілактики
△ – вірогідно за Вілкосоном порівняно з показниками через місяць профілактики

Таблиця 2
Динаміка лабораторних маркерів ротової рідини у жінок із синдромом полікістозу яєчників без патології пародонту і профілактики (Me, %25 – %75)

Лабораторні маркери	Контрольна група, n=25	Група 1-Б, n=25			
		Первинне обстеження	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Уреаза, мккат/л	0,058 0,041 – 0,072	0,100 * 0,097–0,106	0,103 * 0,093–0,114	0,105 * 0,101–0,111	0,103 * 0,100–0,110
ДК, мкмоль/л	6,10 5,90 – 6,32	7,24 * 7,00 – 7,74	7,60 * 7,35 – 8,13	7,47 * 7,14 – 7,99	7,54 * 7,15 – 8,09
МДА, мкмоль/л	0,130 0,100 – 0,140	0,178 * 0,168–0,189	0,183 * 0,173–0,195	0,179 * 0,170–0,188	0,182 * 0,171–0,193
СОД, ум. од./л	0,400 0,320 – 0,425	0,565 * 0,503–0,631	0,582 * 0,518–0,650	0,559 * 0,507–0,625	0,571 * 0,508–0,637
Каталаза, мккат/л	0,160 0,150 – 0,170	0,102 * 0,091–0,105	0,108 * 0,096–0,111	0,111 * 0,099–0,114	0,107 * 0,096–0,110
Глутатіонпероксидаза, нмоль/с*л	3,40 2,95 – 4,30	5,40 * 4,90 – 6,25	5,62 * 5,10 – 6,50	5,78 * 5,24 – 6,69	5,35 * 4,85 – 6,19
Лізоцим, Од/мл	0,132 0,129 – 0,142	0,105 * 0,093–0,113	0,110 * 0,097–0,118	0,108 * 0,095–0,116	0,107 * 0,094–0,115

Примітки: * – вірогідно за Вілкосоном порівняно з показниками контрольної групи.

Таким чином, в групі 1-Б на різних термінах спостереження біохімічні маркери стану ротової порожнини у динаміці не змінювалися й вірогідно не відрізнялися, що, на нашу думку, вказує на необхідність проведення профілактики порушень гомеостазу ротової порожнини у жінок із синдромом полікістозу яєчників, адже відсутність профілактики може спричинити розвиток клінічних симптомів ураження пародонту, які будуть потребувати комплексного лікування із застосуванням лікувально-профілактичних комплексів для запобігання прогресування запалення пародонту. Це запалення, очевидно, буде результатом дисбалансу між прооксидантними й антиоксидантними процесами, які виникають при поси-

ленні утворення вільних радикалів або зниженні активності антиоксидантної системи.

Висновки

1. У жінок із синдромом полікістозу яєчників без клінічних симптомів патології пародонту відбувалося поступове зниження вмісту у ротовій рідині дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, активності СОД, глутатіонпероксидази і збільшенням вмісту лізоциму, що зумовлено уповільненням процесів вільнорадикального окислення у ротовій порожнині і покращенням імунного захисту слизової оболонки завдяки ефективній дії профілактичного комплексу упродовж всього терміну спостереження.

2. У групі пацієнок із синдромом полікістозу яєчників, яким не проводили профілактику стану ротової порожнини, упродовж всього періоду спостереження відбувалися стійкі зміни активності маркерних ферментів антиоксидантного захисту слизової оболонки рота і системи пероксидного окислення ліпідів, що вказує на необхідність проведення профілактики стану ротової порожнини у жінок із синдромом полікістозу яєчників без клінічних симптомів ураження пародонту.

Перспективи подальших досліджень

Планується проведення подальших досліджень щодо визначення діагностичної інформативності біохімічних маркерів ротової рідини для оцінки гомеостазу ротової порожнини у разі патології пародонту у жінок з синдромом полікістозу яєчників.

Література

1. Булкина Н.В. Современные аспекты этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта, особенности клинических проявлений рефрактерного пародонтита / Н.В. Булкина,

- В.М. Моргунова // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 2-2. – С. 415–420.
2. Gulati M. Essentials of Periodontal Medicine in Preventive Medicine / M. Gulati, V. Anand, N. Jain [et al.] // *Int. J. Prev. Med.* – 2013. – Vol. 4, № 9. – P. 988–994.
3. Білозецький І.І. Клініко-патогенетичні механізми взаємозв'язку і взаємообтяження генералізованого пародонтиту у хворих з ревматоїдним артритом : дис... канд. мед. наук. : спец. 14.01.22 «Стоматологія». / І.І. Білозецький - Тернопіль, 2015. – 143 с.
4. Гончарук Л.В. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и соматической патологии / Л.В. Гончарук, К.Н. Косенко, С.Ф. Гончарук // *Современная стоматология*. – 2011. – № 1. – С. 37–40.
5. Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) // *Human Reproduction*. – 2012. – Vol. 27(1). – P. 14–24.
6. Терапевтична стоматологія: Підручник. У 4-х томах / М.Ф. Данилевський, А.В. Борисенко, А.М. Політун, Л.Ф. Сидельнікова, О.Ф. Неситі. – Київ: Здоров'я, 2004. Т. 2. – 400 с.
7. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / [А. П. Левицкий, О. В. Деняга, О. А. Макаренко и др.]. – Одесса КП ОГТ, 2010. – 16 с.
8. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / [А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская и др.]. – Киев: ГФЦ, 2007. – 26 с.
9. Kirkwood B.R. Essential medical statistic / B.R. Kirkwood, J. A.C. Sterne. – Blackwell Publishing, 2-nd ed., 2003. – 513 p.

Реферат

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ НАРУШЕНИЙ ЕЕ ГОМЕОСТАЗА У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ

Дизик С.В., Романова Ю.Г.

Ключевые слова: пародонт, женщины, синдром поликистоза яичников, ротовая жидкость, биохимические маркеры, профилактика.

В статье рассмотрены вопросы динамики биохимических маркеров ротовой жидкости у пациенток с синдромом поликистоза яичников без клинических симптомов патологии пародонта на протяжении профилактических мероприятий. Во время исследования динамики биохимических маркеров ротовой жидкости у пациенток с синдромом поликистоза яичников без клинических симптомов патологии пародонта, которым проводили профилактику, было установлено постепенное улучшение защитной функции слизистой оболочки ротовой полости и снижение интенсивности свободно-радикального окисления. У женщин с синдромом поликистоза яичников без клинических симптомов патологии пародонта происходило постепенное снижение содержания в ротовой жидкости диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и повышение содержания лизоцима, что обусловлено замедлением процессов перекисного окисления в ротовой полости и улучшением иммунной защиты слизистой оболочки благодаря эффективному действию профилактического комплекса в течение всего срока наблюдения. В группе пациенток с синдромом поликистоза яичников, которым не проводили профилактику состояния ротовой полости, в течение всего периода наблюдения происходили стойкие изменения активности маркерных ферментов антиоксидантной защиты слизистой оболочки рта и системы перекисного окисления липидов, что указывает на необходимость проведения профилактических мероприятий.

Summary

DYNAMICS OF BIOCHEMICAL MARKERS CHANGES OF ORAL FLUID DURING PREVENTIVE TREATMENT OF ORAL HOMEOSTASIS DISORDERS IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

Dizik S. V., Romanova Iu. G.

Key words: periodontium, women, polycystic ovarian syndrome, oral fluid, biochemical markers, prevention.

This article describes the issues on the dynamics of biochemical markers of oral fluid in patients with polycystic ovarian syndrome without clinical symptoms of periodontal pathology who took the course of prophylactic treatment. The changes in biochemical markers of oral fluid during the study showed gradual improvement of the protective function of the oral mucosa and a decrease in the intensity of free radical oxidation. The level of diene conjugates, malonic dialdehyde, superoxide dismutase activity, glutathione peroxidase in the oral liquid gradually decreased and lysozyme level increased that can be explained by slowing down of lipid peroxidation in the oral cavity and by improving oral mucosa immune defence properties due to effectiveness of the preventive treatment during the whole period of observation. The group of patients with polycystic ovarian syndrome who had no prophylaxis of the oral cavity disorders, we observed stable changes in activity of marker enzymes involved in antioxidant protection of the oral mucosa and the lipid peroxidation system during the observation period that necessitated the preventive treatment.

УДК: 616.314-089.23

Довженко А.В., Трофименко К.Л.

ПОГЛЯД НА ОРТОДОНТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ОЧИМА ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Ортодонтичне лікування – це дуже складний і тривалий процес. Нерідко застосування сучасних способів лікування не дозволяє досягти бажаного результату через недостатньо враховану лікарем-ортодонтом психологічну підготовленість пацієнта до лікування та його віри в успішність останнього. Метою нашого дослідження була оцінка уявлення лікарів-інтернів щодо особливості ортодонтичного лікування, як серед тих, що були ортодонтичними пацієнтами, так і серед тих, які не мали практики ортодонтичного лікування. За результатами анкетування лише третина сучасної медичної молоді має особистий досвід ортодонтичного лікування. Половина опитуваних, що не зустрічались з ортодонтом раніше, готові піти на все заради гарної посмішки. Анкетування підтвердило, що досить вагому роль відіграє психологічна підготовка перед ортодонтичним лікуванням. Адже мотивація дорослого пацієнта впливає на успішність ортодонтичного лікування.

Ключові слова: ортодонтичне лікування, дорослі, анкетування, естетика посмішки.

Стаття є частиною комплексних науково-дослідних робіт ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Стан ортодонтичного здоров'я та його корекція у пацієнтів різного віку із дистальним прикусом» (№ державної реєстрації 0113U003539).

Ортодонтичне лікування – це дуже складний і тривалий процес [3]. Велика доля успіху в ньому залежить від досвіду та компетентності лікаря, його вміння прогнозувати результати лікування. Але нерідко застосування сучасних способів лікування не дозволяє досягти бажаного результату через недостатньо враховану лікарем-ортодонтом психологічну підготовленість пацієнта до лікування та його віри в успішність останнього [4].

Канадські вчені Z. Stein, W. Wiltshire [13], які вважають ортодонтію найпопулярнішою сферою діяльності людини в сучасному світі, методом анкетування за інтернетом довели, що 19% студентів-стоматологів мріють вибрати ортодонтію своїм майбутнім фахом і, що цікаво, 78% з них у анамнезі в дитинстві лікувались у ортодонта, 50% мали батьків, родичів чи друзів ортодонтів.

Серед особливостей ортодонтичного лікування більшість зарубіжних дослідників у світовій науковій літературі майже головною вважають високу вартість, що відзначено більшістю з 166 опитаних ортодонтів із Норвегії [14], але через високий рівень задоволення результатами більшість пацієнтів знову б обрали ортодонтичне лікування. У середньому пацієнти різного віку припиняють розпочате лікування в 35,7% випадків [5,6]. До 95% ортодонтичних пацієнтів повідомляють про біль під час ортодонтичного лікування, деякі з них через це переривають лікування, особливо в адаптаційному періоді [7,12].

Біль дуже суб'єктивне відчуття: існує цілий ряд реакцій на біль пацієнтів, які перенесли ортодонтичне лікування. Анкетування польських вчених показало, що деякі ортодонтичні пацієнти під час лікування відчували високий рівень болю, деякі відчували просто дискомфорт. Причини цієї мінливості повністю невідомі [12].

Російські вчені провели анкетування пацієнтів щодо інтенсивності болю з лінгвальною брекет-системою (фіксується на язичній поверхні зубів) та самолігуючою брекет-системою (фіксується з вестибулярного боку) під час ортодонтичного лі-

кування. Результати показали, що самолігуюча брекет-техніка викликала більше больових відчуттів в перші дні після фіксації системи, але тенденція до зниження болю була швидшою, ніж при лікуванні лінгвальними брекетами. Біль при жуванні у пацієнтів із самолігуючими брекетами був стабільним на протязі всього тижня, а при лінгвальних брекетах біль поступово збільшувався після їх фіксації та знижувався протягом трьох днів. Пацієнти, котрі носили самолігуючі брекети, частіше повідомляли про болі в боковій ділянці, а з лінгвальною технікою відчували сильніший біль у фронтальній ділянці, що зазвичай супроводжувався порушенням сну та головним болем на першому тижні [9].

Дані польських вчених на основі анкетування показали значну залежність між відчуттям болю та методом ортодонтичного лікування. При лікуванні незнімною технікою у пацієнтів спостерігались сильніші больові відчуття, ніж при знімній. Пацієнти, які лікувались незнімною технікою повідомили про більш високі значення інтенсивності тиску, напруги, болю та чутливості зубів. Майже всі пацієнти, які підлягали ортодонтичному лікуванню, мали труднощі під час жування та відкушування їжі, особливо твердої консистенції, що змусило їх змінити консистенцію їжі. Найбільш високі значення больових відчуттів спостерігались після встановлення першої дуги в 93% пацієнтів [10].

Чеський вчений P. Jindra (2014) провів опитування пацієнтів, які лікувались знімними апаратами з накусочними площадками. Результати анкетування показали, що 85% з них зіткнулися з труднощами при жуванні, 45% повідомили про появу болю, 40% відчували болісність губ та щік, 40% вказали на болісність язика, 80% спостерігали порушення мовлення, 65% пацієнтів відзначили, що мовленнєві порушення були помічені оточуючими людьми. Крім того деякі мовленнєві порушення залишились після припинення лікування. Середній термін адаптації до акрилових накусочних пластинок становив 5 тижнів [11].

Мета дослідження

Метою нашого дослідження є оцінка уявлення про ортодонтичне лікування лікарів-інтернів факультету післядипломної освіти лікарів-стоматологів, як серед тих, що були ортодонтичними пацієнтами, так і серед тих, які не мали практики ортодонтичного лікування, з'ясування думки опитуваних про те, який період ортодонтичного лікування є найтяжчим, який метод покращення естетики зубів найбільш притаманний молоді, яка основна причина відмови від ортодонтичного лікування та інші.

Матеріали та методи дослідження

Нами розроблено анкету з 13 запитань [1] та проведено анонімне анкетування лікарів-інтернів другого року навчання факультету післядипломної освіти лікарів-стоматологів ВДНЗУ «УМСА», які навчались на базі КУ "Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна клінічна поліклініка". Опитуваним повідомили, що анкетування анонімне та роз'яснили його особливості.

Ми отримали та опрацювали 107 анкет респондентів, в яких були зазначені відповіді на запитання щодо перебігу ортодонтичного лікування, його особливостей в різні вікові періоди та щодо кроків, на які готові піти опитувані заради своєї зовнішності та гарної посмішки. В даній статті ми висвітлимо частину результатів анкетування, а саме відповіді респондентів на 9 запитань.

За допомогою програми Microsoft Excel анкети математично опрацювали та звели в діаграми для кращого порівняння результатів опитування. Після опрацювання анкет ми із усіх 107 опитуваних осіб сформували 2 групи: I група (31,78%) – опитувані, які лікувались у ортодонта; II група (68,22%) – опитувані, які не мали досвіду ортодонтичного лікування. Ми розуміємо, що в залежності від того, чи є ортодонтична патологія чи немає, від сприйняття своєї зовнішності, психологічних особливостей, фінансових можливостей та ряду інших факторів 68,22 % анкетованих не лікувались у ортодонта. Тому другу групу ми поділили ще на 2 підгрупи: підгрупа II-a (9,35%) – опитувані, які хотіли б покращити естетику своєї посмішки, але ще не зважились на цей крок через ряд факторів, та підгрупа II-b (58,88%) – особи, які за тих чи інших причин не вважають потрібним ортодонтичне лікування.

Результати дослідження та їх обговорення

Анкетування показало, що зі 107 опитуваних лікарів-інтернів-стоматологів лише третина респондентів (31,78%) лікувались у ортодонта, що в 2,15 разів менше в порівнянні з тими, які не були ортодонтичними пацієнтами – 68,22% (Рис. 1). З даних дослідження Куроєдової В.Д. (2014) відомо, що в період постійних зубів порушення при-

кусу I кл. по Енгля спостерігається в 61,11%, II кл. – в 11,27%, III кл. – в 3,15% ($\Sigma=75,53\%$) [6]. Таким чином, можна припустити, що більше, ніж половина респондентів мають ортодонтичну патологію, але лише 31,78% звертались до лікаря за допомогою. Це свідчить про те, що на сьогоднішній день попит на ортодонтичне лікування ще не досяг й половини можливого рівня.

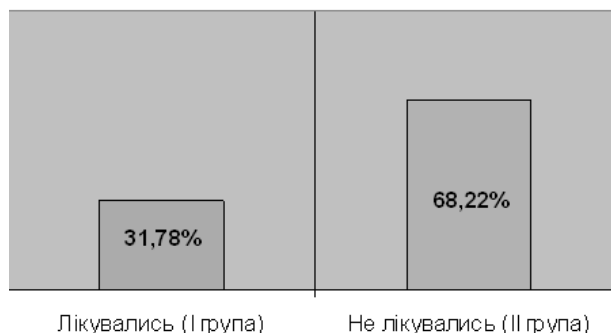


Рис. 1 Результати відповідей на запитання: «Чи лікувались Ви у лікаря-ортодонта?»

Серед респондентів, які сформували II групу (68,22 %) лише 9,35% опитуваних (група II-a) хотіли б покращити естетику своєї посмішки, але через ряд факторів ще не стали ортодонтичними пацієнтами, а 58,88% опитуваних (група II-b), що становить більшість всієї II групи (86,3%), за тих чи інших причин вважають це непотрібним.

При створенні анкети ми припускали, що серед респондентів будуть ті, які на запитання: «Чи хотіли б Ви "вирівняти зуби"?» дадуть відповідь – «ні». Тому нам було цікаво, яка саме причина відмови від ортодонтичного лікування респондентів, які в послідуєчому сформували підгрупу II-b.

Опрацювання анкет підгрупи II-b показало, що найбільший відсоток відповіді (76,19%) на запитання: «Яка основна причина відмови від ортодонтичного лікування?» набрала «рівні зуби» (Рис. 2), хоча поширеність аномалійного положення зубів і зубних рядів у цій віковій групі складає близько 60% всіх аномалій [2,8]. Тому можна припустити, що більшість респондентів підгрупи II-b можуть навіть і не здогадуватись про наявність в них ортодонтичної патології зубощелепної системи або в них високий рівень самооцінки. Це вказує на потребу проведення профілактичних оглядів всіх верств населення, особливо дітей, кваліфікованими лікарями-стоматологами, які б в послідуєчому могли б побачити або запідозрити ортодонтичну патологію та направити до лікаря-ортодонта.

Для інших респондентів (12,7%) «висока вартість» є основною причиною відмови від ортодонтичного лікування, 7,94% опитуваних відмовляються лікуватись через довготривалість та болісність, а 6,35% навіть сказали, що їм «все одно», що в них «криві зуби».

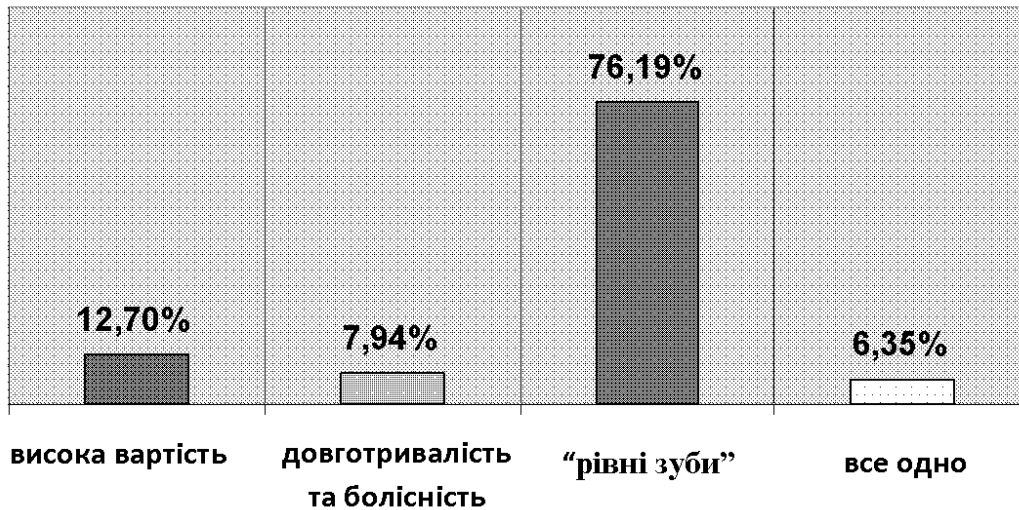


Рис. 2 Результати відповідей на запитання: «Яка основна причина відмови від ортодонтичного лікування?»

Наступним запитанням ми визначили, що найбільш притаманним методом покращення естетики зубів як для I групи, так і для II групи респондентів був комплексний метод, який набрав 76,47% та 56,16% відповідно. Друге місце в II групі респондентів посів терапевтичний метод, який набрав 26,03%, що в 4,43 рази більше ніж, в I групі. Це може означати, що для цих юнаків велику роль відіграє швидкість досягнення результату. А в I групі друге місце отримав ортодонтичний метод, звичайно, не 26%, як у «терапевтичного», а в 2,21 рази менше (11,76%). Третє місце в I групі розділив терапевтичний та ортопедичний (протетичний) метод, які набрали 5,88%. Тобто, в 4,43 рази менше в I групі обрали «терапевтичний» метод та майже в 2 рази менше – «ортопедичний» метод, ніж обрали в II

групі відповідно. А в II групі «ортодонтичний» метод посів останнє місце, що в 1,72 рази менше, ніж в I групі.

Наступним запитанням «На які кроки Ви готові піти заради "рівних зубів"?» визначили, що більшість респондентів двох груп готові піти на все заради «рівних» зубів, різниця між опитуваними I та II групи, які готові піти на все склала 13,81% (Рис. 3). Майже однаковий відсоток опитуваних обох груп готові терпіти біль: I – група 23,53%, II група – 24,66%. Респондентів I групи, що лікувалися у ортодонта та готові піти на хірургічні втручання (14,71%) в 2,14 рази більше, ніж серед опитуваних II групи (6,85%). Відсоток респондентів II групи, які відповіли, що їм «все одно, що в них "криві" зуби» становить 20,55%, тобто п'ята частина.

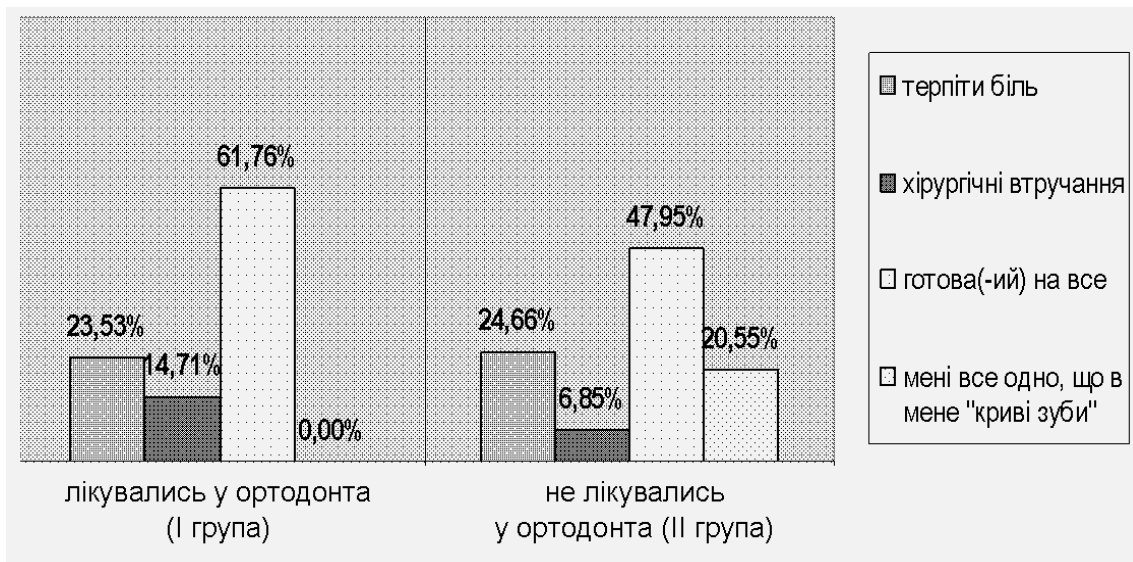


Рис. 3 Результати анкетування лікарів-інтернів на запитання: «На які кроки Ви готові піти заради "рівних зубів"?»

На запитання: «Чи готові видалити інтактні (здорові) зуби за ортодонтичними показаннями?» як і в I групі так і в II групі більше 60% відповіли "так". Зрозуміло, коли 64,71% респондентів

I групи, які вже мали досвід ортодонтичного лікування відповіли "так", через те що для них важлива естетика, а лікарі-ортодонти уже пояснювали їм про можливі варіанти лікування з ви-

даленням інтактних зубів. А як же респонденти II групи, з якими не працювали лікарі-ортодонти, але вони набрали досить великий відсоток (60,27%) відповіді «так»? Дорослі пацієнти, точніше лікарі-стоматологи, згодні іти на видалення інтактних зубів за показанням, тому що професійно інформовані.

Більшість опитуваних I групи (85,29%) готові на довготривалий період (2-2,5 роки) ортодонти-

чного лікування, чого не скажеш про респондентів II групи, в якій на 20,61% менше опитуваних згодні піти на такий серйозний крок (Рис. 4). Незважаючи на те, що I група мала досвід ортодонтичного лікування, все одно 14,71% респондентів не готові на такий довготривалий період ортодонтичного лікування, що в 2,42 рази менше, ніж у респондентів II групи.

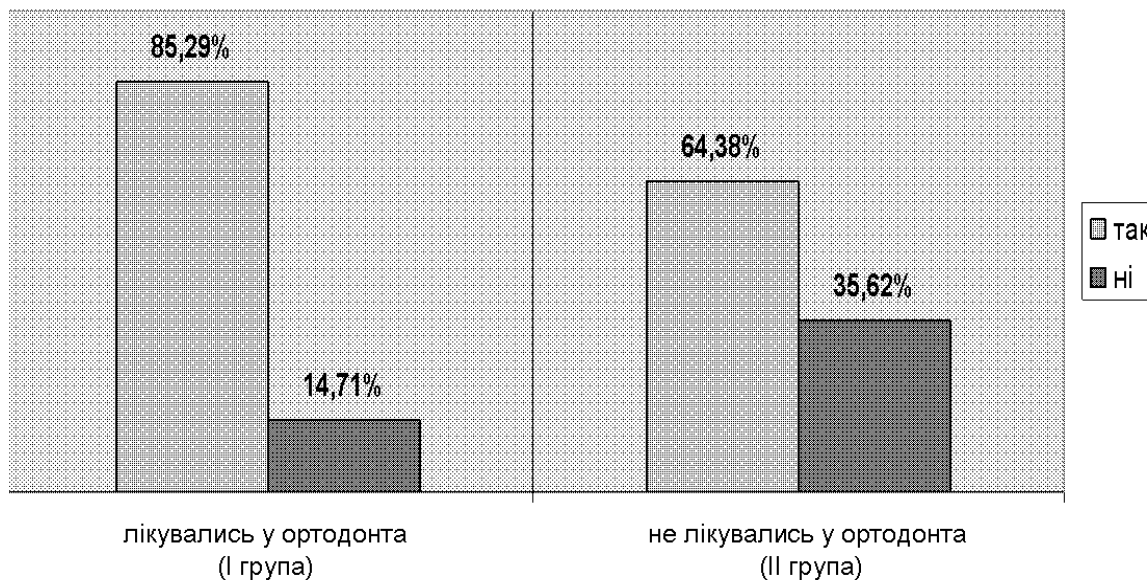


Рис. 4 Результати анкетування лікарів-інтернів на запитання: «Чи готові на довготривалий період (2-2,5 роки) ортодонтичного лікування?»

На наступне питання: «Чи готові витратити значну суму грошей на ортодонтичне лікування?» майже однаковий відсоток респондентів обох груп відповіли «так». І, як не дивно, хоч різниця не достовірна, але все ж таки майже на 4% більше опитуваних II групи, тобто ті, що не мали досвід ортодонтичного лікування, згодні витратити значну суму грошей на ортодонтичне лікування, ніж респонденти I групи. Тобто сучасна молодь розуміє, що кваліфікована ортодонтична допомога переважно надається в приватному секторі та потребує матеріальних витрат.

На останнє запитання: «Скільки в середньому має коштувати ортодонтичне лікування (за одну щелепу)?» найбільший відсоток відповіді, як I групи, так і II групи набрав варіант відповіді «3000-4000 грн». Достовірної різниці між опитуваними обох груп, які обрали варіант відповіді «3000-4000 грн» не було, але все ж таки вона складала 11,24%. Як не дивно, але лише на 2,74% менше опитуваних II групи обрали варіант «від 5000 грн.» ніж які обрали «3000-4000 грн», що є в 2 рази більше, ніж в I групі, які також обрали варіант відповіді «від 5000грн.». Це вказує на те, що опитувані хоч і не лікувались у ортодонта, але розуміють, що ортодонтичне лікування досить складне і має достойно оплачуватись.

Висновки

Ортодонтичне лікування дорослих в своїй

поширеності набирає оберти в порівнянні з минулими роками, але все ж таки попит на нього на сьогоднішній день ще не досяг й половини можливого рівня, а кількість порушень прикусу в дорослого населення стрімко зростає.

Наше дослідження показало, що як для більшості опитуваних, які лікувались ортодонтично (76,6%), так і для тих, які не мали практики ортодонтичного лікування (56,16%), найбільш притаманним є комплексний метод покращення естетики. Майже половина опитуваних (47,95%), які не лікувались у ортодонта, готові «піти на все» за ради гарної посмішки, хоча 20,55% опитуваних тої ж групи зазначають, що їм все одно, що в них «криві зуби».

Отже, наше дослідження показало, що потрібно активніше проводити профілактичні огляди населення кваліфікованими лікарями-стоматологами, які могли б побачити або запідозрити ортодонтичну патологію та направити до лікаря-ортодонта. Крім того, наше анкетування підтвердило, що досить вагому роль перед ортодонтичним лікуванням відіграє психологічна підготовка, оскільки у кожного пацієнта різний рівень оцінки своєї посмішки та зовнішності в цілому, що впливає на мотивацію пацієнта та, відповідно, на успішність ортодонтичного лікування в подальшому.

Література

1. Авт. пр. № 62671 «Анкета опитування про особливості ортодонтичного лікування» / В.Д. Куроєдова, А.В. Довженко (UA). — Дата реєстрації 26.11.2015.
2. Інжиніринг тканин: проблеми сучасної ортодонції [Електронний ресурс] - Режим доступу до ресурсу: <http://www.vz.kiev.ua/inzhiniring-tkanin-problemi-suchasnoyi-ortodontiyi/>
3. Ваттед Н. Первичное сотрудничество врача с пациентами детского и юношеского возраста / Н. Ваттед, А. Бартч, С. Вайдлих [и др.] // Ортодонтия. — 2001. — №2 — С.2-7
4. Дегтярева И.Н. Определение адаптации пациента к несъемной ортодонтической технике / И.Н. Дегтярева // Казанский медицинский журнал — 2007. — № 6 — С.581-583
5. Куроєдова В.Д. Комплексна оцінка хвороби «Зубощелепна аномалія» та прогноз лікування ортодонтичних пацієнтів: автореф. дис. на здоб. наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.00.21. «Стоматологія» / В.Д. Куроєдова. — Полтава, 1999. — 299 с.
6. Куроєдова В.Д. Современный взгляд на болезнь «Зубочелюстная аномалия» // В.Д. Куроєдова, К.В. Седых. — Полтава, 2014 — С.11-12.
7. Михайлова И.Ю. Оценка состояния ортодонтической помощи, оказываемой по программе обязательного медицинского страхования: автореф. дис. на соиск. науч. степени к. мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология» / И.Ю. Михайлова — М., 2010. — 26 с.
8. Стан ортодонтичної допомоги в Україні та перспективи її розвитку [Електронний ресурс] — Режим доступу до ресурсу: <http://www.provisor.com.ua/100matolog/archive/2007/08/stan.php>.
9. Tanklas N. Differences in patients' adaptations to different types of braces / N. Tanklas, A. Slabkovskaya, N. Drobysheva, L. Persin, A. Kovalenko // Abstracts. 88th Congress European Orthodontic Society. — 18-23 June 2012 Santiago de Compostela, Spain. — P. 203.
10. Durka-Zajac M. Perception of discomfort and pain as a result of orthodontic treatment / M. Durka-Zajac, M. Mitus-Kenig, K. Wozniak, E. Pawlowska // Abstracts. 90th Congress European Orthodontic Society. — 18-22 June 2014 Warsaw, Poland — P. 77.
11. Jindra P. Fixed acrylic bite plates: quality of life / P. Jindra // Abstracts. 90th Congress European Orthodontic Society. — 18-22 June 2014 Warsaw, Poland. — 2014. — P.116-117.
12. Beck V. Factors associated with orthodontic pain / V. Beck, W. M. Thomson, N. Chandler, J. Kieser, M. Farella // Abstracts. 90th Congress European Orthodontic Society. — 18-22 June 2014 Warsaw, Poland — 2014. — P.4-5.
13. Stein Z. Which dental students choose to specialize in orthodontics? / Z. Stein, W. Wiltshire // Abstracts. 85th Congress of the European Orthodontic Society — 10-14 June 2009 Finlandia Hall, Helsinki, Finland. — 2009. — P.141-142.
14. Tehrani N. Patient-Centred Evaluation of Orthodontic Treatment in Norway / N. Tehrani, E. Fasrovig, A. Stenvik // Abstracts. 85th Congress of the European Orthodontic Society. — 10-14 June 2009. Finlandia Hall, Helsinki, Finland. — 2009. — P.146-147.

Реферат

ВЗГЛЯД НА ОРТОДОНТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛАЗАМИ ВРАЧЕЙ-ИНТЕРНОВ

Довженко А.В.

Ключевые слова: ортодонтическое лечение, взрослые, анкетирование, эстетика улыбки.

Ортодонтическое лечение - это очень сложный и длительный процесс. Нередко применение современных способов лечения не позволяет достичь желаемого результата из-за недостаточно учтенной врачом-ортодонтом психологической подготовленности пациента к лечению и его веры в успешность последнего. Целью нашего исследования была оценка представления врачей-интернов об особенностях ортодонтического лечения как среди бывших ортодонтических пациентов, так и среди тех, которые не имели практики ортодонтического лечения. По результатам анкетирования только треть современной медицинской молодежи имеет личный опыт ортодонтического лечения. Половина опрошенных, которые не встречались с ортодонтом раньше, готовы пойти на все ради красивой улыбки. Анкетирование подтвердило, что достаточно весомую роль играет психологическая подготовка перед началом ортодонтического лечения. Ведь мотивация взрослого пациента влияет на успешность ортодонтического лечения.

Summary

ORTHODONTIC TREATMENT IN OPINION OF INTERN DENTISTS

Dovzhenko A.

Key words: orthodontic treatment, adults, questioning, smile aesthetics.

Orthodontic treatment is known as a very complicated and long process. Sometimes even latest treatment fails to achieve the desired results because of patient's noncompliance with the treatment prescribed, his / her lack of willingness and faith in the successful outcomes. The aim of our study was to evaluate the views of dental interns on the peculiarities of orthodontic treatment among those who were orthodontic patients, and among those who did not practice orthodontic treatment. According to the questionnaire results, only a third of medical youth has personal experience of orthodontic treatment. Half of the respondents have had no orthodontic corrections before, but are ready to do anything for the sake of a good smile. Questioning confirmed that a fairly significant role of willingness before starting orthodontic treatment. In adult patients motivation is key factor in achieving successful orthodontic results.

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПСИХОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ ПРИ ОРТОДОНТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ У ПЕРІОД ЗМІННОГО ПРИКУСУ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Однією з основних особливостей ортодонтичного лікування є співпраця лікаря з пацієнтом, але пацієнти звертаються до ортодонта занадто пізно, коли патологічні зміни функції практично неможливо виправити. Активний ріст організму дитини 6-12 років має не лише фізіологічні, а й психологічні особливості розвитку. Та завдяки психологічним особливостям дитини в період змінного прикусу мотивація до ортодонтичного лікування практично відсутня, оскільки особистісна та стоматологічна самооцінки завищені. Діти ставляться до своїх апаратів як до додаткового подразника постійної та тривалої дії. Тільки врахування сомато-психологічного статусу та психоемоційного стану пацієнта на ортодонтичному прийомі дозволяє обрати оптимальний варіант лікування і спрогнозувати його ефективність. Метою нашого дослідження стало вивчення результатів застосування психологічних методів під час ортодонтичного лікування дітей у період змінного прикусу. Матеріали та методи дослідження. Проведене ортодонтичне лікування 30 пацієнтів 6-12 років. Лікування пацієнтів у досліджуваній групі (по 15 пацієнтів в кожній) відрізнялося від такого у контрольній застосуванням запропонованого нами способу підвищення ефективності ортодонтичного лікування зубощелепних аномалій, що містить цілеспрямовану психологічну підготовку, направлену на активізацію, підсилення та підкріплення мотивації до лікування у дітей та їх батьків. Результати. Запропонований нами спосіб підвищення ефективності лікування базується на підвищенні мотивації до лікування дітей зі зубощелепними аномаліями у змінному прикусі за рахунок цілеспрямованого психологічного впливу на батьків. Його застосування дає значне зниження відсотку переривання лікування – за даними літератури з 35,7%, у нашому дослідженні – 13,4%. Активний період лікування зменшився у 1,6 рази, а недисциплінованість пацієнтів – у 4 рази у порівнянні з контрольною групою. Недисциплінованих пацієнтів у досліджуваній групі виявилось у 2,5 рази менше, ніж у контрольній. Висновки. Отримані результати свідчать про необхідність застосування психологічних методів при ортодонтичному лікуванні дітей у період змінного прикусу.

Ключові слова: ортодонтичне лікування, діти, змінний прикус, зубощелепні аномалії, мотивація, скорочення терміну лікування.

Вступ

Підвищення ефективності ортодонтичного лікування є одним із найактуальніших завдань сучасної ортодонції і постійним об'єктом пошуку нових методів діагностики та лікування [9]. Однією з основних особливостей ортодонтичного лікування є співпраця лікаря з пацієнтом, тому що жоден розділ стоматології не покладає стільки сподівань та не залежить на стільки від пацієнта, як у ортодонції [4, 12]. Але пацієнти, як правило, звертаються до ортодонта занадто пізно, коли патологічні зміни функції практично неможливо виправити [3, 17].

У зв'язку з тим, що етіологічні фактори діють на різних етапах розвитку організму дитини, Громова В.В. [5] вважає, що профілактику та лікування зубощелепних аномалій (ЗЩА) можна проводити у всі періоди розвитку зубощелепної системи. Але саме раннє лікування дітей із ЗЩА приводить до сприятливіших змін, виявляється ефективнішим і стабільнішим [8, 20].

Активний ріст організму дитини 6-12 років має не лише фізіологічні, а й психологічні особливості розвитку. Це відкриває значні можливості для лікування дітей і роботи лікаря-ортодонта [18]. Та завдяки психологічним особливостям дитини в період змінного прикусу мотивація до ортодонтичного лікування практично відсутня [2, 14], оскільки особистісна та стоматологічна самооцінки завищені. Навіть за наявності реальних морфологічних, функціональних та естетичних порушень у дитини, скарги лікарю висловлюють

лише батьки [1, 2, 7, 11, 13]. Діти ж ставляться до своїх апаратів як до додаткового подразника постійної та тривалої дії. Все це призводить до переривання лікування у 35,7% випадків [11].

Але саме апаратурний метод лікування є одним із найбільш специфічних та дієвих чинників впливу в лікуванні дітей із ЗЩА [10]. Для дітей у цей період велике значення має думка батьків, тому від готовності та спроможності батьків слідувати за виконанням призначень лікаря, від їх активної участі в ортодонтичному лікуванні залежить його успіх [16, 19].

Тільки врахування сомато-психологічного статусу та психоемоційного стану пацієнта на ортодонтичному прийомі дозволяє обрати оптимальний варіант лікування і спрогнозувати його ефективність [6].

Мета дослідження

Вивчення результатів застосування психологічних методів під час ортодонтичного лікування дітей у період змінного прикусу.

Матеріали та методи дослідження

З оглянутих 532 дітей 6-12 років було відібрано 30 пацієнтів із патологією I та II класу за Енглем. Всім пацієнтам проводилось комплексне обстеження та традиційне ортодонтичне лікування. Пацієнти були об'єднані у дві клінічні групи: досліджувану і контрольну, по 15 пацієнтів у кожній. Лікування пацієнтів у досліджуваній групі відрізнялося від такого у контрольній застосу-

ванням запропонованого нами способу підвищення ефективності ортодонтичного лікування ЗЩА, що містить цілеспрямовану психологічну підготовку, направлену на активізацію, підсилення та підкріплення мотивації до лікування у дітей та їх батьків. Для досягнення поставленої мети було досліджено ефективність ортодонтичного лікування при застосуванні психологічних методів. Щоб окреслити нормативний обсяг лікувальних заходів та термін лікування у пацієнтів обох груп визначали ступінь складності ортодонтичного лікування за методикою Зіберта-Малигіна [15].

Спосіб підвищення ефективності ортодонтичного лікування ЗЩА включав декілька етапів. Установча бесіда лікаря-ортодонта з батьками та пацієнтами носила довірчий характер і включала психологічну підготовку, направлену на активізацію мотивації батьків до лікування їх дітей. Батьків інформували про етіологічні фактори виникнення, суть морфологічних, функціональних та естетичних змін, що має місце у їхньої дитини. Особливу увагу приділяли ускладненням та наслідкам, які виникають у разі відмови або байдужого ставлення до лікування. Вербальні елементи ортодонтичної інформації підкріплювали демонстрацією ортодонтичних апаратів, фотографій дітей до, у процесі та після ортодонтичного лікування та авторського інформаційного відеофільму «Батькам про ортодонтію та ортодонтичне лікування».

До та після демонстрації ролика батьки заповнювали спеціально розроблені анкети з метою визначення вихідного рівня ортодонтичної освіченості батьків. Для закріплення результатів батькам пропонували джерела інформації на

паперових носіях – інформаційні пам'ятки, що розповідають про профілактику ЗЩА, особливості ортодонтичного лікування та догляду за ортодонтичними апаратами. Протягом всього лікування (кожні 3 місяці) у бесіді з батьками підтримували мотивацію до ортодонтичної допомоги дитині. Для оцінки ефективності застосування психологічних методів у ортодонтичному ліванні кожен випадок було проаналізовано з урахуванням терміну ортодонтичного лікування, кількості відвідувань та дисциплінованості пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати свідчать про те, що саме робота з батьками сприяє підвищенню мотивації до ортодонтичного лікування дітей віком 6-12 років із ЗЩА. Лише 6,7% досліджуваної групи відвідували лікаря-ортодонта нерегулярно. В той же час у контрольній групі недисциплінованими показали себе 26,8%, тобто у 4 рази більше. Серед пацієнтів досліджуваної групи лише 13,4% перервали лікування. У той же час, у контрольній групі перервали лікування 33,4% на ЗЩА, тобто у 2,5 рази більше. Значно скоротився термін лікування та зменшилась кількість відвідувань у пацієнтів досліджуваної групи. Середній термін лікування у хворих цієї групи склав 12,7 місяців, за які пацієнти в середньому 12 раз відвідували лікаря-ортодонта. У той же час у пацієнтів контрольної групи термін лікування був 20 місяців, при середній кількості відвідувань 14 (табл.1). Тобто ми спостерігали скорочення терміну лікування в 1,6 рази та зменшення кількості відвідувань в середньому на 2 рази.

Табл. 1
Термін лікування та кількість відвідувань у пацієнтів 1 та 2 груп

	Дослідна група			Контрольна група		
	пацієнт №	Термін лікування (міс.)	Кількість відвідувань	пацієнт №	Термін лікування (міс.)	Кількість відвідувань
Пацієнти з патологією I класу за Енглем	1	14	10	1	21	15
	2	17	17	2	19	16
	3	12	12	3	22	16
	4	11	13	4	24	18(недисцип.)
	5	14	12	5	18	7(недисцип.)
	6	11	13	6	19	14
	7	11	4(перерв. лік.)	7	20	10 (перерв. лік.)
	8	14	3(перерв. лік.)	8	20	10 (перерв. лік.)
Пацієнти з патологією II класу за Енглем	9	11	12	9	16	12(недисцип.)
	10	13	11	10	19	7(недисцип.)
	11	14	8(недисцип.)	11	26	21
	12	14	11	12	18	15
	13	10	12	13	20	4 (перерв. лік.)
	14	13	15	14	20	5 (перерв. лік.)
	15	11	10	15	26	11(перерв. лік.)

Запропонований нами спосіб підвищення ефективності лікування базується на підвищенні мотивації до лікування дітей зі ЗЩА у змінному прикусі за рахунок цілеспрямованого психологічного впливу має певні переваги перед описаними у літературі. Його застосування дає значне зниження відсотку переривання лікування – за даними літератури з 35,7% [11], у нашому дослі-

дженні – 13,4%. Активний період лікування зменшився у 1,6 рази, а недисциплінованість пацієнтів – у 4 рази у порівнянні з контрольною групою. Недисциплінованих пацієнтів у досліджуваній групі виявилось у 2,5 рази менше, ніж у контрольній.

Підвищення мотивації до лікування нами було досягнуто шляхом направленої психологіч-

ного впливу на пацієнтів через вплив на їхніх батьків. Подібних поглядів на підвищення мотивації батьків та дітей до ортодонтичного лікування дотримуються й інші автори. Зокрема про необхідність певного психологічного впливу на дітей з метою підвищення їхньої мотивації до лікування ЗЩА пишуть у своїх публікаціях Бобров А.П., Пономарева Е.А. [2,14]. Але у сучасній літературі недостатньо уваги приділяється підвищенню мотивації батьків, які в значній мірі можуть сприяти успішності лікування.

Висновки

Застосування запропонованого нами психологічного способу підвищення ефективності ортодонтичного лікування зубощелепних аномалій знімними ортодонтичними апаратами у змінному прикусі базується на підвищенні мотивації та активізації ортодонтичного лікування і підвищенні дисциплінованості пацієнтів. Використання запропонованого психологічного способу при лікуванні пацієнтів із ЗЩА в змінному прикусі з застосуванням знімних апаратів без великого навантаження дозволяє скоротити активний період ортодонтичного лікування в 1,6 рази, кількість відвідувань в середньому на 2, запобігти недисциплінованості пацієнтів та знизити відсоток переривання ортодонтичного лікування на 22,3%.

Література

1. Дрогомирецька М.С. Аналіз соціологічного опитування ортодонтичних пацієнтів / М.С. Дрогомирецька, А.В. Якимець, Д.В. Лепорський [та ін.] // Актуальні питання сучасної стоматології : ювіл. міжнар. наук.-практ. конф., 29 жовт. – 1 листоп. 2008 р.: матеріали доп. – Львів, 2008. – С. 8-10.
2. Бобров А.П. Роль межличностного контакта при ортодонтическом лечении / А.П. Бобров, К.А. Кутергина, А.В. Корсак // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2003. – № 3-4. – С. 18-22.
3. Виноградов С.И. Состояние зубочелюстного аппарата у детей школьного возраста в Колпинском районе г. С.-Петербурга / С.И. Виноградов, А.С. Виноградова, Р.Х-М. Дауева // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2003. – № 3-4. – С. 7-12.
4. Газизулина О.Р. Социально-психологические предикторы эффективного ортодонтического лечения / О.Р. Газизулина, А.В.Анохина // Тезисы науч.-практ. конф. с междунар. участ. – Одесса, 2009. – С. 4-6.
5. Громова В.В. Профилактика зубо-челюстных аномалий / В.В. Громова, Л.И. Никитина // Ортодонтический реферативный журнал. – 2004. – № 3. – С. 76.

6. Дегтярева И.Н. Проблема подготовки пациента к ортодонтическому лечению в трудах отечественных и зарубежных исследователей / И.Н. Дегтярева, Р.Т. Буляков // Достижения ортодонтии, ортопедической и общей стоматологии по специальности и ее преподаванию: сб. науч.-практ. материалов. – Российская медицинская академия последипломного образования. – М., 2005. – С. 214-216.
7. Деняга О.В. Поширеність зубощелепних аномалій та стан порожнини рота у дітей м. Дніпропетровська / О.В. Деняга, Б.М. Мірчук, В.Н. Горохівський, С.В. Степанова // Вісник стоматології. – 2004. – №2. – С. 74-76.
8. 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.
9. Жолуев С.Е. Опыт использования шкалы клинической стоматологической для экспресс-диагностики психоэмоционального состояния пациента / С.Е. Жолуев, И.Ю. Гринькова // Стоматолог. – 2000. – № 5. – С. 10-12.
10. Андросова Е.И. Изучение психосоматики пациентов детского возраста в период сменного прикуса, находящихся на ортодонтическом аппаратном лечении / Е.И. Андросова, А.О. Гаврилина, М.А. Гаврилина [и др.] // Достижения ортодонтии, ортопедической и общей стоматологии по специальности и ее преподаванию: сб. науч.-практ. материалов. – Российская медицинская академия последипломного образования. – М., 2005. – С. 75-77.
11. Куроедова В.Д. Отношение пациентов к стоматологическому и ортодонтическому лечению / В.Д. Куроедова // ДентАрт. – 1997. – № 4. – С. 26-29.
12. Александер Р.Г. Менеджмент и маркетинг: создание послушного пациента / Р.Г. Александер, С.М. Александер, Ч.Д. Александер [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2003. – № 1-2. – С. 41-44.
13. Москалева И.В. Применение flesh-анимации в ортодонтии / И.В. Москалева, А.Л. Корнеева, А.И. Токаревич, Д.А. Шаблов // Сучасна ортодонція. – 2010. – №2 (20). – С. 7-9.
14. Пономарева Е.А. Влияние социально-психологических проблем родителей на развитие ребенка с челюстно-лицевой патологией / Е.А. Пономарева, А.Н. Соколов // Клиническая стоматология. – 2001. – Спецвыпуск. – С. 93-95.
15. Руководство по ортодонтии. / под редакцией Ф.Я. Хорошилкиной. – М.: «Медицина», 1999. – С. 13-19.
16. Тупикова Л.Н. Повышение мотивации к лечению как фактор эффективности реабилитации пациентов / Л.Н. Тупикова // Материалы всероссийской научно-практической конференции "Актуальные проблемы стоматологии", 1998г., Чита. – 1998. – С. 104-105.
17. Фаррелл К. Коррекция вредных миофункциональных привычек у детей / К. Фаррелл // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2003. – № 3-4. – С. 43-44.
18. Чапала В.М. Кто займется профилактикой? Проблемы ранней диагностики и коррекции аномалий прикуса у детей дошкольного возраста / В.М. Чапала // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2004. – № 1-2. – С. 10-12.
19. Шпак С.В. Вплив медичної активності сім'ї та мотивації до профілактики стоматологічних захворювань на стоматологічний статус дітей / С.В. Шпак, В.О. Іванова, В.В. Гороховський // Стоматологічне здоров'я – дітям України: міжнар. наук.-практ. конф., 28-29 верес. 2007 р.: матеріали доп. – К., 2007. – С. 266-268.
20. Tausche E. Prevalence of malocclusions in the early mixed dentition and orthodontic treatment need / E. Tausche, O. Luck, W. Harzer // European Journal of Orthodontics. – 2004. – Vol. 26, № 3. – P. 237-244.

Реферат

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ ОРТОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ В ПЕРИОД СМЕННОГО ПРИКУСА

Карасюнок А.Е.

Ключевые слова: ортодонтическое лечение, дети, сменный прикус, зубочелюстные аномалии, мотивация, сокращение срока лечения.

Вступление. Одной из основных особенностей ортодонтического лечения является сотрудничество врача с пациентом, но пациенты обращаются к ортодонту слишком поздно, когда патологические изменения функции практически невозможно исправить. Активный рост организма ребенка 6-12 лет имеет не только физиологические, но и психологические особенности развития. И благодаря психологическим особенностям ребенка в период сменного прикуса мотивация к ортодонтическому лечению практически отсутствует, поскольку личностная и стоматологическая самооценки завышены. Дети относятся к своим аппаратам как к дополнительному раздражителю постоянного и длительного действия. Только учет сомато-психологического статуса и психоэмоционального состояния пациента на ортодонтическом приеме позволяет выбрать оптимальный вариант лечения и спрогнозировать его эффективность. Целью нашего исследования стало изучение результатов применения психологических методов во время ортодонтического лечения детей в период сменного прикуса. Материалы

и методы исследования. Проведено ортодонтическое лечение 30 пациентов 6-12 лет. Лечение пациентов в исследуемой группе (по 15 пациентов в каждой) отличалось от такового в контрольной группе применением предложенного нами способа повышения эффективности ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий, содержащего целенаправленную психологическую подготовку, направленную на активизацию, усиление и подкрепление мотивации к лечению у детей и их родителей. Результаты. Предложенный нами способ повышения эффективности лечения базируется на повышении мотивации к лечению детей с зубочелюстными аномалиями в сменном прикусе за счет целенаправленного психологического воздействия на родителей. Его применение дает значительное снижение процента прерывания лечения по данным литературы с 35,7%, в нашем исследовании – 13,4%. Активный период лечения уменьшился в 1,6 раза, а недисциплинированность пациентов – в 4 раза по сравнению с контрольной группой. Недисциплинированных пациентов в исследуемой группе оказалось в 2,5 раза меньше, чем в контрольной. Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости применения психологических методов при ортодонтическом лечении детей в период сменного прикуса.

Summary

RESULTS OF PSYCHOLOGICAL METHODS IN ORTHODONTIC TREATMENT OF CHILDREN WITH MIXED DENTITION

Karasiunok A. Ye.

Key words: orthodontic treatment, children, mixed dentition, malocclusion, motivation, reduction of time of treatment.

Doctor-patient co-operation and medication compliance are one of factors contributing to successful outcomes of orthodontic treatment, but sometimes patients start searching for orthodontist's care when it is quite difficult to correct pathological changes or malfunctions they have. Active growth of the body in 6-12 year old children is not only physiological, but also psychological features of their development. Due to their psychological peculiarities, the children with mixed dentition have no motivation for orthodontic treatment, because of their exaggerated personal and dental self-esteem. Children usually consider their dental appliances as permanent and long-acting irritants. Only taking into account somato-psychological status and emotional state of patients during orthodontic treatment enables paediatric orthodontists to choose the best treatment option and to predict its effectiveness. The aim of our study was to analyze the results obtained by applying psychological techniques during orthodontic treatment of children with mixed dentition. The study involved 30 patients aged 6-12 years. The treatment of patients in the test group (15 patients in each) differed from that in the control. The patients of the test group passed through psychological training programs we elaborated to improve the efficiency of orthodontic treatment of malocclusions by enhancing motivation for treatment in children and their parents. The application of this program resulted in significant lowering in the rate of stopping orthodontic treatment by 13.4% in our study. Active treatment period decreased in 1.6 times, and the indiscipline of the patients lowered in 4 times in comparison with the control group. Unruly patients in the test group were registered as little as twice compared with the control. The obtained results have demonstrated the importance of psychological techniques in building up compliance during orthodontic treatment of children with mixed dentition.

УДК [616.31-022-053.4:616.323]-084

Каськова Л.Ф., Уласевич Л.П.

ПОКАЗНИКИ МІКРОБНОГО ОБСІМЕНІННЯ ТА АНТИМІКРОБНОГО ЗАХИСТУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ДІТЕЙ ВІКОМ 3-5 РОКІВ З ГІПЕРТРОФІЄЮ АДЕНОЇДІВ В ПЕРІОД ПРОВЕДЕННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Провідне місце серед етіологічних факторів розвитку карієсу зубів займає умовно-патогенна мікрофлора порожнини рота, продукти її життєдіяльності. Успіх дії профілактичних комплексів, які направлені на підвищення карієсрезистентності, залежить від прямого впливу на нормалізацію процесів дисбіозу ротової порожнини. Мета: дослідити рівень активності лізоциму та уреазу ротової рідини, показників дисбіозу порожнини рота у дітей дошкільного віку з гіпертрофією аденоїдів на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів. Результати дослідження підтвердили ефективність запропонованого нами комплексу профілактики карієсу тимчасових зубів за показниками нормалізації дисбіозу порожнини рота у дітей з гіпертрофією аденоїдів. Було відмічене зниження значень уреазної активності ротової рідини даної групи, що дало змогу спрогнозувати відновлення мікробного гомеостазу у обстежених з супутньою патологією. Отримані значення активності лізоциму змішаної слини даної групи дітей показали значне підвищення неспецифічного імунітету порожнини рота, що дасть можливість забезпечити захист від додаткових провокуючих факторів щодо виникнення карієсу у дошкільнят. Результати в інших групах не мали значної ефективності відносно показників активності уреазу та лізоциму, дисбіоз порожнини рота погіршився до рівня клінічного декомпенсованого ступеню

Ключові слова: карієс, тимчасові зуби, гіпертрофія аденоїдів, профілактика, уреаз, лізоцим, дисбіоз, ротова рідина.

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

Вступ

Провідне місце серед етіологічних факторів розвитку карієсу зубів займає умовно-патогенна мікрофлора порожнини рота, продукти її життєдіяльності. У здорової людини її кількість контролюється представниками сапрофітного складу бактерій. При зниженні захисних властивостей організму, особливо в результаті виникнення соматичної патології, наявності шкідливих звичок, осередків хронічної інфекції в порожнині рота та органах, пов'язаних з нею, якості гігієнічного догляду має місце порушення мікробного гомеостазу ротової порожнини і, як результат, збільшення колонізації не властивої для неї флори. Стан колонізаційної резистентності пов'язаний з функціонуванням єдиної лімфоїдної системи слизових оболонок [1].

В наших минулих дослідженнях нас зацікавила проблема впливу гіпертрофії аденоїдів, яка у близько 60% дітей супроводжується аденоїдитом, на розвиток карієсу тимчасових зубів у дітей дошкільного віку. Оскільки лімфоепітеліальні органи глотки забезпечують першу лінію імунного захисту, то їх захворювання спричиняють зниження як специфічного, так і неспецифічного імунітету порожнини рота, що посилює колонізацію умовно-патогенної мікрофлори. В свою чергу, успіх дії профілактичних комплексів, які направлені на підвищення карієсрезистентності, залежить від прямого впливу на нормалізацію процесів дисбіозу ротової порожнини [2,3].

Мета дослідження

Дослідити рівень активності лізоциму та уреазу ротової рідини, показників дисбіозу порож-

нини рота у дітей дошкільного віку з гіпертрофією аденоїдів на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали і методи дослідження

Протягом року під нашим наглядом знаходилося 60 дітей віком 3-5 років, що проживають в м. Полтава в однакових соціально-побутових умовах та відвідують дитячі організовані колективи. Перше обстеження проводили до призначення лікувально-профілактичних заходів, друге – через місяць після початку призначення профілактичного комплексу, третє – через 3 місяці, четверте – через 6 місяців, п'яте – через 12 місяців. Діти були розподілені на групи по 12 осіб: 1 групу склали практично здорові діти, яким призначали лише гігієну порожнини рота; 2 групу – діти з гіпертрофією аденоїдів, яким призначали лише гігієну порожнини рота; 3 групу – діти з гіпертрофією аденоїдів, яким призначали раніше вивчений профілактичний комплекс без врахування наявності захворювання ЛОР-органів [4]; 4 група – діти з гіпертрофією аденоїдів, яким призначали запропонований нами профілактичний комплекс [5]. Лікувально-профілактичний комплекс призначали впродовж місяця два рази за рік, навесні та восени. Всім особам була проведена контрольована чистка зубів з подальшою корекцією гігієнічних навичок, за необхідністю санація ротової порожнини з урахуванням стоматологічного статусу та психо-емоційного стану дитини, проведені бесіди з дітьми та їх батьками щодо особливостей профілактики карієсу зубів.

Визначення активності лізоциму проводили бактеріологічним методом Левицького (2005).

Визначення активності уреазу за методом Гаврикова Л.М., Сегень І.Т. (1996). Для визначення ступеню дисбіотичних порушень вираховували відносні показники активності уреазу та лізоциму, їх співвідношення [6].

Отримані результати опрацьовані за допомогою пакетів програм для статистичної обробки Microsoft Excel 2010. Достовірними вважали результати при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення стану неспецифічного захисту порожнини рота було проведено дослідження активності лізоциму ротової рідини. Результати показали, що діти з гіпертрофією аденоїдів мають зниження показників в 2,8 рази у порівнянні з практично здоровими обстеженими ($p \leq 0,05$) (табл.1).

*Таблиця 1
Динаміка рівня активності лізоциму ротової рідини дітей до і після проведення профілактичних заходів (M±m)*

Група	Кількість дітей	Рівень активності лізоциму, од/мл				
		I обст.	II обст.	III обст.	IV обст.	V обст.
1	24	0,09±0,007				
2	12	0,028±0,004 $p_{1,2} \leq 0,05$	0,065±0,008 $p_{1,II} \leq 0,05$	0,042±0,005 $p_{1,III} \leq 0,05$ $p_{1,III} \leq 0,05$	0,026±0,004 $p_{1,IV} \geq 0,05$ $p_{1,IV} \leq 0,05$ $p_{1,III,IV} \leq 0,05$	0,031±0,003 $p_{1,V} \geq 0,05$ $p_{1,IV,V} \leq 0,05$ $p_{1,III,V} \geq 0,05$ $p_{1,IV,V} \geq 0,05$
3	12	0,035±0,005 $p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{2,3} \geq 0,05$	0,054±0,007 $p_{2,3} \geq 0,05$ $p_{1,II} \leq 0,05$	0,030±0,004 $p_{2,3} \geq 0,05$ $p_{1,III} \geq 0,05$ $p_{1,III} \leq 0,05$	0,041±0,006 $p_{2,3} \geq 0,05$ $p_{1,IV} \geq 0,05$ $p_{1,IV} \geq 0,05$ $p_{1,IV} \geq 0,05$	0,033±0,004 $p_{2,3} \geq 0,05$ $p_{1,V} \geq 0,05$ $p_{1,IV,V} \leq 0,05$ $p_{1,III,V} \geq 0,05$ $p_{1,IV,V} \geq 0,05$
4	12	0,032±0,007 $p_{1,4} \leq 0,05$ $p_{2,4} \geq 0,05$ $p_{3,4} \geq 0,05$	0,098±0,010 $p_{2,4} \leq 0,05$ $p_{3,4} \leq 0,05$ $p_{1,II} \leq 0,05$	0,087±0,009 $p_{2,4} \leq 0,05$ $p_{3,4} \leq 0,05$ $p_{1,III} \leq 0,05$ $p_{1,III} \geq 0,05$	0,105±0,012 $p_{2,4} \leq 0,05$ $p_{3,4} \leq 0,05$ $p_{1,IV} \leq 0,05$ $p_{1,IV} \geq 0,05$ $p_{1,III,IV} \geq 0,05$	0,096±0,013 $p_{2,4} \leq 0,05$ $p_{3,4} \leq 0,05$ $p_{1,V} \leq 0,05$ $p_{1,IV,V} \geq 0,05$ $p_{1,III,V} \geq 0,05$ $p_{1,IV,V} \geq 0,05$

$p_{1,2,3,4}$ – вірогідність показників активності лізоциму між групами спостереження

$p_{1,II,III,IV,V}$ – вірогідність показників активності лізоциму однієї групи під час різних обстежень

Через місяць після застосування лікувально-профілактичних схем підвищення карієсрезистентності порожнини рота було відмічене покращення показників серед усіх груп дітей з гіпертрофією аденоїдів ($p \leq 0,05$), але обстежені з запропонованим нами комплексом мали статистично вищі цифрові значення, які знаходилися на рівні практично здорових дітей (табл.1).

Через три місяці після проведення курсу профілактики відмічається вірогідне погіршення показників активності лізоциму в 2 та 3 групах у порівнянні з II обстеженням, в 4 групі зниження також має місце, але зовсім незначне.

Під час IV дослідження у дітей 2 групи виявлено, що активність ферменту продовжує знижуватись аж до початкового рівня, в 3 групі ситуація дещо покращується відносно попереднього обстеження, але все ж вірогідної різниці у порівнянні з первинними даними не відмічається. Найкращі результати спостерігаються в 4 групі, де показник стабільно утримується на високому рівні, в 3,3 рази вище за початкові значення ($p \leq 0,05$).

Через рік вагомої різниці у порівнянні з попереднім дослідженням не спостерігається. Рівень активності лізоциму найкращий у дітей, яким було призначено запропонований нами комплекс (0,096±0,013 од/мл проти 0,031±0,003 од/мл – 2 групи та 0,033±0,004 од/мл – 3 групи). Показник вірогідно вищий, ніж при обстеженні до прове-

дення профілактичних заходів.

Отже, захисні властивості ротової рідини значно покращилися в 4 групі обстеження і утримувалися на рівні практично здорових дітей протягом року. В 2 та 3 групах показники хоч і змінювалися, але тривалого позитивного результату не спостерігалось, рівень активності лізоциму через рік повернувся до початкових значень (табл.1).

Нами визначено активність уреазу – ферменту, який характеризує мікробне обсіменіння ротової порожнини. Результати показали вірогідну різницю даного показника: практично здорові обстежені мали в 2 рази менші значення у порівнянні з дітьми з гіпертрофією аденоїдів (табл.2).

Через 1 місяць після початку проведення лікувально-профілактичних заходів було відмічене статистично значиме зниження рівня активності уреазу в усіх групах спостереження дітей з гіпертрофією аденоїдів, але найкращі показники були у обстежених, яким призначали запропонований нами комплекс (табл.2).

Під час III дослідження відбулося вірогідне погіршення результатів в 2 та 3 групах спостереження. В 4 групі показник також дещо підвищився, але зміни були незначні, та цифрове значення залишалось статистично кращим за первинні дані.

Через 6 місяців після проведення профілак-

тичних заходів рівень активності уреазу в групах, де призначали тільки гігієну та раніше запропонований спосіб профілактики карієсу продовжував зростати, на противагу у дітей, яким застосовували розроблений нами комплекс, показники знизилися і були навіть дещо кращими

за такі у практично здорових дітей. Через рік ситуація була тотожна попередньому дослідженню, в групі з запропонованим нами комплексом спостерігалася пролонгована дія профілактичних заходів, що зумовлює стійке зниження активності вивченого ферменту.

*Таблиця 2
Динаміка показників активності уреазу ротової рідини дітей до і після проведення профілактичних заходів (M±m)*

Група	Кількість дітей	Показник активності уреазу, мк-кат/л				
		I обст.	II обст.	III обст.	IV обст.	V обст.
1	24	0,091±0,012				
2	12	0,194±0,021 p _{1,2} ≤0,05	0,102±0,009 p _{1,II} ≤0,05	0,213±0,019 p _{I,III} ≥0,05 p _{II,III} ≤0,05	0,220±0,027 p _{I,IV} ≥0,05 p _{II,IV} ≤0,05 p _{III,IV} ≥0,05	0,258±0,025 p _{I,V} ≥0,05 p _{II,V} ≤0,05 p _{III,V} ≥0,05 p _{IV,V} ≥0,05
3	12	0,178±0,017 p _{1,2} ≤0,05 p _{2,3} ≥0,05	0,096±0,011 p _{2,3} ≥0,05 p _{I,II} ≤0,05	0,158±0,017 p _{2,3} ≥0,05 p _{I,III} ≥0,05 p _{II,III} ≤0,05	0,193±0,022 p _{2,3} ≥0,05 p _{I,IV} ≥0,05 p _{II,IV} ≤0,05 p _{III,IV} ≥0,05	0,182±0,021 p _{2,3} ≤0,05 p _{I,V} ≥0,05 p _{II,V} ≤0,05 p _{III,V} ≥0,05 p _{IV,V} ≥0,05
4	12	0,176±0,030 p _{1,4} ≤0,05 p _{2,4} ≥0,05 p _{3,4} ≥0,05	0,082±0,014 p _{2,4} ≥0,05 p _{3,4} ≥0,05 p _{I,II} ≤0,05	0,091±0,012 p _{2,4} ≤0,05 p _{3,4} ≤0,05 p _{I,III} ≤0,05 p _{II,III} ≥0,05	0,070±0,009 p _{2,4} ≤0,05 p _{3,4} ≤0,05 p _{I,IV} ≤0,05 p _{II,IV} ≥0,05 p _{III,IV} ≥0,05	0,083±0,011 p _{2,4} ≤0,05 p _{3,4} ≤0,05 p _{I,V} ≤0,05 p _{II,V} ≥0,05 p _{III,V} ≥0,05 p _{IV,V} ≥0,05

p_{1,2,3,4} – вірогідність показників активності уреазу між групами спостереження

p_{I,II,III,IV,V} – вірогідність показників активності уреазу однієї групи під час різних обстежень

Отже, запропонований нами комплекс профілактики карієсу має вплив на патогенну мікрофлору порожнини рота, про що свідчить значне зниження рівня активності уреазу ротової рідини 4 групи дітей, в свою чергу, інші способи, які не враховують наявність гіпертрофії аденоїдів, не є дієвими в даному випадку (табл.2).

На основі прорахованих відносних значень показників активності уреазу та лізоциму було визначено ступінь дисбіозу порожнини рота у дітей з гіпертрофією аденоїдів. Результати до початку проведення лікувально-профілактичних заходів свідчили про наявність у обстежених з супутньою патологією клінічного субкомпенсованого ступеню дисбіозу ротової порожнини.

У відповідності до проведених профілактичних заході відбувалися зміни ступеню дисбіозу порожнини рота. Так, найкращі результати за рік застосування способів профілактики відмічені у обстежених 4 групи, де СД знизився до рівня здорових (≈1,0) і утримувався на цій позначці протягом усього періоду дослідження. Вивчений показник у 2 та 3 групах мав значні коливання, найкращі результати відмічалися через 1 місяць після проведених заходів, в подальшому знову зростав і через рік в групі, якій призначали лише гігієну порожнини рота, погіршився до клінічного декомпенсованого ступеню (8,38), в групі з раніше вивченим способом – залишився на рівні клінічного субкомпенсованого (5,43).

Висновки

Результати дослідження підтвердили ефективність запропонованого нами комплексу про-

філактики карієсу тимчасових зубів за показниками нормалізації дисбіозу порожнини рота у дітей з гіпертрофією аденоїдів. Було відмічене зниження значень уреазної активності ротової рідини, що дало змогу спрогнозувати відновлення мікробного гомеостазу у обстежених з супутньою патологією. Отримані значення активності лізоциму змішаної слини даної групи дітей показали значне підвищення неспецифічного імунітету порожнини рота, що дасть можливість забезпечити захист від додаткових провокуючих факторів щодо виникнення карієсу у дошкільнят, а також знизити ризик ускладнення гіпертрофії аденоїдів, оскільки порожнина носа, рота, навколосові пазухи, глотка є продовженням одної та пов'язані між собою.

В свою чергу була відмічена незначна ефективність профілактичних схем, які не забезпечували нейтралізації результатів впливу супутньої патології обстеженої групи дітей, що дало можливість стверджувати про необхідність комплексного підходу до розробки профілактичних комплексів.

Перспективи подальших досліджень

Виникає необхідність вивчення впливу даного лікувально-профілактичного комплексу на інші ланки етіопатогенезу, що і передбачають наступні дослідження.

Література

1. Савичук Н.О. Колонізаційна резистентність порожнини рота / Н.О. Савичук // Український медичний часопис. – 2012. - № 4 (90), VII/VIII. – С.57-61.

- Хоружая Р.Е. К вопросу об изучении экологии полости рта / Р.Е. Хоружая, А.П. Педорез // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2008. – Т. 1. – № 12. – С. 278–282.
- Исаева Н.С. Эффективность схемы коррекции нарушения орального микробиоценоза в дітей / Н.С. Исаева // Современная стоматология. – 2013. - № 3. – С. 64-66.
- Патент на корисну модель № 41536, МПК (2009) А61С 5/00 А61К 6/02 «Спосіб профілактики карієсу тимчасових зубів у дітей молодшого віку» / Л.Ф. Каськова, А.В. Шепеля // Заявка № u2008 14953; заявл. 25.12.2008. Опубл. 25.05.2009. Бюл. №10, 2009 р.
- Пат. 111450 UA, МПК А61К 33/06 (2006.01) А61К 35/741 (2015.01) С12N 9/36 (2006.01) С12R 1/00 (2006.01) А61Р 1/02 (2006.01) А61Р 11/00 Спосіб профілактики карієсу тимчасових зубів у дітей з гіпертрофією аденоїдів / Каськова Л.Ф., Уласевич Л.П. // Заявка № u 2016 04960 ; заявл. 04.05.2016. Опубл. 10.11.2016. Бюл. № 21, 2016 р.
- Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков [метод. рекомендации] / [А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская и др.]. – Киев, 2007. – 26 с.

Реферат

ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОБНОГО ОБСИМЕНЕНИЯ И АНТИМИКРОБНОЙ ЗАЩИТЫ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ДТЕЙ ВОЗРАСТОМ 3-5 ЛЕТ С ГИПЕРТРОФИЕЙ АДЕНОИДОВ В ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

Каськова Л.Ф., Уласевич Л.П.

Ключевые слова: кариес, временные зубы, гипертрофия аденоидов, профилактика, уреазы, лизоцим, дисбиоз, ротовая жидкость.

Ведущее место среди этиологических факторов развития кариеса зубов занимает условно-патогенная микрофлора полости рта, продукты его жизнедеятельности. Успех действия профилактических комплексов, направленных на повышение кариесрезистентности, зависит от прямого воздействия на нормализацию процессов дисбиоза ротовой полости. Цель: исследовать уровень активности лизоцима и уреазы ротовой жидкости, показателей дисбиоза полости рта у детей дошкольного возраста с гипертрофией аденоидов на фоне проведения лечебно-профилактических мероприятий. Результаты исследования подтвердили эффективность предложенного нами комплекса профилактики кариеса временных зубов по улучшению показателей дисбиоза полости рта у детей с гипертрофией аденоидов. Было отмечено снижение значений уреазной активности ротовой жидкости данной группы, что позволило спрогнозировать восстановление микробного гомеостаза у обследованных с сопутствующей патологией. Полученные значения активности лизоцима смешанной слюны данной группы детей показали значительное повышение неспецифического иммунитета полости рта, что позволит обеспечить защиту от дополнительных провоцирующих факторов возникновения кариеса у дошкольников. Результаты в других группах не имели значительной эффективности воздействия на показатели активности уреазы и лизоцима, дисбиоз полости рта ухудшился до уровня клинической декомпенсированной степени.

Summary

INDICES OF MICROBIAL CONTAMINATION AND ANTIMICROBIAL PROTECTION OF ORAL CAVITY IN CHILDREN AGED 3 - 5 WITH ADENOIDAL HYPERTROPHY DURING DENTAL TREATMENT AND PREVENTION PROCEDURES

Kaskova L.F., Ulasevitch L. P.

Key words: caries, temporary teeth, adenoid hypertrophy, prophylaxis, urease, lysozyme, dysbiosis, oral fluid.

Opportunistic oral microflora and its by-products play a leading role among the etiological factors in the development of dental caries. The success of the preventive measures aimed at enhancing dental resistance to dental caries depends on their direct effects on the normalization of oral dysbiosis processes. The purpose of this study was to investigate the level of lysozyme and urease activity in oral liquid, indices of oral dysbiosis in preschool children with adenoidal hypertrophy who took the course of dental treatment and preventive measures. The results of the study evidenced the effectiveness of our complex of temporary tooth decay prophylaxis to improve the indices of oral dysbiosis in children with adenoids hypertrophy. We registered a decrease in the urease activity of the oral liquid in this group that allowed us to predict the recovery of microbial homeostasis in the children. The obtained values of lysozyme activity of mixed saliva from this group of children showed a significant increase in nonspecific oral immunity that can provide protection from additional caries-causing factors in preschool children. The results in the other groups did not have a significant effect on the activity of urease and lysozyme, oral dysbiosis deteriorated to the level of the clinical decompensated stage.

УДК: 616.314-084-053.5(477.87)

Клітинська О.В., Мельник В.С., Горзов Л.Ф.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ОСВІТНЬОЇ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ПРОГРАМИ «ЗДОРОВА УСМІШКА ДІТЕЙ ЗАКАРПАТТЯ» НА ПРИКЛАДІ ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Провідна концептуальна ідея програми «Здорова усмішка дітей Закарпаття» обґрунтована закономірністю зміни стоматологічного здоров'я дітей під впливом цілеспрямованої санологічної соціалізації. В статті представлена оцінка ефективності даної програми в дітей 7 - 11 років. Термін реалізації програми з 2013 по 2015 роки. Програма складалася з двох частин: теоретичної та практичної. Теоретична частина передбачала проведення уроків здоров'я, які забезпечують активізацію мотиваційних і вольових процесів та безпосередньо впливають на ефективне формування усвідомленої поведінки дітей, спрямованого на збереження стоматологічного здоров'я порожнини рота і здоров'я в цілому. Практична частина програми полягала в обстеженні 100 учнів початкових класів, до і після профілактичної програми. Проведення профілактичної програми щодо гігієнічного виховання дітей забезпечило значне поліпшення гігієнічного стану порожнини рота, про що свідчать цифрові дані і об'єктивна оцінка стану порожнини рота. Це дає підстави стверджувати, що проведення заходів гігієнічного навчання і виховання є ефективним способом зниження захворюваності каріесом зубів та тканин пародонта у дітей молодшого шкільного віку.

Ключові слова: освітня стоматологічна програма, санологічна культура, здоровий спосіб життя, рівень соціальної мотивації людини.

Дана робота є фрагментом комплексної теми науково-дослідної роботи кафедри дитячої стоматології стоматологічного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Профілактика, діагностика, лікування основних стоматологічних захворювань у дітей Закарпаття» (номер державної реєстрації 0116U003555).

Нас, як дитячих стоматологів, турбує сумна статистика поширеності та інтенсивності захворювання каріесом зубів у дітей молодшого шкільного віку. Звичайно, це багато в чому залежить від екологічних, соціальних, генетичних, медичних причин, але основною є недостатня увага дорослих до здоров'я дітей [2,4]. Друга важлива причина - низька стоматологічна грамотність самих батьків і педагогів, відсутність достатньої бази знань з профілактики стоматологічних захворювань. Звичайно, всі батьки люблять своїх дітей, але в силу повсякденної надмірної зайнятості на перше місце виходить проблема не профілактичного характеру, а лікувального. З давніх-давен відомо, що захворювання легше, краще і дешевше попередити, ніж вилікувати. Для підтримки здоров'я порожнини рота батькам, педагогам і самим дітям у повсякденному житті необхідно використовувати численний арсенал знань, умінь, навичок, засобів і методів для попередження стоматологічних захворювань і зміцнення здоров'я дитини в цілому. Не слід забувати, що молодший шкільний вік - найсприятливіший час для вироблення і закріплення правильних звичок, які в поєднанні з навчанням прийомом вдосконалення і збереження здоров'я порожнини рота приведуть до позитивних результатів [1,3].

В формуванні у дітей медико-соціальної картини в галузі профілактичної стоматології беруть участь різні агенти соціалізації, серед яких основними є батьки і педагоги. Проте важливе значення в соціалізації школярів має також оточення дітей, вплив лікарів, особливо стоматологів, і засобів масової інформації. На думку ряду авторів, що займаються цією проблемою, молодший шкільний вік найбільш сприйнятливий до прове-

дення стоматологічних освітніх програм [6,7]. Однак до теперішнього часу не цілком вивчені результати освітніх стоматологічних програм для дітей молодшого шкільного віку. Недостатньо позначена роль агентів соціалізації дітей у формуванні санологічної стоматологічної поведінки школярів. Тому при використанні результатів всіх доступних для нас робіт подібного роду нами була розроблена і впроваджена загальноосвітня програма формування стоматологічного здоров'я дітей, яка, ми сподіваємося, стане орієнтиром як для педагогів, так і для батьків. Програма призначена для учнів початкової школи, оскільки в даний період проходить початковий етап зміни молочних зубів на постійні. Дітям цього віку особливо важливо систематично відвідувати стоматолога, ретельно дотримуватися гігієни порожнини рота і використовувати якісні очищаючі та мінералізуючі зубні пасту [8,9,13]. І що не менш важливо, вони повинні вчитися брати на себе відповідальність за турботу про здоров'я порожнини рота і про весь організм в цілому.

Стоматологічна якість життя визначається як «суб'єктивна оцінка здоров'я порожнини рота» і має колосальний вплив на психічний і соціальний статус людини [12]. Реалізація даної програми дозволила підвищити рівень стоматологічного здоров'я дітей під впливом цілеспрямованої санологічної соціалізації в порівнянні з їх однолітками, які не були задіяні в програмі. Необхідно виявити і по можливості усунути прогалини в навчанні стоматологічної грамотності у дітей. Стоматологічне санітарно-гігієнічне виховання дітей повинно бути строго диференційованим за програмними цілями і змістом залежно від віку. Основною формою впливу на дитину є навчання

з періодичним повторенням при обов'язковому особистому прикладі авторитетного дорослого - агента соціалізації. У цьому віці при такому підході сформовані гігієнічні навички дуже легко перейдуть в стійку звичку [11,14].

Мета дослідження

Оцінка ефективності освітньої стоматологічної програми «Здорова усмішка дітей Закарпаття», на прикладі дітей молодшого шкільного віку.

Матеріали і методи дослідження

В рамках виконання стоматологічної програми «Здорова усмішка дітей Закарпаття», яка мала освітньо-розвиваючу спрямованість, дана оцінка її ефективності в дітей 7 - 11 років. Термін реалізації програми три роки. Програма складалася з двох частин: теоретичної та практичної.

Теоретична частина передбачала діяльність «вчителів», а саме лікарів-стоматологів, студентів-стоматологів, педагогів - агентів соціалізації. Уроки здоров'я, а також впровадження у позакласні заходи занять з ігровими елементами, пов'язаних з профілактикою стоматологічних захворювань і пропагандою здорового способу життя. Уроки проводилися на основі демонстрації навчальних мультимедійних презентацій, макетів, пам'яток-буклетів. Був оформлений куточок здоров'я для всіх агентів соціалізації. Щоквартально для батьків і педагогів випускалася газета, а щомісяця - пам'ятки з практичними рекомендаціями для всіх агентів соціалізації. Теоретичний матеріал програми був зібраний в навчально-методичних рекомендаціях для дітей початкової школи.

Основними темами для активної і пасивної санітарно-просвітньої роботи були: карієс зубів, корисні і шкідливі звички, режим і продукти харчування, історія зубної щітки, гігієнічний догляд за порожниною рота, правила чищення зубів механічною та електричною щіткою, додаткові предмети та засоби гігієни порожнини рота та ін.

Практична частина програми: обстежено 100 учнів початкових класів, до і після профілактичної програми. Для оцінки стану порожнини рота були вивчені параметри відповідно до рекомендацій ВООЗ, рівень знань про гігієну порожнини рота у дітей оцінений методами анкетування та інтерв'ювання. Визначення і підрахунок індексів проводився за стандартними методиками, рівень гігієни порожнини рота визначали за допомогою спрощеного індексу гігієни OHI-S (Green-Vermillion, 1964). Стан тканин пародонта оцінювали за допомогою ясенного індексу GI (Loe H., J. Silness, 1967). Стан слизової оболонки порожнини рота оцінювали за допомогою індексу РМА (Schour, Massler, 1948) і візуально [5,10]. Було вивчено кількісний і якісний склад мікрофлори порожнини рота, і оцінена середня поширеність і інтенсивність карієсу зубів.

Комплексне обстеження проводили з використанням сучасних діагностичних систем Saliva

Check Mutans і Saliva-Check Buffer. Основними перевагами використовуваних сучасних діагностичних систем є: висока вірогідність, наочність для пацієнта, виявлення конкретних місцевих факторів ризику, можливість здійснення на прийомі у стоматолога без участі суміжних фахівців і проведення тривалих лабораторних досліджень.

Початковий та кінцевий рівні синологічної культури батьків і педагогів, а також дітей оцінювалися за результатами спеціально розробленого опитувальника. Це дозволило провести цілеспрямовану підготовку з пропаганди здорового способу життя та роботи по її здійсненню, а також показало необхідність виконання загальногігієнічних вимог, раціонального режиму дня, повноцінного збалансованого харчування і т. д. Основні розділи опитувальника дозволили нам виявити провідні проблеми стоматологічного здоров'я в даній віковій групі. Перший блок опитувальника - паспортна частина. Другий блок дозволив оцінити вихідний або отриманий рівень знань з питань стоматологічних санітарно-гігієнічних знань та здорового способу життя. Для уніфікації програми необхідно було виявити фактори ризику з стоматологічних проблем та наявність знань про них в даній категорії дітей молодшого шкільного віку. Четвертий блок питань відображає психоемоційний, соціальне, сімейне, фізичне благополуччя дітей даної вікової категорії.

Велике значення було приділено розділу по виявленню причин звернення дитини та її батьків за стоматологічною профілактичною та лікувальною допомогою. Особливу увагу привернув блок питань щодо виявлення корисних і шкідливих стоматологічних і загальних звичок у дитини. На кожного школяра, який брав участь в освітній стоматологічній програмі, була заведена «індивідуальна карта стоматологічного здоров'я».

Всі маніпуляції з обстеження проходили в довірчій обстановці з доступним для розуміння дитини поясненням і демонстрацією результатів.

В рамках програми рекомендована та впроваджена ендогенна безлікарська профілактика, спрямована на корекцію харчування в сторону зменшення вживання легкозасвоюваних вуглеводів з їжею, рекомендації щодо збільшення в раціоні дітей овочів і фруктів, кисломолочних продуктів в залежності від віку. Ендогенна лікарська профілактика включала призначення в таблетованій формі фториду натрію по 0,0022г, згідно стандартної схеми. Екзогенну лікарську профілактику проводили фторвмістним гелем Fluocal Гель ("Septodont") для аплікацій. В результаті стоматологічної загальноосвітньої програми профілактики була простежена позитивна динаміка стану органів порожнини рота і всього організму в цілому.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані дані соціологічного дослідження

Актуальні проблеми сучасної медицини

школярів дозволили зробити висновок, що на початковому етапі проекту до впровадження освітньої стоматологічної програми «Здорова усмішка дітей Закарпаття» рівень санітарно-гігієнічних знань і навичок в галузі профілактичної стоматології обстежених школярів був незадовільним. В цьому і полягає найслабша ланка

профілактичної стоматології. За підсумками програми рівень санітарно-гігієнічних знань і навичок в галузі профілактичної стоматології виріс більш ніж на 75%. Дані епідеміологічного дослідження (анкетування «чинники ризику») відображені в таблиці 1.

Таблиця 1.
Фактори, що впливають на виникнення карієсу зубів у дітей молодшого шкільного віку, за період з 2013 по 2015 роки.

Фактори	2013	2014	2015
два рази на рік відвідують лікаря-стоматолога	28,7	50,1	96,2
вживання фториду натрію щодня в таблетованій формі за схемою	12,5	21,2	50,4
правильне зберігання зубної щітки	0	39,7	80,5
профілактичну чистку зубів проводять 1 раз на рік	0	7	50
використовують зубну дитячу пасту з фтором	12,5	32	100
часто вживають легкозасвоювані вуглеводи	100	84	12
користуються рекомендаціями по збалансованому харчуванню	26	50	98

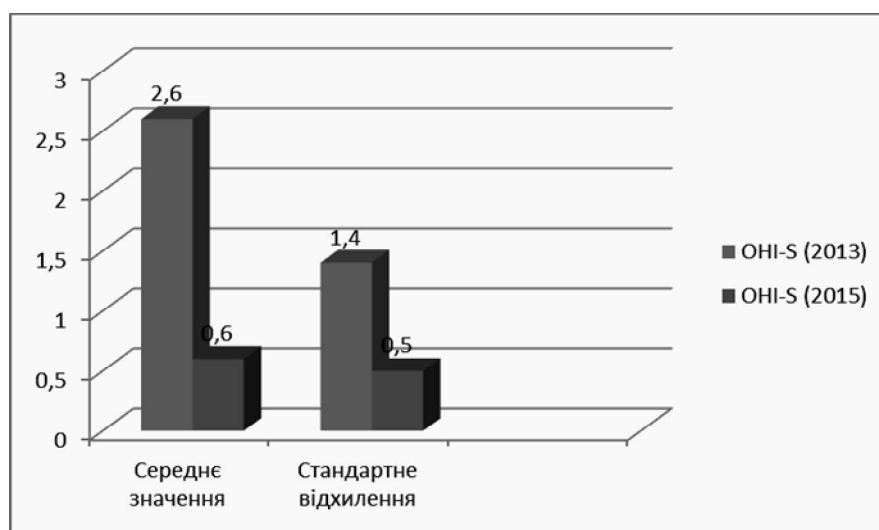


Рис. 1. Порівняльна характеристика рівня гігієни ротової порожнини у обстежених дітей за 2013-2015 рр.

Таблиця 2.
Порівняльний аналіз поширеності карієсу серед дітей в 2013-2015 рр.

Ступінь активності карієсу зубів	Поширеність	
	2013 рік	2015 рік
Компенсована	20 - (20%)	77 - (77%)
Субкомпенсована	43 - (43%)	20 - (20%)
Декомпенсована	37 - (37%)	3 - (3%)

Вивчення стану органів і тканин порожнини рота у школярів початкових класів м. Ужгорода виявило поганий рівень гігієни.

В результаті проведених заходів в рамках програми середнє значення рівня гігієни у дітей зменшилося приблизно в 2 рази, що свідчить про поліпшення рівня гігієни. Дані представлені на рис. 1.

За підсумками програми, показник декомпенсованої форми зменшився в 12 разів. Дані результатів представлені в таблиці 2.

В динаміці стан тканин пародонта за показниками індексів PMA і Sillness-Loe покращився на 0,1%, так як основною виявленою патологією тканин пародонту у дітей молодшого шкільного віку був хронічний катаральний гінгівіт, обумов-

лений більшою мірою зміною прикусу. Наявність *Streptococcus mutans* в змішаній слині знизилася в 2 рази, що чітко відбивається в поліпшенні кислотно-лужної рівноваги змішаної слини. За нашими даними, в групі дітей з декомпенсованою формою карієсу спостерігалася значне збільшення в'язкості слини при зниженій швидкості слиновиділення, що сприяло накопиченню м'якого зубного нальоту, що є фактором ризику в розвитку карієсу зубів у дітей молодшого шкільного віку. Дані на рис. 2 наочно відображають позитивну динаміку профілактичної роботи.

Динаміка показників інтенсивності карієсу демонструє редукцію на 69%, що є безумовним успіхом проведеної нами роботи - таблиця 3.

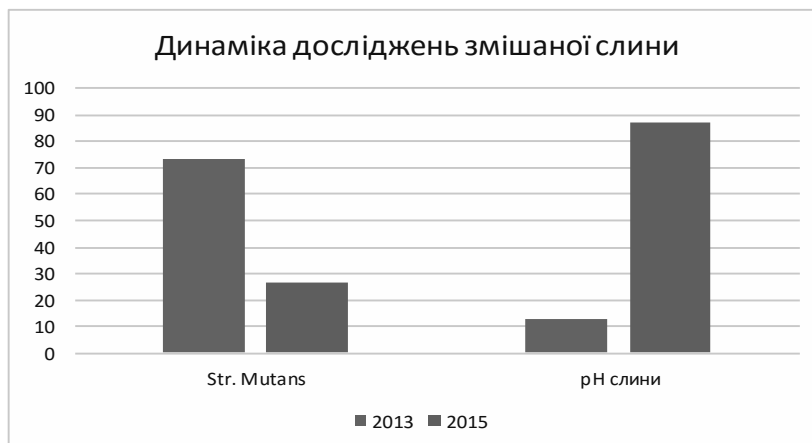


Рис. 2. Порівняльна характеристика динаміки дослідження змішаної слини у дітей молодшого шкільного віку за період 2013-2015 рр.

Таблиця 3.
Порівняльна характеристика інтенсивності карієсу зубів за 2013-2015 рр.

Розрахунок	КПВ + кп	
	2013	2015
Середнє значення	6,6	4,1
Стандартне відхилення	2,5	1,7
Достовірність	3,9 ± 1,6 P < 0,05	
Редукція	4,1 - 6,6 = -2,5 (69%)	

Висновки

Проведення профілактичної програми щодо гігієнічного виховання дітей забезпечує значне поліпшення гігієнічного стану порожнини рота, про що свідчать цифрові дані і об'єктивна оцінка стану порожнини рота. Все це дає підстави стверджувати, що проведення заходів гігієнічного навчання і виховання є ефективним способом зниження захворюваності карієсом зубів та тканин пародонта у дітей молодшого шкільного віку.

Таким чином, як показав аналіз результатів за даними анкетування та інтерв'ювання, пріоритетними факторами ризику виникнення карієсу зубів у дітей молодшого шкільного віку є чистка зубів менше 2-х разів на день і тривалість чистки до 40 секунд, поганий рівень гігієни порожнини рота, низька мотивація батьків з профілактики стоматологічних захворювань, часте вживання солодощів, невикористання додаткових засобів гігієни. Представлені в роботі фактори ризику виникнення карієсу зубів дозволяють в сучасних умовах підвищити якість і ефективність реалізованих санітарно-профілактичних заходів. Наявність хоча б одного фактора в дитини зі здоровими зубами автоматично зараховує її в групу ризику, а у дитини, яка вже має карієс зубів, - велика ймовірність переходу в групу з більш високим рівнем інтенсивності карієсу. Тому своєчасне виявлення і усунення кожного фактора ризику є одним із пріоритетних напрямків індивідуальної профілактики.

Практичні рекомендації

1. Роботу з підвищення мотивації батьків до профілактики стоматологічних захворювань у дітей молодшого шкільного віку необхідно проводити щомісячно за участю педагогів.

2. При плануванні стоматологічних заходів дітям молодшого шкільного віку необхідно віддавати пріоритет профілактики, що дозволить знизити витрати на лікування карієсу зубів у більш старших вікових групах.

3. Застосування діагностичних систем Saliva Check Mutans і Saliva-Check Buffer як наочного показника стану здоров'я порожнини рота для мотивації до профілактичних заходів.

4. Найголовніше, з метою підвищення прихильності до профілактичних заходів необхідний програмний підхід у вирішенні цього питання.

Література

1. Борисова И.В. Опыт проведения уроков профилактики стоматологических заболеваний в старших группах детей детских дошкольных учреждений / И.В. Борисова, Н.А. Полушкина, О.В. Саенко // Современная стоматология. – 2009. – №3(47). – С. 72–73.
2. Казакова Р. В. Рівень стоматологічної захворюваності у підлітків м. Ужгорода / Р. В. Казакова, В. С. Мельник, Л. Ф. Булей // Вісник стоматології. – 2012. – № 4. – С. 103-105.
3. Кисельникова Л.П. Роль гигиены полости рта в профилактике стоматологических заболеваний у детей. / Л.П. Кисельникова. — М. : МГМСУ, 2008. — 27 с.
4. Клітинська О. В. Аналіз стану тканин пародонта у школярів міста Ужгорода / О. В. Клітинська, В. С. Мельник, О. М. Ступницька // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 3. – С. 89-90.
5. Куцевляк В. Ф. Индексна оцінка пародонтального статусу: [навч.-метод. посіб.] / В. Ф. Куцевляк, Ю.В. Лахтін. – Суми : ВВП «Мрія-1» ЛТД, 2002. – 80с.

6. Мельник В.С. Результаты анкетування дітей, проведеного в рамках виконання програми "Здорова усмішка дітей Закарпаття" / В.С. Мельник, Л.Ф. Горзов // Молодий вчений. - 2014. - № 9. - С. 128 - 130.
7. Новикова В.В. Практическая результативность двухлетней программы контролируемой чистки зубов младших школьников в улучшении гигиены рта / В.В. Новикова, Н.П. Щур, Л.Н. Полянская // Стоматологический журнал. - №4. - 2011. - С. 226-228.
8. Смоляр Н. І. Стоматологічне здоров'я дітей. Проблеми і перспективи / Н. І. Смоляр, Е. В. Безвужко, Н. Л. Чухрай // Матер. 3-го Конгресу стоматологів Європи. - Київ, 2009. - С. 34-35.
9. Справочник по детской стоматологии / под ред. А. Камерона, Р. Уидмера - М.: МЕДпресс-Информ. - 2010. - 392 с.
10. Стоматологические обследования: основные методы: Пер.с. англ. / ВООЗ. - Женева - 1989. - 60с.
11. Терехова Т.Н. Роль стоматологічних проєктів у формуванні сприятливого для збереження здоров'я середовища в дошкільному закладі / Т.Н. Терехова, Л.В. Козловська. // Профілактика та дитяча стоматологія. - 2012. - № 1 (6). - С. 5-13.
12. Хоменко Л.О. Стоматологічне здоров'я дітей України, реальність, перспектива / Л.О. Хоменко // Науковий вісник Національного медичного Університету імені О.О. Богомольця. - 2007. - №4. - С. 11-14.
13. Locker D. What do measures of 'oral health-related quality of life' measure? / D. Locker, F. Allen // Community Dentistry and Oral Epidemiology. - 2007. - № 35. - P. 401-411.
14. Nuca C. Oral health-related quality of life evaluation / C. Nuca, C. Amariei, D.L. Rusu, C. Arendt // OHDMBSC. - 2007. - № 1. - P. 3-8.

Реферат

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ «ЗДОРОВАЯ УЛЫБКА ДЕТЕЙ ЗАКАРПАТЬЯ» НА ПРИМЕРЕ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА.

Клитинская О.В., Мельник В.С., Горзов Л.Ф.

Ключевые слова: образовательная стоматологическая программа, санологическая культура, здоровый образ жизни, уровень социальной мотивации человека.

Ведущая концептуальная идея программы «Здоровая улыбка детей Закарпаття» - обоснованная закономерность изменения стоматологического здоровья детей под влиянием целенаправленной санологической социализации. В статье представлена оценка эффективности данной программы у детей 7 - 11 лет. Срок реализации программы с 2013 по 2015 годы. Программа состояла из двух частей: теоретической и практической. Теоретическая часть предусматривала проведение уроков здоровья, которые обеспечивают активизацию мотивационных и волевых процессов и непосредственно влияют на эффективное формирование осознанного поведения детей, направленного на сохранение стоматологического здоровья полости рта и здоровья в целом. Практическая часть программы состояла в обследовании 100 учеников начальных классов, до и после профилактической программы. Проведение профилактической программы по гигиеническому воспитанию детей обеспечило значительное улучшение гигиенического состояния полости рта, о чем свидетельствуют цифровые данные и объективная оценка состояния полости рта. Это дает основания утверждать, что проведение мероприятий гигиенического обучения и воспитания является эффективным способом снижения заболеваемости кариесом зубов и тканей пародонта у детей младшего школьного возраста.

Summary

EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF EDUCATIONAL DENTAL PROGRAM "HEALTHY SMILE OF TRANSCARPATIA CHILDREN» AMONG PRIMARY SCHOOL CHILDREN

Klitinska O.V., Melnik V.S., Horzov L.F.

Key words: educational dental program, sanology culture, healthy lifestyle, level of social motivation.

A leading conceptual idea of the program «Healthy smile of Transcarpathia children» is a well-grounded pattern of children's dental health changes influenced by purposeful sanology socialization. The article provides an assessment of program effectiveness in children aged 7 - 11. The term of the program implementation was from 2013 to 2015. The program consisted of two parts: theoretical and practical ones. The theoretical part included "health lessons" that provided encouragement of motivational and volitional processes, which directly influenced the effective and conscious behaviour of primary school-aged children to keep their mouth healthy and look after their health in general. The practical part of the program included dental examination of 100 pupils of primary school, before and after prevention programs. Implementation of preventive programs on hygiene education of children provided a significant improvement in the oral hygienic indices as evidenced by the figures and objective assessment of the oral cavity. This allows us to conclude that dental educational preventive and hygienic measures are an effective way to reduce the incidence of dental caries and periodontal diseases in children of primary school age.

УДК: 616.314-77-085.462

Кузь В.С., Дворник В.М., Кузь Г.М.

ВІДНОВЛЕННЯ ЖУВАЛЬНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ПОВНИМИ ЗНІМНИМИ ПРОТЕЗАМИ, ВИГОТОВЛЕНИМИ З РІЗНИХ ГРУП БАЗИСНИХ МАТЕРІАЛІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Протезування повними знімними протезами – один із найбільш складних видів протезування. В літературі багато уваги приділяється анатомо-топографічним особливостям будови беззубих щелеп та клініко-лабораторним етапам виготовлення повних знімних протезів. Однак фізіологічні основи користування такими конструкціями мало вивчені. Ефективність виготовлення якісних знімних протезів багато в чому залежить від властивостей базисного матеріалу. Основною групою матеріалів для виготовлення таких конструкцій є акрилові пластмаси гарячої полімеризації. В даний час все частіше лікарі стоматологи-ортопеди використовують безакрилові термопластичні пластмаси, які дозволяють поліпшити функціональні якості повних знімних протезів, а також уникнути недоліків акрилових базисних пластмас. Одним із найважливіших критеріїв оцінки якості виготовлених протезів та функціонального стану зубощелепної системи є відновлення ступеню жувальної ефективності, що можна визначити як за допомогою класичних методів, так і за допомогою більш сучасних технологій.

Ключеві слова: термопластичні матеріали, повна відсутність зубів, «Vertex Thermosense», «Deflex Acrylate», «Фторакс».

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

Вступ

Протезування повними знімними протезами – один із найбільш складних видів протезування.

За даними багатьох авторів, таких як Е.Я. Варес, В.А. Лобунець та інші, повна відсутність зубів зустрічається від 15% людей у віці від 40 років і старше до 42,2% для населення похилого та старечого віку [3,4,8]. За останні 5 років спостерігається стійка тенденція до збільшення відсотка осіб похилого віку, які користуються повними знімними протезами в Україні: від 20,6% у 2010 році до 21,5% в 2014 році [7].

Повна втрата зубів призводить до цілої низки ускладнень місцевого і загального характеру. Жувальна система при цьому зазнає ряд морфологічних і функціональних змін [10]. В літературі багато уваги приділяється анатомо-топографічним особливостям будови беззубих щелеп та клініко-лабораторним етапам виготовлення повних знімних протезів. Однак фізіологічні основи користування такими конструкціями мало вивчені [1].

Ефективність виготовлення якісних знімних протезів багато в чому залежить від властивостей базисного матеріалу. Основною групою матеріалів для виготовлення таких конструкцій є акрилові пластмаси гарячої полімеризації [5].

В даний час все частіше лікарі стоматологи-ортопеди використовують безакрилові термопластичні пластмаси, які дозволяють поліпшити функціональні якості повних знімних протезів, а також уникнути недоліків акрилових базисних пластмас [2].

Одним із найважливіших критеріїв оцінки якості виготовлених протезів та функціонального стану зубощелепної системи є відновлення сту-

пеню жувальної ефективності, що можна визначити як за допомогою класичних методів [9], так і за допомогою більш сучасних технологій [6].

Мета дослідження

Вивчити в клініці ортопедичної стоматології відновлення жувальної ефективності у пацієнтів з повними знімними протезами, виготовленими із різних груп базисних матеріалів.

Матеріали та методи дослідження

В нашій роботі ми використали фторвмісний акриловий сополімер «Фторакс», (Україна); поліамід (нейлон) «Vertex Thermosense», (Нідерланди); термопластичний матеріал на основі поліметилметакрилату «Deflex Acrylate», (Аргентина).

Нами було проведено ортопедичне лікування 35 пацієнтів з повною відсутністю зубів. Протягом останніх 2-3 років вони користувалися повними знімними протезами, що були виготовлені з акрилових пластмас.

Оцінка ефективності відновлення функції жування після протезування з використанням вказаних базисних матеріалів проводилась за допомогою фізіологічної проби за І.С. Рубіновим, яка відноситься до динамічних методів визначення жувальної ефективності.

Пацієнтам ми пропонували жувати одне ядро лісового горіха вагою $0,8 \pm 0,05$ гр. поки не з'явиться рефлекс ковтання, при цьому фіксували витрачений на це час. Пережовану масу пацієнти спльовували в чашку, рот ополіскували водою і спльовували в ту ж чашку. Надалі масу ми промивали, висушували і просіювали через сито з круглими отворами діаметром 2,4 мм, після чого отриманий залишок зважували та оціню-

вали жувальну ефективність.

Результати дослідження та їх обговорення

Були сформовані чотири групи пацієнтів: перша група – контрольна – 15 осіб з інтактними зубними рядами; друга – 16 пацієнтів (протези з фторвмісного акрилового сополімеру «Фторакс»); третя група – 12 осіб (протези з поліаміду (нейлону) «Vertex Thermosense»); четверта – 7 пацієнтів (протези на основі поліметилметакрилату з «Deflex Acrylate»). Дослідження проводились через 1 місяць, 6 місяців та 12 місяців після виготовлення конструкцій.

Після проведення досліджень були отримані результати, які свідчать про те, що вага залиш-

ку, який зважувався, у пацієнтів всіх груп була приблизно однакова і складала 0,05-0,08 гр. Але час, який пацієнти втрачали на пережовування одного ядра горіха до появи рефлексу ковтання, помітно варіював у різних групах і з плином часу.

Так, середній час, який пацієнти контрольної групи (15 осіб з інтактними зубними рядами) втрачали на пережовування подразника склав приблизно 12,94±0,09 сек., а середній час пацієнтів до протезування (зі старими протезами) склав приблизно 45,37±0,64 сек.

Дані, які були отримані в роботі в різні терміни спостереження, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники часу жування подразника в різні терміни після протезування повними знімними протезами, виготовленими із різних груп базисних стоматологічних матеріалів (M±m)

Назва	«Фторакс» (n=24)	«Vertex Thermosense» (n=19)	«Deflex Acrylate» (n=16)
Термін			
1 місяць	29,21±0,27 сек.	27,32±0,34 сек.	27,82±0,07 сек.
6 місяців	27,19±0,28 сек.	24,61±0,35 сек.	25,03±0,04 сек.
12 місяців	25,69±0,28 сек.	19,74±0,50 сек.	21,71±0,26 сек.

Примітка: всі показники клінічної групи достовірно відрізняються від контролю (p < 0,01).

Виходячи із даних, представлених в таблиці 1, можна сказати, що час, який пацієнти втрачали на пережовування горіха через 1 місяць після протезування, суттєво не відрізняється один від одного і складає 29,21±0,27 сек. у пацієнтів з протезами із матеріалу «Фторакс»; 27,32±0,34 сек. у пацієнтів з протезами із матеріалу «Vertex Thermosense»; 27,82±0,07 сек. у пацієнтів з протезами із матеріалу «Deflex Acrylate». Це свідчить про те, що час на пережовування подразника вдвічі зменшився порівняно з часом до протезування (зі старими протезами), але майже в два рази більше від часу контрольної групи. Через 6 місяців після протезування показники часу дещо покращуються. Зовсім інша картина спостерігається через 12 місяців після протезування: у пацієнтів з протезами із акрилового матеріалу час пережовування складає 25,69±0,28 сек., що вдвічі перевищує показники контрольної групи; у пацієнтів з протезами із термопластичного матеріалу «Deflex Acrylate» складає 21,71±0,26 сек., що значно краще показників пацієнтів другої групи; у пацієнтів з протезами із термопластичного матеріалу «Vertex Thermosense» складає 19,74±0,50 сек., що максимально наближається до показників контрольної групи. Це свідчить про кращу фіксацію та стабілізацію, а виходячи з цього, і про кращу адаптацію до протезів, виготовлених із термопластичних матеріалів, на сам перед із поліаміду «Vertex Thermosense».

Висновки

На основі проведеної нами роботи можна відмітити, що використання базисних термопла-

стичних матеріалів «Vertex Thermosense» та «Deflex Acrylate» дозволяє досягти кращого відновлення жувальної ефективності у пацієнтів з повними знімними пластинковими протезами, що підтверджується показниками часу при проведенні жувальної проби за І.С. Рубіновим. Виходячи з цього можна зробити висновок, що адаптація до цих протезів проходить швидше, ніж до акрилових, та майже безболісно.

Література

- Беліков О.Б. Деякі аспекти клінічних і лабораторних етапів виготовлення повних знімних протезів при несприятливих умовах до протезування / О.Б. Беліков, Р.А. Левандовський, В.Д. Шукаїн, В.М. Дворник [та ін.] – Чернівці - Полтава - Івано-Франківськ, 2012. – 240 с.
- Брель А.Л. Полимерные материалы в клинической стоматологии / А.Л. Брель, С.В. Дмитриенко, О.О. Котляревская. – Волгоград, 2006. – 223 с.
- Варес Э.Я. Нуждаемость населения в зубных протезах / Э.Я. Варес // Стоматология. – 1983. – №2. – С.79-80.
- Заксон М.Л. Практическая герантостоматология и гериатрия / М.Л. Заксон, Г.Д. Овруцкий, М.И. Пясецкий, А.М. Солнцев. - Киев, 1993. – С. 27-29.
- Каливрадзиян Э.С. Основные свойства базисных материалов и их влияние на качество изготовления съёмных протезов / Э.С. Каливрадзиян, Н.А. Голубев, Е.В. Смирнов // Методические рекомендации. – Воронеж, – 2000. – С. 17-23.
- Король Д.М. Жувальна ефективність як критерій оцінки функціонального стану зубощелепної системи / Д.М. Король, М.Д. Король, І.В. Скубій [та ін.] // Український стоматологічний альманах. – 2016. – № 3 (том 1). – С. 59-62.
- Кузь В.С. Оцінка демографічної ситуації в Україні та Полтавській області для вивчення потреби населення області в знімному протезуванні при частковій та повній втраті зубів / В.С. Кузь // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2015. – Том 15, випуск 1 (49). – С. 20-23.
- Лобунец В.А. Потребность, обеспеченность и нуждаемость взрослого городского населения Украины в стоматологической ортопедической помощи. / В.А. Лобунец // Вісник стоматології. – 2000. – № 1. – С. 48-49.
- Рубинов И.С. Физиологические основы стоматологии / И.С. Рубинов. – Л.: Изд-во «Медицина», 1970. – 334 с.
- Трезубов В.Н. Взаимодействие съёмного протеза с организмом больного / В.Н. Трезубов, Л.М. Мишнев, О.Н. Аль-Хадж // Пародонтология. – 2001. – №4 (22). – С. 40-42.

Реферат

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛНЫМИ СЪЕМНЫМИ ПРОТЕЗАМИ, ИЗГОТОВЛЕННЫМИ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП БАЗИСНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Кузь В.С., Дворник В.Н., Кузь Г.М.

Ключевые слова: термопластические материалы, полное отсутствие зубов, «Vertex Thermosense», «Deflex Acrylate», «Фторакс».

Протезирование полными съёмными протезами – один из самых сложных видов протезирования. В литературе много внимания уделяется анатомо-топографическим особенностям строения беззубых челюстей и клинико-лабораторным этапам изготовления полных съёмных протезов. Однако физиологические основы пользования такими конструкциями мало изучены. Эффективность изготовления качественного съёмного протеза во многом определяется свойствами базисных материалов. Основной группой материалов для изготовления таких конструкций являются акриловые пластмассы горячей полимеризации. В настоящее время все чаще врачи стоматологи-ортопеды используют безакриловые термопластичные пластмассы, которые позволяют улучшить функциональные качества полных съёмных протезов, а также избежать недостатков акриловых базисных пластмасс. Одним из важнейших критериев оценки качества изготовленных протезов и функционального состояния зубочелюстной системы является восстановление степени жевательной эффективности, что можно определить как с помощью классических методов, так и с помощью более современных технологий.

Summary

CHEWING EFFICIENCY RESTORING IN PATIENTS WITH FULL REMOVABLE PROSTHESIS MADE UP OF VARIOUS GROUPS OF BASIC MATERIALS

Kuz' V.S., Dvornik V.N., Kuz' G.M.

Key words: thermoplastic materials, adontia, Vertex Thermosense, Deflex Acrylate, Ftorax.

Restoration of edentulous arches with complete removable dentures is still of the most complicated types of prosthetic procedures. The reports available have paid much attention to the anatomical and topographic features of the structure of edentulous jaws and to the clinical and laboratory stages of manufacturing complete removable dentures. However, the physiological grounds for using these dental appliances have been little studied. The effectiveness of manufacturing high-quality removable prosthesis is largely determined by the properties of the prosthetic base materials. The main group of materials used for their manufacturing is acrylic plastics of hot polymerization. Nowadays, orthodontists and prosthodontists are increasingly using non-acrylic thermoplastic plastics that allow dentists to improve the functional quality of complete removable dentures, as well as to avoid the disadvantages of acrylic base plastics. One of the most important criteria for assessing the quality of dental prostheses manufactured and the functional state of the maxillofacial system is the restoration of the masticatory efficiency, which can be determined both by standard techniques and by the latest state-of-art technologies.

УДК 616.316-008.8-053.2:371.72.018.32]-076

Нарепеха О.Т., Дубецька-Грабоус І.С.

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОКРИСТАЛІЗАЦІЇ РОТОВОЇ РІДИНИ У ДІТЕЙ ІНТЕРНАТНИХ ЗАКЛАДІВ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

При дослідженні кристалоутворення ротової рідини у 93 дітей, які проживають в інтернатних закладах (основна група) та 85 дітей, які навчаються в загальноосвітній школі (контрольна група) було виявлено, що мінералізувальний потенціал ротової рідини у дітей інтернатних закладів низький, і переважно зустрічаються кристали III типу, що свідчить про знижені властивості ротової рідини у цієї групи дітей. Таке зниження мінералізувальних властивостей ротової рідини в свою чергу підтримує карієсогенну ситуацію в порожнині рота, що і обумовлює розвиток карієсу зубів у дітей з інтернатних закладів.

Ключові слова: мікрокристалізація, ротова рідина, діти інтернатних закладів.

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

Вступ

Стан твердих тканин зубів залежить від складу і властивостей ротової рідини, особливо мінералізувального потенціалу, який забезпечує «дозрівання» емалі після прорізування та підтримує її склад. Численними науковими

дослідженнями з'ясовано, що мікрокристалізація ротової рідини має індивідуальні особливості і залежить від низки факторів. Так, за даними Чухрай Н.Л.(2013) властивості ротової рідини змінюються з віком та залежать від статі дитини [1]. На властивості ротової рідини впливає і

екологія навколишнього середовища та загальносоматичні захворювання [2,3,4,5,6]. Враховуючи високу поширеність соматичних захворювань у дітей інтернатних закладів, знижений імунітет та загальну резистентність організму на фоні несприятливих медико-соціальних факторів [7,8,9], обґрунтованим є дослідження ротової рідини у даної категорії дітей, що буде сприяти доцільному вибору патогенетичного лікування карієсу, а особливо профілактичних заходів.

Мета роботи

Вивчити особливості мікрокристалізації ротової рідини у дітей інтернатних закладів.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження кристалоутворення ротової рідини проводили за методикою Леуса П.А. (1977). Збір ротової рідини проводили з дна порожнини рота стерильною піпеткою через дві години після прийому їжі та полоскання ротової порожнини дистильованою водою. Краплі ротової рідини поміщали на предметне скло, попередньо оброблене спиртом та висушували при кімнатній температурі. Після висихання краплі

досліджували під мікроскопом Біолам Р-11 при збільшенні 2х6 у відбитому світлі. Оцінку мінералізувального потенціалу ротової рідини (МПС) виражали середнім балом залежно від виявлених типів кристалів. Нами досліджено ротову рідину 93 дітей віком 7,12,15 років, які проживають в закладах інтернатного типу та для порівняння 85 дітей із загальноосвітньої школи. Всі діти були поділені на групи залежно від віку та ураження зубів карієсом.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналізуючи результати дослідження виявлено, що у ротовій рідині дітей з інтернатних закладів переважають кристали II типу (41,34±2,98%), що майже в 2 рази частіше, ніж в дітей з загальноосвітньої школи (27,09±2,82%) (p<0,01) (табл. 1). Кристали I типу в ротовій рідині дітей з інтернатних закладів зустрічаються у 24,02±2,55% випадків, що значно рідше, ніж у дітей з загальноосвітньої школи (49,46±3,37% (p<0,01)), натомість кристали III типу частіше зустрічалися у дітей інтернатних закладів (34,64±2,28%), ніж у дітей з групи порівняння (23,39±2,66%, p<0,01).

Таблиця 1
Частота і характер типів кристалів ротової рідини у обстежених дітей (у %).

Вік (у роках)	Основна група типи кристалів			Група порівняння типи кристалів			p ₁	p ₂	p ₃
	I	II	III	I	II	III			
7	30,16±3,05	49,21±3,29	20,63±2,09	66,04±3,51	22,64±2,74	11,32±1,35	<0,01	<0,01	<0,01
12	21,22±2,24	32,74±2,86	46,04±3,28	33,32±3,60	31,37±3,49	35,31±3,69	>0,01	>0,02	<0,05
15	18,88±2,37	43,39±2,81	37,73±2,65	49,02±3,01	27,45±2,24	23,53±2,94	<0,01	<0,01	<0,01
середнє	24,02 ±2,37	41,34±2,98	34,64±2,28	49,46±3,37	27,09±2,82	23,39±2,66	<0,01	<0,01	<0,01
p ₄	<0,02	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01			
p ₅	<0,01	>0,01	<0,01	<0,01	>0,02	<0,01			
p ₆	>0,02	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	<0,02			

Примітка: p₁, p₂, p₃ – різниця показників між основною групою та групою порівняння, p₄, p₅, p₆ – різниця показників за віком.

Нами проведено аналіз типу кристалів ротової рідини у дітей з урахуванням віку. Аналіз мікрокристалізації по віку показав, що I тип кристалів у дітей 7-річного віку зустрічається значно частіше (30,16±3,05% випадків у дітей шкіл-інтернатів та 66,04±3,51% у дітей з групи порівняння) по відношенню до дітей 15-річного віку (18,88±2,37% та 49,02±3,01% відповідно (p₁<0,01, p₂<0,01)).

Виявлено, що з віком співвідношення типів кристалів у ротовій рідині змінюється. Так, у дітей 12-річного віку шкіл-інтернатів, у порівнянні з дітьми 7-ми років, спостерігалось зменшення частки кристалів I типу у 1,42 рази (з 30,16±3,05% до 21,22±2,24%) та збільшення кристалів III типу у 2,23 рази (з 20,63±2,09% до 46,04±3,28%), а у групі порівняння ці показники змінилися у 1,98 та 3,12 рази відповідно (p<0,05). В подальшому, у дітей з 12-ти до 15-річного віку відмічалось зниження частки кристалів I типу в основній групі у 1,12 рази (з 21,22±2,24% до 18,88±2,37%), та підвищення цієї частки у ротовій рідині дітей з групи порівняння у 1,47 рази (з 33,32±3,60% до 49,02±3,01% випадків (p<0,01)).

Щодо кристалів II типу, то цей тип кристалоутворення був в більшій частині 7-річних дітей з інтернатних закладів, і склав 49,21±3,29% та меншої частини дітей цього ж віку з групи порівняння (22,64±2,74%, (p<0,01)). Також нами було відмічено зниження частки кристалів II типу у дітей із 7-ми до 12-річного віку з інтернатних закладів у 1,5 рази (до 32,74±2,86%, (p>0,01)) та збільшення у 1,38 рази у їх ровесників із загальноосвітньої школи (до 31,37±3,49% (p>0,02)). Із 12-ти до 15-річного віку відсоток дітей з II типом кристалоутворення зростає у 1,32 рази у школах-інтернатах (до 43,39±2,81%) та зменшується у 1,14 рази у групі порівняння (до 27,45±2,24%)(p<0,01). Кристали III типу переважали у дітей з інтернатних закладів у всі вікові періоди. Так, у 7-річних дітей цей тип спостерігався у 20,63±2,09%, що значно частіше, ніж у дітей загальноосвітньої школи (11,32±1,35%, (p<0,01)). У 12-річних їх частка збільшилася у основній групі у 2,23 рази, а в групі порівняння - у 3,12 рази (p<0,05). До 15-річного віку відмічалось зниження відсотку дітей з III типом кристалоутворення у 1,22 рази (до 37,73±2,65% у основній групі) та у 1,5 рази у групі порівняння

(до $23,53 \pm 2,94\%$ ($p < 0,01$)).

Аналізуючи типи мікрокристалізації ротової рідини в залежності від активності каріозного процесу відмічено, що при I ступені активності карієсу у дітей з інтернатних закладів переважно зустрічався II тип кристалоутворення ($54,67 \pm 3,27\%$) (табл. 2). Натомість, у дітей із загальноосвітньої школи переважали кристали I типу ($50,28 \pm 3,87\%$). У дітей інтернатних закладів частка кристалів I типу була вдвічі меншою і склала $24,67 \pm 2,43\%$ ($p < 0,01$). Також, у порівнянні з дітьми із загальноосвітньої школи, відмічено високий відсоток дітей шкіл-інтернатів з III типом кристалоутворення ($20,66 \pm 2,10\%$), у групі порівняння їх відсоток склав $10,63 \pm 1,71\%$ ($p < 0,05$).

При II ступені активності карієсу, як у дітей з інтернатних закладів, так і у дітей групи порівняння переважав II тип мікрокристалізації ротової рідини ($43,64 \pm 3,24\%$ та $43,76 \pm 3,94\%$ відповідно ($p > 0,05$)). Кристали I типу рідше зустрічалися в основній групі, ніж в групі порівняння

($10,30 \pm 1,83\%$ та $21,25 \pm 2,72\%$ відповідно ($p < 0,01$)).

При III ступені активності карієсу, як у дітей інтернатних закладів, так і у дітей загальноосвітньої школи переважав III тип мікрокристалізації ротової рідини ($74,52 \pm 4,17\%$ та $67,62 \pm 4,87\%$ відповідно ($p < 0,02$)). Кристали I типу зустрічалися лише в $6,01 \pm 1,12\%$ дітей основної групи та $11,09 \pm 1,53\%$ дітей групи порівняння ($p < 0,01$), II тип мікрокристалізації при III ступені активності карієсу зустрічався у $19,47 \pm 3,17\%$ дітей основної групи та $24,29 \pm 3,95\%$ дітей групи порівняння ($p > 0,05$).

Отже, аналіз результатів дослідження показав, що при збільшенні ступеня активності карієсу у дітей з інтернатних закладів частка кристалів III типу збільшується у 3,61 рази, а I типу зменшується у 4,10 рази, а у дітей загальноосвітньої школи у 6,36 та 4,53 рази відповідно.

Таблиця 2

Типи мікрокристалізації ротової рідини у обстежених дітей при різних ступенях активності карієсу (у %)

Ступінь активності карієсу	Основна група типи кристалів			Група порівняння типи кристалів			p ₁	p ₂	p ₃
	I	II	III	I	II	III			
I	24,67±2,43	54,67±3,27	20,66±2,10	50,28±3,87	39,09±3,59	10,63±1,71	<0,01	<0,01	<0,05
II	10,30±1,83	43,64±3,24	46,06±3,28	21,25±2,72	43,76±3,94	34,99±3,67	<0,01	>0,05	<0,05
III	6,01±1,12	19,47±3,17	74,52±4,17	11,09±1,53	24,29±3,95	67,62±4,87	<0,01	>0,05	<0,02
p ₄	<0,01	<0,02	<0,01	<0,01	>0,02	<0,01			
p ₅	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01			
p ₆	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01			

Примітка: p₁, p₂, p₃ – різниця показників між основною групою та групою порівняння, p₄, p₅, p₆ – різниця показників за ступенем активності карієсу.

Для більш повної характеристики мінералізувальних властивостей ротової рідини нами було проведено аналіз мінералізувального потенціалу (МПС) ротової рідини.

Аналіз середніх показників МПС за віком показав, що у дітей інтернатних закладів він є нижчим, ніж у дітей загальноосвітньої школи (рис.).

Так, мінералізувальний потенціал ротової рідини дітей шкіл-інтернатів становить, в серед-

ньому, $1,86 \pm 0,15$ бала, і відповідає низькому значенню. Натомість, в групі порівняння його показник дорівнює $2,42 \pm 0,18$ бала і відповідає задовільному значенню. Таке низьке значення мінералізувального потенціалу може свідчити про низьку мінералізувальну здатність ротової рідини та слугувати чинником ризику ураженості зубів карієсом.

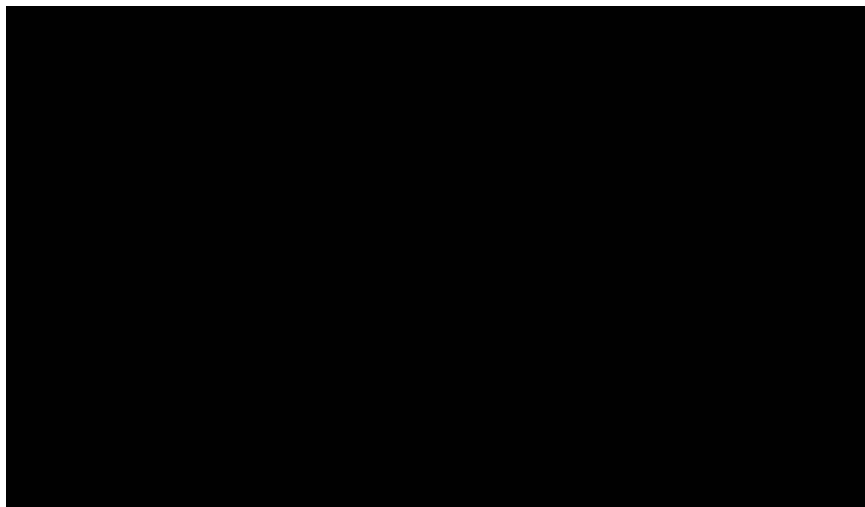


Рис. Мінералізувальний потенціал ротової рідини у обстежених дітей (у балах).

Таблиця 3

Мінералізувальний потенціал ротової рідини у обстежених дітей при різних ступенях активності карієсу (у балах)

Вік (у роках)	Основна група ступені активності карієсу			Група порівняння ступені активності карієсу			p ₁	p ₂	p ₃
	I	II	III	I	II	III			
7	2,91±0,21	2,18±0,15	0,94±0,06	3,47±0,10	2,68±0,12	1,46±0,13	<0,02	<0,02	<0,01
12	2,24±0,09	1,73±0,15	0,62±0,07	3,18±0,09	2,32±0,14	0,99±0,19	<0,01	<0,01	>0,05
15	2,86±0,09	1,98±0,11	1,04±0,05	3,29±0,08	2,96±0,13	1,48±0,16	<0,05	<0,01	<0,01
середнє	2,67 ±0,13	1,96±0,14	0,87±0,06	3,31±0,09	2,65±0,13	1,31±0,16	<0,01	<0,05	<0,01
p ₄	<0,01	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05			
p ₅	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05			
p ₆	<0,01	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01	<0,05			

Примітка: p₁, p₂, p₃ – різниця показників між основною групою та групою порівняння, p₄, p₅, p₆ – різниця показників за віком.

Аналізуючи відношення мінералізувального потенціалу ротової рідини до ступеня активності карієсу виявилось, що між ними існує зв'язок. Так, при I ступені активності карієсу мінералізувальний потенціал мав найвище значення як в основній групі (2,67±0,13 бала, що відповідає задовільному значенню), так і в групі порівняння (3,31±0,09 бала, що відповідає високому значенню) (табл. 3). При II ступені каріозного процесу відмічалось достовірне зниження мінералізувального потенціалу як в основній групі, так і в групі порівняння (1,96±0,14 бала та 2,65±0,13 бала відповідно). Найнижчі показники мінералізувального потенціалу були виявлені при III ступені активності карієсу в обох досліджуваних групах. Так, в основній групі його показник склав, в середньому, 0,87±0,06 бала, а в групі порівняння - 1,31±0,16 бала (p<0,01).

Аналіз зв'язку інтенсивності карієсу з мінералізувальним потенціалом ротової рідини в залежності від віку показав, що у 7-річних дітей інтернатних закладів при всіх ступенях активності карієсу показники мінералізувального потенціалу достовірно нижчі, ніж в групі дітей з загальноосвітньої школи. Так, при I ступені активності карієсу мінералізувальний потенціал у дітей основної групи є задовільним і становить 2,91±0,21 бала, а у дітей групи порівняння він становить 3,47±0,10 бала, що відповідає високому значенню (p<0,02). При II ступені активності карієсу його показник в основній групі становить 2,18±0,15 бала, і відповідає задовільному значенню, а в групі порівняння - 2,68±0,12 бала (p<0,02). Найнижчими показники мінералізувального потенціалу є при III ступені активності каріозного процесу в цій віковій групі, і складають 0,94±0,06 бала та 1,46±0,13 бала відповідно (p<0,01).

У групі дітей 12-річного віку як з інтернатних закладів, так і з загальноосвітньої школи мінералізувальний потенціал ротової рідини мав найнижчі значення. Так, виявлено, що при I ступені активності карієсу у дітей 12-річного віку основної групи мінералізувальний потенціал є задовільним і складає в середньому 2,24±0,09 бала, а при III ступені активності карієсу його значення знижується до низького, і складає, в середньому, 0,62±0,07 бала, (p<0,01). Натомість, у дітей групи порівняння значення

мінералізувального потенціалу змінюється від високого до дуже низького і складає, в середньому, 3,18±0,09 бала та 0,99±0,19 бала відповідно (p<0,01).

У дітей 15-річного віку з інтернатних закладів виявлено, що при I ступені активності карієсу мінералізувальний потенціал відповідає задовільному рівню (2,86±0,09 бала) та високому рівню у дітей групи порівняння (3,29±0,08 бала, (p<0,05)). При II ступені активності карієсу мінералізувальний потенціал значно знижується як в дітей основної групи, так і в дітей групи порівняння (1,98±0,11 бала, що відповідає низькому значенню та 2,96±0,13 бала, що відповідає задовільному значенню відповідно (p<0,01)). При III ступені активності каріозного процесу виявлено низькі показники мінералізувального потенціалу, як в основній групі, так і в групі порівняння (1,04±0,05 бала та 1,48±0,16 бала відповідно (p<0,01)).

Висновки

Отже, аналіз морфологічної картини ротової рідини у дітей інтернатних закладів показав, що мінералізувальний потенціал ротової рідини у них низький, і переважно зустрічаються кристали III типу. Це свідчить про те, що у ротовій порожнині дітей, що перебувають у інтернатних закладах знижені мінералізувальні властивості ротової рідини, тим самим підтримується карієсогенна ситуація, що й обумовлює розвиток карієсу. У зв'язку з цим, є потреба у проведенні диференційно-профілактичних заходів та індивідуальних реабілітаційних програм для дітей інтернатних закладів.

Перспективи подальших досліджень

З метою впровадження диференційно-профілактичних заходів та індивідуальних реабілітаційних програм для дітей інтернатних закладів доцільно вивчити фізичні властивості ротової рідини та їх зв'язок з карієсом зубів.

Література

1. Чухрай Н.Л. Вікові особливості мікрокристалізації ротової рідини у дітей / Н.Л. Чухрай // Клінічна стоматологія. - 2013. - № 3-4. - С. 37.
2. Назарук Р.М. Особливості мікрокристалізації змішаної слини в дітей, які проживають в різних регіонах Прикарпаття / Р.М. Назарук // Галицький лікарський вісник. - 2013. - Т. 20, № 4. - С. 43-45.

3. Безвушко Е.В. Морфологічна картина ротової рідини у дітей при карієсі зубів з урахуванням екологічних умов проживання / Е.В. Безвушко // Новини стоматології. - 2010. - № 2. - С. 80-82.
4. Колесніченко О.В. Особливості мікрокристалізації змішаної слини у дітей, народжених матерями хворими цукровим діабетом / О.В. Колесніченко // Вісник стоматології. - 2002. - № 4. - С. 69-73.
5. Чухрай Н.Л. Особливості мікрокристалізації змішаної слини дітей та підлітків, хворих на гемобластоз / Н.Л. Чухрай // Вісник стоматології. - 2004. - № 3. - С. 88-91.
6. Чижевський І.В. О минерализующем потенциале слюны у детей с различной кариесрезистентностью / И.В. Чижевський // Проблеми екології та медицини. - 2002. - № 1-2. - С. 36-39.
7. Дмитрова А.Г. Заболеваемость кариесом среди детей в учреждениях для сирот / А.Г. Дмитрова, А.А. Кулаков, Л.Н. Горбатова // Стоматология. - 2011. - № 5. - С. 46-49.
8. Гойда Н.Г. Медико-соціальні фактори стоматологічної патології у дітей / Н.Г. Гойда, П.М. Веропотвелян, А.Л. Лук'яненко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2003. - № 1. - С. 17-20.
9. Константинова В.Е. Планирование и обоснование программы лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний у детей, лишенных родительской опеки : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Вера Евгеньевна Константинова. - Пермь, 2006. - 19 с.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ МИКРОКРИСТАЛИЗАЦИИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ДЕТЕЙ ИНТЕРНАТНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Нарепеха О.Т., Дубецкая-Грабоус И.С.

Ключевые слова: микрокристаллизация, ротовая жидкость, дети интернатных учреждений.

При изучении кристаллообразования ротовой жидкости у 93 детей, которые проживают в интернатных учреждениях (основная группа) и 85 детей, которые обучаются в общеобразовательной школе (контрольная группа) было выявлено, что минерализирующий потенциал ротовой жидкости у детей интернатных учреждений низкий, и преимущественно встречаются кристаллы III типа, что свидетельствует о снижении свойств ротовой жидкости у этой группы детей. Такое снижение минерализирующих свойств ротовой жидкости поддерживает кариесогенную ситуацию в полости рта, что обуславливает развитие кариеса зубов у детей из интернатных учреждений.

Summary

PECULIARITIES OF MICROCRYSTALLIZATION OF ORAL FLUID IN CHILDREN FROM BOARDING SCHOOLS

Narepeha O.T., Dubetska-Hrabous I.S.

. Keywords: microcrystallization, oral liquid, children from boarding schools.

The studying of oral fluid microcrystallization in 93 children from orphanages and boarding-schools and in 85 children from secondary schools (control group) has shown the low mineralization potential of oral fluid in children from orphanages, and crystals of III type have been mostly detected. These findings indicate reduced oral fluid properties in this group of children. This reduction of mineralizing properties of oral fluid contributes to cariogenic situation in the oral cavity, thus leading to the development of dental caries in children from orphanages and boarding-schools.

УДК: 616.314 – 76 – 003.96

Нідзельський М.Я., Давиденко В.Ю., Давиденко Г.М., Кузнецов В.В., Чикор В.П.

РЕЗУЛЬТАТИ БІОФІЗИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ РОТОВОЇ РІДИНИ В РІЗНІ ТЕРМІНИ АДАПТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ДО ЗНІМНИХ ПРОТЕЗІВ, ЇХ ВПЛИВ НА СМАКОВУ ЧУТЛИВІСТЬ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Біофізичний і біохімічний склад ротової рідини відображає сумарну секреторну активність великих і малих слинних залоз і здатний змінюватися під впливом як ендогенних, так і екзогенних факторів. Це дозволяє припустити, що хімічні складові знімних пластинкових протезів, які знаходяться в них у вільному стані, а саме таким є залишковий мономер, за рахунок їх дифузії у ротову рідину, можуть спричинити зміни смакових відчуттів у пацієнтів. Тому вибраний напрям досліджень є актуальним. Метою дослідження стало вивчення впливу біофізичних параметрів ротової рідини на стан смакової чутливості у період адаптації пацієнтів до повних знімних пластинкових протезів, виготовлених із акрилової пластмаси. Проведені дослідження з вивчення кількості ротової рідини у процесі адаптації пацієнтів до повних знімних протезів встановили динаміку секреторних змін у різні періоди адаптації у порівнянні з показниками до протезування. Змінюється і швидкість слиновиділення після накладання повних знімних протезів. На фоні кількісних змін секреції та швидкості виділення слини встановлені зміни кислотно-основної рівноваги ротової рідини та її в'язкості. Найбільше змінюються кількісний показник ротової рідини та швидкість її виділення у ранні терміни адаптації – через 1, 3 та 7 діб після здачі повних знімних протезів. На 28 добу користування протезами: показники кількості слиновиділення та її швидкості суттєво зменшуються і наближаються до вихідного рівня, а в деяких випадках спостерігається їх зменшення нижче вихідного рівня, що свідчить про виснаження функції слинних залоз. У цей період значно збільшується в'язкість ротової рідини, рН поступово відновлюється і наближається до рівня показника до протезування. Отримані дані свідчать про суттєві зміни кислотно-основного балансу в порожнині рота у період адаптації до повних знімних пластинкових протезів, виготовлених із акрилових пластмас, що може впливати на зміни смакової чутливості у пацієнтів у цей період.

Ключові слова: ротова рідина, швидкість слиновиділення, в'язкість слини, кислотно-основна рівновага, повні знімні пластинкові протези, адаптація до протезів, смакова чутливість.

Дана робота є фрагментом НДР «Вплив стоматологічних конструкцій й матеріалів на протезне ложе та адаптаційні можливості організму», № державної реєстрації 0116U004188

Вступ

Головною особливістю сенсорної функції слизової оболонки порожнини рота є її смакова чутливість. Для клінічної практики дуже важливо знати фізіологію смакового аналізатора, тому що зміна його функції може вказувати на серйозні порушення як у порожнині рота, так і в інших відділах організму людини [2].

Смакові стимулятори розсіюються у слинних виділеннях, а також у слизі, що оточує смакові клітини, для взаємодії з поверхнею смакових клітин. Слина є тим фактором, який гарантує досягнення смаковими стимуляторами сосочків і забезпечує іонне середовище, оптимальне для сприйняття смакового відчуття. Зміни смакових відчуттів проявляються змінами в неорганічних складових слини. Значна частина смакових стимуляторів розчинна у воді і легко розсівається; іншим же для зустрічі з рецептором потрібен транспорт у вигляді розчинних протеїнових носіїв. Таким чином, секреція і склад слини відіграють важливу роль у функції утворення смакових відчуттів [4,8].

Слина виконує цілий ряд найважливіших для організму функцій: травну, захисну, ремінералізуючу, трофічну, буферну та інші. Слина змочує, розріджує, розчиняє їжу, за її участю формується харчова грудка. Слина розчиняє субстрати для подальшого їх гідролізу. В слині міститься

слиз, який зволожує і покриває слизову оболонку порожнини рота і тим самим захищає її від висихання, утворення тріщин і дії механічних подразників [11].

Для стоматологів особливий інтерес представляє дослідження ротової рідини як біологічного середовища, що омиває зуби і слизову оболонку порожнини рота [1]. Біофізичний і біохімічний склад ротової рідини відображає сумарну секреторну активність великих і малих слинних залоз і здатний змінюватися під впливом як ендогенних, так і екзогенних факторів [6].

Це дозволяє припустити, що хімічні складові знімних пластинкових протезів, які знаходяться в протезах у вільному стані, а саме таким є залишковий мономер, за рахунок їх дифузії у ротову рідину, можуть спричинити зміни смакових відчуттів у пацієнтів. Тому вибраний напрям наших досліджень був доцільним та актуальним.

Мета роботи

З метою встановлення взаємодії між повними знімними протезами з акрилової пластмаси, смаковими рецепторами та іншими складовими порожнини рота в процесі адаптації пацієнтів до протезів нами проведені біофізичні дослідження ротової рідини у різні терміни адаптації.

Ротова рідина є багатофакторною та складно організованим біологічним субстратом. Завдяки своїй структурованості та організації, ротова рі-

дина забезпечує підтримку стабільності гомеостазу порожнини рота. Зміни біофізичних параметрів ротової рідини під впливом різних екзо- і ендогенних факторів призводять до порушень гомеостазу, спричиняють виникнення патологічних реакцій у порожнині рота. Повний знімний пластинковий протез є саме тим фактором, який призводить до порушення динамічної рівноваги ротової рідини і тоді запускаються компенсаторно-приспосувальні механізми з метою забезпечення адаптації до протезу [7, 10].

Найбільш важливими біофізичними показниками ротової рідини, які впливають на процеси адаптації до знімних пластинкових протезів є кількість ротової рідини, швидкість слиновиділення, кислотно-основна рівновага (величина водневого показника – рН), в'язкість ротової рідини.

Нашою метою стало вивчення впливу даних параметрів на стан смакової чутливості у період адаптації пацієнтів до повних знімних пластинкових протезів, виготовлених із акрилової пластмаси.

Матеріали та методи дослідження

Всі види клініко-лабораторних досліджень у пацієнтів проводили до протезування, через 1, 3, 7, 14, 21 та 28 діб після здачі повних знімних пластинкових протезів, що відповідає ранньому періоду адаптації до них.

Змішану слину збирали у скляні градуйовані пробірки через 2-3 години після вживання їжі, з

12 до 13 години впродовж 10 хвилин. Швидкість слиновиділення розраховували в мл/хв. за методикою В.К. Леонт'єва [5], розділивши кількість отриманої рідини в мл на час збирання (10 хвилин). рН ротової рідини визначали за допомогою рН-метра-мілівольметра рН-410 «НПКФ Аквилон» (Росія) [3]. В'язкість слини визначали з використанням стандартної піпетки за методикою Т.Л. Рединой [9].

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження з вивчення кількості ротової рідини у процесі адаптації пацієнтів до повних знімних протезів встановили динаміку секреторних змін у різні періоди адаптації у порівнянні з показниками до протезування. Змінюється і швидкість слиновиділення після накладання повних знімних протезів. На фоні кількісних змін секреції та швидкості виділення слини встановлені й зміни кислотно-основного стану ротової рідини та її в'язкості.

Дані біофізичних досліджень параметрів ротової рідини представлені у таблиці 1.

Як показують результати дослідження, через добу після накладання повних знімних протезів значно зростає функціональна активність слинних залоз та швидкість слиновиділення. На цьому фоні водневий показник зменшується у порівнянні з даними до протезування. Відзначається також зменшення в'язкості ротової рідини.

Таблиця 1
Результати біофізичних досліджень ротової рідини до протезування та в різні періоди адаптації пацієнтів до повних знімних протезів (M±m)

Термін дослідження, n – кількість досліджень	Кількість змішаної слини, мл	Швидкість слиновиділення, мл/хв.	рН змішаної слини, од.	В'язкість змішаної слини, ум.од.
До протезування, (n=63)	2,44±0,43	0,24±0,04	6,45±0,37	3,87±0,25
Через 1 добу після здачі протезів, (n=47)	5,12±0,31*	0,51±0,03*	4,86±0,29*	2,14±0,08*
Через 3 доби після здачі протезів, (n=39)	4,08±0,26**	0,41±0,03**	4,68±0,29**	2,36±0,09**
Через 7 діб після здачі протезів, (n=40)	3,92±0,26***	0,39±0,03***	4,45±0,30***	3,44±0,11***
Через 14 діб після здачі протезів, (n=38)	3,18±0,29****	0,32±0,03****	4,48±0,24	4,83±0,16****
Через 21 добу після здачі протезів, (n=34)	2,76±0,28*****	0,28±0,02*****	5,08±0,26	5,46±0,16*****
Через 28 діб після здачі протезів, (n=31)	2,35±0,42	0,23±0,04	5,88±0,28	5,28±0,12*****

Примітки: * – p≤0,05 у порівнянні з результатами до протезування.

... – p≤0,05 у порівнянні з результатами до протезування та через 1 добу.

.... – p≤0,05 у порівнянні з результатами до протезування, через 1 та 3 доби.

..... – p≤0,05 у порівнянні з результатами через 1 добу після здачі протезів.

..... – p≤0,05 у порівнянні з результатами через 1 та 3 доби після здачі протезів.

..... – p≤0,05 у порівнянні з результатами до протезування, через 1, 3 та 7 діб після здачі протезів.

Через 7 діб активність секреції слинних залоз знижується: кількість ротової рідини істотно зменшується, спостерігається зменшення швидкості слиновиділення у порівнянні з даними до протезування та через 1 добу після накладання протезів.

рН ротової рідини на 7 добу залишається практично на рівні 3 доби. Проте, на фоні зменшення кількості ротової рідини спостерігається

збільшення її в'язкості у порівнянні з показниками 3 доби.

Аналіз отриманих результатів біофізичних досліджень ротової рідини на 14 та 21 добу адаптації пацієнтів до знімних протезів вказує на зменшення кількості ротової рідини та швидкості її секреції; поступове відновлення водневого показника, але в той же час збільшується в'язкість ротової рідини.

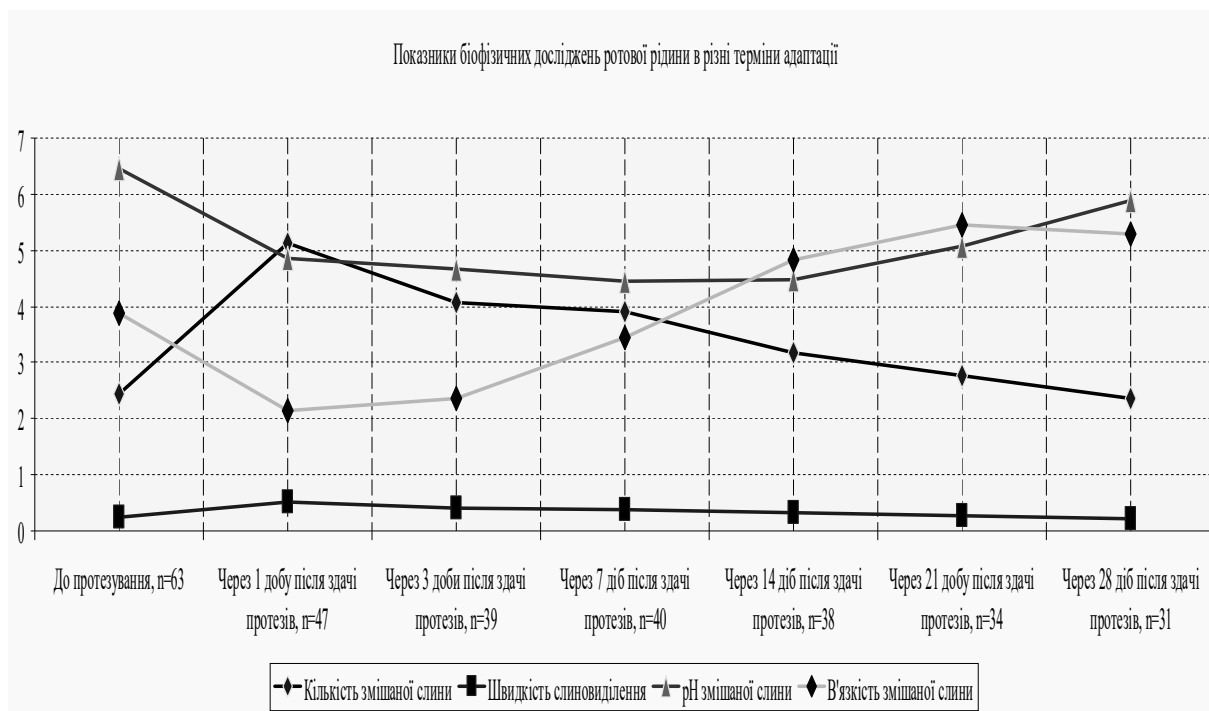


Рис. 1 Динаміка змін біофізичних показників ротової рідини в різні терміни адаптації до протезів

На 28 добу спостережень результати біофізичних досліджень ротової рідини вказують на те, що різко зменшується кількість секреції слинних залоз, знижується швидкість слиновиділення у порівнянні з показниками раннього періоду адаптації до протезів – 1-3 доби. Дані показники були на рівні показників до протезування, а в деяких випадках спостерігали навіть їх зменшення у порівнянні з показниками до протезування (рис.1). Це свідчить про те, що в період адаптації функція слинних залоз виснажується під впливом повного знімного протезу.

Кислотно-основний баланс в цей період починає відновлюватись і показник рН наближається до рівня показників до протезування. Проте, в'язкість ротової рідини продовжує зростати на фоні зменшення кількості ротової рідини та швидкості її салівації.

Висновки

Аналіз отриманих результатів досліджень біофізичних параметрів ротової рідини встановив їх суттєві зміни у період адаптації до повних знімних пластинкових протезів.

Найбільше змінюються кількісний показник ротової рідини та швидкість її виділення у ранні терміни адаптації – через 1, 3 та 7 днів після здачі повних знімних протезів. В кількісному відношенні її продукція збільшується в 2 рази, а швидкість слиновиділення зростає в 2,1 рази. Водневий показник у цей період зменшується в 1,3 рази, а в'язкість ротової рідини – в 1,5 рази.

Протилежна картина спостерігається на 28 добу користування протезами: показники кількості слиновиділення та її швидкості суттєво зменшуються і наближаються до вихідного рівня (до

протезування), а в деяких випадках спостерігається їх зменшення нижче вихідного рівня, що свідчить про виснаження функції слинних залоз.

У цей період значно збільшується в'язкість ротової рідини – в 1,4 рази, рН ротової рідини поступово відновлюється і наближається до рівня показника до протезування.

Отримані дані свідчать про суттєві зміни кислотно-основного балансу в порожнині рота у період адаптації до повних знімних пластинкових протезів, виготовлених із акрилових пластмас, що може впливати на зміни смакової чутливості у пацієнтів у цей період.

Література

1. Біда В. І. Вплив рН ротової рідини на адаптацію пацієнтів до різних видів знімних протезів / В.І. Біда, П. О. Гурін, В. І. В'юницький // Современная стоматология. – 2012. – № 4. – С. 122–125.
2. Быков В. Л. Тканевая инженерия слизистой оболочки полости рта / В. Л. Быков // Морфология. – 2010. – № 1. – С. 62–70.
3. Декл. пат. на корисну модель № 11014 Україна, МПК А 61 С 19/04 (206.01) Клінічний метод вимірювання рН ротової рідини / Михайленко Т. М., Рожко М. М., Гольонко Н. Б. – № u200503696; заявл. 18.04.2005; опубл. 15.12.2005, Бюл. № 12.
4. Кобышев В. А. Пищевые привычки и капризы вкуса / В. А. Кобышев // Медицинская помощь. – 2002. – № 1. – С. 39–42.
5. Леонтьев В. К. Биохимические методы исследования в клинической и экспериментальной стоматологии : метод. пособие / В. К. Леонтьев, Ю. А. Петрович ; Ом. гос. мед. ин-т им. М. И. Калинина, Моск. мед. стомат. ин-т им. Н. А. Семашко. – Омск, 1976. – 93 с.
6. Липасова Т. Б. Изменение показателей смешанной слюны при ортопедическом лечении / Т. Б. Липасова, Г. В. Большаков, А. А. Подколзин // Стоматология. – 1999. – № 2. – С. 42–43.
7. Нідзельський М. Я. Вплив технології виготовлення базисів знімних пластинкових протезів на процеси адаптації до них / М. Я. Нідзельський, В. В. Кузнецов, Г. М. Давиденко // Український стоматологічний альманах. – 2001. – № 1 (2). – С. 39–41.
8. Самойлов В. О. О значении метаболических реакций вкусовых рецепторов в восприятии химических стимулов / В. О. Самойлов, В. Н. Соловьёв, Н. Г. Гурская, А. С. Гурченко // Сенсорные системы. Обоняние и вкус. – Л., Наука, 1980. – С. 107–119.
9. Рединова Т. Л. Клинические методы исследования слюны при кариесе зубов : метод. рек. для субординаторов, интернов и

- врачей-стоматологов / Т. Л. Рединова, А. Р. Поздеев. – Ижевск, 1994. – 24 с.
10. Щербаков А. С. Динамика кислотно-основного равновесия в полости рта у пациентов с ортопедическими конструкциями / А. С. Щербаков, В. А. Румянцев, И. С. Стоянова // Стоматология. – 2004. – № 2. – С. 7–10.
11. Hofman L. F. Human saliva as a diagnostic specimen / L. F. Hofman // J. Nutr. – 2001. – Vol. 131, № 5. – P. 1621–1625.

Реферат

РЕЗУЛЬТАТЫ БИОФИЗИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ В РАЗНЫЕ СРОКИ АДАПТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ К СЪЕМНЫМ ПРОТЕЗАМ, ИХ ВЛИЯНИЕ НА ВКУСОВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Нидзельский М.Я., Давыденко В.Ю., Давыденко Г.М., Кузнецов В.В., Чикор В.П.

Ключевые слова: ротовая жидкость, скорость слюноотделения, вязкость слюны, кислотно-основное равновесие, полные съемные пластиночные протезы, адаптация к протезам, вкусовая чувствительность

Биофизический и биохимический состав ротовой жидкости отображает суммарную секреторную активность больших и малых слюнных желез и способен изменяться под воздействием как эндогенных, так и экзогенных факторов. Это позволяет допустить, что химические составляющие съемных пластиночных протезов, которые находятся у них в свободном состоянии, а именно таким является остаточный мономер, за счет их диффузии в ротовую жидкость, могут повлечь изменения вкусовых ощущений у пациентов. Поэтому выбранное направление исследований является актуальным. Целью исследования стало изучение влияния биофизических параметров ротовой жидкости на состояние вкусовой чувствительности в период адаптации пациентов к полным съемным пластиночным протезам, изготовленным из акриловой пластмассы. Проведенные исследования изучения количества ротовой жидкости в процессе адаптации пациентов к полным съемным протезам установили динамику секреторных изменений в разные периоды адаптации в сравнении с показателями до протезирования. Изменяется и скорость слюноотделения после наложения полных съемных протезов. На фоне количественных изменений секреции и скорости выделения слюны установлены изменения кислотно-основного равновесия ротовой жидкости и ее вязкости. Больше всего изменяются количественные показатели ротовой жидкости и скорость ее выделения в ранние сроки адаптации – через 1, 3 и 7 суток после сдачи полных съемных протезов. На 28 сутки пользования протезами показатели количества слюноотделения и ее скорости существенно уменьшаются и приближаются к исходному уровню, а в некоторых случаях наблюдается их уменьшение ниже исходного уровня, что свидетельствует об истощении функции слюнных желез. В этот период значительно увеличивается вязкость ротовой жидкости, pH постепенно возобновляется и приближается к уровню показателя до протезирования. Полученные данные свидетельствуют о существенных изменениях кислотно-основного баланса в полости рта в период адаптации к полным съемным пластиночным протезам, изготовленным из акриловых пластмасс, что может влиять на смены вкусовой чувствительности у пациентов в этот период.

Summary

RESULTS OF BIOPHYSICAL STUDIES OF ORAL FLUID IN DIFFERENT STAGES OF PATIENTS' ADAPTATION TO REMOVABLE DENTURES AND THEIR EFFECT ON GUSTATION

Nidzelskiy M.Ya., Davydenko V.Yu., Davydenko G.M., Kuznetsov V.V., Chykor V.P.

Key words: oral fluid, rate of salivation, saliva viscosity, acid-base balance, full removable laminar dentures, adaptation to dentures, gustation.

Biophysical and biochemical composition of oral fluid displays a total secretory activity of large and small salivary glands and can vary under the influence of both endogenous and exogenous factors. It is suggested that the chemical components of materials used for manufacturing removable laminar dentures, and a residual monomer is an example, due to the diffusion into oral fluid, may lead to changes in patients' gustation. Therefore, this research is quite relevant. The investigation was aimed at studying the effect of the oral fluid biophysical parameters on the sense of taste in the period of patients' adaptation to acrylic full removable laminar dentures. Studies on the analysis of the amount of oral fluid in the process of patients' adaptation to full removable dentures showed the dynamics of secretory alterations in different periods of adaptation as compared to the indices before the prosthetics placement. The rate of saliva flow changed after the full removable dentures placement as well. We fixed changes in the acid-base balance of the oral fluid and its viscosity that may be caused by the quantitative changes in saliva secretion and saliva flow rate. The most considerable changes were detected in the quantitative parameters of the oral fluid and the rate of its secretion at the early stages of adaptation, i.e., in 1, 3 and 7 days after the placement of full removable dentures. On the 28th day of denture wearing the quantitative indices of the salivation and its rate significantly lowered and approximated to the initial levels, and in some cases they were even lower than initial level that could point out the exhaustion of the salivary glands functioning. During this period, the viscosity of oral fluid significantly increased with gradual pH normalizing, reaching to the parameters before prosthetics placement. The findings showed the significant changes in the oral acid-base balance in the period of adaptation to the acrylic full removable laminar dentures that can cause changes in taste perceiving during this period.

УДК 616.314.25/26-053.4/5

Патлякевич О.А., Макарова О.М.

МІКРОЕСТЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ ПОСМІШКИ У ДІТЕЙ ІЗ ДИСТАЛЬНИМ ПРИКУСОМ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

Наведені результати визначення естетичних параметрів обличчя 30 пацієнтів із ЗЩА II класу за Енглеєм скелетної та зубо-альвеолярної форми шляхом біометричних вимірювань мікроестетичних параметрів. Досліджувались індекси пропорційності фронтальних зубів Lu/LI, гармонійності ширини нижньої щелепи Sm/Sc, пропорційності центральних різців DI/Di, індексу відношення ширини верхніх різців до ширини ока lu/ex-ep. Значення індексу пропорційності фронтальних зубів Lu/LI складо у загальній групі $2,0 \pm 0,06$, в 1 групі - $1,97 \pm 0,09$, у 2 групі - $2,04 \pm 0,1$ при нормі в 1,618. Значення індексу гармонійності ширини нижньої щелепи Sm/Sc складо у загальній групі $1,64 \pm 0,03$, в 1 групі - $1,64 \pm 0,05$, у 2 групі - $1,64 \pm 0,0$ при нормі в 1,618. Значення індексу пропорційності центральних різців DI/Di у загальній групі складо $1,66 \pm 0,05$, у 1 групі - $1,66 \pm 0,07$, у 2 групі - $1,65 \pm 0,08$ при нормі 1,618. Значення індексу відношення ширини верхніх різців до ширини ока lu/ex-ep у загальній групі складо $1,09 \pm 0,04$, у 1 групі пацієнтів складо $1,07 \pm 0,06$, у 2 групі пацієнтів - $1,12 \pm 0,07$ при нормі 1,0. Отже, II клас ЗЩА за Енглеєм супроводжується порушенням мікроестетики обличчя, зокрема за рахунок збільшення мезіо-дистальних розмірів фронтальних зубів верхньої щелепи та зменшення аналогічних розмірів нижніх фронтальних зубів. Зубо-альвеолярні форми аномалій II класу за Енглеєм супроводжуються більш вираженими змінами мікроестетики посмішки в порівнянні з скелетними формами.

Ключові слова: дистальний прикус, мікроестетика, естетичні параметри, «золота пропорція», скелетна форма, зубоальвеолярна форма.

Вступ

Дистальний прикус - II клас зубо-щелепних аномалій (ЗЩА) за Енглеєм є однією з найбільш складних для лікування патологій через важкість естетичних, морфологічних та функціональних змін [1].

Сучасні дослідження свідчать про те, що існує чітка тенденція до збільшення поширеності і ступеню тяжкості ЗЩА, особливо у дітей та підлітків [2]. Згідно даних дослідників [3,4], дистальний прикус (II клас ЗЩА за Енглеєм) складає близько 20% серед усіх аномалій зубів, зубних рядів і прикусу та займає друге місце по поширеності після аномалій I класу. Частота випадків дистального прикусу варіює у віковому аспекті, але, на думку багатьох дослідників [5,6], вона найчастіше зустрічається в періоді змінного прикусу, рідше – у постійному і тимчасовому прикусі.

Естетика обличчя грає важливу роль у красі та самооцінці людини, важлива для сприйняття людини в соціумі. Доведено, що люди із естетичними недоліками посмішки мають психологічні проблеми у спілкуванні, є менш успішними та рідше отримують кар'єрне підвищення. Це погіршує соціальне положення людини, негативно впливає на емоційний фон [7].

Мікроестетика – складова естетика обличчя, яка включає естетику зубів та ясен при посмішці та під час розмови.

Відомо, що II клас ЗЩА за Енглеєм супроводжується естетичними порушеннями обличчя, зміною профілю, диспропорцією зубів і зубних дуг, порушенням змикання зубів [8]. Неправильна оклюзія зубних рядів, окрім порушення співвідношення та розмірів щелеп, також може бути

обумовлена диспропорцією розмірів самих зубів верхньої та нижньої щелепи. Порушення розмірів та пропорційності зубів є одним із мікроестетичних параметрів, які потребують подальшого уточнення.

Мета дослідження

Оцінити змін естетики обличчя та виявити відхилення мікроестетичних параметрів у пацієнтів із II класом ЗЩА за Енглеєм у період змінного та постійного прикусу та порівняння їх з нормою.

Методи дослідження

Для вирішення поставлених задач було обстежено 30 пацієнтів із II класом ЗЩА за Енглеєм, що звернулися за наданням ортодонтичної допомоги на кафедрі післядипломної освіти лікарів-ортодонтів ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Група обстежуваних пацієнтів налічувала 20 дівчат (66,7%) та 10 хлопців (33,3%). У віковому аспекті оглянуті пацієнти належали до груп змінного та постійного прикусу. Група змінного прикусу (7-13 років) налічувала 15 пацієнтів (50,0%), з яких 4 хлопці (26,7%) і 11 дівчат (73,3%). Група постійного прикусу (старше 14 років) налічувала 15 пацієнтів (50,0%), з яких 6 хлопців (40,0%) і 9 дівчат (60,0%).

Згідно форми аномалії II класу ЗЩА за Енглеєм обстежені були об'єднані у групу скелетної форми (група 1) – 15 пацієнтів, та у групу зубо-альвеолярної форми (група 2) – 15 пацієнтів.

Проведено вимірювання мікроестетичних параметрів 60 контрольних-діагностичних моделей (КДМ) за допомогою електронного штангенциркуля. Оцінювали наступні параметри:

- індекс пропорційності фронтальних зубів

Lu/LI, де Lu – сума ширини ріжучого краю фронтальної групи зубів (різців і ікол) на верхній щелепі; LI – сума ширини ріжучого краю різців нижньої щелепи. В нормі цей індекс становить близько 1,618. Він показує, наскільки гармонійно співвідноситься фронтальна ділянка верхньої та нижньої щелепи між собою [9];

- індекс гармонійності ширини нижньої щелепи Sm/Sc, де Sm – відстань між передніми щічними фісурами перших постійних молярів на нижній щелепі; Sc – відстань між дистальними апроксимальними поверхнями нижніх ікол (як молочних, так і постійних). Цей індекс становить в нормі близько 1,618. Індекс показує, чи гармонійно співвідноситься ширина нижнього зубного ряду в ділянці молярів до ширини в ділянці ікол [9];

- індекс пропорційності центральних різців DI/Di, де DI – ширина коронки центрального різця верхньої щелепи; Di - ширина коронки центрального різця нижньої щелепи. В нормі цей індекс становить близько 1,618. Він, разом з ін-

дексом Lu/LI дозволяє оцінювати мікроестетичну гармонійність фронтальної ділянки верхньої та нижньої щелеп [10];

- індекс відношення ширини верхніх різців до ширини ока lu/ex-en, де lu – сума ширини чотирьох різців верхньої щелепи; ex-en - відстань від зовнішнього (ex) до внутрішнього кута ока (en). Цей індекс в нормі становить 1,0. Він показує, як співвідносяться естетичні показники мікро- і макроестетики та слугує перехідною ланкою між мікро- і макроестетичною оцінкою обличчя [10].

Отримані результати оброблялися методами математичної статистики. Достовірність даних оцінювалась за t-критерієм Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед усіх обстежених груп зі скелетною та зубо-альвеолярною формами патології отримані результати було систематизовано та проаналізовано за допомогою методів математичної статистики (табл. 1).

Таблиця 1
Середні значення мікроестетичних індексів посмішки

Показник	Норма	Загальна група, n=30	1 група, n=15	2 група, n=15
Lu/LI	1,618	2,0±0,06	1,97±0,09	2,04±0,1
Sm/Sc	1,618	1,64±0,03	1,64±0,05	1,64±0,05
DI/Di	1,618	1,66±0,05	1,66±0,07	1,65±0,08
lu/ex-en	1	1,09±0,04	1,07±0,06	1,12±0,07

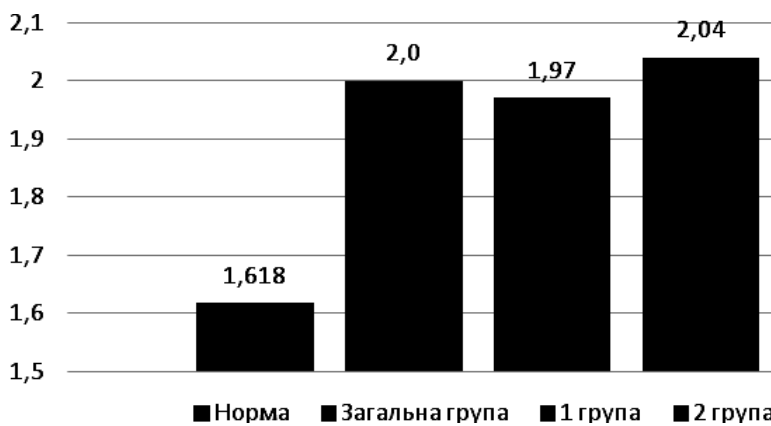


Рис 1. Графічне зображення значення індексу пропорційності фронтальних зубів Lu/LI.

Значення індексу пропорційності фронтальних зубів Lu/LI серед усіх обстежуваних з аномаліями II класу ЗЩА за Енглеом склало 2,0±0,06 при нормі в 1,618 (табл. 1). Значення досліджуваного індексу в 1 групі склало 1,97±0,09, у 2 групі - 2,04±0,1 (рис. 1).

Тобто, відзначається збільшення значення індексу в загальній групі пацієнтів, а також у групах із скелетною та зубо-альвеолярною формою патології. Це свідчить про розбіжність в мезіодистальних розмірах фронтальних зубів верхньої та нижньої щелепи і може пояснюватись збільшенням розмірів різців та ікол на верхній

щелепі, а також зменшенням розмірів різців на нижній щелепі. При цьому відмічається зростання значення індексу у 2 групі досліджуваних, порівнюючи із значенням індексу у 1 групі. Це може свідчити про причинно-наслідковий зв'язок між макродентією верхніх фронтальних зубів та виникненням зубо-альвеолярної форми патології II класу.

Значення індексу гармонійності ширини нижньої щелепи Sm/Sc серед обстежених пацієнтів склало 1,64±0,03 при нормі в 1,618 (табл. 1). Значення індексу в 1 групі склало 1,64±0,05 та у 2 групі - 1,64±0,05 (рис. 2).

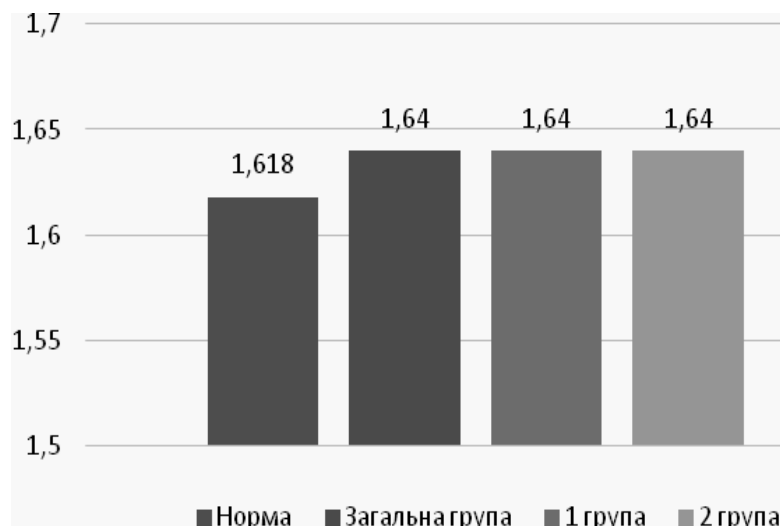


Рис. 2. Графічне зображення значення індексу гармонійності ширини нижньої щелепи Sm/Sc.

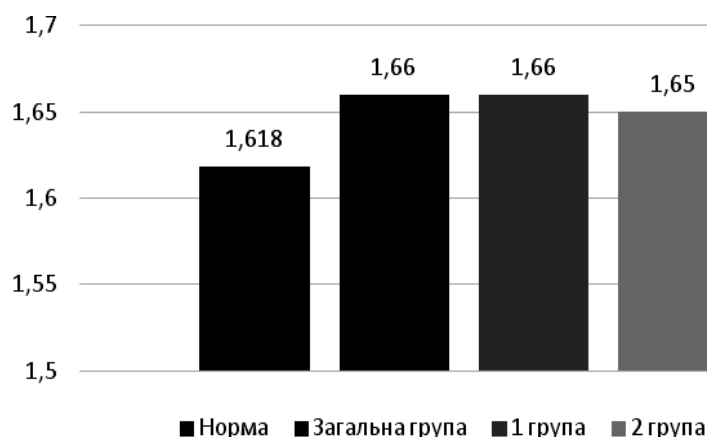


Рис. 3. Графічне зображення значення індексу пропорційності центральних різців DI/Di.

Слід зазначити, що значення індексу в загальній групі обстежених у 1 та 2 групах практично збігається з нормальним значенням. Це може свідчити про те, що нижній зубний ряд при аномаліях II класу ЗЩА за Енглема або не звужується, або звужується рівномірно в ділянці премоллярів та молярів. Для скелетних форм патології, зумовлених мікрогнатією нижньої щелепи, та для зубо-альвеолярних форм патології характерним буде рівномірне звуження нижньої щелепи. Для скелетних форм патології, зумовлених дистальним положенням нижньої щелепи, характерною буде відсутність звуження або звуження незначною мірою.

Значення індексу пропорційності центральних різців DI/Di серед обстежених пацієнтів з патологією II класу ЗЩА за Енглема склало $1,66 \pm 0,05$ при нормі 1,618 (табл. 1). Значення досліджуваного індексу у 1 групі обстежених склало $1,66 \pm 0,07$ та у 2 групі - $1,65 \pm 0,08$ (рис. 3).

Відмічається незначне збільшення значення індексу у загальній групі обстежених хворих, а

також у 1 та 2 групах. Це може свідчити про відносно незначне збільшення мезіо-дистальних розмірів верхніх центральних різців або про незначне зменшення аналогічних розмірів нижніх різців. Отримані дані корелюють зі значеннями індексів пропорційності фронтальних зубів Lu/Li та відношення ширини верхніх різців до ширини ока lu/ex-en, де також відмічається збільшення розмірів верхніх фронтальних зубів верхньої щелепи. Слід зазначити, що значення досліджуваного індексу практично однаково у 1 та 2 групах обстежуваних. Це може означати тенденцію до макродентії верхніх різців та мікродентії нижніх різців незалежно від форми аномалії II класу ЗЩА за Енглема.

Значення індексу відношення ширини верхніх різців до ширини ока lu/ex-en серед усіх обстежених склало $1,09 \pm 0,04$ при нормі 1,0 (табл. 1). Значення індексу у 1 групі склало $1,07 \pm 0,06$, у 2 групі - $1,12 \pm 0,07$ (рис. 4).

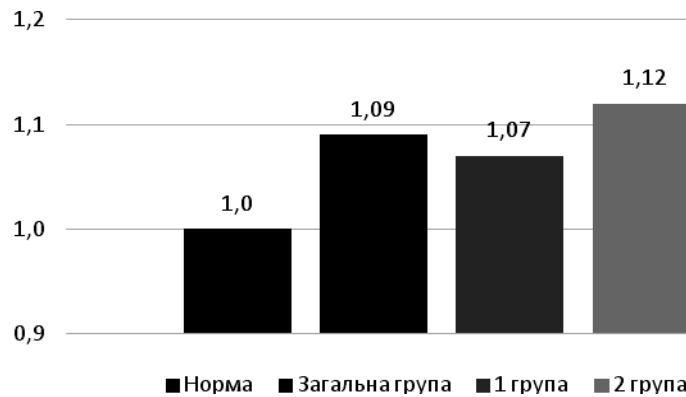


Рис. 4. Графічне зображення значення індексу відношення ширини верхніх різців до ширини ока Iu/ex-en.

Відмічається збільшення значення індексу у загальній групі пацієнтів, а також у 1 та 2 групах. Зміну значення індексу можна розглядати як збільшення розмірів верхніх різців у пацієнтів з патологіями II класу ЗЩА за Енглеєм. Це підтверджує і значення індексу пропорційності фронтальних зубів Lu/LI. Збільшення ширини різців спостерігається як при скелетній формі, так і при зубо-альвеолярній. Проте значення індексу у 2 групі більше, ніж у 1 групі, що може свідчити про важливу роль макродентія верхніх фронтальних зубів у виникненні зубо-альвеолярної форми аномалії II класу ЗЩА.

Висновки

Аномалії II класу ЗЩА за Енглеєм характеризуються зміною мікроестетичних параметрів посмішки. Значення усіх досліджуваних мікроестетичних індексів відхиляються від норми, зокрема більшість індексів мають тенденцію до наростання дисгармонії з віком.

Основною причиною зміни мікроестетики посмішки у пацієнтів із II класом ЗЩА є збільшення мезіо-дистальних розмірів фронтальних зубів верхньої щелепи та зменшення аналогічних розмірів нижніх фронтальних зубів.

Зубо-альвеолярні форми аномалії II класу за Енглеєм супроводжуються більш вираженими

змінами мікроестетики посмішки в порівнянні з скелетними формами.

Література

1. Куроедова В.Д. Новые аспекты болезни «Зубочелюстная аномалия» / В.Д. Куроедова. – Полтава, 1997. – 255 с.
2. Дмитренко М.І. Особливості ортодонтичного статусу дітей: від змінного до постійного прикусу / М.І. Дмитренко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2010. – Том 10, №3. – С. 15-17.
3. Куроедова В.Д. Распространенность зубочелюстных аномалий у взрослых и доля ассиметричных форм среди них / В.Д. Куроедова, А.Н. Макарова // Світ медицини та біології. – 2012. – №4. – С. 31-35.
4. Хорошилкина Ф.Я. Руководство по ортодонтии / Ф.Я. Хорошилкина – М. : Медицина, 1999. – 800 с.
5. Карасюнок А.Є. Морфо-функціональний стан зубощелепної ділянки у дітей 6-11 років м. Полтави / А.Є. Карасюнок, К.Л. Куроедова // Актуал. пробл. сучасн. мед. : Вісн. Укр. мед. стомат. акад. – 2010. – Том 10, №3. – С. 27-29.
6. Дорошенко С.І. Розповсюдженість зубощелепних аномалій та деформацій, а також дефектів зубів та зубних рядів серед дітей шкільного віку м. Києва / С.І. Дорошенко, Є.А. Кульгінський, Ю.В. Левлева [та ін.] // Вісник стоматології. – 2009. – №2. – С. 76-81.
7. Нанда Равиндра. Биомеханика и эстетика в клинической ортодонтии / Равиндра Нанда. – М. : Медпресс-информ, 2009. – 388 с.
8. Смаглюк Л.В. Сучасні методи лікування дистальної оклюзії зубних рядів, помилки та ускладнення : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматологія» / Л.В. Смаглюк. – Полтава, 2006. – 427 с.
9. Rickets R.M. The Biological Significance of Divine Proportion and Fibonacci Series / R.M. Rickets // Amj Orthodontics. – 1982. – V.81. – P. 351-370.
10. Переверзев В.А. Красота лица и как ее измерить / Переверзев В.А. – Волгоград, 1979. – 215 с.

Реферат

МИКРОЕСТЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ УЛІБКИ У ДЕТЕЙ С ДИСТАЛЬНЫМ ПРИКУСОМ

Патлякевич О.А., Макарова О.М.

Ключевые слова: дистальный прикус, микроэстетика, эстетические параметры, «золотое сечение», скелетная форма, зубо-альвеолярная форма.

Приведены результаты изучения эстетических параметров лиц 30 пациентов с ЗЧА II класса по Энглю скелетной и зубо-альвеолярной формы путем биометрических измерений микроэстетических параметров. Изучались индексы пропорциональности фронтальных зубов Lu/LI, гармоничности ширины нижней челюсти Sm/Sc, пропорциональности центральных резцов DI/Di, индекса отношения ширины верхних резцов к ширине глаза Iu/ex-en. Значение индекса пропорциональности фронтальных зубов Lu/LI составило в общей группе $2,0 \pm 0,06$, в 1 группе - $1,97 \pm 0,09$, в 2 группе - $2,04 \pm 0,1$ при норме в 1,618. Значение индекса гармоничности ширины нижней челюсти Sm/Sc составило в общей группе $1,64 \pm 0,03$, в 1 группе - $1,64 \pm 0,05$, в 2 группе - $1,64 \pm 0,0$ при норме в 1,618. Значение индекса пропорциональности центральных резцов DI/Di в общей группе составило $1,66 \pm 0,05$, в 1 группе - $1,66 \pm 0,07$, в 2 группе - $1,65 \pm 0,08$ при норме 1,618. Значение индекса отношения ширины верхних резцов к ширине глаза Iu/ex-en в общей группе составило $1,09 \pm 0,04$, в 1 группе - $1,07 \pm 0,06$, в 2 группе пациентов - $1,12 \pm 0,07$ при нормі 1,0. Таким образом, ЗЧА II класса по Энглю сопровождаются наруше-

ниями микроэстетики лица, в том числе за счет увеличения мезио-дистальных размеров фронтальных зубов верхней челюсти и уменьшением аналогических размеров нижних фронтальных зубов. Зубо-альвеолярные формы аномалий II класса по Энгля сопровождаются более выраженными изменениями микроэстетики улыбки по сравнению со скелетными формами.

Summary

MICRO-AESTHETIC PARAMETERS OF SMILE IN CHILDREN WITH DISTAL BITE

Patliakevytch O.A., Makarova O. M.

Key words: distal bite, microaesthetics, aesthetic parameters, "divine proportion", skeletal form, dento-alveolar shape.

This article presents the analysis of facial aesthetic parameters of 30 patients with distal bite of class II by E. Angle, including skeletal and dento-alveolar shape and biometrical parameters measurement. We calculated the indices of frontal teeth proportionality Lu/LI, lower jaw length harmony Sm/Sc, central incisor proportionality DI/Di, index of correlation between upper incisor length and eye length lu/ex-en. The index of frontal teeth proportionality Lu/LI was $2,0 \pm 0,06$ in the general group, $1,97 \pm 0,09$ was in 1 group, $2,04 \pm 0,1$ in 2 group, the normal value is 1,618. The index of lower jaw length harmony Sm/Sc was $1,64 \pm 0,03$ for the general group, $1,64 \pm 0,05$ was in 1 group, $1,64 \pm 0,0$ was in 2 group, the normal value is 1,618. The index of central incisor proportionality DI/Di is $1,66 \pm 0,05$ in general group, $1,66 \pm 0,07$ was calculated for the 1 group, $1,65 \pm 0,08$ was in 2 group, the normal value is 1,618. The index of collateration between upper incisor length and eye length lu/ex-en was $1,09 \pm 0,04$ in general group, $1,07 \pm 0,06$ was in 1 group, $1,12 \pm 0,07$ was in 2 group, the normal value is 1,0. Thus, the distal bite is correlated with face microaesthetic disorders due to increase of the mesio-distal length of upper frontal teeth and reduction of the length of lower frontal teeth. The dento-alveolar shape of the distal bite can contribute to smile microaesthetics disorders more than the skeletal shape.

УДК:616.314.17:612.349.8

Попович І.Ю.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РІЗНИХ СПОСОБІВ ШИНУВАННЯ РУХОМИХ ЗУБІВ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Генералізований пародонтит займає значне місце серед усіх захворювань тканин пародонта. Основними симптомами даного захворювання є наявність симптоматичного гінгівіту, пародонтальних карманів, над- та під'ясеневих зубних відкладень і безумовно прогресуючої резорбції кісткової тканини з появою патологічної рухливості зубів вже на початкових стадіях розвитку даного захворювання. Усунення всіх цих симптомів є дуже важливим етапом для досягнення довготривалої ремісії генералізованого пародонтиту. Обов'язковим етапом лікування генералізованого пародонтиту є шинування рухомих зубів. Метою нашої роботи стало порівняння різних способів шинування рухомих зубів у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом 2 ступеня тяжкості. Для досягнення поставленої мети нами було проведено стоматологічне клінічне, рентгенологічне, функціональне, лабораторне обстеження 20 пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості та комплексне лікування з шинуванням рухомих зубів різними способами. Результати проведеного дослідження свідчать про доцільність шинування рухомих зубів за допомогою скловолоконних конструкцій на етапі комплексного, поєданого, диференційованого лікування пацієнтів на хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості. Даний підхід забезпечує раціональне, якісне лікування пародонтологічних пацієнтів та благоприємний клініко-функціональний прогноз як у найближчі, так і віддалені терміни спостережень.

Ключові слова: шинування зубів, скловолоконна стрічка, генералізований пародонтит, рухомість зубів, стабілізація зубів.

Науково-дослідна робота є фрагментом НДР «Механізми впливу хвороботворних факторів на стоматологічний статус осіб із соматичною патологією, шляхи їх корекції та блокування» (№ 0115U001138).

На сьогоднішній день захворювання тканин пародонта посідають значне місце серед усіх стоматологічних захворювань. Більшість як лікарів-стоматологів, так і пацієнтів не сприймають цю проблему на належному рівні і вчасно не проводять повноцінне обстеження, встановлення діагнозу та лікування пацієнтів на ранньому етапі розвитку захворювання. Тому з кожним роком відбувається поступове збільшення кількості пацієнтів з тяжким перебігом захворювань тканин пародонта. Генералізований пародонтит

(ГП) займає значне місце серед усіх захворювань тканин пародонта [1]. Його поширеність складає від 15 % до 90% в залежності від етнічної групи і популяції [2]. У більшості випадків дане захворювання є синдромом інших захворювань організму. Так, при сахарному діабеті 1 і 2 типів відбувається прискорений розвиток генералізованого пародонтиту. Виявлено, що при СД2 частота генералізованого пародонтиту збільшена на два рази [3]. Основними симптомами даного захворювання є наявність симптоматич-

ного гінгівіту, пародонтальних кишень, над- та підясеневих зубних відкладень і безумовно прогресуючої резорбції кісткової тканини з появою патологічної рухливості зубів вже на початкових стадіях розвитку даного захворювання. Під час лікування ГП лікарі-стоматологи дотримуються принципів комплексного, поєданого, диференційованого та індивідуального підходів. Усунення всіх цих симптомів є дуже важливим етапом для досягнення довготривалої ремісії генералізованого пародонтиту.

Обов'язковим етапом місцевого лікування генералізованого пародонтиту є шинкування рухомих зубів. Це дозволяє рівномірно розподілити жувальне навантаження, виключити формування вторинної травматичної оклюзії та забезпечити довготривалу стабілізацію пародонта, тим самим попередити передчасне видалення зубів. Ще 10 років тому шинкування зубів проводили лікарі стоматологі-ортопеди. Дане шинкування проводилось за допомогою незнімних та знімних конструкцій зубних протезів та мало багато недоліків. З розвитком технологій на сьогоднішній день найбільш раціональним є шинкування зубів з використанням скловолокна як основи для фіксації рухомих зубів. Такий вид шинкування зубів є різновидом усунення патологічної рухомості зубів з використанням сучасних адгезивних систем, композитних фотополімерних матеріалів та скловолокна [4]. Даний вид шинкування об'єднує функціонально орієнтовані групи зубів в єдиний блок, зменшує їх рухомість, рівномірно розподіляє жувальний тиск під час приймання їжі та створює умови спокою для регенерації і загоєння тканин пародонта після хірургічного лікування. При цьому такий вид шинкування не порушує зовнішній вигляд пацієнта, не травмує тканини пародонта, не перешкоджає догляду за порожниною рота і міцно фіксується на зубах.

Мета роботи

Порівняння різних способів шинкування рухомих зубів у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом 2 ступеня тяжкості.

Об'єкти і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети нами було проведено стоматологічне клінічне, рентгенологічне, функціональне, лабораторне обстеження 20 пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості та комплексне лікування з шинкуванням рухомих зубів. В залежності від способу шинкування усі пацієнти були розділені на дві групи. В першій групі (10 пацієнтів) шинкування рухомих зубів проводилось за допомогою скловолокна та фотополімерних матеріалів, в другій групі (10 пацієнтів) за допомогою ортопедичних знімних конструкцій з шинуючими елементами.

На всіх обстежених була заповнена картка амбулаторного пацієнта, пародонтограма із використанням пародонтометра «ра-он Parometer»

(Orange dental), визначення рухливості зубів за допомогою періотестеру «Periotest M» (Medizintechnik Gulden). Всі пацієнти перебували на диспансерному обліку у стоматолога. Клінічну оцінку проведеного лікування проводили після 6, 12, 18 та 24 місяців закінчення другої фази лікування. Рентгенологічне обстеження здійснювали перед початком лікування та через 1 та 2 роки диспансерного лікування.

Для шинкування використовували фотополімерний нанопаповнений матеріал «Сeram X one» (Dentspy Sirona), матеріал для об'ємного внесення «SDR» (Dentspy Sirona), скловолоконну стрічку «Поліглас» (ЄСТА) шириною 2 мм. Шинкування у фронтальній ділянці проводили із включенням ікл з обох сторін, в боковій ділянці при необхідності шинували моляри і премоляри. При III ступені тяжкості пародонтиту за показаннями здійснювали шинкування максимальної кількості зубів (шинкування по дузі). Перед проведенням шинкування зубів ендодонтичну підготовку не виконували, якщо за даними рентгенологічного обстеження не було виявлено патологічних змін в періапикальній ділянці зуба.

Методика шинкування рухомих зубів складалась з наступних етапів:

1. Антисептична обробка порожнини рота.
2. Знеболення в разі необхідності.
3. Проведення професійної гігієни порожнини рота.
4. Оцінка оклюзійних контактів.
5. Препарування жолобка для розміщення скловолоконної стрічки.
6. Ізоляція операційного поля за допомогою кофердаму.
7. Адгезивна підготовка опорних зубів.
8. Поетапна фіксація скловолоконної стрічки за допомогою матеріалу об'ємного внесення «SDR».
9. Покриття скловолоконної стрічки за допомогою фотополімерного композитного матеріалу.
10. Перевірка і корекція оклюзійних контактів, шліфування та полірування шини.

В другій групі шинкування рухомих зубів пацієнтів проводили за допомогою знімних ортопедичних конструкцій (бюгельних протезів) з шинуючими елементами.

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведеного дослідження з'ясовано, що пацієнти першої групи, яким шинкування рухомих зубів було здійснено за допомогою скловолоконної стрічки та фотополімерних матеріалів мали довготривалу ремісію протягом усього періоду спостережень. В той час як два пацієнти другої групи мали загострення через 12 місяців після проведеного комплексного лікування. Показники періотестометрії у пацієнтів першої та другої груп до проведення лікування мали значення стабільності в межах від «+23» до «+32».

Одразу після проведеного лікування значення стабільності зубів лежали в межах «+3» - «+7» (першої групи) та «+9» - «+14» (другої групи). Через 6, 12, 18 та 24 місяців після проведеного лікування не визначалось зменшення стабільності зубів у першій групі. Стабільність зубів, яким було проведено шинкування, у другій групі через 6 місяців зменшилась на 2 одиниці, через 12 місяців на 5 одиниць, через 18 місяців на 8 одиниць та на 10 одиниць в порівнянні з показниками, які були одразу після виготовлення ортопедичної конструкції.

При цьому у пацієнтів першої групи на протязі всього періоду спостережень клінічно визначалась позитивна динаміка патологічного процесу в тканинах пародонту зі зменшенням глибини пародонтальних карманів від 0,5 до 1,5мм, яким не було проведено хірургічне лікування, та з формуванням повноцінної кортикальної пластинки альвеолярного відростку і збільшення щільності кісткової тканини альвеолярного відростку за даними рентгенологічних методів дослідження. У пацієнтів другої групи також визначалась позитивна динаміка патологічного процесу в тканинах пародонту зі зменшенням глибини пародонтальних карманів до 0,5мм у восьми із десяти пацієнтів. У двох пацієнтів спостерігалось загострення процесу в тканинах пародонту зі збільшення глибини пародонтальних карманів на 1,5 – 2,5мм.

Реферат

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ШИНИРОВАНИЯ ПОДВИЖНЫХ ЗУБОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

Попович И.Ю.

Ключевые слова: шинирование зубов, стекловолоконная лента, генерализованный пародонтит, подвижность зубов, стабилизация зубов.

Генерализованный пародонтит занимает значительное место среди заболеваний тканей пародонта. Основными симптомами данного заболевания является наличие симптоматического гингивита, пародонтальных карманов, над- и поддесневых зубных отложений и безусловно прогрессирующей резорбцией костной ткани с появлением патологической подвижности зубов уже на начальных стадиях развития данного заболевания. Устранение всех вышеперечисленных симптомов является очень важным этапом для достижения длительной ремиссии генерализованного пародонтита. Обязательным этапом лечения генерализованного пародонтита является шинирование подвижных зубов. Целью нашей работы стала объективная оценка состояния тканей пародонта зубов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом 2 степеней тяжести, которым было проведено комплексное, дифференцированное, сочетанное лечение с обязательным шинированием подвижных зубов с помощью стекловолоконной конструкции в ближайшие и отдаленные сроки наблюдений. Данный подход обеспечивает рациональное, качественное лечение пародонтологических пациентов и благоприятный клинико-функциональный прогноз как в ближайшие, так и отдаленные сроки наблюдений.

Summary

COMPARATIVE EVALUATION OF VARIOUS SPLINTING TECHNIQUES OF LOOSE TEETH IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

Popovych I.Yu.

Key words: splinting of teeth, fiberglass strip, general periodontitis, loose teeth, stabilization of the teeth.

Generalized periodontitis ranks a leading place among all diseases of periodontium. The main symptoms of this disease include symptomatic gingivitis, formation of periodontal pockets, supra- and subgingival dental deposits and progressive resorption of bone tissue resulting in pathological teeth loosening even at the initial stages of the disease progression. Elimination of all the above symptoms is a very important stage for achieving long-term remission of generalized periodontitis. An obligatory stage of treatment of generalized

Висновки

Таким чином результати проведеного дослідження свідчать про доцільність шинкування рухомих зубів за допомогою скловолоконних конструкцій на етапі комплексного, поєданого, диференційованого лікування пацієнтів на хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості. Даний підхід забезпечує раціональне, якісне лікування пародонтологічних пацієнтів та благоприємний клініко-функціональний прогноз як у найближчі, так і віддалені терміни спостережень.

Перспективи подальших досліджень.

В подальшому планується проведення довготривалого моніторингу пацієнтів із захворюваннями тканин пародонту яким було проведено комплексне лікування зі скловолоконним шинуванням рухомих зубів.

Література

1. Громов О.В. Сравнительная характеристика индексов состояния пародонта в возрастном аспекте / О.В. Громов // Современная стоматология. – 2012. - №4. – С.16-19.
2. Dutta A. Prevalence of periradicular periodontitis in a Scottish subpopulation found on CBCT images. / A.Dutta, F. Smith-Jack, W.P. Saunders // Int. Endod. J. – 2014. – V.47. – P.854-863.
3. Кайдашев И.П. NF –kV-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза / И.П. Кайдашев // Международный эндокринологический журнал. – 2011. - №3(35). – С.35-43.
4. Ожоган И.А. Клиническая оценка запропонованих методів реставрації та шинування бічних зубів у хворих на генералізований пародонтит / И.А. Ожоган, В.І. Герелюк // Современная стоматология. – 2010. - №1. – С.53-56.

periodontitis is splinting of loose teeth. The purpose of our work was to carry out an objective assessment of the condition of periodontal tissues in patients with chronic generalized periodontitis of II degree of severity who underwent integrated differentiated treatment with obligatory splinting of loose teeth by fiberglass appliance in the immediate and long-term follow-up periods. This approach provides rational and effective treatment of periodontal patients and favourable clinical and functional prognosis for patients in the immediate and long-term follow-up periods.

УДК 616.314-77-085.462

Силенко Б.Ю., Дворник В.М.

ФІЗИКО-МЕХАНІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ БАЗИСНОЇ ПЛАСТМАСИ З МОДИФІКОВАНОЮ ПОВЕРХНЕЮ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Для покращення параметрів міцності пластмаси нами запропоновано новий спосіб удосконалення знімного пластинкового протезу, виготовленого за традиційною технологією, матеріалом нанорозмірної величини – молекулами фулерену C₆₀. Метою роботи стало покращення фізико-механічних параметрів базисів знімних пластинкових протезів шляхом модифікації поверхні і дослідження якості знімних пластинкових протезів. Отримані дані доводять, що пластмаса з нанопокриттям має вищі фізико-механічні характеристики у порівнянні зі звичайною пластмасою. Показник мікротвердості більший в 2,28 рази в модифікованій пластмасі, що свідчить про кращу поверхневу здатність протистояти механічним навантаженням, що спрямовані на поверхню, без змін поверхневої структури. Зразки з нанопокриттям більш стійкі до руйнування бо показник відносної залишкової деформації до руйнування зразка на 2,82% вищий від звичайної пластмаси. Тому, можна стверджувати, що такий матеріал може бути використаний в стоматології для зменшення кількості поломок знімних зубних протезів і продовження їх терміну експлуатації.

Ключові слова: базисні пластмаси, фізико-механічні властивості, нанопокриття.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» «Застосування матеріалів наповнених наночастками» (держдержний реєстрації номер: 0111U006298).

Від 50 до 75 % пацієнтів, що звертаються у клініку ортопедичної стоматології, мають потребу у протезуванні знімними пластинковими протезами, кількість хворих з знімними протезами постійно зростає у зв'язку зі значним поширенням стоматологічних захворювань і прогресуючим старінням населення всієї земної кулі, особливо в індустріально розвинених країнах, де тривалість життя збільшується [1,2,3].

Основними матеріалами, які використовуються для виготовлення базисів пластинкових протезів, є похідні акрилової та метакрилової пластмаси. Їх частка у всіх видах знімних конструкцій складає від 91 до 98% [4,5,6,7]. Акрилові пластмаси, завдяки своїй доступності і іншим позитивним якостям, про які свідчать дані [8], ще довгий час залишатимуться основними конструкційними матеріалами для виготовлення знімних протезів, і тому продовжуються наукові дослідження з покращення якості зубних протезів, виготовлених із полімерних матеріалів [9].

Проте серед великої низки позитивних якостей, акрилова пластмаса має багато недоліків: наявність залишкового мономеру, і як наслідок – токсичні і алергічні прояви в порожнині рота, мікропори в пластмасі, де фіксується мікрофлора, порушення терморегуляції, неадекватний тиск на тканини протезного ложа, функціональні і морфологічні зміни в слизовій оболонці порожнини рота [5,10,11,12].

Не менш важливим недоліком є недостатня міцність протезів, виготовлених із акрилової

пластмаси, що не завжди дає можливість пацієнтам використовувати знімні конструкції протягом всього терміну експлуатації. Переломи протезів досягають 15% в перший рік користування, поломки пластмасових базисів становлять 35-49 % від загальної кількості виготовлених знімних пластинкових протезів. Тривалість користування знімними пластинковими протезами до першої поломки становить у середньому 0,5–1,4 року [9,13,14].

Для покращення параметрів міцності пластмаси нами запропоновано новий спосіб удосконалення знімного пластинкового протезу, виготовленого за традиційною технологією, матеріалом нанорозмірної величини – молекулами фулерену C₆₀.

Мета роботи

Покращення фізико-механічних параметрів базисів знімних пластинкових протезів шляхом модифікації поверхні і дослідження якості знімних пластинкових протезів.

Матеріали та методи дослідження

Для дослідження ми використовували такі зразки матеріалів, як фторвмісний акриловий сополімер «Фторакс» (Україна); фторвмісний акриловий сополімер «Фторакс» (Україна), який покривається шаром наноматеріалу фулерену C₆₀.

Дослідження деяких фізико-механічних властивостей проводили відповідно до загальних вимог ГОСТ 143559-79, а також ГОСТів щодо випробувань до кожного показника на ретельно

відібраних зразках без тріщин, пор та інших дефектів.

Зразки зі стоматологічних пластмас «Фторакс», і «Фторакс» з нанопокриттям фулереном C_{60} , одержували, застосовуючи такі технологічні методи:

1. Полімеризація стоматологічної пластмаси «Фторакс» компресійним методом формування пластмасового тіста в ковєті.

2. Покриття полімеризованої пластмаси «Фторакс» молекулами фулерену C_{60} в лабораторній установці ДП «НВП ЕКТ «Технолuch» ІЕЗ ім. Е.О. Патона НАНУ способом магнетронного розпилення матеріалів.

Вимірювання товщини зразків проводили за допомогою мікрометра з точністю до 0,001 мм.

Відповідно до матеріалів та методів виготовлення, зразки, що досліджуються, розділили на дві групи по 10 зразків у кожній групі:

1. група – зразки з стоматологічної пластмаси на основі поліметилметакрилатів - «Фторакс» (виробник АТ СТОМА, Україна)

2. група – зразки стоматологічної пластмаси «Фторакс» з нанопокриттям фулереном C_{60} .

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

Для дослідження мікротвердості (у МПа) зразки матеріалів, що вивчаються, додатково шліфували та полірували до дзеркального блиску.

Визначення мікротвердості дослідних зразків проводили за методикою Вікерса мікротвердометром ПМТ-3, яка визначалася за величиною відбитка алмазної пірамідки (індентора) при різних навантаженнях.

Зразок встановлювали на предметному столику мікроскопа, поворотом якого підводили зразок під алмазну пірамідку, опускаючи її на зразок, який досліджували таким чином, щоб відстань між центром відбитка і краєм зразка була не менше 2-2,5 мм. Час навантаження становив 10 секунд. Вимірювання мікротвердості проводили в трьох точках кожного із зразків. Після звільнення зразка від навантаження предметний столик підводили до окуляра мікроскопа. Відбиток вимірювали з точністю до 0,3 мкм.

Величину мікротвердості за Вікерсом ($Hv, \text{МПа}$) визначали за формулою:

$$Hv = \frac{18540P}{2a^2}$$

Де P – навантаження, г;

$2a$ – середнє арифметичне довжини діагоналей, мкм.

На кожному з досліджуваних зразків отримували по 3 відбитки і знаходили середнє значення.

Деформаційні характеристики усіх груп дос-

лідних зразків вивчали при деформуванні їх на стиск і розтягнення.

Дослідження деформаційних характеристик досліджуваних зразків на стиск проводили на деформаційній машині МРК-1.

Для визначення деформацій на стиск зразки матеріалів становили собою циліндри розмірами $4 \times 4 \times 10$ мм. Швидкість деформації складала 0,1 мм/хвилину.

Величину межі пружності визначали за формулою

$$\sigma_{np} = \frac{P_0}{S_0}$$

Де P_0 - навантаження, при якому спостерігається перше відхилення від

Лінійності на деформаційній кривій (H);

S_0 - початкова площа поперечного перетину зразка (м^2).

Деформація розтягування проводилася у розривній установці МРК-1 зі швидкістю деформації 0,2 мм/хв. на зразках гантелеподібної форми з розмірами робочої частини $14 \times 10 \times 3$ мм. Зразки закріплювали в затискач випробувальної машини таким чином, щоб більша вісь зразка збігалася з віссю навантаження. Затягування затискачів включало ковзання зразка під час випробування.

За одержаними деформаційними кривими визначили умовну межу текучості $\delta_{0,2}$ межі міцності δ_{np} і максимальну деформацію до руйнування Σ_{max} .

Для визначення межі міцності у формулу замість P_0 підставляли P_{max} – навантаження, при якому зразок руйнується.

Дослідження деформаційної характеристики на згин проводилися також в установці МРК-1 з приставкою для чотири точкового вигину. З цією метою використовувалися зразки матеріалів $35 \times 5 \times 3$ мм із різних груп.

Для визначення ступеню достовірності результатів досліджень застосовували варіаційно-статистичний аналіз для пов'язаних між собою спостережень, вираховуючи показник достовірності різниці за Ст'юdentом. Статистичну обробку виконували за допомогою програми STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) з обчисленням середнього (M) і стандартної помилки середнього (m). Відмінності між групами вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Середні значення показників міцності та пластичності вивчених зразків базисних стоматологічних матеріалів представлені в таблицях 1-4 .

Таблиця 1
Середні значення показників мікротвердості з представлених матеріалів ($M \pm m, n=10$)

Назва матеріалу	H _v , МПа
Фторакс	307,3±6,5
Фторакс з нанопокриттям	701,8±13,1 p<0,05

Дослідження мікротвердості дозволяє оцінювати властивості тонких поверхневих шарів стоматологічних базисних матеріалів, тобто їхньої здатності чинити опір місцевій пластичній деформації, яка виникає під впливом дії більш твердих матеріалів.

Як показали наші дослідження, показники мі-

кротвердості дослідних зразків базисних матеріалів значно вищі у II-й групі, в порівнянні з I групою. Середнє значення мікротвердості становить відповідно 307,3±13,3 МПа – друга група 701,8±26,6, що достовірно вище в другій групі в 2,28 рази

*Таблиця 2
Середні значення показників міцності та пластичності зразків з представлених матеріалів при дослідженні на розтяг (M±m, n=10)*

Назва матеріалу	Модуль Юнга, Е, МПа	спр., МПа	σ ₀₂ , МПа	σ _{мц.} , МПа	δ, %
Фторакс	241,78±0,55	36,02±1,01	37,25±1,35	40,25±1,06	0,38±0,038
Фторакс з нанопокриттям	356,15±9,39 p<0,05	36,54±1,30 p>0,05	38,40±1,47 p>0,05	53,16±1,59 p<0,05	3,20±0,41 p<0,05

При дослідженні деформування матеріалів на розтягнення визначено, що при розтягненні після пластичної деформації в межах 0,38-3,20% зразки базисних матеріалів руйнуються, що дає можливість визначити межу міцності матеріалів, які вивчалися. При цьому слід відмітити, що зразки стоматологічної пластмаси «Фторакс» руйнуються при пластичній деформації у 0,38%, зразки стоматологічної пластмаси «Фторакс» з нанопокриттям при пластичній деформації у 3,20%

З даних, наведених в таблиці, встановлено,

що від матеріалу суттєво впливає на значення межі міцності зразків базисних матеріалів, стоматологічних пластмас «Фторакс» і Фторакс» з нанопокриттям. Пластична деформація дещо вища у зразка з нанопокриттям.

Як показали проведені дослідження деформаційних характеристик на стиск для кожного з десяти зразків базисних матеріалів, «Фторакс» і «Фторакс» з нанопокриттям фулереном C₆₀, відмінності показників міцності при деформації на стиск не були суттєвими.

*Таблиця 3
Середні значення показників міцності та пластичності зразків з представлених матеріалів при дослідженні на стиск (M±m, n=10)*

Назва матеріалу	Модуль Юнга, Е, МПа	спр., МПа	σ ₀₂ , МПа	σ _{мц.} , МПа
Фторакс	939,72±9,09	59,96±2,42	62,76±2,38	95,32±1,9
Фторакс з нанопокриттям	952,44±12,32 p>0,05	64,67±2,01 p>0,05	67,18±2,06 p>0,05	89,70±1,74 p<0,05

*Таблиця 4
Середні значення показників міцності та пластичності зразків з представлених матеріалів при дослідженні на згин (M±m, n=10)*

Назва матеріалу	Модуль Юнга, Е, МПа	спр., МПа	σ _{мц.} , МПа	W _{max} , мм
Фторакс	635,8±13,71	48,8±0,83	72,5±1,77	5,08±0,05
Фторакс з нанопокриттям	1135,4±11,33 p<0,05	56,4±0,6 p<0,05	105,3±0,89 p<0,05	4,99±0,1 p>0,05

Результатом дослідження на згин є середнє арифметичне значення величин руйнівального напруження на згин десяти дослідних зразків з кожної групи.

Нами встановлено, що величина сили, яка прикладена до зразка в другій групі та приводить до деформації на 13,5% більша ніж в першій групі.

Висновки

1. Отримані дані доводять, що пластмаса з нанопокриттям має вищі фізико-механічні характеристики порівнюючи зі звичайною пластмасою. Показник мікротвердості більший в 2,28 рази в модифікованій пластмасі, що свідчить про кращу поверхневу здатність протистояти меха-

нічним навантаженням, що спрямовані на поверхню, без змін поверхневої структури.

2. Зразки з нанопокриттям більш стійкі до руйнування, бо показник відносної залишкової деформації до руйнування зразка на 2,82% вищий від звичайної пластмаси. Тому можна стверджувати, що такий матеріал може бути використаний в стоматології для зменшення кількості поломок знімних зубних протезів і продовження їх терміну експлуатації.

Література

1. Кіндій Д.Д. Клінічні та технологічні аспекти різних методів полімеризації стоматологічних базисних пластмас : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Дмитро Данилович Кіндій ; УМСА. - Полтава, 1999. - 18 с.

2. Розуменко В.А. Клиническая апробация усовершенствованного метода изготовления полного съемного пластиночного протеза при непереносимости акриловой пластмассы / В.А. Розуменко // Український стоматологічний альманах. - 2011. - №4. - С. 42-45.
3. Нідзельський М. Я. Структурні зміни в зубних протезах, виготовлених з акрилових пластмас, у різні строки користування ними та їх вплив на тканини порожнини рота / М. Я. Нідзельський, Л.П. Криничко // Современная стоматология. - 2011. - №5. - С. 88-91.
4. Палков Т.А. Особенности ортопедического лечения больных на протезный стоматит: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / І.В. Палков - Львів, 2000. - 15 с.
5. Рубаненко В.В. Способи послаблення шкідливого впливу компонентів пластмас акрилового ряду / В.В. Рубаненко, І.М. Мартиненко // Український стоматологічний альманах. - 2006. - Е.1, №1. - С. 68-71.
6. Кузнецов В.В. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування технології електромагнітної обробки акрилових пластмас при виготовленні знімних пластиночних протезів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / В.В. Кузнецов. - Полтава, 2005. -19с.
7. Лабунец В.А. Нормативная потребность взрослого городского населения Украины стоматологической ортопедической помощи / В.А. Лабунец // Вестник стоматологии. - 1999. - №1. - С. 66-69.
8. Палійчук І.В. Контроль якості лікування хворих знімними пластинковими протезами із акрилових пластмас: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / І.В. Палійчук. - Полтава, 1998. - 17 с.
9. Кузнецов В. В. Удосконалення технології покращення якості базисів знімних пластиночних протезів / В. В. Кузнецов, О. А. Писаренко // Український стоматологічний альманах. - 2011. - №1. - С. 61-63.
10. Вахненко О. М. Аналіз стану нормативної бази, що регулює надання стоматологічної допомоги населенню України / О. М. Вахненко // Современная стоматология. - 2009. - № 4. - С. 145-147.
11. Василенко З.С. Функциональные и морфологические изменения в слизистой оболочке полости рта и ее рецепторном аппарате под влиянием съемных протезов: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.00.21«Стоматологія» / З.С. Василенко. - Київ, 1977. - 51 с.
12. Гожая Л.Д. Аллергические заболевания в ортопедической стоматологии. / Л.Д. Гожая - М. : Медицина, 1988 - 160с.
13. Писаренко О.А. Клініко-технологічні аспекти підвищення міцнісних параметрів повних знімних пластиночних протезів на верхню щелепу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 - «Стоматологія» / О.А. Писаренко. - Полтава, 2001. - 21 с.
14. Остроголов Д.Ф. Підвищення ефективності ортопедичного лікування хворих за рахунок зміцнення пластмасових базисів знімних зубних протезів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Д.Ф. Остроголов. - Полтава, 2011. - 18 с.

Реферат

ФІЗИКО-МЕХАНІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПЛАСТМАСИ З МОДИФІКОВАНОЮ ПОВЕРХНЕЮ

Силенко Б.Ю., Дворник В.М.

Ключові слова: базисні пластмаси, нанопокриття, фізико-механічні параметри.

Для улучшения параметров прочности пластмассы нами предложен новый способ усовершенствования съемного пластиночного протеза, изготовленного по традиционной технологии, материалом наноразмерной величины - молекулами фуллера C₆₀. Целью работы стало улучшение физико-механических параметров базисов съемных пластиночных протезов путем модификации поверхности и исследования качества съемных пластиночных протезов. Полученные данные показывают, что пластмасса с нанопокритием имеет более высокие физико-механические характеристики по сравнению с обычной пластмассой. Показатель микротвердости больше в 2,28 раза у модифицированной пластмассы, что свидетельствует о лучшей поверхностной способности противостоять механическим нагрузкам, направленным на поверхность, без изменений поверхностной структуры. Образцы с нанопокритием более устойчивы к разрушению, потому показатель относительной остаточной деформации к разрушению образца на 2,82% выше обычной пластмассы. Поэтому можно утверждать, что такой материал может быть использован в стоматологии для уменьшения количества поломок съемных зубных протезов и продолжения их срока эксплуатации.

Summary

Physical and mechanical properties of plastics with modified surfaces

Sylenko B.Yu., Dvornik V.M.

Key words: basic plastic, nano-coating, physical and mechanical parameters.

To improve the strength parameters of plastic, we proposed a new technique to improve a removable laminar denture manufactured by conventional technology with a nanoscale material, fullerene C₆₀ molecules. The aim of the work was to improve the physical and mechanical parameters of the bases of removable laminar dentures by modifying their surface and to evaluate the quality of removable laminar prostheses. The data obtained have shown that nanocoated plastic has higher physical and mechanical characteristics than conventional plastics. The microhardness index is 2.28 times higher for the modified plastic that indicates a better surface ability to withstand mechanical loads without changing the surface structure. Samples with a nanocoating are more resistant to fractures, and the index of relative residual deformation to the failure of the sample is 2.82% higher than that of conventional plastics. Therefore, it can be argued that this material can be introduced in dental practice to reduce the number of breakdowns of removable dentures and to increase their service life.

УДК 616.31-053.4:616.28-008.14

Сокологорська-Нікіна Ю.К., Курєдова В.Д.

РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО СТОМАТОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ПОРОЖНИНИ РОТА ДІТЕЙ З ВАДАМИ СЛУХУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Було обстежено 61 дитину з вадами слуху 6-20 років, що навчаються в спеціалізованій школі-інтернаті з подальшим розподілом їх на групи. Перед початком огляду дітям було запропоновано пройти анкетування за спеціально розробленими анкетами для оцінки стоматологічних та ортодонтичних знань у дітей з вадами слуху. Деякі питання в анкеті стосувались гігієни порожнини рота. Після аналізу результатів анкетування виявлено високі знання, що стосуються гігієни порожнини рота. Під час огляду виявлено високу поширеність зубощелепних аномалій, середній рівень інтенсивності карієсу, що з віком зростає, високий рівень показника каріозного ураження зубів, низький рівень показника пломбованих зубів та низький рівень гігієни порожнини рота.

Ключові слова: діти з вадами слуху, зубощелепні аномалії, карієс, рівень гігієни, інтенсивність.

На сьогоднішній день актуальною проблемою у розвитку стоматології продовжує залишатись велика розповсюдженість щелепно-лицевих аномалій та деформацій у дітей різного віку та дорослих. Згідно статистики, розповсюдженість ЗЩА досить висока - перевищує відмітку в 80% [5]. Однією з причин, що спричиняють розвиток аномалій прикусу є руйнування зубів каріозним процесом і передчасне їх видалення [4].

Доля мікроорганізмів у розвитку карієсу та запальних захворювань пародонту є загально-визнаним фактом. Необхідність ретельного та регулярного видалення зубного нальоту з поверхні зубів як одного з важливих етіологічних й патогенетичних ланок виникнення карієсу не викликає сумнівів [10].

Наявні зубощелепні аномалії та деформації ускладнюють догляд за порожниною рота, що в свою чергу спричиняє сприятливі умови для затримки зубного нальоту на зубах та розвитку карієсу, захворювань пародонту [3]. Серед 12-тирічних дітей України поширеність карієсу становить 80,7%, середня інтенсивність карієсу 3,5 - 5,0 [8], мають місце незадовільні знання про гігієну порожнини рота [2].

Доведено, що високий показник розповсюдженості карієсу залежить від поганої гігієни порожнини рота [9].

У дітей часто спостерігається недостатня мотивованість та мануальна умілість щодо догляду за порожниною рота [11]. Для досягнення оптимального результату гігієни порожнини рота дітям потрібно досить добре володіти технікою чистки зубів, виконувати рекомендації по тривалості чистки зубів, яка становить, згідно рекомендацій, 2-3 хвилини, та використовувати спеціальні засоби для догляду за порожниною рота [6].

Низький рівень функціонування м'язового апарату щелепно-лицевої ділянки, порушення її функцій є фактором ризику виникнення і прогресування патології зубощелепного апарату [1].

В Україні проводиться мало досліджень, що займаються оцінюванням рівня стоматологічної допомоги та визначають потребу в ній інвалідів по слуху. Діти та дорослі з вадами слуху мають низький рівень стоматологічних знань, недоста-

тньо мотивовані до збереження та укріплення здоров'я порожнини рота [7].

Лікарі-стоматологи всіх профілів на практиці стикаються з проблемою надання стоматологічної допомоги таким пацієнтам із вадами слуху.

Російськими вченими доведено, що у дорослих інвалідів з вадами слуху 18-28 років карієс становить 100%, інтенсивність карієсу $10,0 \pm 0,90$, індекс гігієни - $1,93 \pm 0,11$. З віком як у здорових дітей [12], так і у дорослих інвалідів з вадами слуху [9] знижуються значення гігієнічних індексів. Це спричинено недостатньою інформованістю даного контингенту відносно вибору засобів індивідуальної гігієни порожнини рота та відсутністю програм профілактики основних стоматологічних захворювань особливо в даній групі населення.

Люди з вадами слуху рідко звертаються за стоматологічною допомогою, хоча частіше її потребують, в порівнянні зі здоровими пацієнтами [13].

Мета дослідження

у дітей з вадами слуху (ДВС) визначити показники розповсюдженості зубощелепних аномалій та карієсу, інтенсивності карієсу, рівень знань про гігієну порожнини рота в ДВС.

Матеріали і методи дослідження

Нами було проведено обстеження 61 дитини, що має вади слуху (ДВС) та навчається в спеціалізованій школі-інтернаті з денним та цілодобовим перебуванням. Серед обстежених 36 (59,02%) хлопців та 25 дівчат (40,98%). Більшість обстежених дітей, а саме 75,11% (46 дітей) мали двосторонню нейросенсорну глухоту, 19,67% (12 дітей) - нейросенсорну туговухість і 4,92% (3 дитини) двосторонню кондуктивну туговухість. В залежності від періоду розвитку прикусу ДВС були розподілені на групи: I група - змінний ранній прикус (від 6 до 9 років); II група - змінний пізній прикус (від 10 до 14 років); III група - постійний прикус (старше 15 років). Огляд проводили в медичному кабінеті школи при денному освітленні.

Перед початком огляду дітям було запропоновано пройти анкетування з 19 запитань, з яких

були такі, що стосувались гігієни порожнини рота. Метод анкетування відноситься до вербально-комунікативного методу дослідження. Серед ДВС метод анкетування, в даному випадку, найбільш влучний, тому що у таких дітей важко провести інтерв'ю, бесіду чи опитування. Так одними з таких питань були: «Ти чистиш зуби?» і «Скільки разів ти чистиш зуби?». Анкети для дітей з вадами слуху були розроблені спеціально з урахуванням їх фізичних і психологічних особливостей. В анкетуванні приймали участь 52 ДВС (8 до 20 років), з яких 34 хлопчика та 18 дівчат. Анкета «Аналіз рівня стоматологічних та ортодонтичних знань у дітей з вадами слуху» має авторське свідоцтво №69040 від 09.12.2016.

Виявляли наявність карієсу та оцінювали стан твердих тканин зубів у ДВС за допомогою стандартних індексів визначення інтенсивності (КПВ+кп в змінному прикусі; КПВ в постійному

прикусі).

Всі отримані дані фіксували в карті ортодонтичного огляду.

Результати дослідження та їх обговорення

На питання в анкеті: «Ти чистиш зуби?», більшість опитаних дітей з вадами слуху, а саме 92,3% (48 чоловік) відповіли стверджувально і 7,7% (4 чоловіки) відповіли заперечливо. Це були учні початкової школи.

На питання: «Скільки разів ти чистиш зуби?» більша частина опитаних - 61,5 % (32 чоловіка) відповіли, що чистять зуби 2 рази на день, чистять зуби один раз на день 34,6% (18 осіб), інколи чистять 3,8% (2 особи), не чистять взагалі 0%. Усі учні початкової школи, які приймали участь в анкетуванні, чистять зуби 2 рази на день, половина опитаних учнів старшої школи чистять зуби раз на день (рис.1).

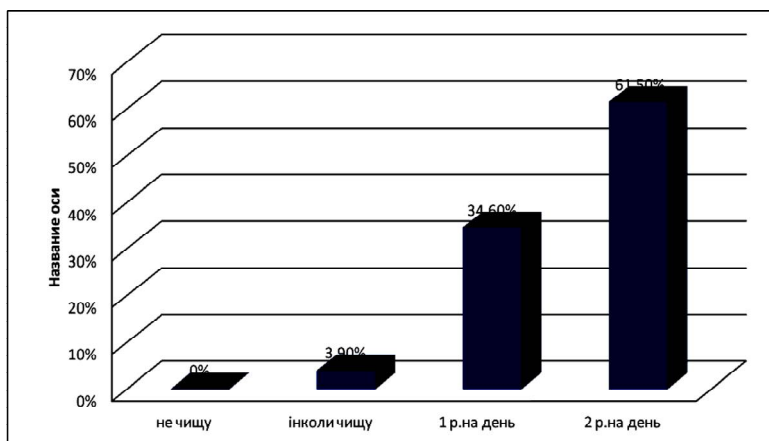


Рис.1 Діаграма розподілу відповідей на питання анкети «Скільки разів ти чистиш зуби?»

Клінічний огляд ДВС показав, що у всіх обстежених (100%) зустрічались аномалії зубощелепної системи, не було жодної дитини з ортогнатичним прикусом. Було проведено їх розподіл за видом патології прикусу відповідно до класифікації Е. Енгля (1889). Найбільш поширеною патологією прикусу у обстежених дітей є патологія I кл. за Енглем, тобто аномалії положення окремих зубів, які зустрічались у 70,50% випад-

ків (43 особи), II кл. – у 26,23% (16 ДВС), патологія III кл. – у 3,27%(2 ДВС)(рис.2).

При клінічному стоматологічному огляді ДВС карієс зустрічався у 77,05% (47 дітей). Кількість дітей з інтактними зубними рядами становила 22,95% (14 дітей), тобто менше чверті ДВС мали здорові зуби. З віком кількість дітей, що мають хоча б одну ознаку карієсу (КПВ), збільшувалась в 4 рази (рис.3).

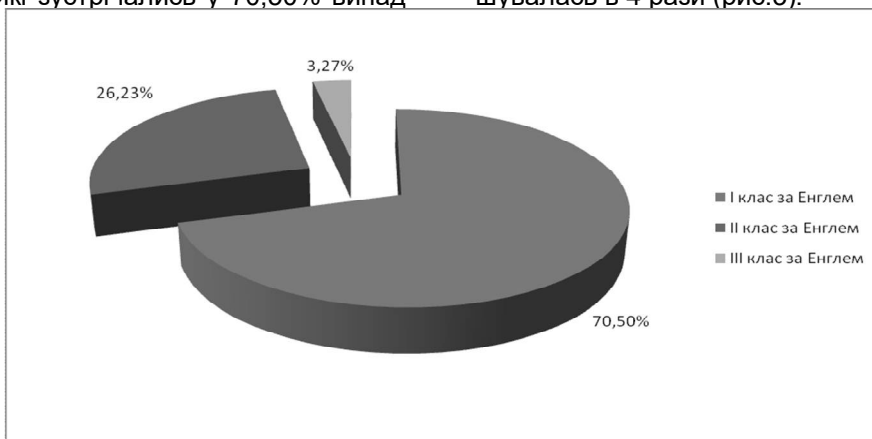


Рис.2. Структура ЗЩА у ДВС.

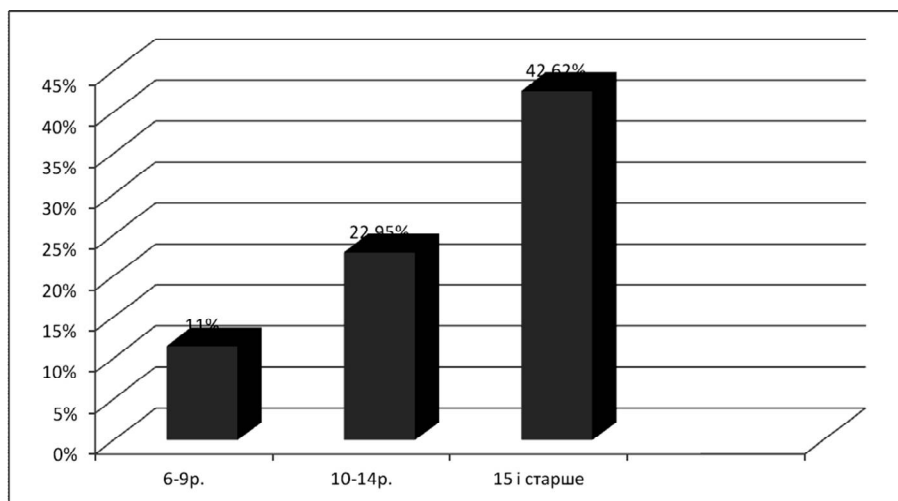


Рис.3. Карієс у ДВС різного віку.

Серед обстежених ДВС інтенсивність карієсу за індексом КПВ+кп, КПВ має чітку закономірність. У 6-9 років інтенсивність становила 2,07, що відповідає низьким значенням в Україні. Інтенсивність карієсу у дітей 10-14 років зростає до 2,29. Інтенсивність карієсу у віці 15 і старше досягає 3,04. Дані показники є середніми в Україні і, в більшості випадків спричинені недостатньою гігієною порожнини рота. Аналізуючи структурні складові індексу КПВ+кп та КПВ відмічено, що компонент «К» превалує в зубах у всіх вікових групах. У ДВС в змінному прикусі показник карієсу «К» та «к» становить 1,72, показник лікованих зубів «П» та «п» досить низький – 0,39, що говорить про недостатній рівень стоматологічної допомоги. Проводячи аналіз структури індексу КПВ в постійному прикусі у ДВС виявили також високий рівень показника каріозного ураження постійних зубів («К» - 2,42) та низький рівень за показником пломбованих зубів («П» - 0,62).

Отримані результати огляду та оцінювання стану гігієни порожнини рота були протилежними до анкетування. Незважаючи на те, що більшість ДВС в анкеті відповіли, що чистять зуби 2 рази на день, добра гігієна порожнини рота при об'єктивному огляді була лише у 6 ДВС, що становить 11,54% від числа оглянутих. У більшості оглянутих ДВС, а саме в 38 дітей, що становить 73,08%, відмічена задовільна гігієна порожнини рота. У 8 ДВС – 15,38% відмічений незадовільний стан гігієни порожнини рота. При цьому у дітей молодшого віку (7-9 років) стан гігієни значно краще, ніж у старших дітей (10 років і старше). У дітей, що проживають в інтернаті гігієнічний стан порожнини рота також краще ніж у дітей, які після школи йдуть додому. ДВС мають знання про гігієну порожнини рота, проте не використовують їх або не мають достатніх мануальних навичок.

Висновки

В результаті проведеного дослідження встановлено, що у ДВС поширеність зубощелепних аномалій та деформацій становить 100%. Карієс зустрічаються у 77,05% ДВС і цей показник з віком зростає. Показники інтенсивності карієсу у ДВС є середніми по Україні і не залежать від вади слуху, а залежать від гігієнічного стану порожнини рота. Більшість ДВС мають задовільний стан порожнини рота. У дітей 6-9 років стан гігієни краще, ніж у більш старших дітей. Дана особливість характерна для всіх дітей і не залежить від вади слуху.

Гігієнічний стан у дітей, що проживають в школі-інтернаті, краще ніж у дітей, що після уроків йдуть додому. Це обумовлено тим, що в школі-інтернаті контроль за гігієнічним доглядом порожнини рота проводять викладачі на відміну від контролю батьками вдома. У ДВС потрібно проводити систематичний індивідуальний контроль за якістю гігієнічного стану порожнини рота.

Вивчення даної проблеми досить актуальне для визначення методів профілактики та розробки спеціальних рекомендацій для поліпшення надання стоматологічної допомоги дітям та дорослим з вадами слуху. Потрібно створювати програму профілактики стоматологічних захворювань для інвалідів по слуху, яка буде доступною для їх специфічного сприйняття.

З метою профілактики важких форм зубощелепних аномалій у ДВС потрібно проводити планові огляди з метою ранньої діагностики та своєчасного усунення етіологічних факторів їх розвитку.

Література

1. Барінова Л. П., Особенности этиологии, клиники и рекомендации к лечению прогнатий у глухих детей. (Клинико-эксперим. исследование): автореф. дис. на соиск. учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14. 00. 21. «Стоматология» / Л.П. Барінова. — Львов, 1975. — 50 с. с ил.
2. Гарифуллина А.Ж. Оценка уровня знаний о гигиене полости рта и о рациональном питании у детей дошкольного возраста, посещающих дошкольные образовательные учреждения [Эле-

- электронный ресурс]. / А.Ж. Гарифуллина // Современные научные исследования и инновации. - 2016. - № 4. - Режим доступа: <http://web.snauka.ru/issues/2016/04/66803>.
3. Глухова Ю.М. Планирование ортодонтического лечения у взрослых пациентов с синдромом тесного положения зубов / Ю.М. Глухова // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2006. - № 1-2. - С. 38-44.
 4. Иорданишвили А.К. Распространенность, особенности строения и состава твердых тканей зубов у взрослых людей разных возрастных групп, страдающих повышенной стираемостью / А.К. Иорданишвили, О. Л. Пихур, В. В. Янковский // Институт стоматологии: Научно-практический ж-л / ООО "МЕДИ издательство". - 2014. - № 2. - С. 51-53.
 5. Куроедова В.Д. Поширеність зубочелюпних аномалій у дорослих і частка асиметричних форм серед них / В. Д. Куроедова, А. Н. Макарова // Світ медицини та біології. - 2012. - № 4. - С. 31-35.
 6. Луцкая И.К. Индивидуальная гигиена полости рта у детей. / И.К. Луцкая, Т.Н. Терехова // Современная стоматология. - 2014. - №2(59). - С. 13 - 20.
 7. Романова Р.О. Особенности исследования и оказания стоматологической помощи инвалидам по слуху / Р.О. Романова, М.Н. Суворова // Современные тенденции развития науки и технологий : сборник научных трудов по материалам VIII Международной научно-практической конференции 30 ноября 2015 г.: в 10 ч. / Под общ. ред. Е.П. Ткачевой. - Белгород: ИП Ткачева Е.П., 2015. - № 8, часть III. - 152 с.
 8. Савичук Н.О. Превентивна терапія і профілактика карієсу зубів – сучасні тенденції / Н.О. Савичук, І.О. Трубка // Український стоматологічний альманах. - 2013. - № 5. - С. 126-130.
 9. Суворова М.Н. Распространенность и интенсивность кариеса и болезней пародонта у инвалидов по слуху в Пензенском районе / М.Н. Суворова, П.В. Иванов, Л.А. Зюлькина, Г.В. Емелина, Н.К. Кузнецова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. - 2015. - №4 (36). - С. 115-123.
 10. Терапевтическая стоматология. Болезни зубов: учебник: в 3 ч. / под ред. Е.А. Волкова, О.О. Янушевича. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - Ч. 1. - 168 с. : ил.
 11. Федорова Т.В. Стоматологические «Уроки здоровья» для детей дошкольного возраста с учетом индивидуально-типологических особенностей личности как способ профилактики кариеса зубов : монография / Т. В. Федорова, В. Г. Галонский, Н. В. Тарасова [и др.]. — Красноярск, 2012. — 187 с.
 12. Чухрай Н.Л. Гігієнічний стан порожнини рота у дітей шкільного віку / Н.Л. Чухрай // Новини стоматології. - 2014. - № 1(78). - С. 90 - 95.
 13. Vignehsa H. Dental health of disabled children in Singapore / H. Vignehsa, G. Soh, G. L. Lo, N.K. Chellappah // Australian Dental Journal. - 1991. - Vol. 36, № 2. - P. 151-156.

Резюме

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПОЛОСТИ РТА ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА

Сокологорская-Никина Ю.К., Куроедова В.Д.

Ключевые слова: дети с нарушениями слуха, зубочелюстные аномалии, кариес, уровень гигиены, интенсивность.

Был обследован 61 ребенок с нарушениями слуха 6-20 лет, обучающийся в специализированной школе-интернате с последующим распределением их на группы. Перед началом осмотра детям было предложено пройти анкетирование по специально разработанным анкетам для оценки стоматологических и ортодонтических знаний у детей с нарушениями слуха. Некоторые вопросы в анкете касались гигиены полости рта. После анализа результатов анкетирования выявлено высокие знания, касающиеся гигиены полости рта. При осмотре выявлена высокая распространенность зубочелюстных аномалий, средний уровень интенсивности кариеса, который растет с возрастом, высокий уровень показателя кариозного поражения зубов, низкий уровень показателя пломбированных зубов и низкий уровень гигиены полости рта.

Summary

RESULTS OF COMPREHENSIVE DENTAL CHECK-UP OF CHILDREN WITH IMPAIRED HEARING

Sokolohorska-Hykina Yu. K., Kuroyedova V. D.

Key words: children with impaired hearing, dentofacial anomalies, caries, hygiene level, intensity

The study included 61 individuals aged 6-20 with impaired hearing who were given care in a specialized boarding school. They were distributed into groups. Before starting check-up, children were asked to pass through the questionnaire specially designed to assess their dental and orthodontic awareness. Some of the questions in the questionnaire dealt with the oral hygiene. The analysis the questionnaire answers demonstrated high awareness of oral hygiene. The findings of the dental check-up showed a high prevalence of dentofacial abnormalities, moderate intensity of dental caries that grows with age, low filled teeth index and poor oral indices.

ГУМАНІТАРНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ ТА ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

УДК 811.111

Lysanets Yu.V., Havrylieva K.H.

MEDICAL NEOLOGISMS IN THE BRITISH MASS MEDIA DISCOURSE

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

The article focuses on the mechanisms of neologisation in the British mass media discourse as exemplified by The Guardian and The Daily Telegraph. Affixation by means of Latin and Greek term elements as one of the most productive models for the formation of medical neologisms has been examined. The authors' pragmatic intentions and communicative strategies in using certain medical suffixes for neologisation have been described and analyzed.

Key words: mass media, discourse, medical terminology, neologisms, affixation, communicative strategy.

Introduction

Modern languages constantly develop neologisms to name new objects, phenomena and processes, and therefore there is a need for their study and description. Neologism is a lexical unit which is deliberately introduced into a language as a means of expressing critical attitude or enhancing the literary style. Neologisms can fall into two categories: stable (which have gained common usage and are included into slang dictionaries) and unstable (which are proposed by individuals or are used in a limited subculture) [1]. Moreover, protologisms (from Greek *protos*, "first" + *logos*, "word"), i.e., "newly created words which have not yet gained any wide acceptance <...> before they may become current in writing or speech" [1] are defined as a separate subgroup within this classification. However, as soon as a protologism appears in published press or online, it is automatically transformed into a neologism. In other words, mass media is an important means for reflecting the up-to-the-minute neological processes in a language.

Analysis of recent researches and publications

Medical neologisation in this research is considered as an integral part of medicalisation process, i.e., the spreading impact of medical terms upon the other, "non-medical" spheres of life [2; 12; 16]. The term "medicalisation" first appeared in Michel Foucault's *The Birth of the Clinic (Naissance de la clinique, 1963)*, where the philosopher described "the dogmatic "medicalisation" of society, by way of a quasi-religious conversion, and the establishment of a therapeutic clergy" [6]. Irving Zola interprets medicalisation as the "process whereby more and more of everyday life has come under medical dominion, influence and supervision" [3]. According to Peter Conrad, medicalisation consists in defining

behaviour or a problem in medical terms, "using medical language" and "adopting a medical framework" to describe and understand this problem, or to "treat" it [4]. Among the reasons for spread of "medicalised definitions" [7], researchers mention the improved quality of life, overall expansion of technical capabilities and dissemination of information in the communication space, increased interest in physicality, active study of medicine as a social institution [5]. The linguistic factors of medicalisation embrace the basic principles of modern languages development: expansionism, anthropocentrism, functionalism and explanatory nature [13].

Medicalisation in the British mass media discourse is observed at four linguistic levels: (1) at the level of morphemes: "And it's not just *workaholism*, *activity-aholism* and *fun-aholism*"; (2) at the level of lexical units: "Xenophobia can *metastase* like cancer unless society is on guard against the pernicious tendency to view others as less than humans"; (3) at the level of phrases: "It is hardly surprising that we have begun to suffer from *mass attention deficit disorder*"; (4) at the level of sentences: "The economy is severely ill and needs an immediate dose of budget and tax proposals" [15].

As one can easily observe from the examples given above, medical neologisation in the British mass media discourse is most commonly observed at the level of morphemes combination. In particular, affixation, i.e., adding prefixes or suffixes to word stems, is one of the most productive ways for creating medical neologisms. Affixed medical neologisms are formed by using morphemes according to the word-building models which are well-established in the language system. For instance, *andrologist* (the doctor who deals with men's health, especially their reproductive system);

rawism (raw food diet); *on-call-ogist* (the doctor who often works on calls); *overprescription* (prescription of excessive amounts of drugs) [14].

The aim of the research is to analyze the features and functions of medical neologisms in the British mass media discourse as exemplified by *The Guardian* and *The Daily Telegraph*. The research is relevant due to rapid development of the vocabulary of the English language and significant spread of medical neologisms which are used to denote the most crucial societal issues.

Results and their discussion. The analysis of *The Guardian* and *The Daily Telegraph* issues revealed the following productive word components of medical neologisms: “-itis” (“inflammation”); “-osis” (“a state of disease”; “destructive process”); “-ectomy” (“excision”, “cutting out”) [11].

The affix “-itis” is used to criticize an overwhelming tendency or an annoying practice which becomes recurrent. Hence, the communicative strategy of skepticism expression is effectively implemented: “The world of the singer is much more afflicted by *cancel-itis* than any other area of classical music” (*The Guardian*, 2008); “Former press secretary reveals his warning to Tony Blair about “*world-leader-itis*” and his views on Cherie Blair’s pendant” (*The Guardian*, 2011); “*Referendum-itis*: beware the soft options” (*The Guardian*, 2011); “It can take a few weeks for the muscle to repair itself and the pain and stiffness to subside, though for some the symptoms can persist for many years, resulting in chronic disability. There is no obvious explanation for this, as X-rays and MRI scans are normal, prompting the suggestion that this might be a form of accident neurosis or “*compensation-itis*”, for which the only cure is an injection of a large cheque into the victim’s bank account” (*The Daily Telegraph*, 2013); “...the 2016 sample test for key stage 2 English grammar, punctuation and spelling <...> suffers from a severe case of *terminology-itis*” (*The Guardian*, 2015); “The only thing she’s suffering with is a severe case of *Bone-idle-itis*!” (*The Daily Telegraph*, 2015).

Occasionally, the “-itis” component is also used to describe an unusual condition of behaviour: “*Friday-after-Thanksgiving-itis* is a disease second only to the bubonic plague in its effects” (*The Daily Telegraph*, 2016); “Speaking at the New York Public Library as part of a series celebrating William Shakespeare, Mirren said she gets “*Queen-itis*” whenever she comes face to face with the monarch she famously portrayed in *The Queen*, the 2006 film. “It’s a bit like when you meet a big movie star, and I also get a bit of movie *star-itis*,” she explained. “And I get *Queen-itis*, what I call *Queen-itis*, when I meet the queen. You’re suddenly quite self conscious about where your hands are and weird words come out of your mouth that you say, ‘I don’t talk like that’” (*The Daily Telegraph*, 2016).

As the condition exacerbates, the affix “-osis” becomes relevant: “Children’s fiction goes down with a plague of *cliffhanger-osis*. Young readers are

being seriously short-changed by the fashion for breaking plots into separate volumes” (*The Guardian*, 2009); “With a fleet of thousands cars, a hundred permutations and scenarios quickly unfold, and it becomes a cesspool of *administrosis*” (*The Daily Telegraph*, 2009). The authors aspire to alert the readers, to focus their attention on the burning societal problems by means of “diagnosing” them.

Another widespread way to criticise the pernicious tendencies of the modern society is the use of affix “-ectomy”. Quite often, these medical neologisms denote the loss of something essential for mankind: “*Facade-ectomy*” — there’s a new word. And even if it’s actually the opposite of what it means, it’s a word that’s been gaining some sort of currency recently. It describes the practice of retaining a building’s historic facade, but building something new behind it (technically a “*building-ectomy*”) and it’s the becoming the standard technique for replacing damp, crumbling old apartments or offices with glossy, lucrative new ones” (*The Guardian*, 2007); “Our greatest fear is the gradual emasculation known as a *man-ectomy*, where we lose all say on how we dress, what we eat, and who we see. It’s most clearly seen when a man holds a woman’s purse for her, leaving him manstrapped” (*The Daily Telegraph*, 2012); No “*Compassion-ectomy*” required <...> I think that pure journalistic neutrality is more suited to the college classroom than in the real world, although it does cause listeners, viewers and readers to wonder if we are forced to have a “*compassion-ectomy*” in order to do our jobs” (*The Guardian*, 2015). Furthermore, the following medical neologisms serve for manifestation of national interests and self-preservation of the nation: “America needs to safeguard its tradition of effective economic and cultural integration. But as my own immigration to the United States proceeds, I tend to worry much more about Europe. For Mexicans are not Moroccans. And the US has not yet suffered a Blunkett-style *History-ectomy*” (*The Daily Telegraph*, 2005); “Satirical wagsters Andy Zaltzman and John Oliver have never been more on the ball, pretending that they’ve farmed out the writing of their jokes to a 10-year-old Indonesian boy - and pithily encapsulating Britain’s collective amnesia regarding past foreign policy blunders with the coinage “*history-ectomy*” (*The Daily Telegraph*, 2005). By using these medical neologisms, journalists aspire to emphasize the unnatural, pathologic and traumatic character of the above-mentioned tendencies in the modern society.

Yet another widespread affix is “-aholic (-oholic), -aholism (-oholism)” (“addicted to something” or “addiction”, “overengaging”). This affix is relatively new: it was first abstracted from the word “alcoholic” in 1965 (“sugarholic”), followed by “foodholic” (sic., 1965); “workaholic” (1968), “golfaholic” (1971), “chocoholic” (1971), “shopaholic” (1984) [8] and so on. The contemporary society is in a compulsive need for certain phenomena or processes. Hence, medical neologisms are used to reveal and

denounce these addictive agents: “No one but a dedicated *pork-aholic* would go to Cuba for the cuisine” (*The Guardian*, 2003); “No, I’m not a shopping person at all. But I am a *shoe-aholic* and a *bag-aholic*” (*The Guardian*, 2007); “When I lost my mother, father and brother in quick succession, I tipped over from normal spending to *spendaholism*” (*The Guardian*, 2010); “I’m a *shoe-aholic*, so I’d pick the Giuseppe Zanotti shoes for Christopher Kane’s show, £765 (were £1,530), or the Laurence Dacade biker boots, £465” (*The Daily Telegraph*, 2010); “It always depresses me when people moan about how commercial Christmas is. I love everything about it. But then you’re dealing with a complete *Christmas-aholic*” (*The Daily Telegraph*, 2010); “Confessions of an *earring-oholic*: With a pair of sufficiently ornate earrings a girl can do just about anything in life” (*The Daily Telegraph*, 2012); “Somewhere between the flourless chocolate gateau and the probiotic after-dinner tea, the *divorce-aholics* always kick off” (*The Daily Telegraph*, 2013); “no business is *immune* from the lure of *workaholism*” (*The Guardian*, 2015); “A self-confessed *art-oholic*”, he and his wife have forsaken holidays and a car to indulge their passion” (*The Daily Telegraph*, 2016).

Conclusions

The affixation way of neologisation is a productive source for enrichment of British mass media discourse. It involves the combination of root and affixal morphemes by using the standard word-formation models, rules and trends that exist in a language at present stage of its development. Medical neologisms are constantly being created and used to describe new phenomena of reality, new objects or concepts. These lexical units constitute an integral part of the medicalisation tendency which prevails in the modern English language. The most productive medical affixes in the British media discourse as exemplified by *The Guardian* and *The Daily Telegraph* are “-itis”, “-osis”, “-ectomy” and “-aholic (-oholic), -aholism (-oholism)”. This list is by no means exhaustive – it stipulates further development and elaboration. The abovementioned cases of neologisation effectively implement the following communicative strategies and pragmatic intentions: skepticism expression; alerting and at-

tracting the readers’ attention; revealing and denouncing the addictive phenomena and processes of the present-day world; manifestation of national interests and self-preservation of the nation. Moreover, the affixation way of neologisms formation provides the newly created words with a vivid stylistic shade. This allows the journalists to transfer their messages to readers immediately and effectively, thus serving as an important means of time and space saving.

References

1. Andreescu C. V. Teaching English Medical Neologisms / Cristina Veronica Andreescu // *Med. Con. March*. — 2012. — Vol 7. — No 1. — P. 71—76.
2. Byron Anderson J. Sick English: Medicalization in the English Language / Janet Byron Anderson. — North Charleston : CreateSpace Independent Publishing Platform, 2012. — 76 p.
3. Conrad P. Medicalization and Social Control / Peter Conrad // *Annual Review of Sociology*. — 2003. — 18(1). — P. 209—232.
4. Conrad P. The Shifting Engines of Medicalization / Peter Conrad // *Journal of Health and Social Behavior*. — 2005. — No 46 (1). — P. 3—14.
5. Conrad P. The Medicalization of Society: On the Transformation of Human Conditions into Medical Disorders / Peter Conrad. — Baltimore : Johns Hopkins University Press, 2007. — 204 p.
6. Foucault Michel. The Birth of the Clinic: Archaeology of Medical Perception / Michel Foucault. — London : Routledge, 1973. — 215 p.
7. Jamouille M. Quaternary Prevention, an Answer of Family Doctors to Overmedicalization / Marc Jamouille // *International Journal of Health Policy and Management*. — 2015. — 4 (2). — P. 61—64.
8. *Online Etymology Dictionary* [Електронний ресурс]. Режим доступу : www.etymonline.com
9. *The Guardian Online* [Електронний ресурс]. Режим доступу : <https://www.theguardian.com>
10. *The Daily Telegraph Online* [Електронний ресурс]. Режим доступу : <http://www.telegraph.co.uk>
11. Беляева О. М. Латинсько-український тлумачний словник клінічних термінів / О. М. Беляева. — К. : ВСВ “Медицина”, 2016. — 222 с.
12. Бурганова Л. А. Медикалізація та естетизація здоров’я в рекламній комунікації / Л. А. Бурганова, Ж. В. Савельєва // *Соціологічні дослідження*. — 2009. — № 8. — С. 100—107.
13. Кубрякова Е. С. Еволюція лінгвістических ідей во второй половине XX века (опыт парадигмального анализа) / Е. С. Кубрякова // *Язык и наука конца XX века*. — М., 1995. — С. 144—238.
14. Кучумова Н. В. Способи утворення неологізмів у сучасній англійській медичній лексиці / Н. В. Кучумова // *Наукові записки Національного університету “Острозька академія”. Сер. : Філологічна*. — 2013. — Вип. 39. — С. 55—58.
15. Лисанець Ю. В. Медикалізація як сучасна тенденція англійського дискурсу / Ю. В. Лисанець, К. Г. Коваленко // *Медична наука в практику охорони здоров’я : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції для молодих учених (м. Полтава, 9 грудня 2016 р.)*. — С. 122.
16. Макарова О. С. Лингвистический аспект медикализации: постановка проблемы [Электронный ресурс] / О. С. Макарова // *Ученые записки ИГУ имени Ярослава Мудрого*. — 2015. — № 2. — Режим доступа : <http://www.novsu.ru/univer/press/eNotes1/i.1086055/?id=1165700>

Реферат

МЕДИЧНІ НЕОЛОГІЗМИ В БРИТАНСЬКОМУ МЕДІЙНОМУ ДИСКУРСІ

Лисанець Ю.В., Гаврильєва К.Г.

Ключові слова: засоби масової інформації, англійський дискурс, медична термінологія, неологізми, афіксація, комунікативна стратегія.

У статті досліджено механізми неологізації у британському медійному дискурсі на матеріалі періодичних видань “The Guardian” та “The Daily Telegraph”. Розглянуто одну з найпродуктивніших моделей формування медичних неологізмів — афіксацію за допомогою латинських та грецьких терміноелементів. Проаналізовано прагматичні інтенції та комунікативні стратегії використання авторами конкретних медичних суфіксів у процесі неологізації.

Реферат

МЕДИЦИНСКИЕ НЕОЛОГИЗМЫ В БРИТАНСКОМ МЕДИЙНОМ ДИСКУРСЕ

Лисанец Ю.В., Гаврильєва К.Г.

Ключевые слова: средства массовой информации, англоязычный дискурс, медицинская терминология, неологизмы, аффиксация, коммуникативная стратегия.

В статье исследованы механизмы неологизации в британском медийном дискурсе на материале периодических изданий "The Guardian" и "The Daily Telegraph". Рассмотрена одна из самых продуктивных моделей формирования медицинских неологизмов — аффиксация с помощью латинских и греческих терминологических элементов. Проанализированы прагматические интенции и коммуникативные стратегии использования авторами конкретных медицинских суффиксов в процессе неологизации.

УДК 378.6:61(477)

Варданян А.О., С.М. Ефендієва, Н.М. Ніколаєва

ФОРМУВАННЯ ОСНОВНИХ ГРУП КОМПЕТЕНТНОСТЕЙ СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У статті розглянуто актуальність формування основних груп компетентностей студентів-медиків як засобу модернізації вищої медичної освіти. Автор обґрунтовує необхідність формування досліджуваних компетентностей студентів у складі медичної підготовки, що відбувається у процесі навчання. Описано сутність основоположних компетентностей майбутніх лікарів. З'ясовано, що вирішальним чинником досягнення основних цілей сучасної освіти є формування ключових компетентностей, які необхідні для будь-якої професійної діяльності.

Ключові слова: компетентність, компетентнісний підхід, професіоналізм, професійне спілкування, студент-медик.

Вступ

Протягом останніх років система медичної освіти націлена на випуск фахівців, зокрема лікарів, які «володіють різнобічними навичками й мають широкий світогляд, здатні інтегрувати свою роботу з діяльністю як інших працівників сектора охорони здоров'я, так і з іншими професійними сферами», можуть самостійно приймати професійні рішення на підставі оволодіння визначеним колом функцій і завдань [1]. Всесвітня організація охорони здоров'я ратифікувала таке визначення сучасного висококваліфікованого лікаря: це особа, яка «надає допомогу, приймає рішення, спілкується, керує та враховує інтереси й потреби суспільства» [7]. Формулюючи мету та завдання професійно-мовленнєвої підготовки лікарів у медичних університетах України передбачається досягнення високого рівня професіоналізму та компетентності.

Мета

Метою дослідження є вивчення основних груп компетентностей майбутніх лікарів як необхідного чинника формування професійної діяльності.

Результати та їх обговорення

Щоб отримати диплом з медицини та продовжувати навчання на післядипломному рівні випускник повинен набути таких основних компетентностей:

- 1) академічна;
- 2) фахова (клінічні навички в межах загальної клінічної підготовки);
- 3) соціальна;
- 4) професійно-релевантна;
- 5) лінгвістична.

У межах академічної компетентності студенти

мають оволодіти базовими поняттями структури і функцій організму, здоров'я і хвороби, фазовості перебігу патологічного процесу, а також особливостями людської психіки в нормі і при патології, розуміння людини як соціальної істоти й впливу на неї зовнішніх факторів (суспільних, природних), етичних принципів медицини, мати системний спосіб мислення та структурований підхід до вирішення медичних проблем. Важливими є здатність розвивати здібності й вміння вчитися, використовувати міждисциплінарний підхід при вирішенні проблем, використовувати навички системного та порівняльного аналізу, набувати вміння працювати самостійно, використовувати знання іноземної (англійської) мови, а також професійної латинської термінології в обсязі, необхідному для виконання професійних і громадянських обов'язків.

Фахова компетентність передбачає: оволодіння відповідними діагностичними алгоритмами, здатністю приймати адекватні терапевтичні рішення, здатністю розпізнавати екстрені стани й надавати невідкладну допомогу, можливістю проводити диференційну діагностику найбільш поширених захворювань і складати протокол лікування, можливістю використання нових інформаційних технологій з метою діагностики та лікування хворих [6].

Випускник має володіти наступними професійними компетентностями за видами діяльності:

Профілактичної допомоги:

– Використання занять фізичною культурою і спортом для збереження власного здоров'я та пропаганди здорового способу та стилю життя;

– Використання методів статистичного, історичного, економічного аналізу у вивченні та прогнозуванні показників здоров'я населення, в оці-

нці діяльності організації охорони здоров'я та лікарів, у визначенні ефективності лікувально-профілактичних заходів та диспансеризації населення.

Медичної допомоги:

- Здійснення етіотропного, патогенетичного обґрунтованого лікування;
- Застосування прийомів і методів відновного лікування;
- Здійснення консультативної допомоги лікарям інших спеціальностей відповідно до профілю своєї медичної діяльності;
- Здійснення діагностичної допомоги населенню з використанням лікувально-діагностичної апаратури.

Науково-дослідної діяльності:

- Уміння працювати з науковою літературою і створення особистої науково-практичної інформаційної бази даних;
- Планування та проведення наукових досліджень за фахом;
- Оформлення та підготовки результатів наукових досліджень до опублікування;
- Організація своєї праці на науковій основі з використанням комп'ютерних технологій обробки інформації у сфері професійної діяльності.

Викладацької діяльності:

- Уміння правильно підготувати методичне забезпечення проведеного навчання.

Організаційно-управлінської діяльності:

- Використання нормативно-правових актів та організаційно-розпорядчих документів в організаційно-управлінській діяльності у сфері охорони здоров'я;
- Проведення санітарно-гігієнічних та профілактичних заходів;
- Проведення лікувально-евакуаційних заходів;
- Правильне оформлення медичної та організаційно-розпорядчої документації, оформлення рецептів;
- Організація та надання медичної допомоги населенню з використанням сучасних інформаційних технологій та ресурсів;
- Ведення медичної документації;
- Обробка державної, соціальної та медичної інформації [5,6].

У межах соціальної компетентності вказується на однаковий підхід до лікування хворих незалежно від раси, віку, соціального та економічного статусу, освіти, культурного походження, релігії чи світогляду. Важливою є робота лікаря з питань розв'язання соціально-значущих медичних проблем, таких як куріння, надмірне вживання алкоголю, наркоманії, ожиріння тощо. Вказується також на важливість урахування лікарем соціально-економічних чинників у збереженні здоров'я людей і розвитку патологічних процесів, здатності до соціальної взаємодії і міжособистісних комунікацій.

Професійно-релевантна компетентність передбачає усвідомлення майбутніми лікарями необхід-

ності продовження навчання протягом усього життя і постійного вдосконалення своєї професійної майстерності, здатності критично оцінювати медичні джерела інформації, можливості ставити наукові питання, проводити дослідження, формулювати наукові гіпотези і працювати з використанням найновіших наукових підходів до вирішення прикладних завдань медицини.

Лінгвістична компетентність містить у собі професійно-мовленнєву компетентність майбутніх лікарів і включає такі елементи як здатність доступно пояснити пацієнтові його стан, необхідність проведення тих чи інших діагностичних процедур, указати на можливі ускладнення від їх здійснення та наслідки, якщо вони не будуть проведені, пояснити пацієнтові необхідність вживання і можливі побічні реакції від медикаментозних засобів, які йому буде призначено. Важливе місце у цьому плані належить також спілкуванню лікаря з родичами хворої людини, особливо це стосується пацієнтів з важкими та невиліковними хворобами. Суттєвими є спілкування з іншими лікарями, молодшим медичним персоналом, працівниками допоміжних служб. Окремим пунктом виділено можливість спілкування іноземною мовою.

Професійно-мовленнєва компетентність майбутніх лікарів має на меті здатність студентів будувати цілісні, зв'язкові й логічні висловлювання різних функціональних стилів в усній і письмовій мові; передбачає вибір лінгвістичних засобів залежно від типу висловлювання.

Під час вивчення навчальних дисциплін «Українська мова (за професійним спрямуванням)», «Англійська мова», «Англійська мова (за професійним спрямуванням)» студенти оволодівають теоретичним основами мовлення, засвоюють норми усного й писемного мовлення, покращують культуру мовлення за допомогою оволодіння її технікою (дикція, інтонація, наголошування), культурою мовлення (мовленнєва вправність), а також за рахунок майстерного застосування мовленнєвої діяльності для впливу на слухача.

Ми виходили з того, що формування умінь професійного спілкування визначається системою мовної освіти, є його пріоритетною метою. Комплекс даних умінь кваліфікується як професійно-мовленнєва компетентність, у структурі якої мовний аспект є визначальним, оскільки здатність до мовної діяльності відповідає особистісним потребам студента як з державної, так і з іноземної мови, створюючи для нього в майбутньому перспективи професійного зростання. При цьому необхідно відзначити те, що мовленнєва діяльність в умовах реального спілкування вважається успішною тільки в тому випадку, якщо студент має здатність розуміти й досягати зв'язності в сприйнятті й породженні окремих висловлювань з урахуванням контексту реальної ситуації, тобто дискурсивної компетентності.

Професійно-мовленнєва компетентність майбутніх лікарів має на меті здатність будувати цілісні, логічні, зв'язні висловлювання, використо-

вуючи різні стилі усної і письмової мови. Володіння професійно-мовленнєвою компетентністю фахівцем медичного профілю допомагає йому обирати й використовувати адекватні мовні форми та засоби залежно від мети та ситуації спілкування, від соціальних ролей учасників комунікації, від того, хто є партнером по спілкуванню. Це вимагає регулярної зміни характеру діяльності, тобто виконання ряду організаційно-діяльнісних умов. Насамперед, це стосується використання комплексу інтерактивних технологій навчання (мозковий штурм, дискусія, прес-конференція, суперечка-діалог, навчальні дебати), які спрямовані на організацію продуктивної роботи в групі, співробітництво, узгодження інтересів та ін.

Формування професійно-мовленнєвої компетентності майбутніх лікарів на заняттях з іноземної мови в медичному вищому навчальному закладі спирається на когнітивні процеси, пов'язані з особливостями та специфікою діяльності студентів, а також професійною спрямованістю процесу навчання, що припускає перехід навчально-пізнавальної діяльності в професійну діяльність. Так, у процесі формування зазначеної компетентності під час навчання іноземної мови слід враховувати два основних аспекти, що визначають здатність до професійної іншомовної комунікації:

1) навчання мові взаємодії, що сприяє адекватній орієнтації в задумах тих, хто спілкується та реалізації фактичної потреби комунікантів;

2) професійно орієнтоване навчання цінностям і знанням, понятійному апарату та ідеям інтелектуальної, соціокультурної сфер особистості, з яких виходять учасники спілкування [1,2].

Успішне навчання в немовному вищому навчальному закладі може бути забезпечене як при врахуванні лінгвістичних, так і дидактичних чинників, що має на увазі таку організацію навчальної роботи, щоб максимально оптимізува-

ти розумову діяльність студентів шляхом варіювання форми навчальної роботи залежно від навчальних завдань, забезпечуючи участь кожного в навчальному процесі та надаючи студентам можливість використовувати особистий досвід, брати на себе відповідальність за планування, реалізацію планів і результати навчання, висловлювати власні думки й давати емоційно-оцінну реакцію. У цьому аспекті йдеться про умови, які забезпечують розвиток освітньої активності (опора на особистий досвід студентів, урахування індивідуальних особливостей, активізація сприйняття, організація активної самостійної позиції) [4].

Висновки

Отже, у процесі навчання у вищому медичному навчальному закладі майбутні лікарі мають оволодіти академічною, фаховою, соціальною, професійно-релевантною, лінгвістичною компетентностями, що сприяють всебічному розвитку фахівця.

Література

1. Кабардов М. К. Типы языковых и коммуникативных способностей и компетенции / М. К. Кабардов, Е. В. Арцишевская // Вопросы психологии. – 1996. – №1. – С. 34–49.
2. Кабардов М. К. Коммуникативно-речевые и когнитивно-лингвистические способности / М. К. Кабардов // Способности и склонности. – М., 1989. – С. 103–128.
3. Медицинское образование в мире и в Украине / [Ю. В. Поляченко, В. Г. Передерий, А. П. Волосовец, В. Ф. Москаленко и др.]. – Х. : ИПП «Контраст», 2005. – 464 с.
4. Михайліченко М. В. Формування громадянської компетентності майбутніх учителів предметів гуманітарного циклу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. пед. наук : спец. 13.00.04 / М. В. Михайліченко – К, 2007. – 229 с.
5. Мруга М. Р. Методи педагогічної діагностики та тенденції їх розвитку / М. Р. Мруга // Вісник Прикарпатського університету: Педагогіка. – Івано-Франківськ : Плай, 2005. – № 11. – С. 78.
6. Освітньо-кваліфікаційна характеристика спеціаліста за спеціальністю 7. 110104 «Педіатрія» напряму підготовки 1101 «Медицина». – Тернопіль, Укрмедкнига. – 30 с.
7. Towards the Assessment of Quality in Medical Education / World Health Organization. – Geneva : WHO, 1992. – 17 p.

Реферат

ФОРМИРОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ГРУПП КОМПЕТЕНТНОСТЕЙ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

Варданян А.О., Эфендиева С.Н., Николаева Н.Н.

Ключевые слова: компетентность, компетентностный подход, профессионализм, профессиональное общение, студент-медик.

В статье рассмотрена актуальность формирования профессиональной компетентности студентов-медиков как средства модернизации высшего медицинского образования. Автор обосновывает необходимость формирования основных групп компетентностей студентов в составе медицинской подготовки в процессе обучения. Описаны основные этапы при формировании компетентностей будущих врачей. Выяснено, что решающим фактором достижения основных целей современного образования является формирование ключевых компетентностей, необходимых для любой профессиональной деятельности.

Summary

DEVELOPMENT OF MAIN GROUPS OF COMPETENCES IN MEDICAL STUDENTS

Vardanian A. O., Efendiieva S. M., Nikolaieva N. M.

Key words: competence, competence approach, professionalism, professional communication, medical student.

This article describes the necessity to develop professional competence of medical students as effective means to upgrade and to improve higher medical education. The authors substantiate the importance of developing basic groups of the professional communication competences of students as a part of the professional training. The main stages in the formation of the competencies have been determined and thoroughly described. The decisive factor in achieving the main goals of up-to-date professional education in the formation of key competencies required for successful professional activity.

УДК 614.253.2:617.7:008(477-37)

Ковтун М.І.

МЕДИКО-ПРАВОВИЙ АСПЕКТ СИСТЕМИ НАДАННЯ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА КАТАРАКТУ

КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №14 ім. проф. Л.Л. Гіршмана»

Державні, комунальні та приватні заклади охорони здоров'я створюють медичний простір України, проте нині не існує нормативних документів, що регламентують їх взаємодію по забезпеченню прав пацієнтів. Мета роботи - оцінка юридичного забезпечення прав хворих на катаракту при наданні офтальмологічної допомоги. Результати опитування медичних працівників щодо прав пацієнтів показали, що достовірна більшість ($p < 0,05$) з них мають інформацію щодо документів, особливо українських, які регламентують права пацієнтів, більше половини опитаних (57-60%) мають уявлення про міжнародні документи, найбільша кількість (65%) знає положення Загальної Декларації прав людини, 100% опитаних знають права пацієнтів щодо медичної інформації, інформованої згоди на медичне втручання та відповідні положення Цивільного кодексу.

Ключові слова: права пацієнтів, нормативні документи, катаракта, договір про надання медичних послуг.

Роботу виконано в рамках реалізації Глобальної програми по боротьбі зі сліпотою «Зір 2020: Право на зір» та НДР Харківського національного медичного університету «Патогенез ушкоджуючої дії на організм негативних екзогенних факторів в сучасних умовах», № держ. Реєстрації 0115U000991, 2015-2017 рр.).

Вступ

Відповідно до основних положень української Конституції Україна є державою соціальною. Соціальна держава має виконувати специфічні функції, здійснення яких має за мету створити систему соціального захисту населення в широкому розумінні, зокрема, забезпечити доступність для нього медичних послуг. Стаття 49 Конституції України проголошує право кожного на охорону здоров'я, медичну допомогу та медичне страхування [4]. Українська держава взяла на себе зобов'язання забезпечувати охорону здоров'я, здійснюючи державне фінансування відповідних соціально-економічних, медико-санітарних і оздоровчо-профілактичних програм. Також Конституція України покладає на державу обов'язок створювати умови для ефективного та доступного для всіх громадян медичного обслуговування. Держава також сприяє розвитку лікувальних закладів усіх форм власності.

У 2000 р. Указом Президента України була затверджена Концепція розвитку охорони здоров'я населення України [8], спрямована на реалізацію положень Конституції та законів України щодо забезпечення доступної кваліфікованої медичної допомоги кожному громадянину України, запровадження нових ефективних механізмів фінансування та управління у сфері охорони здоров'я (ОЗ), створення умов для формування здорового способу життя. Кінцевою метою реалізації Концепції було зазначено досягнення таких цілей:

- збереження та зміцнення здоров'я населення;
- продовження періоду активного довголіття і тривалості життя людей;
- створення правових, економічних та управлінських механізмів реалізації конституційних прав громадян України на охорону здоров'я, медичну допомогу та медичне страхування;
- забезпечення гарантованого рівня надання безоплатної кваліфікованої медичної допомоги у

визначеному законодавством обсязі;

- формування керованого ринку платних медичних послуг, сприяння діяльності закладів охорони здоров'я всіх форм власності, створення умов для задоволення потреб населення в медичних послугах;

- ефективне використання наявних кадрових, фінансових і матеріальних ресурсів; солідарна участь держави, роботодавців, територіальних громад та окремих юридичних і фізичних осіб у фінансуванні послуг з надання громадянам медичної допомоги.

У зазначеному документі закріплено ідею розвитку державно-комунальної моделі надання медичної допомоги, що передбачає створення двох секторів медичної допомоги: сектора загальнодоступної медичної допомоги та сектора додаткових можливостей у сфері охорони здоров'я. Сектор загальнодоступної медичної допомоги забезпечуватиме охорону, зміцнення та відновлення здоров'я населення з використанням технологій, що визначаються базовим стандартом якості загальнодоступної медичної допомоги, постачання населенню найнеобхідніших лікарських засобів та виробів медичного призначення, перебування у стаціонарі. У межах сектора надаватиметься достатня для забезпечення базового стандарту якості загальнодоступна медична допомога усім категоріям населення за всіма видами захворювань, травм, під час вагітності та пологів.

Сектор додаткових можливостей сприятиме задоволенню потреб громадян в охороні здоров'я, що передбачає використання технологій, рівень яких перевищує загальнодоступні стандарти. Водночас надання медичної допомоги у межах сектора додаткових можливостей не підмінятиме допомоги, яка надається в межах сектора загальнодоступної медичної допомоги. Держава зберігатиме за собою зобов'язання щодо захисту конституційних прав громадян на охорону здоров'я та медичну допомогу, контролюватиме якість надання медичних послуг закладами

охорони здоров'я всіх форм власності.

Офтальмологічне здоров'я населення є надзвичайно актуальною проблемою, оскільки порушення з боку органу зору реєструються у кожного третього жителя України. У структурі захворюваності та поширеності хвороб очна патологія посідає шосте місце. Найчастішими її формами є катаракта, міопія, глаукома та травми ока і його придаткового апарату. Особливістю офтальмологічної патології є те, що вона часто призводить до стійкої втрати працездатності [1,6,7].

Національною стратегією реформування системи охорони здоров'я в Україні на період до 2015-2020 років визначено засадничі принципи, серед яких є співпраця різних секторів економіки, служб, організацій в інтересах пацієнтів, громад і населення, забезпечення доступності і підвищення якості медичних послуг [5]. Поява різних форм організації медичного обслуговування, що пов'язане з соціально-економічними змінами в країні, сприяли розвитку ринку медичних послуг для пацієнтів із патологією органу зору. Аналіз даних Державної служби статистики України за 2005-2015 рр. виявив збільшення частки населення, яке звертається до приватних медичних структур, на 37,5% [1].

Державні, комунальні та приватні заклади ОЗ створюють медичний простір України, проте нині не існує нормативних документів, що регламентують їх взаємодію по забезпеченню прав пацієнтів. Якщо в державних та комунальних установах маршрут пацієнтів регламентується від звернення по медичну допомогу до завершення лікування, а в разі потреби або при виникненні ускладнень - в умовах стаціонару, то в приватних установах ОЗ у різних випадках ці маршрути юридично не закріплені [3]. Особливо це стосується хворих на катаракту, оскільки в більшості випадках в приватних клініках операції проводяться амбулаторно. В разі виникнення інтра- та післяопераційних ускладнень пацієнти, що потребують стаціонарного лікування, звертаються в державні або комунальні установи самостійно, або за усною домовленістю лікарів приватного закладу. Ця ситуація повинна бути юридично обґрунтована з позицій дотримання прав пацієнтів, що потребує розробки відповідних положень та нормативних документів.

Мета роботи

Оцінка юридичного забезпечення прав хворих на катаракту при наданні офтальмологічної допомоги.

Об'єкт і методи дослідження

На підставі аналізу нормативних документів, які визначають права пацієнтів, було розроблено анкету для оцінки інформованості медичних робітників з цих питань. Вивчення рівня інформованості медичних працівників проведено за участю 84 осіб, які працюють в комунальному закладі охорони здоров'я (ЗОЗ), що надає офта-

льмологічну допомогу. Серед опитаних були 21 лікар та 63 медичних сестри. Усім опитаним було запропоновано запитання щодо знання міжнародних документів, а також основи законодавства України про охорону здоров'я, які регламентують права пацієнтів. З цих же позицій було проаналізовано маршрути пацієнтів при зверненні в державний або комунальний ЗОЗ, а також в приватний ЗОЗ за хірургічним лікуванням катаракти. Визначення маршрутів хворих на катаракту проведено з використанням експертних оцінок фахівців.

Обробку результатів анкетування було проведено з використанням непараметричного критерію χ^2 .

Результати дослідження та їх обговорення

Результати анкетування медичних працівників щодо знання міжнародних документів, які регламентують права людини та пацієнтів, а також основ законодавства України про охорону здоров'я наведено в табл. 1

На підставі вивчення результатів опитування медичних працівників (табл. 1) встановлено, що достовірна більшість ($p < 0,05$) з них мають інформацію щодо документів, особливо українських, які регламентують права пацієнтів. Більше половини опитаних (57-60%) мають уявлення про міжнародні документи, найбільша кількість (65%) знає положення Загальної Декларації прав людини. Сто відсотків опитаних знають права пацієнтів щодо медичної інформації, інформованої згоди на медичне втручання та положення Цивільного кодексу щодо прав пацієнтів. Менша кількість опитаних (54-59%) мають уявлення про право пацієнта щодо вільного вибору лікаря та медичного закладу.

Оскільки медичні працівники по більшості позицій анкети дали не стовідсоткову відповідь щодо знання нормативних документів їх вивчення повинно бути проведено в усіх ЗОЗ. Такі заходи покращать якість обслуговування пацієнтів та забезпечать дотримання їх прав медичним персоналом. В ході дослідження було встановлено, що джерелом одержання інформації з прав пацієнтів у медичних працівників є семінари в закладах охорони здоров'я. Завдяки такому спеціальному навчанню медичні працівники мають інформацію щодо прав пацієнтів у стаціонарних та поліклінічних відділеннях ЗОЗ.

В сучасних умовах при лікуванні в державному або комунальному закладі ОЗ України пацієнт одержує необхідну медичну допомогу відповідно стандарту лікування. В приватних закладах права пацієнтів забезпечуються відповідним договором про надання медичних послуг. Цей правочин виконує роль основного правового механізму реалізації прав і законних інтересів його учасників (фізичних осіб, медичних закладів, лікарів). За договором про надання медичних послуг одна сторона (медична організація, лікар) зобов'язується надати, а інша сторона (пацієнт)

— прийняти та оплатити оплатні послуги, спрямовані на покращення здоров'я пацієнта, відповідно до умов договору. Укладення договорів надання медичних послуг врегульовано в Цивільному Кодексі України, Основах законодавства України про охорону здоров'я, Законі України «Про захист прав споживачів». Пацієнт розглядається законодавством як споживач послуги, а медичний заклад – послугодавцем. Лікар виступає уповноваженою особою, яка безпосередньо надає послугу під час виконання своїх трудових обов'язків.

Особливістю договору про надання медичних послуг слід вважати вимоги щодо безпеки, якості та гарантованості досягнення результатів медичного втручання, обов'язку виконавця послуги щодо ініціативного надання необхідної інформації споживачу. Цей правочин має гарантувати

безпеку медичної послуги для пацієнта. Водночас медичне втручання допускає вірогідність проявів супутніх, побічних шкідливих властивостей такого медичного впливу.

У цьому зв'язку особливу актуальність набуває урахування в договорі про надання медичної послуги хворому на катаракту в приватній клініці не тільки можливих ускладнень, але й шляхів їх усунення. При виникненні ускладнень, що потребують стаціонарного лікування, пацієнт приватної клініки має мати повну інформацію щодо подальшого маршруту та гарантії якісного лікування в іншому ЗОЗ. При наявності страхової медицини взаємовідносини між пацієнтом та приватним закладом регламентує страховик та питання дотримання прав пацієнтів би не виникали.

Таблиця 1

Розподіл опитаних медичних працівників за відповідями на запитання анкети щодо прав пацієнтів, (%)

№	Документи	Варіант відповіді		
		так	ні	важко сказати
Міжнародні документи:				
1	Загальна Декларація прав людини	65 (77±4,6)	16 (19±4,3) ¹ $\chi^2 = 57,2$	3 (4±2,1) ² $\chi^2 = 93,3$
2	Амстердамська Декларація прав людини	60 (71±5,0)	22 (27±4,8) ¹ $\chi^2 = 34,4$	2 (2±1,5) ² $\chi^2 = 86,0$
3	Люблінська хартія з реформування охорони здоров'я	56 (67±5,1)	21 (25±4,7) ¹ $\chi^2 = 29,4$	7 (8±3,0) ² $\chi^2 = 61,0$
4	Європейська угода з прав людини і біомедицини	57 (68±5,1)	24 (28±4,9) ¹ $\chi^2 = 26,0$	3 (4±2,1) ² $\chi^2 = 63,9$
Права пацієнтів в „Основах законодавства України про охорону здоров'я“:				
5	Право вільного вибору лікаря	59 (70±5,0)	22 (26±4,8) ¹ $\chi^2 = 32,6$	3 (4±2,1) ² $\chi^2 = 63,9$
6	Право вільного вибору медичного закладу	54 (62±5,3)	20 (38±5,3) ¹ $\chi^2 = 31,2$	0
7	Право заміни лікаря	79 (94±2,6)	5 (6±2,6) ¹ $\chi^2 = 130,4$	0
8	Право на медичну інформацію	84 (100)	0	0
9	Інформована згода на медичне втручання	84 (100)	0	0
10	Права пацієнтів, що зазначені в Цивільному кодексі	84 (100)	0	0

Примітки: ¹ – відмінності в частоті зустрічальності варіантів відповіді «так» та «ні» достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$);
² – відмінності в частоті зустрічальності варіантів відповіді «так» та «важко сказати» достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$).

На рис. 1 наведено маршрут пацієнта з катарактою при зверненні в приватну клініку за хірургічним лікуванням, на рис. 2 – при зверненні в державний або комунальний ЗОЗ.

При зверненні в приватну клініку (рис. 1) після ретельного обстеження пацієнт спілкується з менеджером, який пропонує йому різні варіанти матеріально-технічного забезпечення медичної послуги. При отриманні згоди укладається відповідний договір щодо надання медичної послуги.

На теперішній час в типовому договорі про надання медичних послуг в приватних ЗОЗ відсутня інформація про маршрут пацієнта в разі виникнення післяопераційних ускладнень та потреби в стаціонарному лікуванні. В наших попередніх роботах вже вказувалося, що існує нагальна потреба в розробці нормативних документів щодо укладення договорів між приватними ЗОЗ та комунальними або державними про надання стаціонарної допомоги хворим, у яких виникли післяопераційні ускладнення [3].

На рис. 1 стаціонарне лікування позначено переривчатою лінією, оскільки воно не регламентоване юридично. Внесення додаткових пунктів в договір про надання медичних послуг хворому на катаракту щодо його маршруту в разі виникнення ускладнень, що потребують стаціонарного лікування, дозволить забезпечити дотримання прав пацієнтів на якісне медичне обслуговування. З іншого боку, окрім договору з пацієнтом приватна клініка повинна мати договір з державним або комунальним ЗОЗ щодо прийому пацієнтів з ускладненнями на стаціонарне лікування. Наявність такого договору має бути обов'язковою умовою при ліцензуванні приватної клініки. Юридичне оформлення взаємозв'язків між лікувальними закладами різних форм власності, що оказують офтальмологічну допомогу хворим на катаракту, дозволить повноцінно забезпечити медичну допомогу та права пацієнтів на якісне лікування.

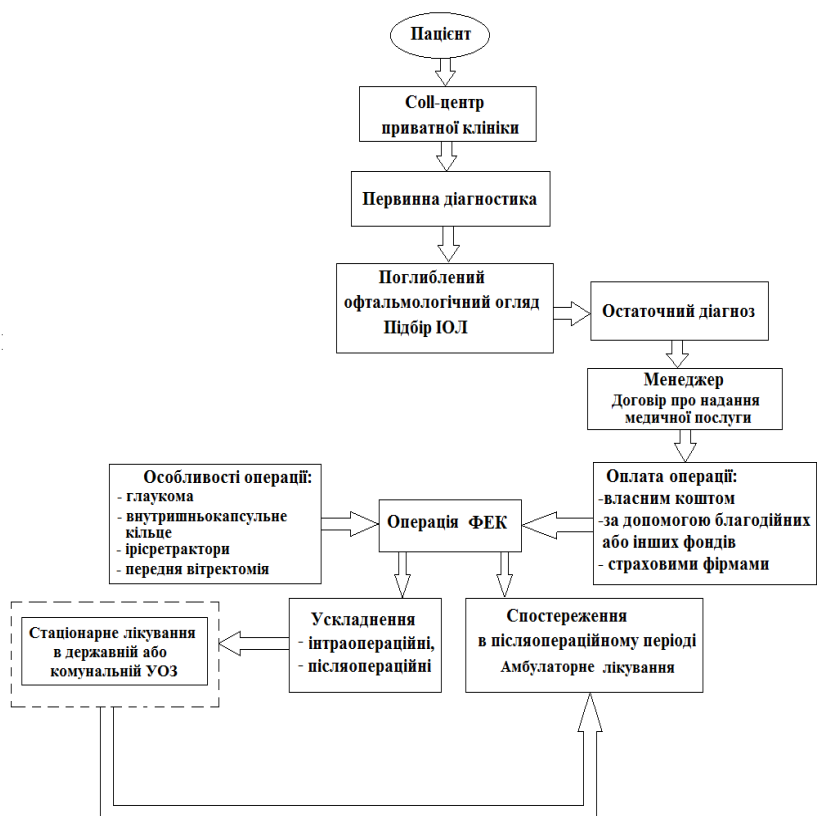


Рис. 1. Маршрут пацієнта з катарактою при зверненні в приватну офтальмологічну клініку.

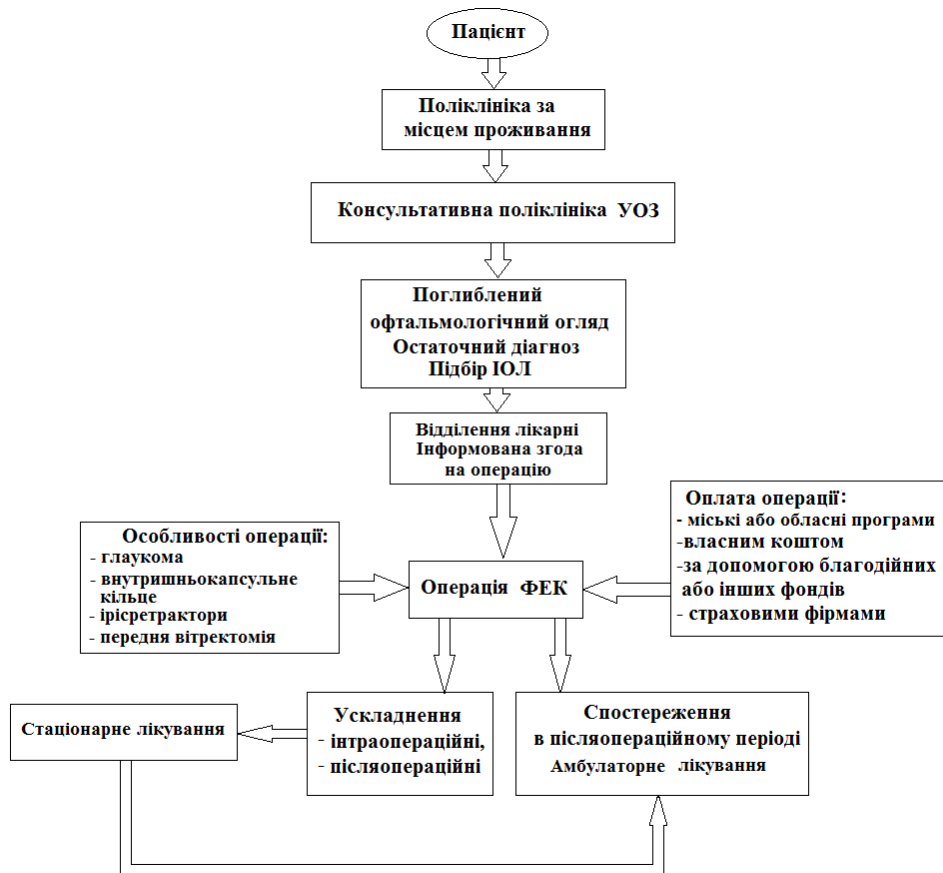


Рис. 2. Маршрут пацієнта з катарактою при зверненні до державної або комунальної ЗОЗ.

В державному або комунальному ЗОЗ маршрут пацієнта з катарактою повністю визначений (рис. 2). Якщо хірургічне лікування виконується амбулаторно, то пацієнт спостерігається в поліклініці, а в разі потреби може бути спрямований в стаціонар, де отримає потрібну допомогу. Такі ж умови повинні бути створені для пацієнтів, які лікувалися в приватній клініці.

На підставі вищевикладеного можна зробити наступні висновки:

1. Українське законодавство дає можливість проводити роботу щодо захисту прав пацієнтів у закладах ОЗ. Причому правове регулювання є однаковим для закладів ОЗ усіх форм власності і забезпечує рівність усіх громадян, котрі проживають чи перебувають на території України.

2. Основу правової бази складає низка законів, головну роль серед яких відіграє Конституція України та «Основи законодавства України про охорону здоров'я».

3. Результати опитування медичних працівників щодо прав пацієнтів показали, що достовірна більшість ($p < 0,05$) з них мають інформацію щодо документів, особливо українських, які регламентують права пацієнтів, більше половини опитаних (57-60%) мають уявлення про міжнародні документи, найбільша кількість (65%) знає положення Загальної Декларації прав людини, 100% опитаних знають права пацієнтів щодо медичної інформації, інформованої згоди на медичне втручання та відповідні положення Цивільного кодексу.

4. З метою забезпечення прав пацієнтів на якісне обслуговування в ЗОЗ різних форм власності необхідно в договір про надання медичних послуг приватним закладом внести пункти про маршрут пацієнтів при різних варіантах перебігу

післяопераційного періоду. Окрім цього, додатком до ліцензії приватного закладу щодо надання послуг хворим на катаракту або іншу нозологію, яка потребує хірургічного лікування, повинен бути договір з державним або комунальним ЗОЗ про прийом пацієнтів на стаціонарне лікування в разі виникнення такої потреби.

Перспективою подальших досліджень

Є розробка пропозицій щодо удосконалення форми договору з пацієнтом про надання медичної послуги при амбулаторному лікуванні катаракти, а також додатку до ліцензії приватного ЗОЗ.

Література

1. Дуфинець В.А. Обґрунтування оптимізованої системи надання офтальмологічної допомоги населенню на регіональному рівні в умовах розвитку закладів охорони здоров'я різних форм власності / В.А. Дуфинець // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. - 2016. - № 2 (68). - С. 32-38.
2. Заварза Т.В. Форми цивільно-правової відповідальності лікувальних закладів за заподіяння шкоди неналежним лікуванням / Т.В. Заварза // Медичне право України: законодавче забезпечення царини охорони здоров'я (генезис, міжнародні стандарти, тенденції розвитку й удосконалення): матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції з медичного права, 19-21 травня 2011 р., м. Одеса / Упоряд. к.ю.н., доц. І.Я. Сенюта, Х.Я. Терешко. - Львів : ЛОБФ «Медицина і право», 2011. - 416 с. - С.114.
3. Ковтун М.І. Модель інтеграції закладів охорони здоров'я різних форм власності при наданні офтальмологічної допомоги хворим на катаракту / М.І. Ковтун, В.А. Огнев // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. - 2015. - № 4 (66). - С. 4-8.
4. Конституція України: Закон від 28.06.1996 р. // Відом. Верх. Ради України. - 1996. - № 30. - Ст. 141.
5. Національна стратегія побудови нової системи охорони здоров'я в Україні на період 2015-2025 рр. - Київ, 2015. - 41 с.
6. Офтальмологічна допомога в Україні за 2005-2014 роки : аналітично-статистичний довідник / [Колектив авторів]. - Київ, 2015. - 250 с.
7. Сліпота та слабкозорість. Шляхи профілактики в Україні. // Науково-методичне видання / [Риков С. О., Вітовська О. П., Обухова Н. А. та ін.]. - Київ, 2012. - 268 с.
8. Указ Президента України «Про Концепцію розвитку охорони здоров'я населення України» від 7 грудня 2000 року N 1313/2000 // Офіц. вісн. України. - 2000. - № 49. - Т. 1. - Ст. 2116.

Реферат

МЕДИКО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТ СИСТЕМЫ ОКАЗАНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ КАТАРАКТОЙ
Ковтун М.И.

Ключевые слова: права пациентов, нормативные документы, катаракта, договор о предоставлении медицинских услуг.

Государственные, коммунальные и частные лечебные учреждения создают медицинское пространство Украины, однако, в настоящее время не существует нормативных документов, которые регламентируют их взаимодействие по обеспечению прав пациентов. Цель работы - оценка юридического обеспечения прав больных катарактой при предоставлении офтальмологической помощи. Результаты опроса медицинских работников относительно прав пациентов показали, что достоверное большинство ($p < 0,05$) из них информированы относительно документов, особенно украинских, которые регламентируют права пациентов, больше половины опрошенных (57-60%) имеет представление о международных документах, большее количество (65%) - знает положение Декларации прав человека, 100% опрошенных знают права пациентов относительно медицинской информации, информированного согласия на медицинское вмешательство и соответствующие положения Гражданского кодекса.

Summary

MEDICAL AND LEGAL ASPECT OF OPHTHALMIC CARE FOR PATIENTS WITH CATARACT
Kovtun M.I.

Key words: patients' rights, regulatory documents, cataract, contract for the provision of medical services.

State, municipal and private medical institutions build up the medical space of Ukraine however, at present there are no regulatory documents that would regulate their interaction to ensure the rights of patients.

The aim of the work is to assess the legal provision of cataract patients with ophthalmic care. The results of questioning of health care workers on patients' rights have shown that a significant majority ($p < 0.05$) of them were informed of documents, especially those in Ukraine that regulate the rights of patients, more than half of the respondents (57-60%) have a notion about international documents, about 65% are familiar with the status of the Declaration of Human Rights, 100% of respondents know the rights of patients regarding medical information, informed consent to medical intervention and the relevant provisions of the Civil Code.

УДК 37

Коломієць Б. С.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИЧИН ТА РЕЗУЛЬТАТІВ НАВЧАННЯ ВПРОДОВЖ ЖИТТЯ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

Мета дослідження – визначення мети введення програми освіти впродовж життя в систему вищої освіти України. Автором уточнено головні завдання навчання впродовж життя, його цілі та прогнозований результат, а також встановлено наслідки цього виду навчання та причини вносити за нього плату. На думку автора, форма навчання буде залишатися неповною навіть після закінчення ВНЗ через свою направленість на отримання знань упродовж усього життя, що, у свою чергу, призводить до конфлікту між потребами студента, його очікуваннями та передбачуваними результатами. Результатом освіти впродовж життя є вміння навчатися. Причини явища «освіта впродовж життя» залишаються не до кінця розкритими. Нами розглянуто еволюцію ролі викладача ВНЗ при довготривалому процесі оволодіння знаннями, який постає як менеджер освітніх послуг, схарактеризовано направленість його діяльності та вказано основні педагогічні завдання. Нова професія в галузі освіти завдячує своїм існуванням конкуренції між вищими навчальними закладами класичної освіти за право навчати студентів та мінливістю знань у світі інформації. Проведено оцінку ефективності заміщення вітчизняних видів і методів оцінювання знань студентів європейськими аналогами у вигляді кредитно-модульної системи та тестових завдань.

Ключові слова: навчання впродовж життя, компетенція, навчальна діяльність, тестові завдання, результат навчання.

Вступ

Питання існування у життєвому просторі культурно-соціального явища самоосвітянина не виникло стихійно. Відповідно до Загальноєвропейських рекомендацій з мовної освіти [1], було започатковано програму підготовки сучасних європейців до потреб міжнародної мобільності, що ґрунтується на повазі до особистих і культурних відмінностей; сприянні взаємному розумінню; підтриманні і розвитку багатства і різноманітності європейського культурного життя шляхом взаємного пізнання національних та регіональних мов.

Висновком з даного положення є рекомендації, розроблені згідно з потребами міжнародної мобільності що, у свою чергу, вказує на спрямованість сучасної європейської мовної освіти на поширення поза межі Європейського простору. Такий підхід надає можливість розглядати сучасну мовну стратегію Європейської освітньої системи за її спрямованістю – експортом.

Маємо вказати на недосконалість Європейської системи освіти, адже вона не змінювалась з часів Яна Амоса Коменського – видатного педагога XVI – XVII ст. Започаткована ним педагогічна модель освіти і дотепер діє, її основою є передача знань від викладача до реципієнта [2]. За 400 років в цій моделі відбулась невелика кількість змін, найважливіша серед них – вища освіта стала загальнодоступною, а не лише привілеєм найбагатших прошарків суспільства. Проте загальнодоступність декларується лише на папері, у документах, фактично ж вища освіта за-

лишається недешевим сервісом у більшості країн Європи (за винятком Фінляндії, Німеччини, Швеції та кількох інших країн, де вища освіта є безкоштовною лише для їх громадян). Усі інші країни пропонують власним громадянам освіту за гроші, що демонструє взаємозв'язок між постулатом Великого Собору Університетів – навчання протягом життя [3], і фінансами, які необхідно заплатити за надані послуги.

На виконання цього завдання спрямовано численні дослідження, результати яких створюють основу для впровадження ефективних програм підвищення якості освітніх послуг (Л.І. Даниленко, Т.М., Десятков, О.М. Коберник, В.І. Луговий, П.І. Мінюков, Т.П. Мінюкова, В.В.Олійник, Г.О. Сиротенко, Г.І. Сорока, Б.Л. Тевлін, Н.М.Чепурна та ін.). Низка вчених (Л. Артемчук, І. Булах, Ю. Вороненко, П. Згага, В. Кузнецов, М. Мруга, І.Філанчук та ін. [7,8,9,10,11]).

Фактично, європейські університети представляють собою корпорацію: Корпорація (запозичення: фр. corporation, від лат. corporare — втілювати в організмі) за українським законодавством — це юридична особа, що створена суб'єктами господарювання з метою регулювання своєї діяльності [4]. Для вирішення проблемного питання освіти – занадто короткий термін навчання, й відповідно відносно невеликий проміжок часу, за який береться плата зі студентів – сучасні менеджери освіти упровадили теорію навчання протягом життя.

Мета та задачі дослідження

Мета дослідження – визначити причин існу-

вання у системі вищої освіти феномена «навчання впродовж життя», його переваги та недоліки.

Для досягнення поставленої мети було проведено:

1. Дослідження тестових завдань ЗНО за 2015\2016 н.р. з дисципліни «Іноземна мова».

2. Проведено опитування серед першокурсників ВНЗ міста Полтави.

Основна частина

Досліджуючи стан освіти впродовж життя, на нашу думку, слід окремо виділити два питання, що потребують висвітлення, а саме:

1. Що є успішним результатом освіти?

2. Навіщо отримувати освіту, яка не буде повною, адже потребує навчання упродовж усього життя (або вдосконалення її результатів)?

Результатом освіти є очікувані та вимірювані конкретні досягнення студентів, що виражаються мовою сукупності знань, умінь і навичок, здібностей та компетентностей, описують на що буде здатен студент по завершенні курсу (повного або неповного) навчання [5]. Виявляється, що студент самостійно має змогу оцінити значимість результатів навчання в тому чи іншому вищому навчальному закладі, співвіднести його з власними бажаннями та очікуваннями й обрати відповідний ВНЗ для здобуття освіти. Дані результати можуть бути виміряні та становити собою конкретні знання, уміння та навички. Питання актуальності отриманих знань на момент закінчення ВНЗ має вирішувати студент самостійно, маючи достатню кількість необхідної інформації.

Розглянемо питання навчання впродовж життя. Причиною виникнення даного виду навчання є мінливість знань. Постійний взаємозв'язок між ВНЗ та окремими вченими різних ВНЗ по всьому світу дає змогу сталого обміну інноваційними знаннями з тої чи іншої галузі знань, розробки новітніх технологій, способів та засобів праці, що значно прискорює прогрес. Проте, немає причин отримувати освіту, результатом якої буде навчання впродовж життя, окрім власного бажання оволодіння знаннями. Такий вид освіти носив би характер «постійнодоповнюваного», де викладач лише вказує на необхідний матеріал для опрацювання.

Тож маємо змогу зробити висновок: слідування спрямованості європейської освітньої системи до навчання впродовж життя має на меті змусити студента вчитися самостійно. Навіщо студенту вміти навчатися самостійно? Адже метою його навчання у ВНЗ є саме оволодіння знаннями у певній галузі, отримання результату навчання, за що і береться відповідна плата.

Результатом навчання у Європейському освітньому просторі буде оволодіння знаннями, що потребують доповнення та вдосконалення, при чому це потребує додаткових коштів, а також особистого часу і зусиль випускників.

Розглянувши ці питання, робимо висновок: завданням сучасної Європейської мовної освіти є навчити студентів не лише знанням, а вмінням їх здобувати самостійно, постійно поповнювати та доповнювати, що призводить до відчуття незакінченості отриманої освіти та до потреби у самовдосконаленні, тобто результатом її буде особа – не спеціаліст, яка не усвідомлює завершеність свого освітнього процесу та сформованості необхідних для роботи знань умінь і навичок; поширити даний вид вищої освіти у всесвітній освітній простір, тобто здійснити експансію або експорт такого виду передачі знань.

Звичною протидією експансії є захисні механізми системи-отримувача, проте, стан сучасної імунної системи української освіти не здатен виробити механізм протидії йому. Тому відбувається інтеграція елементів європейської освітньої системи у вітчизняну, що, на жаль, не покращує функціонування останньої.

З останніх нав'язаних інновацій є введення тестування на протипагу звичної для України екзаменаційної системи. Незрозумілими залишаються причини таких інновацій, немає жодного підґрунтя для їх проведення. Перевірка знань в екзаменаційній формі, при живому спілкуванні викладача та студента, жодним чином не гірша, ніж тестові завдання, особливо при розгляді саме мовної освіти (лише якщо за мету не поставлена заміна викладача ЕОМ).

Можливим елементом впливу на результати даного виду оцінювання є лише особиста складова. Ми не розглядаємо можливість некомпетентності викладачів ВНЗ, адже це входить в протиріччя з критеріями відбору працівників ВНЗ. Тож, найбільш негативною складовою системи оцінки здобутих студентами знань, умінь і навичок на екзамені є тільки можливість нечесного отримання оцінки.

Директор УЦО Вадим Карандій зазначив, що завдання сертифікаційних робіт з української мови і літератури, історії України, математики, біології, географії, фізики хімії та російської мови укладатимуть основні програми зовнішнього незалежного оцінювання, затверджених наказом Міністерства освіти і науки від 3 лютого 2016 року № 77. Завдання сертифікаційних робіт з іноземних мов у 2017 році будуть укладені відповідно до програми, затвердженої наказом Міністерства освіти і науки України від 01 жовтня 2014 року № 1121. Такий вид мовленнєвої діяльності як розуміння мови на слух (аудіювання) не перевірятиметься... Як і в попередні роки, під час проведення зовнішнього незалежного оцінювання з іноземних мов у 2017 році оцінюватимуться комунікативні уміння таких видів мовленнєвої діяльності, як читання та письмо» [6]. Цей документ вказує на те що, випускники 2017 навчального року з дисципліни «Іноземна мова» будуть оцінені за вторинними ознаками навчання мови.

Прослідковується зміна ролі системи вищої

освіти, перехід від наповнення студентів уміньми, знаннями та навичками до навчання їх самостійно оволодівати знаннями, уміньми навичками. Результатом такої роботи буде не спеціаліст зі сформованими компетентностями у відповідній галузі, а випускник, здатний до самостійного оволодіння необхідними компетентностями, котрий не усвідомлює своєї готовності до роботи за фахом, що входить в протиріччя з цілями та метою системи вищої освіти.

Згідно з моделлю логічного дослідження (причинно-наслідкові зв'язки) маємо змогу визначити, що навчання впродовж життя має причини та наслідки. Причинами навчання впродовж життя є:

1. Постійно зростаюча кількість інформації.
2. Необхідність участі ВНЗ у житті суспільства.

3. Власне бажання освітян.
4. Прогалини в знаннях.

Наслідки навчання впродовж життя:

1. Постійне підвищення кваліфікації.
2. Постійно зростаючий обсяг знань.
3. Заповнення прогалин у знаннях.
4. Постійні витрати часу та фінансів на оволодіння новими знаннями.
5. Психологічна неготовність приступити до роботи за фахом після закінчення ВНЗ.

Бездумне перенесення зарубіжного досвіду у практику українських ВНЗ є неможливим, адже володіння іноземною мовою – це вікно у світ, що надає доступ до цінностей світової і справжньої національної культури, літератури, науки тощо. Саме тому вивчення іноземної мови не може бути лише метою навчання у ВНЗ, а є засобом досягнення інших цілей з її допомогою.

Знання іноземної мови можна визнати успішним, якщо вона здатна задовольнити нагальні життєві потреби людини. За словами В.О. Сухомлинського, «знати – це значить уміти застосувати свої знання. Про знання можна говорити лише тоді, коли вони стають фактором духовного життя, захоплюють думки, будять інтерес» [8].

Якою має бути особистість-самоосвітянин, згідно з переліком ключових компетентностей, визначених Радою Європи :

1. Самовдосконалення
2. Саморозвиток
3. Самоосвіта

Компетентності реалізують здатність і бажання вчитися все життя як основа безперервної підготовки у професійному плані, а також в особистому і громадському житті. Компетентності пов'язані з виникненням суспільства інформації, володіння новими технологіями, розуміння їхнього застосування, їхньої сили і слабості, здатність критично ставитись до інформації та реклами, що поширюється у засобах ЗМІ [9], тобто, самоосвітянин має бути неповноцінним. Завдан-

ням системи освіти, яка готує самоосвітян – сформувати особистість неповноцінну, яка довіряє лише собі та потребує постійного поновлення знань, тому у неї не буде впевненості у власних силах.

Усі ключові компетентності, визначені Радою Європи, включають частину слова «само-», що має своїм підґрунтям самостійність. У зв'язку з цим, на наш погляд, самостійності властиві такі вияви:

- прагнення до відкриття нового;
- наполегливість у досягненні мети;
- незалежність дій і думок;
- трішчучість;
- ініціативність;
- туміння ставити нові питання, нові проблеми й розв'язувати їх власними силами;
- туміння орієнтуватися в новій ситуації.

Виявляється, що за мету Рада Європи ставить формування особистості, котра прагне до відкриття нового, проявляє наполегливість, незалежність, рішучість, ініціативність, уміньма побачити проблеми та вирішувати їх, орієнтуватися у незнайомій ситуації. Тобто, «само-вдосконалення», «само-розвиток», «само-освіта» – це вміння бути самостійним і не зупинятися на шляху здобуття знань за власні кошти і у вільний від роботи час, що непросто. За цією системою університети мають виконувати роль центрів освіти, інновацій та професійного спілкування.

Висновки

Освіта впродовж життя є новою ланкою в процесі еволюції надання освітніх послуг. Сьогодення вимагає від системи вищої освіти утворення нового спеціаліста, котрий навчить орієнтуватися у потоках інформації та роботі з нею. Новоутворенням є менеджер освітніх послуг, котрий не надає кваліфікованої передачі знань від викладача до студента, а лише вчить правильно використовувати інформацію з різних джерел і тим самим самовдосконалюється, самоосвічується та саморозвивається. Самоосвітянин – це особа, яка не лише постійно шукає нові знання, але має сформовану потребу до їх здобуття.

Література

1. Альт Р. Прогресивный характер педагогики Коменского / Р. Альт; пер. с нем. и примеч. А.А. Пискунова. – М.: АПН РСФСР. – 1959. – 149с.
2. Observatory Magna Charta Universitatum: The Magna Charta Universitatum [Electronic source] // Observatory – Access mode: <http://www.magna-charta.org/magna-charta-universitatum>
3. Корпорація // Wikipedia – вільна енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D1%80%D0%BF%D0%BE%D1%80%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F>
4. Громова Л.А. Етика управління : Учебно-методическое пособие // Л. А. Громова. – СПб.: РГПУ им. А.И. Герцена, 2007. – 183с.
5. Особливості проведення ЗНО та ДПА у 2017 р. // Освітній портал: Педагогічна преса [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pedpresa.ua/168604-osoblyvosti-provedennya-zno-ta-dpa-u-2017-rotsi.html>

6. Готуємось до ЗНО. Легкі та складні завдання проаналізував та оприлюднив харківський регіональний центр оцінювання якості освіти // Освітній портал: Педагогічна преса [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pedpresa.ua/173984-gotuyemos-do-zno-legki-ta-skladni-zavdannya-proanalizuvav-ta-oprylyudnyv-harkivskiy-regionalnyj-tsentr-otsinyuvannya-yakosti-osvity.html>
7. Сухомлинская О.В. Этюды о В. А. Сухомлинском. / Сост., авт. ст., коммент. Ольга Васильевна Сухомлинская. – Х. : Акта, 2008. — 431 с.
8. Шишов С. Ё. Мониторинг качества образования в школе. / С. Ё. Шишов, В.А. Кальней – М., 1999. – 320 с.
9. Даниленко Л. Освітній менеджмент: Навчальний посібник / За ред. Л. Даниленко, Л. Карамушки. – К.: Шкільний світ, 2003. – 400 с.
10. Булах І. Система моніторингу та оцінка якості освіти: Роль аналітичних досліджень у формуванні національної освітньої політики // І. Булах, Ю. Вороненко, В. Кузнецов, М. Мруга, Л. Артемчик матер. міжнар. сем. – К., 2001. – С. 2-14.
11. Васьков Ю. В. Педагогічні теорії, технології, досвід (Дидактичний аспект) // Ю.В. Васьков – Х.: Вид-во «Скорпіон», 2000. – 120 с.

Реферат

МССЛЕДОВАНИЯ ПРИЧИН И РЕЗУЛЬТАТОВ ОБУЧЕНИЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ ЖИЗНИ

Коломиець Б. С.

Ключові слова: навчання впродовж життя, компетенція, навчальна діяльність, тестові завдання, результат навчання.

Целью исследования является определение причины введения программы образования в течение всей жизни в систему классического высшего образования Украины. Автором уточнены главные задачи обучения в течение всей жизни, его цели и прогнозированный результат, а также названы следствия этого вида обучения и причины вносить за него плату. По мнению автора, эта форма обучения будет оставаться неполной даже после окончания ВУЗа, по причине своей направленности на получение знаний в течение всей жизни, что в свою очередь, приводит к конфликту между потребностями студента, его ожиданиями и прогнозированными результатами. «Результатом образования в течение всей жизни» является умение учиться. Причины одного явления остаются не до конца раскрытыми. Нами рассмотрена эволюция роли преподавателя ВУЗа при долгосрочном процессе овладения знаниями, который принимает роль менеджера образовательных услуг, охарактеризовано направление его деятельности и указано основные педагогические задания. Новая профессия в сфере образования возникла вследствие конкуренции между ВУЗами за право обучать студентов и непостоянности знаний в мире информации.

Summary

ANALYSIS OF CAUSES AND EFFECTS OF LONG-LIFE LEARNING

Kolomiets B. S.

Key words: long-life learning, competencies, education, testing, training facts.

The aim of the article is to determine the reasons of the life-long learning program introduction into the system of higher education in Ukraine. The author has determined the main tasks of the life-long learning more precisely, its purposes along with prognosis, as well as outcomes and reasons to pay for it. The author supposes that such form of education will remain incomplete even after the graduation due to its directivity to obtain knowledge on the life-long basis that in turn leads to the conflict between the needs of students, their expectations and foreseen outcomes of the graduation. The result of the graduation based on life-long learning system is the ability to learn. The purposes of the existence of 'life-long learning' phenomenon are not clear enough. We have studied the evolution of the academia role in the build-up of higher education in the context of long-term process of obtaining knowledge, who becomes schooling manager. We also gave the characteristics of the directivity of academia practice and indicated the main pedagogical tasks. New profession in the education field has developed due to the rivalry between educational settings to have the rights to train students and the knowledge flow in the modern world of information power.

УДК 347.781.8

Оленець С.Ю.

СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ ПІДГОТОВКИ ВИКЛАДАЧА ДО ЯКІСНОГО ПУБЛІЧНОГО ВИСТУПУ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Викладачу постійно доводиться стикатися із публічними виступами. Це може бути звичайне заняття, лекція, конференція. При цьому кожен викладач має свою методику підготовки. Хтось бере уроки ораторської майстерності, хтось запозичує сценарії у відомих спікерів або навчається на власних помилках. Але основні пункти повторюються в різних формулюваннях. Для хорошої доповіді потрібно: 1. Дізнатися, перед ким і навіщо ви виступаєте. 2. Заздалегідь підготувати корисну і лаконічну презентацію. 3. Скласти для слухачів To-Do List. 4. Потренувати доповідь напередодні. 5. Під час виступу взаємодіяти з аудиторією. Успіх же виступу залежить не лише від ідеї, яку представляє спікер, а і від презентації, яку він готує. Зокрема, величезну роль відіграє оболонка – дизайн, візуальна комунікація з аудиторією. Останнім часом з'являється безліч нових програмних додатків для створення презентацій та істотно оновлюються уже існуючі. У статті розглянуто найпопулярніші софти, що можуть допомогти при підготовці до публічного виступу.

Ключові слова: публічний виступ, презентація, софт.

Вступ

Більше 80% інформації людина сприймає візуально. А оскільки зараз панує ера інформаційного суспільства із широким використанням ресурсу Internet, вимоги до візуального оформлення даних значно зросли. Тому, навіть якщо подана викладачем інформація важлива для слухача, її ефект буде значно нижчий при неумілому представленні. В таких випадках у нагоді стають секрети підготовки до публічного виступу [1].

Мета дослідження

Метою дослідження є вивчення сучасних технологій підготовки викладача до публічного виступу та оформлення якісної презентації як допоміжного його засобу.

Основна частина

Ще з давніших часів люди прагнули зрозуміти, у чому секрет впливу живого слова. Історія публічного виступу починається в античній Греції. Усім відомі такі імена як Сократ і Платон, Демосфен і Аристотель. Біля витоків римського красномовства стояли Катон Старший, Марк Антоній, брати Гракхи, Марк Фабій і багато інших. Не лише теоретиком, а і блискучим оратором був Марк Тулій Цицерон. Секретами успішного публічного виступу також займалися Дейл Карнегі, Сара Дікінсон, Н.М. Кузнецов, М.А. Ізмаїлова та багато інших публічних діячів, істориків, педагогів [2,3,4,5]. Однак дана тема не втратила актуальності і зараз.

Виділимо деякі моменти попередньої підготовки до публічного виступу:

1. Підбирайте таку тему для виступу, яку цікаво буде доповідати вам і слухати присутнім. Тема повинна бути чітко орієнтована на цільову аудиторію. Можна визначити актуальність теми за допомогою питання: «Яку цінність має мій виступ саме для даної групи слухачів?».

2. Доповідь необхідно готувати заздалегідь, ретельно продумуючи її структуру. Кожен слайд презентації повинен відображати цю структуру.

3. Починати виступ краще з пояснення його

мети. Варто бути готовим до того, що спочатку присутні ставитимуться до вас із певною недовірою. Ваше завдання на початку виступу – досягти їх позитивного ставлення. З цією метою можна використати гумор або почати зі слайду з шокуючою картинкою. Відео також відмінно задає тон подальшому виступу і налаштовує аудиторію на певний лад. Однак будьте обережні з його вибором. У першу чергу, відео-фрагмент повинен бути доцільним.

4. У виступі має бути поставлена проблема і показано шляхи її вирішення. Значно підвищують інтерес до доповіді приклади із власного досвіду.

5. Слідкуйте за часом. Краще короткий і насичений виступ, ніж затягнутий і нудний.

Інші секрети успішного виступу:

Можна використати принцип «10/20/30», вперше описаний легендарним Гаєм Кавасаки (одним із перших працівників компанії Apple та директором з управління стартап-компанією «Garage Technology Ventures»). Суть принципу: 10 слайдів у презентації, 20 хвилин часу на виступ, 30-й шрифт тексту на слайдах. Стів Джобс радить через кожні 10 хвилин відволікати присутніх якоюсь «оригінальністю», пов'язаною із доповіддю або запитаннями до присутніх.

Приділяйте найбільше уваги головним речам. Визначте 10 основних ідей, думок, висновків, які ви хочете донести і складайте презентацію на їх підставі. Не потрібно включати до презентації інформацію, що не має прямого відношення до виступу – її можна роздати додатково або озвучити під час доповіді. На слайдах має бути тільки найголовніше.

Презентація – це не документ. Завжди дотримуйтесь правила: презентації виконуються в PowerPoint, а документи у Word. Якщо необхідно донести до слухачів текст доповіді, краще включити його в окремий Word-файл та надайте аудиторії посилання на нього, можливо із посиланням на саму презентацію. До слайдів необхідно включати лише ту інформацію, яка допоможе аудиторії краще сприйняти матеріал.

Представляйте інформацію, а не дані. Інформація – це опрацьований матеріал, представлений у зручному для сприйняття вигляді. Не насичуйте презентацію таблицями, статистично громіздкими даними, безкінечними графіками. Якщо ж все таки не можна обійтись без діаграми, графіку або таблиці, обов'язково підпишіть дані, які подаєте. Інформація має бути зрозумілою навіть недосвідченому у цій темі слухачу.

Аудиторія краще запам'ятовує матеріал, поданий у кінці. Тому зображайте на кінцевому слайді основне повідомлення вашого виступу. Якщо у презентації кілька тем, робіть підсумковий слайд після кожної теми, а у кінці презентації зробіть сумарний підсумковий слайд – це на 100% дозволить вам забезпечити сприйняття аудиторією головних моментів.

Використовуйте правило «Схема, малюнок, графік, таблиця, текст». Саме у такій послідовності. Як тільки ви сформулювали те, що хочете донести до слухачів на якомусь конкретному слайді, спочатку подумайте - а як це представити у вигляді схеми? Не виходить як схему – подумайте, як показати це малюнком, графіком, таблицею. Використовуйте текст у презентаціях тільки якщо всі попередні способи відображення інформації вам не підійшли.

Скористайтеся правилом «5 об'єктів на слайді». Це правило засноване на закономірності, що була встановлена американським вченим-психологом Джорджем Міллером. У результаті дослідів він виявив, що короткочасна пам'ять людини здатна запам'ятати 7 ± 2 елементи. Тому при розміщенні інформації на слайді намагайтеся щоб у сумі слайд містив всього 5 елементів. Якщо це схема, то спробуйте спростити її до 5 елементів. Не вийшло – групуйте елементи так, щоб візуально у схемі виділялося 5 блоків.

Інші корисні поради, що стануть у нагоді спікеру:

1) Готуйтеся заздалегідь. Тренуйтеся перед виступом, промовляючи його від початку до кінця, слідкуючи за таймінгом (часом виступу).

2) Не читайте із презентації. Вона повинна бути вашим помічником а не навіяки. Презентація – це ви і ваша доповідь, а те, що зображено на слайдах – лише допоміжний матеріал.

3) Будьте конкретними. Керуйтеся принципом – «нічого зайвого!».

4) Не використовуйте багато термінів. Намагайтеся говорити простими і зрозумілими реченнями.

5) Зробіть слайди легкими для сприйняття. Уникайте списків із пунктами. Такі списки прийнятні на сторінках, які повинні бути прочитані (книг, документів, листів). Вони дійсно добре організують текст. Але в презентаціях краще використовувати зображення. Керуйтеся правилом: один слайд – одна тема (+ фотографія або картинка).

6) Будьте впевнені у собі. Боятись – нормально. Намагайтеся одержати задоволення від свого виступу.

Технічні продукти, що можуть стати у нагоді при створенні презентації до виступу:

Evernote – веб-сервіс і набір програмного забезпечення для створення та зберігання нотаток. Нотаткою може виступати фрагмент тексту, веб-сторінка, фотографія, аудіо-файл або рукописний запис. Їх можна сортувати по текам, присвоювати мітки, редагувати і експортувати.

Mind map редактору – програми для схематичного зображення ідеї або їх систем (інтелекту карти, карти пам'яті). Дозволяє наочно показати зв'язки між окремими компонентами у вигляді «дерева» (Рис.1).

MS PowerPoint – потужний інструмент для створення презентацій. В арсенал програми входять усі необхідні інструменти для створення статичних і анімованих слайдів.

AppleKeynote – головний конкурент MS PowerPoint. Ключова відмінність – знаменита простота використання Apple («ease of use»). Має гарний дизайн шаблонів слайдів і графічних елементів від кращих дизайнерів Apple. Також дозволяє синхронізуватися із пристроями iCloud і хмарною версією Keynote.

Google Презентації – безкоштовний хмарний офіс на Google Диску. По суті, створення Google презентацій схоже на роботу в Power Point, тільки із видозміненим он-лайн урізаним інтерфейсом. Узагалі ж сервіс Google Диск покликає спростити спільну роботу над документами.

Haiku Deck – це спроба спростити створення презентації і взагалі сам зміст слайдів. Програма спирається на принципи дзен-презентацій, які сформулював відомий зарубіжний експерт Гаррі Рейнольдс. Основна їх ідея – мінімальна кількість інформації на слайді. Одна думка на слайд і один засіб візуалізації (зображення, діаграма або схема) для її підтримки.

За допомогою Haiku Deck надзвичайно просто створити слайди для виступу і нескладні презентації, які містять лише основну інформацію. Інтерфейс максимально інтуїтивний, є якісні шаблони для оформлення. Правда, редагування шаблонів носить обмежений характер: розробники, тим самим, намагаються підтримувати якість робіт, що створюються у даному сервісі. Додаток безкоштовний, є версія для iPad і активно тестується Web-платформа.

Prezi – поширений за кордоном софт для створення флеш-презентацій. Особливість Prezi – це послайдові переходи. Вся презентація створюється на одному полотні, перехід між об'єктами якого відбувається за рахунок віддалення і наближення певної області. Таким чином, добре видно структуру презентації в цілому (Рис.2).

Актуальні проблеми сучасної медицини

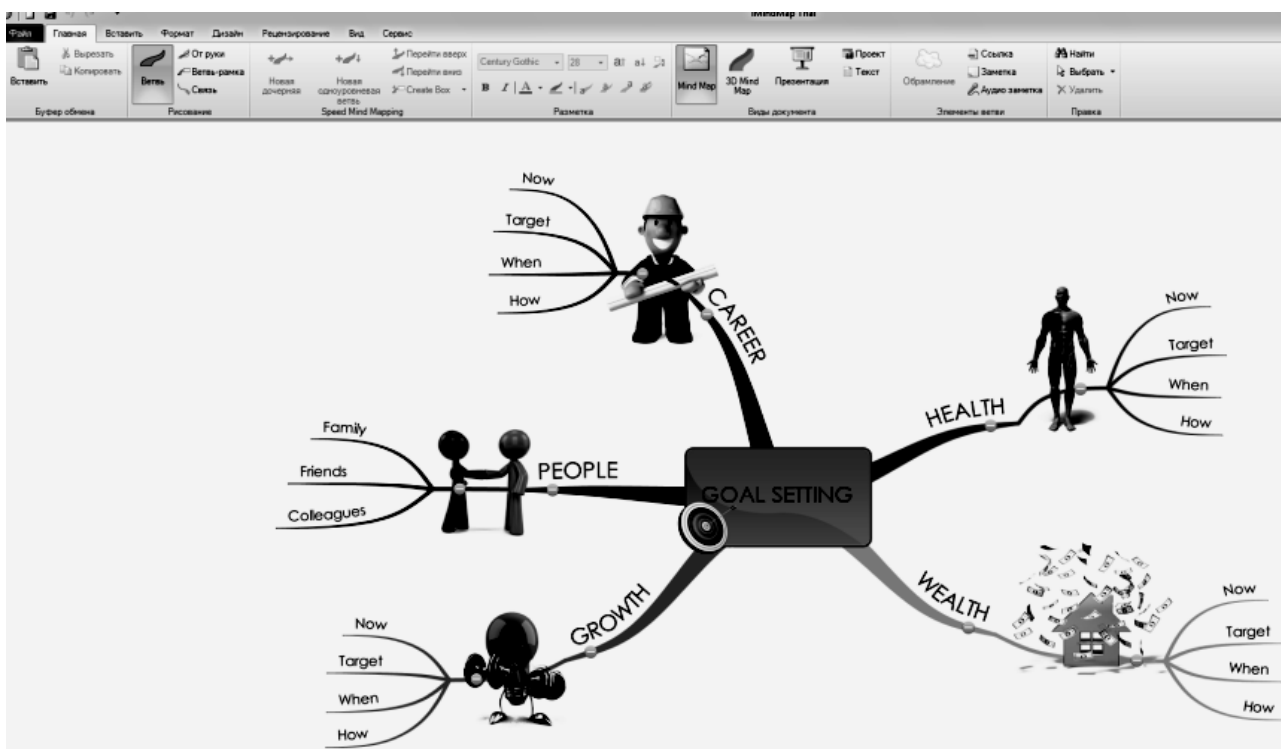


Рис. 1 Приклад роботи із ментальною картою у Mindmap редакторі

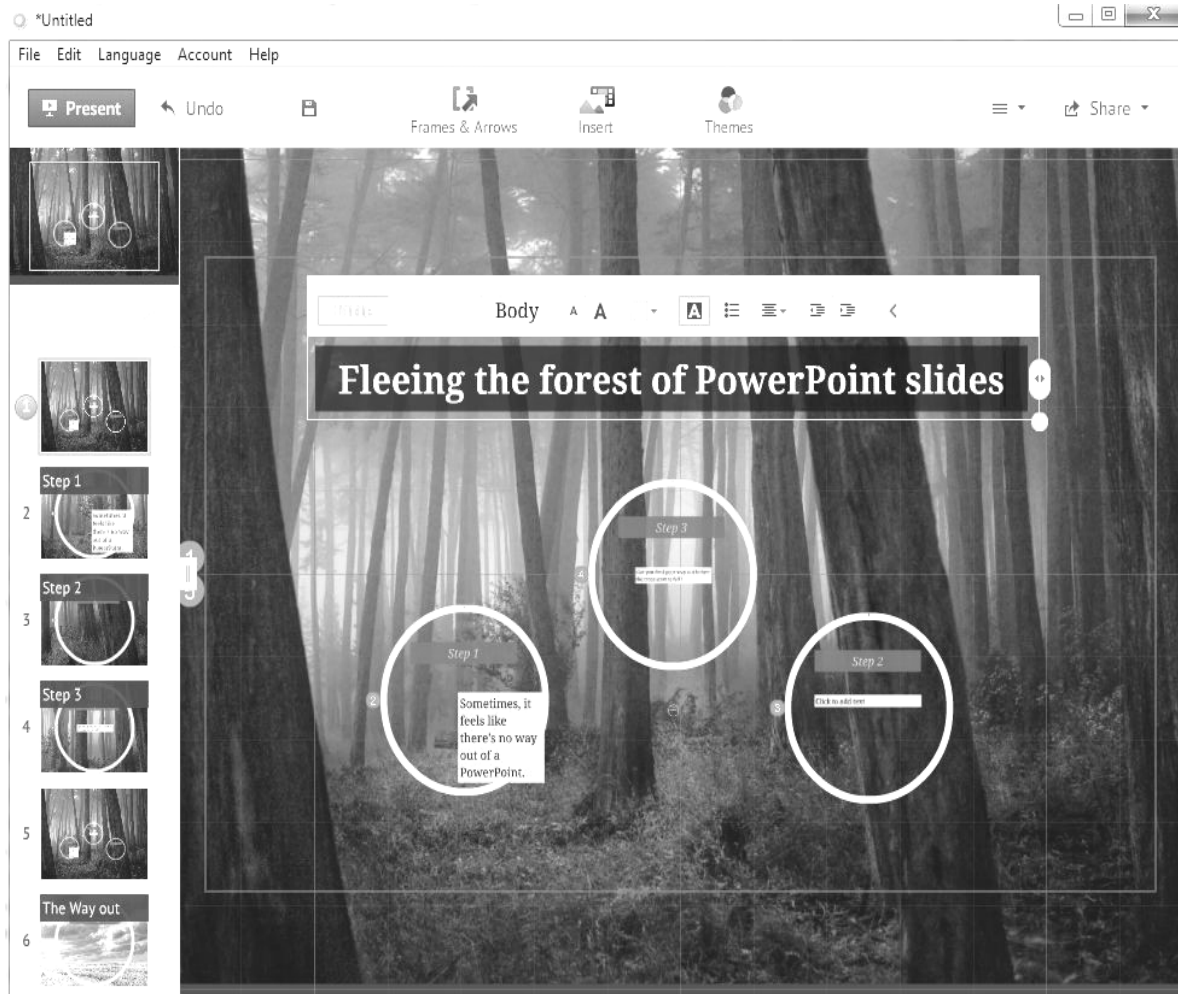


Рис. 2 Фрагмент слайду, створеного за допомогою редактору Prez!

Що стосується зручності, то повністю освоїти програму буде не легко в силу її функціональних особливостей. Це інструмент, швидше, для вражаючих презентацій.

Є безкоштовний аккаунт, але він обмежений публічністю і дисковим простором. Є також спеціальні пропозиції для освітніх установ і бізнесу. Для iOS (iPad / iPhone) є мобільний додаток, так само як і десктопні рішення для ПК/Mac. Можна створювати презентації і в онлайн-режимі.

Slides – це новий інструмент для створення презентацій, орієнтований на сучасні тенденції. Усі презентації створюються в HTML, а, значить, читаються з будь-яких пристроїв. HTML-кодування дозволяє також редагувати код презентації та вставляти у нього практично будь-який контент з Інтернету. Запускати можна з вікна веб-браузера, а управляти презентацією з будь-якого пристрою або завантажити офлайн-версію, синхронізувавши аккаунт з Dropbox.

Сам інтерфейс графічного редактора дещо складний у використанні і місцями не досконалий у наборі стандартних функцій, але має цікавий інструментарій. У *Slides* немає потреби робити історію лінійною, гортаючи слайди зліва направо: можна переходити в будь-якому напрямку, створюючи навігацію по слайдах. У *Slides* є безкоштовна версія з базовими функціями.

SlideDog – це не редактор презентацій у чистому вигляді, до яких звикли в PowerPoint. У додатку не можна створити слайди, але з його допомогою можна зробити зручний плей-лист усього контенту. Презентації в PowerPoint, PDF файли, Prezi, відеоролики, зображення і веб-сторінки можна злити в одну презентацію, розташувати інформацію в необхідному порядку.

Загалом, це дуже зручний і корисний ресурс для спікера. Є також безкоштовна, однак обмежена версія.

Project – додаток, схожий на *Slides*. У *Project* присутня вставка практично будь-якого інтерактивного елемента з інтернету, що оживляє презентацію: RSS-стрічку, Google-карту, онлайн-опитування, відео з Youtube або музику з

SoundCloud. Як і *Slides*, програма дозволяє створювати «багатошарові» презентації з навігацією. Переглядати і, що найголовніше, редагувати презентацію можна з будь-якого сучасного пристрою з виходом в інтернет.

Інтерфейс додатку досить простий. Присутній імпорт у PowerPoint і PDF-файл, а також викладення презентації у мережі. *Project* абсолютно безкоштовний і широко використовується в освітніх цілях і виступах на конференціях.

Flowboard – сервіс для створення якісної презентації на планшеті. Програма дозволяє створювати презентації на iPad, використовуючи власні опрацьовані шаблони, що спрощують роботу над слайдами.

Інтерфейс досить простий, має багато функцій. Є цікаві інструменти: робота з шарами, додавання фото і відео безпосередньо з Facebook, YouTube, Dropbox та ін. Але, на жаль, підтримує мало шрифтів і сучасних функцій подібних до тих, що є в *Project* або *Slides*. Додаток безкоштовний.

Висновки

Уміння виступати публічно, привертати до себе і свого виступу увагу аудиторії – це велике мистецтво, яке не кожен здатен опанувати. Однак існує безліч секретів успішного виступу, що стануть у нагоді оратору.

У статті було розглянуто основні технології публічного виступу та сучасні програмні засоби, що дозволяють зробити його вражаючим. Адже по-справжньому блискучий виступ вимагає такої само блискучої підготовки.

Література

1. Мацько Л. І. Риторика : навч. посіб. / Л. І. Мацько, О. М. Мацько; ред. В. В. Вороніна. – К.: Вища школа, 2003. – 310 с.
2. Яковлева Н.Ф. Деловое общение [Электронный ресурс]: – учеб. пособие. – 2-е изд., стер. – М.: ФЛИНТА, 2014. - 269с.
3. Кузнецов И.Н. Риторика, или Ораторское искусство. Учебное пособие для студентов вузов - Москва: ЮНИТИ-ДАНА, 2012.- 431 с.
4. Дикинсон Сара Презентация. Технология успеха / Сара Дикинсон ; [Пер. с англ. А. Логвинская]. - М. : Олимп-Бизнес, 2003. – 246 с.
5. Измайлова М. А. Деловое общение [Электронный ресурс]: – учеб. пособие. – 2-е изд. – М. : Дашков и К, 2009. - 252с.

Реферат

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОДГОТОВКИ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ К КАЧЕСТВЕННОМУ ПУБЛИЧНОМУ ВЫСТУПЛЕНИЮ
Оленец С.Ю.

Ключевые слова: публичное выступление, презентация, софт.

Преподавателю постоянно приходится сталкиваться с публичными выступлениями. Это может быть обычное занятие, лекция, конференция. При этом каждый преподаватель имеет свою методику подготовки. Кто-то берет уроки ораторского мастерства, кто-то заимствует сценарии в известных спикеров или учится на собственных ошибках. Но основные пункты повторяются в разных формулировках. Для хорошего доклада необходимо: 1. Узнать, перед кем и зачем вы выступаете. 2. Заранее подготовить полезную и лаконичную презентацию. 3. Составить для слушателей To-Do List. 4. Потренировать доклад накануне. 5. Во время выступления взаимодействовать с аудиторией. Успех же выступления зависит не только от идеи, которую представляет спикер, но и от презентации, которую он готовит. В частности, огромную роль играет оболочка – дизайн, визуальная коммуникация с аудиторией. В последнее время появляется множество новых приложений для создания презентаций и существенно обновляются уже существующие. В статье рассмотрены самые популярные софты, которые могут помочь при подготовке к публичному выступлению.

Summary

LATEST TECHNIQUES TO TRAIN UNIVERSITY INSTRUCTORS FOR PREPARING AND DELIVERING EFFECTIVE PRESENTATIONS

Olenets S.Yu.

Key words: public speaking, presentation, software.

The university instructors have often to make speeches and deal with public speaking, for example, at a lesson, a lecture, a conference. Usually teachers develop their own speech preparing techniques. Some of them take lessons in oratorical skills; others adopt scenarios and pieces of advice from well-known speakers or analyze and correct their own mistakes. But all these approaches have some things in common. There are some steps in making a good speech. First, speakers should realize for whom and why they will speak. Then it may be helpful to prepare concise presentation, which would illustrate the key messages of the speech. 3. You can make To-Do List for audience. 4. It is recommended to practice making speech the day before. 5. When making a speech, try to interact with the audience. The success of the speech depends not only on the idea that the speaker represents, but also on his / her presentation manner. In particular, a huge role is played by the design, visual contact with the audience. Lately, many new applications for creating presentations have appeared and the existing applications have been substantially updated. The article covers the most popular software that can help in preparing for public speaking.

УДК 37-055.2:929-029:3(908)"19/20"

Чуприна К.С.

**ГРОМАДСЬКО-ПРОСВІТНИЦЬКА ТА БЛАГОДІЙНА ДІЯЛЬНІСТЬ ВИПУСКНИЦЬ
МАРІЇНСЬКОЇ ЖІНОЧОЇ ГІМНАЗІЇ ПОЛТАВСЬКОЇ ГУБЕРНІЇ
(XIX – ПОЧАТКУ XX СТ.)**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

Проаналізовано особливості громадсько-просвітницької, благодійної та виховної діяльності видатних просвітянок-випускниць Маріїнської жіночої гімназії у розвитку жіночої освіти Полтавської губернії XIX – початку XX століття, що зробили неоціненний внесок у освітній та культурний розвиток сучасної України. Досліджено діяльність Маріїнської жіночої гімназії як середнього навчального закладу нового типу, заснованого на принципах всестанового складу учениць та відкритого характеру навчання, підпорядкованого Відомству установ Російської імператриці Марії. Доведено, що відкриття Маріїнської жіночої гімназії для прихожих учениць усіх станів у системі ВУІМ, перш за все, відповідало викликам суспільства, яке потребувало запровадження нових підходів до організації жіночого виховання, забезпечило законодавчу базу для активізації жіночої діяльності.

Ключові слова: Маріїнська жіноча гімназія, благодійництво, революціонерка, просвітницьке товариство, Старицька Т.А., Устимович С.О., Короленко С.В., Забаринская О.О., Чепань Н., Кривинська М.Л.

Полтава – одне з найстаріших міст, «духовна столиця України», що надала життя великій кількості громадсько-просвітницьких діячів, педагогів, поетів, митців. Основні завдання сучасної системи навчання полягають у збереженні й розвитку кращих загальнонаціональних і регіональних традицій у галузі освіти й виховання рідного краю, що зумовлює актуальність дослідження громадсько-просвітницької та благодійної діяльності жінок Полтавської губернії (XIX – початку XX ст.).

Інтерес дослідників до вивчення й аналізу питань історії становлення та розвитку жіночої освіти представлений в значній кількості праць. Проте, у центрі уваги науковців переважно перебувають зміни у чоловічій школі. Виняток становить робота історика й активної учасниці жіночого руху другої половини XIX ст. О. Й. Ліхачової. Її «Матеріали по истории женского образования в России» не втратили значення і для сучасних дослідників, які останнім часом усе активніше звертаються до історії школи для дівчат. Жіноча освіта та благодійна діяльність жінок

Полтавської губернії (XIX – початку XX ст.) ґрунтовно висвітлена у монографії проф. Льченко О.Ю. «Жінки-патріотки Полтавщини: досвід благодійної діяльності в галузі освіти» та дисертаційному дослідженні «Благодійна діяльність жінок в освіті України (XVII – XVIII століття)». Варто згадати наукові розвідки й дослідників з галузі історії педагогіки В. Вірченко, С. І. Дітківської, І. Ковтач, І. В. Сесак, Т.В. Сухенко, які розглядали різні аспекти жіночої освіти. Утім, специфіка організації та діяльності маріїнських гімназій в Україні не була окремих предметом дослідження, а поодинокі згадки про ці заклади свідчать про неоднозначне трактування поняття маріїнських гімназій (училища).

Метою даної статті є дослідження громадсько-просвітницької та благодійної діяльності випускниць Маріїнської жіночої гімназії Полтавської губернії (XIX – початку XX ст.) та їхнього відомства на теренах України. Маріїнськими гімназіями слід вважати середні навчальні заклади для дівчат, підпорядковані Відомству установ Російської імператриці Марії Олександрівни, яка

на державному рівні звернулася до організації освіти жіноцтва. Маріїнські жіночі училища, що з 1862 р. були перейменовані в гімназії, було відкрито у Петербурзі, Катеринославі, Маріуполі, Одесі, Полтаві, Харкові, Херсоні та інших містах. Назва училища (згодом гімназії) «Маріїнська» є власною, «дарованою» або «дозволеною» окремою постановою міністерства на честь імператриці Марії Олександрівни – покровительки навчального закладу.

Маріїнська жіноча гімназія Полтавської губернії була заснована 15 червня 1860 р. як Полтавське Маріїнське училище 1-го розряду. На початку своєї діяльності вона мала 7 класів; у 1880 р. було створено 8-й профільний випускний клас. У 1881 р. в ній навчалось понад 450 учениць – представниць різних соціальних прошарків Полтавської губернії. Найвідомішими попечителями гімназії були знані дворяни, купці, землевласники Полтавської губернії: С. В. Кочубей, Г. П. Галаган, Й. А. Устимович, О. М. Абаза, О. Є. Вукович. Маріїнська жіноча гімназія розміщувалась на Олександрійській площі, а на початку 1919 р. була закрита членами правління революційної влади [6].

Громадсько-просвітницька та благодійна діяльність видатних випускниць Маріїнської жіночої гімназії мала великий вплив на освітній і культурний розвиток сучасної України. Значну добротинність у галузі розвитку освіти проявляли дворяни. Так, Старицька Тетяна Андріївна, удова колезького асесора, 5 травня 1885 р. пожертвувала 2100 руб. Полтавській Маріїнській жіночій гімназії на іменну стипендію своєї доньки Наталії Прокопівни, Полтавському реальному училищу – 1900 руб., Полтавському єпархіальному жіночому училищу – 3000 руб., полтавській першій чоловічій гімназії 4200 руб., при чому 1/6 частину відсотків її статків відраховувалось для утворення особливого капіталу для видання стипендіату, випускникам гімназії та на початкове устаткування після навчання. У 1885 р. 8 тис. руб. були звернені виключно на поліпшення будівлі гімназії (7 тис. руб. для збільшення вікон, пристроєм паркетних підлог тощо, а решта – 1000 руб. видавати бідним вихованцям на теплий одяг і взуття). Проживаючи у Курську, Тетяна Анатолівна не забувала своїх службовців, зобов'язавши прямих спадкоємців виплачувати їм пенсії [3].

Піклувалася про освіту і вдова полтавського голови дворянства Устимович Софія Олександрівна, яка присвятила себе справі благодійності. Вона збудувала у своєму маєтку с. Ветхалівці (200 дес.) училище із бібліотекою, біля нього були розташовані баня та фельдшерський пункт, церкву та сад, який заповіла Полтавському губернському земству з просвітницькою метою. У сосновому бору під Гадячем збудувала будинок – дачу для вчителів

з метою поліпшення їх здоров'я. Цей будинок, також, просвітниця передала Полтавському губернському земству.

Княжна Олександра Шіхматова-Ширінська у своїй садибі збудувала школу з медичним пунктом, яку подарувала місцевому населенню. У с. Мануйлівці її коштом було відкрито жіночу церковно-парафіяльну школу. Крім того, вона заповіла все своє майно товариствам с. Мануйлівки: селянському – 2/3, козацькому – 1/3. Ці кошти повинні були застосовуватись з просвітницькою метою [5].

Княжна Забаринская Ольга Олександрівна (9 березня 1838 † 9 квітня 1914 р. у Полтаві), дружина Забаринського Ахіллеса Івановича, донька княжого Гагаріна. Проживаючи у маєтку свого чоловіка, була попечителькою Кобеляцької жіночої гімназії, а з переїздом до Полтави, протягом 35 років (з 1878 р.) – попечителькою Полтавської Маріїнської жіночої гімназії, очолювала громадське піклування за сліпими і брала активну участь у багатьох благодійних товариствах. «Скромно, тихо, – читаємо у її некролозі, – протягом півстоліття вона допомагала бідним і рідко хто йшов від неї не обласканий і не зігрітий теплом її душі». Після смерті чоловіка пожертвувала 1500 руб. Полтавській Маріїнській жіночій гімназії на іменну стипендію ученицям [4].

Значний внесок у розвиток освіти губернії зробили представники полтавського поважного купецтва. Так, Гладиревська Марія Іванівна, випускниця Полтавської Маріїнської жіночої семи-класної гімназії, за духовним заповітом, складеним у серпні 1898 р., віддала 7500 руб. на стипендії ученицям рідної жіночої гімназії та Полтавському жіночому єпархіальному училищі [4].

Як свідчать архівні записи, Наталія Чепу у 1799 р. віддала двох своїх селян для навчання у Чернігівське повітове училище, щоб зробити їх вчителями у школі на 23 місця, яка була відкрита у маєтку Чепурково. Дітям селян безкоштовно видавали підручники, а найбільш старанним – грошова допомога.

Вукович Ольга Євгенівна (р. ж. невід.) була керівником Маріїнської жіночої гімназії в останній період її існування. У 1915 р. вона отримала статус члена правління Товариства допомоги учням у навчальних закладах цивільного відомства і товаришем голови Товариства допомоги учням Маріїнської гімназії.

Вагомий внесок у вивчення іноземних мов на благодійних громадських засадах зробила Паризька Марія Миколаївна (р.ж. невід.). Марія отримала виховання в Полтавській Маріїнській жіночій гімназії, згодом закінчила курси іноземних мов в Петербурзі і курси «Alliance Française» в Парижі. З 16 серпня 1908 р. викладала французьку мову для молодших класів Петровського Полтавського кадетського корпусу. Марія Мико-

лаїна обожнювала дітей і безкоштовно проводила індивідуальні заняття з іноземної мови для хлопчиків [7].

Полтавська Маріїнська жіноча гімназія виховала не лише всебічно розвинених, а й революційно налаштованих громадсько-просвітницьких жінок-патріоток Російської імперії. Однією з них була Маркович (Василевська) Роза-Бася Мордуховна (1867†р.с. невід.) – донька полтавського міщанина, член «руської читальні» і «допоміжної каси» в Цюріху; брала участь в грошових зборах на користь гуртка [2].

Революційно налаштованою була й активістка Діатолович Віра Петрівна (1864 †р.с. невід.) – донька полтавського священника, домашня вчителька, випускниця Полтавського єпархіального училища і Полтавської Маріїнської жіночої гімназі, засновниця підпільного гуртка «Саморозвитку», який згодом увійшов у «Загальностудентське об'єднання», брала участь у читаннях революційної літератури, у організації вечорів на користь політичних засланих та в'язнів, зберігала зібрані на цих вечорах гроші та наполягала на передачі їх на користь Харківської друкарні [2].

Громадсько-просвітницька діяльність з революційними мотивами проти царського терору була простежена у діяльності полтавських представниць дворянського стану. Полтавська дворянка Дическуло Катерина Казимирівна (1851†квітень 1920) – дочка губернського секретаря, учитель малювання Полтавського повітового училища, долучилася до харківського гуртка «Земля і Воля». У 1878 р. служила наглядачем притулку підлітків при сирітському відділенні «богоугодних закладів» міста Сімферополя і перебувала під негласним наглядом [2].

Полтавська дворянка Стеблін-Каменська (Комаровская) Анна Миколаївна (1858 р.†р.с. невід.), навчаючись у Полтавській Маріїнській жіночій гімназії, стала членом революційного міського гуртка Стеблін-Каменського, Лейвина та ін. За активну громадську позицію та революційний жіночий дух була змушена провести все своє життя у постійних звинуваченнях, арештах і засланнях [2].

Кальченко (Павлова-Сильванская) Леоніда Костянтинівна, донька полтавського титулованого радника, після закінчення Полтавської Маріїнської жіночої гімназії навчалася у м. Цюріху, де стала близькою до членів організації лавристів (прихильників соціалістичної революції).

Шрамкова (Кальченко) Людмила Василівна (1850-х р.†р.с. невід.), випускниця Полтавської Маріїнської жіночої гімназії. У 1875 р. вступила навчатися до Петербурга на Різдвяні фельдшерські курси. Брала участь у революційному петербурзькому гуртку.

Видатною постаттю у розвитку освіти Полтавської губернії (XIX – початку XX ст.) була Короленко Софія Володимирівна (1886†1957), донька українського письменника, журналіста, публіциста і громадського діяча В. Г. Короленка, засновниця і перший директор літературно-меморіального музею свого батька. З 1818 по 1825 рр. Софія Володимирівна активно працювала у «Лізі порятунку дітей» при Полтавському губернському відділі, організувала вивчення батьківського архіву, очолила редакційну комісію та відкрила в Полтаві музей на його честь [1].

Великий внесок у розвиток медицини Полтавської губернії зробила Кривинська Любов Леопольдівна (1887†1992) — медик, громадська діячка, випускниця Полтавської Маріїнської жіночої гімназії. У квітні 1919 р. Кривинська Л.Л. стала завідувати господарчою частиною Полтавської «Ліги порятунку дітей». Входила до Полтавського комітету РСДРП(м), поширювала серед населення журнал «Соціалістичний вісник». Останні роки життя провела у засланні за активну політичну та громадську діяльність [1].

Піскуновська Євгенія Петрівна (1855†р.с. невід.) – випускниця Полтавської Маріїнської жіночої гімназії, громадська активістка, член Полтавського губернського таємного товариства «Унія», намагаючись відновити незалежність України [2].

Таким чином, відкриття Маріїнських жіночих гімназій для прихожих учениць усіх станів в системі ВУІМ, перш за все, відповідало викликам суспільства, яке потребувало запровадження нових підходів до організації жіночого виховання. У свою чергу, громадсько-просвітницька та благодійна діяльність видатних випускниць Маріїнської жіночої гімназії мала неоціненну роль у розвитку освіти Полтавської губернії (XIX – початку XX століття) і культури сучасної України.

Літератури

1. Білоусько О.А. Новітня історія Полтавщини (I половина XX ст.) / О.А. Білоусько, О.П. Єрмак, В.Я. Ревеґук. – 269 с.
2. Невский В.И. Деятели революционного движения в России: Библиографический словарь: От предшественников декабристов до падения царизма: [В 5 т.] / В.И. Невский. — М. : Изд-во Всесоюзного общества политических каторжан и ссыльно-поселенцев, 1927-1934. – 582 с.
3. Павловский И.Ф. Полтавцы: Иерархи, государственные и общественные деятели и благотворители / И.Ф. Павловский - Полтава, 1914. – С. 257–273.
4. Павловский И.Ф. Полтавцы: Иерархи, государственные и общественные деятели и благотворители / И.Ф. Павловский - Полтава, 1914. – С. 156–167.
5. Павловский И.Ф. Полтавцы: Иерархи, государственные и общественные деятели и благотворители. Опыт краткого библиографического словаря Полтавской губернии с половины XVIII в. / И.Ф. Павловский - Полтава : Издание Полтавской ученой архивной комиссии, 1914. – 294 с.
6. Полтавщина: Энциклопедичний довідник; За ред. А.В. Кудрицького. – К. : УЕ, 1992. – 723 с.
7. Ромашкевич А.Д. Материалы к истории Петровского Полтавского кадетского корпуса с 1-го октября 1907 г. по 1-е октября 1908 г. Год пятый / А.Д. Ромашкевич. – Полтава, 1908. – С. 10 – 78.

Реферат

ОБЩЕСТВЕННО-ПРОСВЕТИТЕЛЬСКАЯ И БЛАГОТВОРИТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ВЫПУСКНИЦ МАРИИНСКОЙ ЖЕНСКОЙ ГИМНАЗИИ В ПОЛТАВСКОЙ ГУБЕРНИИ (XIX – НАЧАЛА XX СТ.)

Чуприна К.С.

Ключевые слова: Мариинская женская гимназия, благотворительность, революционерка, просветительское общество, Старицкая Т.А., Устимович С.А., Короленко С.В., Забаринская А.А., Чепа Н., Кривинська М.Л.

Проанализированы особенности общественно-просветительской, благотворительной и воспитательной деятельности выдающихся выпускниц Мариинской женской гимназии в развитии женского образования Полтавской губернии XIX – начала XX века, которые сделали неоценимый вклад в образовательное и культурное развитие современной Украины. Исследована деятельность Мариинской женской гимназии как среднего общеобразовательного учреждения нового типа, основанного на принципах всеобщего состава учениц и открытого характера обучения, подчиненного Ведомству учреждений императрицы Марии. Доказано, что открытие Мариинской женской гимназии для приходящих учениц всех сословий в системе ВУИМ, прежде всего, отвечало вызовам общества, которое потребовало внедрения новых подходов к организации женского воспитания, обеспечило законодательную базу для активизации женской деятельности.

Summary

SOCIO-EDUCATIONAL AND CHARITABLE ACTIVITIES OF MARIINSKY WOMEN'S GYMNASIUM GRADUATES OF POLTAVA PROVINCE (XIX – EARLY XX CENTURY)

Chupryna K. S.

Key words: Mariinsky gymnasium for girls, charity, revolutionary, educational society, T.A. Staritskaya, S.A. Ustimovich, S.V. chare Korolenko, A.A. Zabarinskaya, N. Chepa, M. L. Krivanska.

The article describes the peculiarities of public education, charitable and educational activities of outstanding graduates of Mariinska gymnasium for girls promoting to the development of female education in Poltava province in XIX – early XX century that made an invaluable contribution to educational and cultural development of modern Ukraine. The gymnasium as an educational institution of new type involved students of different estates and was based on principles of the public education. The functioning of the gymnasium was performed under the supervision of the Department of institutions in the charge of the Empress Maria. It has been proven that the founding of the Mariinsky female gymnasia for students of different estates met the challenges of a society that required new approaches in organizing women's education and provided the legislative basis for the promotion of women social activity.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616.66/68:615.916'175

Денисенко С.В., Костенко В.О.

ЕКЗОГЕННІ НІТРАТИ: КОРЕКЦІЯ ФІЗИЧНОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ ТА МОЖЛИВІ РИЗИКИ ДЛЯ ЧОЛОВІЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Останнім часом поширюється інформація про можливість застосування біологічно-активних добавок, що постачають оксид азоту (NO), для поліпшення фізичної активності і спортивних результатів. До їх числа належать добавки на основі аргініну та цитруліну, а також сік буряка, який виступає донором NO, незалежним від NO-синтази. З урахуванням віку й статі потенційних споживачів таких метаболічних коректорів постає питання про їх вплив на чоловічу репродуктивну систему. Шляхом аналізу літературних даних показано, що екзогенні нітрати мають дозозалежний вплив на організм, який у дозах, співставних з допустимим рівнем нітратів у питній воді, поліпшує стан гемодинаміки та фізичну активність і не викликає тяжких ушкоджень чоловічої репродуктивної системи. Водночас тривалий вплив високих доз нітратів негативно позначається на сперматогенній функції гонад, викликає гормональні порушення та оксидативний стрес. Це дає підстави вважати, що з точки зору чоловічого репродуктивного здоров'я використання біологічно активних добавок – донаторів NO має бути контрольованим як за режимом дозування, так і за тривалістю застосування.

Ключові слова: нітрати, оксид азоту, фізична активність, чоловіча репродуктивна система.

Людина одержує нітрати з їжею та водою, в якій вони з'являються внаслідок сільськогосподарської та промислової діяльності [1]. Більше цих речовин надходить з продуктами рослинного походження, тоді як метаболічні особливості сільськогосподарських тварин забезпечують порівняно низький рівень нітратів у свіжих продуктах тваринного походження й вони не можуть розглядатись як проблема для здоров'я людини [2]. Особливістю нітратів є їх перетворення в організмі на оксид азоту (NO), радикал, який постійно утворюється в невеликій кількості з амінокислоти аргініну й відіграє роль однієї з сигнальних молекул у фізіологічних та патологічних процесах [3].

Останнім часом поширюється інформація про можливість застосування біологічно-активних добавок, що постачають NO, для поліпшення фізичної активності й спортивних результатів [4]. До їх числа належать добавки на основі аргініну та цитруліну, що є непрямими донорами оксиду азоту, концентрація якого при їх вживанні залежить від активності NO-синтази, а також добавки, які постачають оксид азоту незалежним від NO-синтази шляхом, наприклад сік буряка. З урахуванням віку й статі потенційних споживачів таких метаболічних коректорів постає питання про їх вплив на чоловічу репродуктивну систему, оскільки відомо, що ендогенний NO відіграє значну роль у регуляції чоловічої репродуктивної функції [5].

Неорганічний нітрат є попередником NO в організмі, й велика кількість короткострокових досліджень з дієтичними добавками нітратів у тва-

рин і людини показує їх позитивний вплив на серцево-судинну систему [6]. Доречно згадати, що органічні нітрати, які теж є донорами NO, широко відомі в медицині як препарати для лікування різних клінічних проявів ішемічної хвороби серця. Їх антиангінальний ефект реалізується за рахунок зниження потреби міокарда в кисні й оптимізації коронарного кровообігу. NO, що вивільняється *in situ* в процесі метаболізму цих засобів, є аналогом ендотелій-залежного фактора релаксації, з яким пов'язують регуляцію судинного тону, апоптоз клітинних елементів судинної стінки, вплив на адгезію лейкоцитів і проліферацію гладеньком'язових клітин, пригнічення адгезії та агрегації тромбоцитів [7].

Сучасні дослідження ролі NO значною мірою присвячені його участі регуляції фізичної активності, функціонування та метаболізму скелетних м'язів. В експериментах на тваринах продемонстровано, що вміст оксиду азоту в скелетній мускулатурі та тканинах серця, печінки, спинного мозку щурів при режимах плавального тренування, спрямованого на розвиток швидкості рухів та швидкісної витривалості, вищий, ніж при тренуванні на загальну витривалість [8]. Подібні експериментальні роботи [9,10,11] та дані спостережень на людях [12] пояснюють інтерес науковців і споживачів до можливостей використання екзогенних джерел NO в спортивній медицині.

Особливу увагу дослідників привертає використання бурякового соку як донатора NO. Відмічають, що не тільки одноразове вживання бурякового соку може знизити систолічний артері-

альний тиск, після навантаження та потребу міокарда в кисні під час субмаксимальних фізичних вправ, а й хронічне застосування добавки з буряковим соком знижує артеріальний тиск і судинний опір в спокої та під час фізичних вправ, що може бути обумовлене посиленням ендотелій-індукованої вазодилатації при скороченні скелетних м'язів [13]. Отримані результати дозволяють припустити, що таке джерело нітратіону, як сік буряка, може виступати в якості нутрицевтика, здатного посилювати доставку кисню в міокард і зменшувати роботу серця таким чином, що фізичні вправи при заданому робочому навантаженні виконуються триваліше [13].

Описано, що харчова добавка з нітратами збільшує фізичну працездатність та витривалість спортсменів [14,15]. Вона зменшує потребу в кисні при фізичному навантаженні низької або помірної інтенсивності й підвищує толерантність до інтенсивних навантажень [16,17,18]. Вивчається як вплив харчових нітратів на фізіологічний відгук серцево-судинної системи на фізичне навантаження, так і дія цих добавок на метаболізм скелетних м'язів за різних режимів тренування [19,20], причому автори підкреслюють, що скелетна мускулатура може слугувати резервом ендогенного нітрату для організму [21].

Водночас існує відома тривога з приводу можливих несприятливих наслідків хронічного впливу нітратів, які пов'язують із онкологічними захворюваннями та гормональними порушеннями [22]. Для вирішення цих проблем було проведено експеримент на мишах з метою аналізу фізіологічних і біохімічних наслідків тривалого (протягом 20 тижнів) надходження в організм харчових нітратів (1 ммоль натрію нітрату/л питної води). Він показав, що судинна реактивність і мітохондріальна ефективність м'язів наприкінці експерименту не відрізнялися від контролю. При цьому нітратні добавки поліпшили толерантність до глюкози, знизили вміст інтерлейкіну-10 і зумовили тенденцію до поліпшення виживаності тварин. Це дозволило авторам зробити висновок, що тривале вживання мишами харчових нітратів на рівні, аналогічному верхній межі, дозволений у західному суспільстві, не завдає шкоди [23].

Водночас численні дослідження вказують на шкідливість високих доз нітратів, особливо при їх застосуванні на фоні забруднення довкілля нітратами, що є проблемою планетарного масштабу як для здоров'я людини, так і для усєї природи [24]. За даними експериментів, у свавців надлишок нітратів затримує ріст, порушує функції печінки, нирок тонкого кишечника, викликає зміни у крові та гормональному балансі, редукує імунний відгук [25]. Дослідження підтверджують роль нітратів як попередників N-нітрозосполук – речовин з канцерогенною та ембріотоксичною

дією. Тривале надходження великої кількості нітратів може бути чинником підвищення рівня ендогенного нітразування, утворення надлишкової кількості NO [26].

Результати експериментів показують, що введення з питною водою нітратів у концентраціях, близьких до гранично допустимих для питної води, впливає на продукцію тестостерону та розміри статевих залоз у самців лабораторних тварин. Pant and Srivastava (2002) вивчали в мишей вплив нітрату на сім'яники і сперматогенез при дозах, які відповідають верхній межі нітратів у питній воді для людини. Калію нітрат 90-900 ppm (1 ppm = 0,0001 об'ємного %) при 35-денному введенні не викликав істотних змін маси тіла, маси сім'яників та їх придатків, однак мало місце зменшення числа сперматозоїдів та їх рухливості на фоні збільшення кількості патологічних форм сперміїв при 900 ppm. Була порушена активність маркерних тестикулярних ферментів, головним чином 17-бета-гідроксистероїд дегідрогенази та гамма-глутамілтранспептидази. Гістопатологічні зміни, включаючи атрофію та порушення сперматогенезу, спостерігались лише при дозі 900-ppm, яка практично недосяжна в питній воді [27].

Вважають, що нітрати чинять негативний вплив на чоловічу репродуктивну систему, порушуючи узгодженість функції гонад та синтезу стероїдних гормонів [28]. Введення натрію нітрату з питною водою в дозі 550 мг/л протягом 4 місяців викликало істотне підвищення рівня загальних ліпідів, тригліцеридів, загального холестеролу та фосфоліпідів у тестикулах та сироватці крові на фоні зниження загального білка та нуклеїнових кислот. Також відмічалось зменшення числа епідидимальних сперматозоїдів, зниження маси сім'яників та їх придатків, зниження концентрації тестостерону та дегідроепіандростерону, а також тестикулярного 3-бета-гідроксистероїду, 3-бета-дегідрогенази [29]. Описано, що хронічна нітратна інтоксикація супроводжувалась послабленням антиоксидантного захисту гонад: знижувався вміст відновленого глутатіону, активність супероксиддисмутази та гамма-глутамілтранспептидази поряд з підвищенням рівня оксиду азоту, накопиченням продуктів ліпопероксидації та карбонілів білків, що вказує на розвиток оксидативного стресу в сім'яниках щурів під впливом тривалого введення токсичних доз нітратів.

Слід відмітити, що в такому випадку оксидативного стресу терапія антиоксидантами не завжди виправдовує своє призначення. Відоме дослідження, коли білі щури-самці одержували протягом 60 діб питну воду з натрію нітратом (3 мг/100 г маси тіла) або воду з нітратом та аскорбіновою кислотою чи альфа-токоферолом. При нітратній інтоксикації відносна маса сім'яників та

сім'яних пухирців були менші, ніж у контролі. Аскорбінова кислота та токоферол викликали подальше погіршення цих показників, а в групі з токоферолом відмічалась тестикулярна дегенерація з відсутністю сперматид і сперматогенних клітин у сім'яних канальцях та відсутність епідидимального резерву сперми [30].

Вивчено не тільки вплив надлишку нітратів на репродуктивну систему дорослих тварин, а й те, як в утробі матері нітрат впливає на зародки щурів-самців. Вагітні самки одержували нітрати з питною водою від 7 до 21 дня гестації в наступних дозах 17,5-900 мг/л. На 21-й день ембріони були досліджені на аногенітальну відстань, рівні плазматичного і тестикулярного тестостерону й прогестерону. У цьому дослідженні не було виявлено ознак того, що нітрати індукують антиандрогенні ефекти в плодів чоловічої статі [31], що, вочевидь, свідчить про більшу вразливість чоловічої репродуктивної системи до токсичної дії нітратів у постнатальному періоді.

Отже, аналіз літературних джерел показує, що екзогенні нітрати, виступаючи постачальниками оксиду азоту, мають дозозалежний вплив на організм, який у дозах, співставних з допустимим рівнем нітратів у питній воді, поліпшує стан гемодинаміки та фізичну активність і не викликає тяжких ушкоджень чоловічої репродуктивної системи. Водночас тривалий вплив високих доз нітратів негативно позначається на сперматогенній функції гонад, викликаючи гормональні порушення та оксидативний стрес. Це дає підстави вважати, що з точки зору чоловічого репродуктивного здоров'я використання біологічно активних добавок – донаторів NO має бути контрольованим як за режимом дозування, так і за тривалістю застосування.

Література

1. Бабієнко В.В. Токсикологічна безпека продуктів харчування: проблема неорганічних прекурсорів оксиду азоту / В.В. Бабієнко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2013. – Т. 2 (59). – С. 170-174.
2. Cockburn A. Nitrite in feed: from animal health to human health / A. Cockburn, G. Brambilla, M.L. Fernández [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 270, №3. – P. 209-217.
3. Кузнецова В.Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия [Электронный ресурс] / В.Л. Кузнецова, А.Г. Соловьева // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – №4. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037>.
4. Bescós R. The effect of nitric-oxide-related supplements on human performance / R. Bescós, A. Sureda, J.A. Tur [et al.] // *Sports Med.* – 2012. – Vol. 42, №2. – P. 99-117.
5. Бондаренко В.А. Значение определения содержания аргинина и стабильных метаболитов цикла оксида азота в спермальной плазме у бесплодных мужчин / В.А. Бондаренко, Н.А. Карпенко, Н.Ф. Величко [и др.] // *Здоровье мужчины*. – 2014. – №1 (48). – С. 142-144.
6. Lundberg J.O. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics / J.O. Lundberg, M.T. Gladwin, A. Ahluwalia [et al.] // *Nat. Chem. Biol.* – 2009. – Vol. 5. – P. 865-869.
7. Нітрати в лікуванні серцево-судинних захворювань : Методичні рекомендації, підготовлені робочою групою Асоціації кардіологів України з атеросклерозу і хронічних форм ішемічної хвороби серця / [М.І. Луїтай, В.І. Волков, І.П. Голікова та ін.]. – К., 2015. – 31 с.
8. Абзалов Р.Р. Роль оксида азота в регуляції фізіологічних функцій організму / Р.Р. Абзалов, В.И. Максимов, С.Ю. Зайцев // *Ветеринария, зоотехния и биотехнология*. – 2016. – №10. – С. 20-25.

9. Ломоносова Ю.Н. Защитное и сигнальное действие оксида азота на волокна скелетных мышц при различных уровнях сократительной активности : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. биол. наук : спец. 03.03.01 и 03.01.04 «Физиология» и «Биохимия» / Ю.Н. Ломоносова. – М., 2012. – 27 с.
10. Heinonen I. Effect of nitric oxide synthase inhibition on the exchange of glucose and fatty acids in human skeletal muscle / I. Heinonen, B. Saltin, J. Kempainen [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond.)*. – 2013. – Vol. 18. – P. 1-10.
11. Radak Z. Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and NOS-dependent adaptive signalling / Z. Radak, Z. Zhao, E. Koltai [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2013. – Vol. 18, №10. – P. 1208-1246.
12. Богдановская Н.В. Роль системы синтеза оксида азота в обеспечении адаптации организма к систематическим физическим нагрузкам / Н.В. Богдановская, Н.В. Маликов // *Новые подходы к изучению классических проблем : материалы VII Всерос. школы-конф. по физиологии мышц и мышечной деятельности*. – М., 2013. – С. 65.
13. Lee J.S. Effects of chronic dietary nitrate supplementation on the hemodynamic response to dynamic exercise / J.S. Lee, C.L. Stebbins, E. Jung [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2015. – Vol. 309, №5. – R. 459-466.
14. Jones A.M. Dietary nitrate supplementation and exercise performance / A.M. Jones // *Sport. Med.* – 2014. – Vol. 44. – P. 35-45.
15. Lansley K.E. Acute dietary nitrate supplementation improves cycling time trial performance / K.E. Lansley, P.G. Winyard, S.J. Bailey [et al.] // *Med. Sci. Sport Exerc.* – 2011. – Vol. 43. – P. 1125-1131.
16. Bailey S.J. Dietary nitrate supplementation reduces the O₂ cost of low-intensity exercise and enhances tolerance to high-intensity exercise in humans / S.J. Bailey, P. Winyard, A. Vanhatalo [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2009. – Vol. 107. – P. 1144-1155.
17. Kelly J. Effects of nitrate on the power-duration relationship for severe-intensity exercise / J. Kelly, A. Vanhatalo, D.P. Wilkerson [et al.] // *Med. Sci. Sport Exerc.* – 2013. – Vol. 45. – P. 1798-1806.
18. Wylie L.J. Dose-dependent effects of dietary nitrate on the oxygen cost of moderate-intensity exercise: Acute vs. chronic supplementation / L.J. Wylie, J. Ortiz de Zavallos, T. Isidore [et al.] // *Nitric Oxide*. – 2016. – Vol. 57. – P. 30-39.
19. Fulford J. Influence of dietary nitrate supplementation on human skeletal muscle metabolism and force production during maximum voluntary contractions / J. Fulford, P.G. Winyard, A. Vanhatalo [et al.] // *Pflügers Arch.* – 2013. – Vol. 465. – P. 517-528.
20. Vanhatalo A. Acute and chronic effects of dietary nitrate supplementation on blood pressure and the physiological responses to moderate-intensity and incremental exercise / A. Vanhatalo, S.J. Bailey, J.R. Blackwell [et al.] // *Am. J. Physiol. Reg. Integr. Comp. Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – P. 1121-1131.
21. Piknova B. Skeletal muscle as an endogenous nitrate reservoir / B. Piknova, J.W. Park, K.M. Swanson [et al.] // *Nitric Oxide*. – 2015. – Vol. 47. – P. 10-16.
22. Nitrate and Nitrite: Health Information Summary. [Electronic resource] / Environmental Fact Sheet ARD-EPH 16. – 2006. – Mode of access: www.des.nh.gov.
23. Hezel M.P. Effects of long-term dietary nitrate supplementation in mice / M.P. Hezel, M. Liu, T.A. Schiffer [et al.] // *Redox Biol.* – 2015. – Vol. 5. – P. 234-242.
24. Guillette, L.J. Is nitrate an ecologically relevant endocrine disruptor in vertebrates? / L.J. Guillette, T.M. Edwards // *Integr. Comp. Biol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 19-27.
25. El-Wakf A.M. El-Wakf Hypothyroidism in male rats of different ages exposed to nitrate polluted drinking water / A.M. El-Wakf, H.A. Hassan, F.G. El-said [et al.] // *Res. J. Medicine and Med. Sci.* – 2009. – Vol. 4. – P. 160-164.
26. Синдром надлишкового утворення оксиду азоту / [О.В. Костенко, І.В. Бітухіна, С.В. Денисенко та ін.] // *Бюлетень IV читань ім. В.В. Підвисоцького : тези доповідей*. – Одеса, 2005. – С. 54-55.
27. Pant N. Testicular and spermatotoxic effect of nitrate in mice / N. Pant, S.P. Srivastava // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2002. – Vol. 21, №1. – P. 37-41.
28. Aly H.A.A. Potential testicular toxicity of sodium nitrate in adult rats / H.A.A. Aly, A.M. Mansour, O.M. Abo-Salem [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 572-578.
29. El-Wakf A. M. Use of Tumeric and Curcumin to Alleviate Adverse Reproductive Outcomes of Water Nitrate Pollution in Male Rats / A. M. El-Wakf, M.E. EL-Said, W.M. EL-kholly [et al.] // *Nature and Science*. – 2011. – Vol. 7, №7. – P. 229-239.
30. Yaruabe I.U. Harmful effects of ascorbic acid and α-tocopherol on male reproductive organs of rats chronically exposed to sodium nitrate / I.U. Yaruabe, J.O. Ayo, M.Y. Fatihu // *J. Med. Trop.* – 2014. Vol. 16. – P. 5-8.
31. Hansen P.R. Evaluation of Endocrine Disrupting Effects of Nitrate after In Utero Exposure in Rats and of Nitrate and Nitrite in the H295R and T-Screen Assay / P.R. Hansen, C. Taxvig, S. Christianen [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2009. – Vol. 108, №2. – P. 437-444.

Реферат

ЭКЗОГЕННЫЕ НИТРАТЫ: КОРРЕКЦИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ И ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ ДЛЯ МУЖСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Денисенко С.В., Костенко В.А.

Ключевые слова: нитраты, оксид азота, физическая активность, мужская репродуктивная система

В последнее время распространяется информация о возможности применения биологически активных добавок, поставляющих оксид азота (NO) для улучшения физической активности и спортивных результатов. К их числу относятся добавки на основе аргинина и цитруллина, а также сок свеклы, который выступает донором NO, независимым от NO-синтазы. С учетом возраста и пола потенциальных потребителей таких метаболических корректоров возникает вопрос об их влиянии на мужскую репродуктивную систему. Путем анализа литературных данных показано, что экзогенные нитраты имеют дозозависимое влияние на организм. В дозах, сопоставимых с допустимым уровнем нитратов в питьевой воде, они улучшают состояние гемодинамики и физическую активность и не вызывают тяжелых повреждений мужской репродуктивной системы. В то же время длительное воздействие высоких доз нитратов негативно сказывается на сперматогенной функции гонад, вызывает гормональные нарушения и оксидативный стресс. Это дает основания полагать, что с точки зрения мужского репродуктивного здоровья использование биологически активных добавок – донаторов NO должно быть контролируемым как по режиму дозирования, так и по продолжительности применения.

Summary

EXOGENOUS NITRATES: CORRECTION OF PHYSICAL PERFORMANCE AND POSSIBLE RISKS FOR MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Denisenko S.V., Kostenko V.O.

Key words: nitrates, nitrogen oxide, physical activity, male reproductive system.

Recently there has been much information on possibility to apply biologically active supplements supplying nitric oxide (NO) in order to improve physical activity and sports results. These supplements include arginine, citrulline and, for example, sugar beet juice, an indirect NO donor, independent on NO-synthase. Taking into account the age and gender of potential consumers of such metabolic correctors, there are a lot of questions about their impact on the male reproductive system. It is known that endogenous NO plays a significant role in the regulation of male reproductive function. Relevant literature has shown that exogenous nitrates produce dose-dependent influence on the body. Permissible concentration of nitrates in drinking water improves the hemodynamic parameters (blood pressure, vascular resistance, balance between oxygen demand and supply of the myocardium) and physical activity (endurance and tolerance to the intensive loads) and does not cause the heavy damages of the male reproductive system. At the same time the prolonged influence of high doses of nitrates negatively affects the spermatogenic function of gonads: we can see the reduction in the number of sperm cells and their impacted mobility against the background of increased number of abnormal sperm, disturbed testicular activity, as well as we can see the decrease in the concentration of testosterone and dehydroepiandrosterone. Under these conditions a lipid spectrum in testicular tissues is in impaired, we can observe the development of oxidative stress accompanied by weakening of antioxidant defence, the decline of the content of renewed glutathione, lowered activity of superoxide dismutase and gamma-glutamyl, the accumulation of lipid peroxidation by-products and protein carbonyl. The male reproductive system is more vulnerable to the toxic effects of nitrates in the postnatal period, while in the prenatal period nitrates do not induce anti-androgenic effects in male fetuses. Thus, there are grounds to consider that the use of biologically active supplement, NO donors, particularly in sports medicine, should be based on the balance between their benefits and possible harmful effects and must be controlled by choosing the mode of dosage and duration of the course.

УДК [616.34-002+616.12-005.4]-002

Мануша Ю.І., Казаков Ю.М.

ВИСВІТЛЕННЯ СПІЛЬНИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

ВДНЗУ “Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

В огляді літератури розглянуто спільні ланцюги патогенетичних механізмів у розвитку ішемічної хвороби серця та неалкогольної жирової хвороби печінки. Істотний внесок у формуванні вищевказаних патологій вносять процеси атеросклерозу, які супроводжуються дисліпопротеїнемією. У результаті цього запускаються механізми системного запалення низької інтенсивності, ендотеліальної дисфункції та окислювального стресу, які спричиняють порушення процесів метаболізму в організмі та призводять до прогресування коморбідної патології, виникнення ускладнень та збільшення смертності населення.

Ключові слова: печінка, ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найбільш поширеною хронічною патологією гепатобілярної системи в наш час. Її частота у світі в різних популяціях складає близько 30 % [1]. Якщо в загальній популяції патологія гепатобілярної системи займає тринадцяте місце основної причини смертності, то в пацієнтів із НАЖХП вона є на третій сходинці. НАЖХП це стадійний процес, що включає доброякісну жирову інфільтрацію печінки з подальшим розвитком стеатогепатиту та найбільш важких станів – гепатоцелюлярної карциноми та цирозу печінки [2]. Дисліпідемія і гіперхолестеринемія, що супроводжує НАЖХП, сприяють підвищенню накопиченню жирової тканини в печінці, з одного боку, і прогресуванню атеросклеротичного процесу – основи макросудинних ускладнень, з іншого [21]. Зокрема, в Україні кількість хворих на цироз печінки щорічно зростає, що призводить до збільшення відсотка смертності від ускладнень даного захворювання [4].

Поряд з вищевказаним, одним з найбільш розповсюджених захворювань сьогодення - ішемічна хвороба серця (ІХС) та її ускладнення є однією з основних причин втрати працездатності та смертності населення у світі та в Україні зокрема. Найбільш тяжким її проявом є гострий коронарний випадок, частота якого складає близько 20 %. Тому для лікарів – науковців актуальною проблемою в сучасній клінічній медичній практиці є вивчення спільних патогенетичних механізмів розвитку поєднаної патології гепатобілярної системи та атеросклерозу, основною клінічною одиницею якого є формування ІХС. Зокрема, доведений тісний взаємозв'язок серцево-судинних захворювань і патології гепатобілярної системи. Так, НАЖХП у поєднанні з ІХС, патогенетично зумовлюючи перебіг та прогресування один одного, значно збільшує відсоток кардіоваскулярної смертності серед населення у світі та в Україні зокрема. На сьогоднішній день в Україні немає чітких статистичних даних, які достовірно відображають поширеність НАЖХП, особливо серед осіб із серцево-судинною патологією [2].

Істотний внесок у розвиток НАЖХП та ІХС

роблять атеросклеротичні процеси на основі дисліпідемії. Дисфункція печінки та її клінічно визначені ознаки у вигляді підвищення специфічних ферментів, дисліпідемії та дифузного накопичення жирової тканини асоціюються з розвитком неалкогольної жирової хвороби печінки [20]. Обмін ліпідів багато в чому залежить від їх зв'язку з білками аполіпопротеїдами (АЛП), що визначають властивості ліпопротеїдного комплексу: сприяти або перешкоджати розвитку атеросклерозу, зокрема за рахунок можливості зв'язуватися зі специфічними рецепторами [3].

Природний перебіг НАЖХП, як правило, доброякісний, у поодиноких випадках розвиваються цироз печінки, печінкова недостатність, рак печінки. Однак при обстеженні пацієнтів необхідно враховувати, що НАЖХП відноситься до широкого спектру захворювань печінки, включаючи стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) з ознаками запальної інфільтрації тканини печінки, процесами фіброзу. Імовірність прогресування захворювання до прогресивних стадій фіброзу або смерті вищий у пацієнтів з НАСГ. Для даної групи хворих характерний високий ризик розвитку печінкових і системних ускладнень порівняно з стеатозом печінки. Запальна реакція, ендотеліальна дисфункція, ліпідний дистрес-синдром, який формується на фоні порушення ліпідного метаболізму (дисліпопротеїнемія) [5] та окислювальний стрес вважаються ключовими механізмами гепатоцелюлярного пошкодження та відіграють ключову роль у прогресуванні захворювання у пацієнтів з НАСГ. Так само можна стверджувати про те, що патогенетичними ланцюгами формування атеросклерозу та його найбільш показового клінічного маніфестанту ІХС є ті ж самі маркери запуску та прогресування патологічного стану. Можна передбачити, що запальний процес, який розвивається в тканині печінки при стеатогепатиті, відіграє важливу роль у загальних ланках патогенезу НАЖХП і серцево-судинних захворювань. Цей зв'язок підтверджений результатами перехресних досліджень, які показують, що кількість серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з НАСГ збільшується з підвищенням ступеня гістологіч-

них змін у тканинах печінки [6].

Отже, в основі розвитку стеатозу печінки лежать порушення ліпідного обміну, спричинені дисбалансом між підвищеним надходженням жирних кислот або їх попередників у печінку, порушеннями метаболізму ліпідів у гепатоцитах (посилення синтезу та зменшення окиснення жирних кислот у мітохондріях) та можливостями органу до елімінації тригліцеридів (ТГ). Зниження процесів виведення ТГ із печінки виникає внаслідок зменшення синтезу транспортних систем. При НАЖХП змінюється не лише цитоплазма гепатоцитів за типом жирової дистрофії та зміни цитоскелета гепатоцитів, а й вени, артерії та лімфатичні судини портальних трактів, виникають стази і тромби в судинах, надмірне нагромадження позаклітинних матриксних протеїнів, зокрема колагену [7].

Як відомо, основними механізмами патогенезу ІХС, які приводять до розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС), стабільної та нестабільної стенокардії і гострого інфаркту міокарда, є атеросклероз, тромбоз. Незважаючи на те, що атеросклеротичні бляшки, звужуючи просвіт коронарних артерій, служать причиною неадекватної перфузії міокарда і, отже, розвитку стабільної стенокардії, ГКС виникає лише при пошкодженні і розриві цих бляшок з наступним тромбоутворенням. Відомо багато факторів ризику розвитку і прогресування ІХС, проте досі не вдалося повністю пояснити, що є причиною і пусковим механізмом гострих коронарних ускладнень. Останнім часом широко обговорюється запальна теорія атеросклерозу. Взаємовідношення запалення і атеросклерозу є темою для наукової дискусії протягом 150 років. У 1825 р. зв'язок атеросклерозу і запалення зазначив Raye, а кілька десятиліть потому R. L. C. Virchow поклав цей принцип в основу теорії атеросклерозу. Клініко-патологічні та експериментальні дослідження останніх років свідчать про те, що артеріальна стінка при атеросклерозі пошкоджується з участю імунних механізмів. У результаті запалення відбувається потовщення внутрішнього шару артерії, некроз серединного шару, сегментарна проліферація клітин внутрішнього і середнього шарів, відкладання ліпідів і кальцію, утворення тромбів на патологічно зміненій ділянці артерії. Властивості антигену можуть набувати продукти обміну – парапротеїди, параглікопротеїди. Запальна теорія атерогенезу підтверджується підвищенням в крові хворих на ІХС концентрації маркерів запальної відповіді – TNF- α , інтерлейкіну-6 (IL-6), фібриногену та ін. Дестабілізацію атеросклеротичної бляшки визначають високою активністю хронічного запального процесу [8].

Запалення в патогенезі атеросклерозу коронарних артерій та ІХС відіграє велику роль. Запалення – найпоширеніший типовий патологічний процес, що лежить в основі більшості хвороб людини. У патогенезі атеросклерозу та заго-

стрення ІХС роль основної ланки відводять запальної реакції. Запальний процес розвивається на місцевому рівні, що визначається базовими механізмами запалення, і системному – системна запальна відповідь (СЗВ). Атеросклероз коронарних артерій є патоморфологічною основою ІХС. При атеросклерозі ознаки локального і системного неспецифічного запального процесу спостерігаються вже на ранніх стадіях ураження стінки кровоносних судин. Відомо, що атеросклероз – хронічний запальний процес і навіть на ранніх стадіях атерогенезу – внутрішньо – і позаклітинного відкладення ліпідів і утворення ліпідних плям уже присутні запальні клітини (макрофаги і Т-лімфоцити). Ці клітини, активуючись, секретують велику кількість цитокінів, хемокінів і матриксних металлопротеїназ, що викликають прогресування розвитку атеросклеротичних уражень. При атеросклерозі відзначається підвищення експресії молекул адгезії VCAM-1 на ендотеліоцитах, що під впливом прозапальних хемоаттрактантів призводить до міграції моноцитів у інтиму артерій і подальшої їх трансформації в піністі клітини. Т-лімфоцити також мігрують, виділяючи цитокіни, підсилюють локальне запалення. Після формування бляшки постійна взаємодія лімфоцитів і макрофагів підтримує запальний процес. Відомо, що цитокіни мають різноспрямовані регуляторні впливи на атеросклеротичний процес. Так, прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-6) розглядаються як атерогенні, а протизапальні цитокіни (IL-10) – як антиатерогенні медіатори. У хворих на ІХС запальні реакції мають системний характер, супроводжуючись підвищенням у крові рівня маркерів і медіаторів запалення.

Згідно сучасних уявлень, важливою складовою патогенезу ІХС є системна запальна активність. Системна запальна відповідь найчастіше протікає субклінічно і є головним чинником, що лежить в основі формування атеросклеротичної бляшки, її дестабілізації і подальшого розриву. Вираженість системної запальної відповіді, визначається за рівнем імунологічних біомаркерів. За результатами численних досліджень, асоційованими з атеросклерозом запальними маркерами є IL-6 та TNF- α .

Порушення синтезу цитокінів або експресії рецепторів до них проявляє шкідливу дію на міокард. Прозапальні цитокіни надають негативну іотропну дію, викликають ремоделювання серця (незворотна дилатація порожнин і гіпертрофія КМЦ), порушення ендотеліязалежної дилатації артеріол, посилення процесу апоптозу КМЦ. Виникає слідом за пошкодженням міокарда падіння серцевого викиду, стимулює екстраміокардіальну продукцію цих медіаторів. У розвитку імуннозапальної активації беруть участь компоненти гуморального і клітинного імунітету. Крім того, функція серця, очевидно, може бути змінена не тільки у зв'язку з пошкодженням КМЦ, але й зміною активності кардіофіброблас-

тів. Кардіофіброласти забезпечують фізіологічне постстресове ремоделювання. Участь прозапальних цитокінів у встановленні хронічного запалення при ІХС підтверджено в експерименті. У залежності від впливу на запальний процес цитокіни поділяються на дві групи — прозапальні (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-12) і протизапальних (IL-4, IL-10).

Фактор некрозу пухлин α (TNF- α) — ендотоксин-індукований сироватковий фактор, відкритий у 1985 р., належить до цитокінів з вираженими прозапальними властивостями. Відіграє вирішальну роль у розвитку запалення, є активним учасником імунної відповіді, бере участь в регуляції апоптозу клітин. TNF- α синтезується головним чином в моноцитах і макрофагах, а також у тучних клітинах, фіброблестах, клітинах ендотелію. Він стимулює експресію продукції IL-6. Цей цитокін впливає на функціональні властивості ендотелію, впливає на коагуляцію, порушує ліпідний обмін, стимулюючи процеси атерогенезу. TNF- α вважається одним з ключових факторів, що забезпечують взаємодію ендотелію і лейкоцитів. *Vozkurt et al.*, з'ясували, що тривала інфузія TNF- α приводить не тільки до зниження скоротливості міокарда, але і до необоротної дилатації шлуночків серця щурів. Кардіодепресивний ефект TNF- α пов'язаний, імовірно, зі зміною кальцієвого гомеостазу клітин, активацією металопротеїназ, що індукують руйнування фібрилярного колагенового матриксу. Дослідники встановили, що у хворих на ІХС відзначається підвищення рівня TNF- α , поєднане з тяжкістю перебігу стенокардії [9]. Крім того, цей цитокін опосередковано пригнічує дію інсуліну внаслідок зростання вмісту ВЖК у сироватці крові. Розвиток прандіальної гіперглікемії у хворих також пов'язаний із опосередкованою дією TNF- α та інших цитокінів на активацію процесів гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, описано *Tokushige K. et al.* [10].

IL-6 прозапальний цитокін відіграє важливу роль у системному запаленні. За допомогою IL-6 активуються гепатоцити, клітини ендотелію, моноцити, гемопоетичні стовбурові клітини, остеокласти і відбуваються прокоагулянтні реакції. У деяких дослідженнях показано значення IL-6 як предиктора розвитку клінічних проявів атеросклеротичного ураження судин у здорових осіб без ознак захворювання. IL-6 продукується активними моноцитами або макрофагами, фіброблестами, ендотеліоцитами. При запаленні послідовно секретуються TNF- α , IL-1 β та IL-6. Потім IL-6 починає інгібувати секрецію TNF- α і IL-1 β , активувати продукцію печінкою білків гострої фази запалення і стимулювати гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему, що сприяє регуляції запального процесу, у зв'язку з чим IL-6 можна розглядати і як прозапальний, і як протизапальний цитокін. Основну дію IL-6 пов'язано з його участю в якості кофактора при диференціюванні В-лімфоцитів, їх дозріванням та перетворенням у плазматичні клітини, що секретують імуноглобуліни. Крім цього, IL-6 сприяє експресії

рецепторів IL-2 на активованих імунітатах, а також індукує виробництво IL-2 Т-клітинами. Даний цитокін стимулює проліферацію Т-лімфоцитів і реакції гемопоезу. У дослідженні *in vitro* підвищення рівня IL-6 супроводжувалося зниженням контрактильної функції міоцитів. Показана також здатність IL-6 переводити з гострої фази запалення в хронічну з залученням мононуклеарів. Доведено, що високий рівень IL-6 асоційований з несприятливим прогнозом, а підвищений рівень TNF- α — із збільшенням смертності хворих [9].

Отже, роль IL-6 у патології печінки є дуже складною, і його участь у розвитку НАЖХП залишається недостатньо зрозумілою. IL-6 спочатку розглядали як гепатопротектор при стеатозі печінки, який здатний зменшувати оксидативний стрес і запобігати мітохондріальній дисфункції. Крім того, цей потенційний гепатопротекторний ефект IL-6 був підтверджений в інших моделях захворювань печінки, таких як моделі регенерації після часткової гепатектомії у мишей. Тим паче, IL-6 є одним із ключових елементів гострої фази, стимулюючи синтез декількох білків гострої фази (с-реактивного білка і сироваткового амілоїду А). Таким чином, не можна виключати можливість того, що IL-6 може також грати шкідливу роль у патогенезі НАЖХП. Крім того, IL-6 розглядається як предиктор маркера інсулінорезистентності і серцево-судинних захворювань. У людей з НАСГ спостерігалася позитивна кореляція між експресією IL-6 в гепатоцитах і тяжкістю НАЖХП. Таким чином, хоча IL-6 може поліпшити печінкову регенерацію і відновлення, він може також підвищити чутливість печінки до ушкодження, стимулювати апоптоз гепатоцитів, викликати резистентність до інсуліну, і брати участь у розвитку НАЖХП. Недавні дослідження *Yamaguchi* проілюстрували цю парадоксальну роль IL-6 в НАЖХП. Дійсно, IL-6 шляхом нейтралізації за допомогою препарату тоцилізумаб, специфічних антитіл проти рецепторів IL-6, підвищує стеатоз печінки, але покращує печінку при пошкодженні в мишей з НАСГ, спричиненої дієтою з дефіцитом метіонін-холіну. Крім того, *Yamaguchi et al.*, у другому дослідженні, показали, що не тільки підвищення експресії IL-6, але й різке пригнічення печінкового IL-6 може призвести до прогресування НАСГ [10].

Протизапальний цитокін IL-10 пригнічує секрецію прозапальних цитокінів, пригнічує активність макрофагів, зменшує експресію молекул адгезії і знижує цитотоксичність. IL-10, основний протизапальний цитокін і один з найбільш чутливих маркерів запалення при ССЗ, знижує секрецію прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α), обмежує надмірну імунну відповідь [11]. IL-10 здатний гальмувати пошкодження і тромбоз атеросклеротичної бляшки завдяки тому, що він пригніблює активність макрофагів, які є основними тригерами гіперкоагуляції. IL-10 відображає резервні можливості організму. Згідно з літературними даними, вміст IL-10 в крові пацієнтів з ССЗ знижується. Стабільна стенокардія IV характеризується мі-

німальними концентраціями IL-10, при максимальному підвищеному рівні прозапальних цитокінів. Клінічні дослідження показали, що зниження у плазмі крові рівня протизапальних цитокінів IL-10 та підвищений вміст прозапальних цитокінів IL-6 свідчать про більш високий ризик та несприятливий прогноз ССЗ [9].

У свою чергу розвиток стеатозу печінки супроводжується підвищеною продукцією IL-6, TNF- α та інших прозапальних цитокінів гепатоцитами і непаренхиматозними клітинами, включаючи Купферовські і зірчасті клітини печінки, які відіграють головну роль у формуванні фіброзу та цирозу. Прозапальні цитокіни є посередниками міжклітинної взаємодії і підтримують місцеве запалення в атеросклеротичній бляшці, активують клітини ендотелію та індукують експресію молекул адгезії, протромботичну активність ендотелію, здатні проявити кардіодепресивну дію, посилити ішемію міокарда і, таким чином, суттєво змінити клінічний перебіг захворювання, будучи маркером несприятливого прогнозу й високого кардіоваскулярного ризику [12].

Однією з терапевтичних мішеней, яка визначає вплив на загальні патогенетичні механізми розвитку і прогресування захворювань печінки й патології серцево-судинної системи, є ендотеліальна дисфункція. За даними ряду джерел в розвитку її визначальну роль відіграє системне запалення. Одним зі свідчень цього є підвищення при ендотеліальній дисфункції циркулюючих мікрочастинок з маркерами запальної активації CD32⁺ CD40⁺, що виявлено при цукровому діабеті, метаболічному синдромі, ішемічній хворобі серця, тощо [19].

Її роль у прогресуванні захворювань печінки, незалежно від етіологічного фактора, пов'язана зі збільшенням кровотоку в порталній системі та підвищенням резистентності до току крові в печінці, що призводить до формування порталної гіпертензії та фіброзу печінки. Дисбаланс між вазоконстрикторами і вазодилататорами веде до функціонального підвищення внутрішньопечінкового опору току крові. При цьому збільшується порталний кровотік, який тісно пов'язаний з артеріальною вазодилатацією, формуванням надлишку вазодилататорів та зниженням відповіді на них. У свою чергу, артеріальна вазодилатація супроводжується ендотеліальною дисфункцією, що призводить до гіперпродукції оксиду азоту та інших вазодилататорів. При цьому треба враховувати, що портална і системна циркуляції взаємопов'язані [13,14,15].

Ендотелій відіграє ключову роль у підтриманні судинного тонуусу і структури. Одним з вазоактивних посередників ендотелію є оксид азоту (NO), який утворюється з амінокислоти — попередника L-аргініну за допомогою ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS). NO бере участь у регуляторних механізмах серцево-судинної системи, у тому числі судинного тонуусу (це є основним медіатором ендотелій-залежної

вазодилатації), судинної структури (інгібування проліферації клітин гладких м'язів) і межклітинних взаємодій в кровоносних судинах (інгібування адгезії і агрегації тромбоцитів; інгібування адгезії моноцитів).

Важливо відмітити, що прогресування ендотеліальної дисфункції в значній мірі сприяє формуванню серцево-судинної патології. Вона активує дію на ендотеліальні клітини окислених ліпопротеїдів плазми, обумовлює підвищення високого гідростатичного тиску всередині вистелених ними судин і призводить до формування інших пошкоджуючих факторів. Ендотеліоцити реагують на зміни у фізичному, хімічному та гуморальному оточенні продукцією біологічно активних речовин, впливаючи на тонус гладком'язових клітин судин, підтримують неадгезивність інтими, що впливає на клітинну проліферацію, запальні і імунні механізми в судинній стінці [16].

Регуляція судинного тонуусу визначається балансом вироблених ендотелієм судинно-розширюючих і судиннозвужуючих факторів. Ендотелій судин - це багатфункціональна система, яка перешкоджає виникненню тромбозу та атерогенезу і регулює кровообіг, продукуючи NO - головний медіатор реактивності судин. У нормі NO інгібує адгезію та агрегацію тромбоцитів, проліферацію гладком'язових клітин судин, що відіграє ключову роль у взаємодії клітин ендотелію і циркулюючих у крові лейкоцитів, а також впливає на проникність ендотеліальних клітин і ліпопротеїдів інших атерогенних макромолекул. Оксид азоту є основним чинником, що визначає судинний тонус, і може регулювати і розподіляти кровоток у різних судинних басейнах, змінюючи діаметр великих і дрібних артерій і артеріол. При кардіоваскулярних захворюваннях функція ендотелію порушується опосередковано через ряд доведених механізмів (окислення ліпопротеїдів низької щільності, оксидативний стрес, підвищений рівень ВЖК) [17].

На сьогоднішній день у сучасній літературі недостатньо вивчені дані впливу патогенетичних механізмів НАЖХП на розвиток та прогресування ІХС, які обтяжують один одного. Крім того, порушення функції печінки може значно обмежувати проведення адекватної терапії ІХС, її ускладнень, супутніх захворювань. Тривалий безсимптомний перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки зменшують імовірність раннього втручання, коли патологічні процеси ще є зворотніми і коли можна отримати найбільш значний органопротективний ефект під час лікування. Лікування НАЖХП у даний час продовжує активно розроблятися. Вітчизняні й зарубіжні автори для цього пропонують різні лікарські засоби. При їх застосуванні завжди необхідно співставляти ступінь ефективності препарату й потенційну небезпеку його побічної дії, враховувати весь спектр наявної патології [18]. Однак даних про ефективність лікування НАЖХП недостатньо, що й послужило основою для проведення дослі-

джерель у цьому напрямку. Розуміння ролі НАЖХП у розвитку серцево-судинних ускладнень становить інтерес у плані розробки нових терапевтичних стратегій лікування, які будуть сприяти нормалізації функціонального стану печінки й призведуть до покращення клінічного перебігу й стабілізації ІХС. Виявлення НАЖХП на стадії ультразвукових змін пов'язане з високим ризиком ССЗ і обґрунтовує необхідність проведення скринінгу й ретельного моніторингу оцінки ризику ССЗ у всіх пацієнтів з НАЖХП. У таких пацієнтів важливе значення має не тільки раннє лікування захворювання печінки, але й пов'язаних з ним факторів серцево-судинного ризику [12].

Таким чином, актуальним питанням клінічної медицини являється подальший пошук і впровадження інформативних маркерів лабораторно-інструментальної діагностики та ефективних засобів медикаментозного впливу крізь призму сучасних уявлень про патогенез коморбідної патології.

Література

1. Фадеєнко Г. Д. Коморбідна патологія, що впливає на серцево-судинний ризик у постінфарктних хворих / Г. Д. Фадеєнко, В. А. Чернишов // Український терапевтичний журнал. – 2014. – № 2. – С. 11–20.
2. Вакалюк І.І. Перебіг стабільної ішемічної хвороби серця на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки в реабілітаційному періоді після ревааскуляризаційних втручань / І.І. Вакалюк, Н.Г. Вірстюк // Вісник наукових досліджень. – 2016. – № 4. – С. 23–25.
3. Емельянов Е.С. Фармакогенетическое и фармакоэпидемиологическое исследование неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» / Е.С. Емельянов. – К., 2014. – С. 7–8.
4. Долженко М. М. Неалкогольна жирова хвороба печінки як новий фактор ризику ішемічної хвороби серця / М.М. Долженко, А.Я. Базилевич, Ю.В. Лимар, Л.І. Конопляник, І.О. Волошенко // Ліки України. – 2011. – № 8 (154). – С. 73–77.
5. Вдовиченко В. І. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки серед померлих, які страждали на цукровий діабет 2 типу / В. І. Вдовиченко, Х. Б. Аксентійчук // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 1 (69). – С. 41–46.
6. Фадеєнко Г.Д. Ранні ознаки атеросклерозу у больних с неалкогольної жирової хворобою печінки / Г. Д. Фадеєнко, Т. А.

7. Харченко В.В. Вплив L-аргініну та бетаїну на структурно-функціональний стан еритроцитів, вміст ліпідів та гомо цистеїну в крові хворих на неалкогольний стеатогепатит / В.В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – №4 (90). – С. 69–75.
8. Палеев Ф.Н. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца / Ф. Н. Палеев, И. С. Белокопытова, Б. И. Минченко, О. В. Москалец // Креативная кардиология. – 2011. – №1. – С. 75–80.
9. Гордеева Е.К. Изменение цитокинового статуса при стабильной стенокардии напряжения / Е.К. Гордеева, А.Х. Каде // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – №1. – С. 15–20.
10. Braunersreuther Vincent Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease / Vincent Braunersreuther, Giorgio Luciano Viviani, François Mach, Fabrizio Montecucco // World Journal of Gastroenterology. – 2012. – V. 18. – P. 727–735.
11. Krishnamurthy P. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT-3 and suppression of HuR / P. Krishnamurthy, J. Rajasingh, E. Lambers [et al.] // Circ Res. – 2009. – Vol. 104. – P. 9–18.
12. Колесникова Е.В. Современный пациент с заболеванием печени и патологией сердечно-сосудистой системы: какой выбор сделать? / Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 2 (76). – С. 85–94.
13. Betaine. Monograph // Altern. Med. Rev. – 2003. – V.8, No.2. – P. 193–196.
14. Henderson N. C. Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution / N. C. Henderson, J. P. Iredale // Clin. Sci. – 2007. – Vol. 112. – P. 265–280.
15. Ikegami T. Liver fibrosis. Possible involvement of EMT / T. Ikegami, Y. Zhang, Y. Matsuzaki // Cells Tissues Organs. – 2007. – Vol. 185. – P. 213–221.
16. Hamburg N. M. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study / N. M. Hamburg, M. J. Keyes, M. G. Larson [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 2467.
17. Suzuki T. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the Northern Manhattan Study (NOMAS) / T. Suzuki, K. Hirata, M. S. Elkind [et al.] // Am. Heart. J. – 2008. – Vol. 156. – P. 405.
18. Вялов С.С. Поражение печени и сопутствующая патология: рациональная комбинация гепатопротекторов / С.С. Вялов // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 31. – С. 1621.
19. Куценко Н.Л. Определение содержания циркулирующих CD32⁺ CD40⁺ – микрочастиц – модификация метода оценки деструкции эндотелиальных клеток / Н.Л. Куценко, Л.Г. Савченко, Э.И. Кайдашева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 7. – С. 20–23.
20. Cohen, J.C. Human fatty liver disease: old questions and new insights m/ J.C. Cohen, J.D. Horton, H.H. Hobbs // Science. – 2011. – Vol. 332(6037). – P. 1519–1523.
21. Johnson, L.A. Macrovascular complications of diabetes in atherosclerosis prone mice / L.A. Johnson, N. Maeda // Expert Rev. Endocrinol Metab. – 2010. – Vol.5. – P. 89–98.

Реферат

ОСВЕЩЕНИЕ ОБЩИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ СИСТЕМОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.

Мануша Ю.І., Казаков Ю.М.

Ключевые слова: печень, ишемической болезни сердца, неалкогольная жировая болезнь печени.

В обзоре литературы рассмотрены общие цепи патогенетических механизмов в развитии ишемической болезни сердца и неалкогольной жировой болезни печени. Существенный вклад в формировании вышеуказанных патологий вносят атеросклеротические процессы, которые сопровождаются дислипидемией. В результате этого запускаются механизмы системного воспаления низкой интенсивности, эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса, которые вызывают нарушение процессов метаболизма в организме и приводят к прогрессированию коморбидной патологии, возникновению осложнений и увеличению смертности населения.

Summary

REVIEW OF GENERAL PATHOGENETIC MECHANISMS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CORONARY HEART DISEASE

Manusha Yu. I., Kazakov Yu. M.

Key words: liver, coronary heart disease, non-alcoholic fatty liver disease

This review article presents the general links of pathogenetic mechanisms in the development of coronary heart disease and non-alcoholic fatty liver disease. Atherosclerotic processes, which are accompanied with dyslipoproteinemia, greatly contribute to the occurrence of above mentioned conditions. As a result, this triggers the mechanisms of systemic inflammation of low intensity, endothelial dysfunction and oxidative stress that, in turn, leads to the disorders of metabolic processes and to the progression of comorbid pathology, complications and increased mortality.

УДК 616.14-007.64.089

Рябушко Р.М., Ляховський В.І., Рябушко Н.О.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ВЕНОЗНИХ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК НИЖНІХ КІНЦІВОК

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Прогресування захворювання від простого варикозу до хронічної венозної недостатності (ХВН) і розвитку венозних трофічних виразок (ВТВ) відбувається досить часто. Однак трофічні венозні виразки залишаються недостатньо вивченим захворюванням, методи лікування якого, відповідно, розроблені недостатньо. Успіх лікування захворювання вен нижніх кінцівок багато в чому залежить від ефективності методів діагностики. В статті проведений аналіз літератури, що відображає стан проблеми сучасних підходів до комплексного лікування венозних трофічних виразок нижніх кінцівок. Дані літератури свідчать про єдність поглядів на стратегію хірургічного лікування варикозних трофічних виразок, що передбачає усунення вертикального і горизонтального рефлюксів, але відсутня єдність поглядів на тактичні підходи вирішення даних питань. Сучасна хірургія використовує досвід хірургічного лікування трофічних венозних виразок для розробки нових методів лікування.

Ключові слова: трофічні виразки, нижні кінцівки, лікування, варикозна хвороба.

Варикозне розширення вен серед дорослого населення Східної Європи зустрічається більш ніж у 20% (21,8-29,4%) випадків, серед яких у 5% (3,6-8,6%) відзначається венозні набряки, зміни шкіри або венозні виразки (активні – до 0,5%, що зажили – до 1,4%) [56]. За даними проведеного у Сан-Дієго дослідження, у США варикоз вен виявлений більш ніж у 11 млн чоловіків і 22 млн жінок віком від 40 до 89 років, а понад 2 млн. дорослих мають виражені хронічні захворювання вен (ХЗВ), ускладнені шкірними змінами або ульceraцією [1,45]. За останні 20 років частота розвитку посттромботичних венозних виразок не змінилася в жінок, але підвищилися у чоловіків [36]. У США щорічно венозні виразки діагностуються в 20 тис. осіб [58].

Прогресування захворювання від простого варикозу до хронічної венозної недостатності (ХВН) і розвитку венозних трофічних виразок (ВТВ) відбувається досить часто: за даними Північно Американського реєстра проведення субфасціальних ендоскопічних перфорантних хірургічних втручань, велика кількість осіб з вираженою ХВН мали в анамнезі первинне захворювання вен (70%), а післятромбофлебітичну хворобу (ПТФХ) - (30%) [40]. Однак трофічні венозні виразки залишаються недостатньо вивченим захворюванням, методи лікування якого, відповідно, розроблені недостатньо.

Успіх лікування захворювання вен нижніх кінцівок в багато в чому залежить від ефективності методів діагностики [7]. Нині існують різні методи дослідження кровообігу нижніх кінцівок у людей (лазерна доплерівська флоуметрія, капіляроскопія, тепловізуалізація та ін.). Вони застосовуються в різних клінічних, патофізіологічних і фармакологічних дослідженнях, а також дають цінну діагностичну та прогностичну інформацію [43]. Тому нам було вирішено звернути на головні з них.

Останні десять років, як вказують цілий ряд авторів, при варикозній хворобі в діагностиці перше місце належить ультразвуковому дуплексному скануванню [34]. Всім хворим з підозрою на

ХЗВ рекомендується насамперед проведення дуплексного сканування [33,34]. Це безпечний, неінвазивний недорогий і надійний метод. Він за точністю діагностики венозної недостатності набагато перевершує безперечно-хвильову доплерографію [49].

Плетизмографія (повітряна або оклюзійна) використовується для неінвазивного дослідження насосної функції литкового м'язу, загального венозного рефлюксу та обструкції венозного відтоку [57].

Метод внутрішньосудинного ультразвукового дослідження успішно використовується для визначення ступеня компресії або обструкції клубової вени та для моніторингу хворих після стентування вен [52].

Ефективність лікування трофічної виразки визначають за зменшенням їх площі. Тому, площу виразкового дефекту визначали всі автори, але методики визначення у всіх були різними. Так, з кінця минулого та початку нинішнього століття, визначення площі виразкового дефекту «на око» змінив спосіб визначення за допомогою перенесення контуру трофічного дефекту на міліметровий папір, але цей спосіб занадто часозатратний та не можна його провести всім хворим у якості повсякденного рутинного визначення площі [2,35]. В останні часи швидкість зменшення площі виразкового дефекту стала основним показником якості отриманого лікування хворих з трофічними виразками венозного генезу і визначається вона шляхом множення вертикального розміру на горизонтальний [5,7].

За останнє десятиліття асоціаціями ангіологів та судинних хірургів по всьому світі були розроблені і впроваджені нові технології з лікування патології вен [23].

Нині використовують препарати на основі папаїну-сечовини і колагенази. Важливою перевагою комплексу папаїну-сечовини є можливість ефективного видалення некротичних тканин в широких діапазонах рН (від 3,0 до 12,0). Колагеназа – водорозчинний фермент, вибірково розщеплює позбавлений мукополісахаридного фут-

ляра "мертвий" колаген на межі живих і девіталізованих тканин, які швидко і атравматично відділяються від ранового ложа. Коллагеназа не лише не ушкоджує компоненти сполучно-тканинного матриксу, але і збільшує проліферацію кератиноцитів майже в 10 разів і сприяє швидкому очищенню трофічної виразки. Пік активності цього ферменту лежить в межах pH = 6-8. [37].

Впровадження в клінічну практику низькоенергетичного лазерного випромінювання, на думку ряду авторів, дозволяє прискорити процеси репарації. Вони пов'язують це з підвищенням утилізації кисню тканинами, зниженням змісту продуктів перекисного окислення ліпідів, збільшенням фагоцитарної активності лейкоцитів і активацією мікроциркуляції в уражених тканинах під його дією [46,49].

В останні десятиліття, з метою ефективнішого очищення виразкової поверхні від гнійно-некротичних тканин, активно використовується ультразвукова кавітація за допомогою низькочастотного ультразвуку [43]. Після обробки трофічних виразок низькочастотним ультразвуком, на думку авторів, знижується кількість мікробних тіл в рані, збільшується дифузія лікарських речовин в уражені тканини [5].

На думку багатьох дослідників, принциповою умовою, необхідною для закриття трофічних виразок і запобігання їх рецидиву, є застосування адекватної еластичної компресії нижніх кінцівок, спрямованої на нормалізацію венозного відтоку, [50] яка може здійснюватися за допомогою еластичних бинтів або спеціального компресійного трикотажу, методами, що взаємодоповнюють один одного [9]. Основний гемодинамічний результат накладення компресійного биндажа – це багаторазове збільшення дебіту крові і зниження інтравенозного тиску, поліпшення функції мікроциркуляторного русла за рахунок підвищення швидкості капілярного кровотоку і зменшення артеріоло-венулярного шунтування [30]. Відсутність еластичної компресії практично завжди нівелює ефект медикаментозної або хірургічної корекції недостатності венозного кровообігу.

Разом з цим, Coleridge Smith [58] підкреслює, що незалежно від варіантів і способів застосування, компресійна терапія не може реально прискорити закриття венозних виразок, тривалість якого, за даними різних дослідників, займає від 12 до 24 тижнів [38,39,42]. В зв'язку з цим стають актуальними різні системні лікарські препарати, що модулюють цей процес [48].

Однак, на думку деяких дослідників, системна фармакотерапія, незважаючи на певний позитивний вплив, носить допоміжний характер і доповнює традиційну еластичну компресію. Застосування антибіотиків, аспірину, анаболічних стероїдів, простагландину E1 ніяк не впливає на перебіг венозних виразок і не попереджає їх рецидиву [5,8].

Роль системної фармакотерапії в лікуванні

венозних трофічних виразок, незважаючи на її широке застосування, залишається спірною. Ряд авторів відмітили реальне прискорення загоєння венозних виразок за допомогою застосування похідних пентоксифіліну і мікронізованого діосміну [25]. Висока ефективність мікронізованого діосміну обумовлена його дією на основні ланки патогенезу ХВН: підвищенням тонуусу вен [28], поліпшенням лімфодренажної функції [68] і мікроциркуляції [28].

Оперативне втручання на самій ВТВ та венозній системі, на даний час розвитку медицини являється етапом комплексного лікування венозних трофічних виразок. Сучасні оперативні втручання відрізняються за способами, методами та інструментарієм, що використовується, хоча передбачають максимальний косметичний ефект та повний радикалізм стосовно причин виникнення хронічної венозної недостатності. [14,20] Корекція патологічних вено-венозних рефлюксів є основним методом усунення венозної гіпертензії, що лежить в основі прогресу ХВН і розвитку трофічних розладів, у тому числі і виразок [15]. Встановлено, що етіологічна причина ВТВ - патологічний рефлюкс - може виникнути в підшкірних, глибоких, перфорантних венах і місцем оперативного втручання мають бути ті венозні сегменти, в яких встановлений патологічний процес. Операція може бути виконана одномоментно або у два етапи: спочатку усувається вертикальний вено-венозний рефлюкс, а потім горизонтальний [1,16,36]. Використовуючи сучасні мініінвазивні технології, адекватна і повна корекція венозного кровотоку враженої кінцівки виконується одномоментно та максимально непомітно як у плані косметичного ефекту так і післяопераційного періоду [14,22,24].

Оперативні втручання для усунення вертикального рефлюксу крові в підшкірних венах найбільш популярні хірургічні втручання, розроблені ще наприкінці 19 століття - операція Троянова-Тренделенбурга, яка була удосконалена М. М. Дитерихсом, і у такому вигляді дійшла до наших часів під назвою, кросектомія; видалення стовбурів магістральних підшкірних вен за допомогою спеціального зонду (операція Беккока або стріпінг). В той же час, застосування цих операцій у хворих з венозними трофічними виразками можливо лише у разі варикозної трансформації магістральних підшкірних вен. Незважаючи на радикальність, слід зазначити ускладнення, що нерідко виникають після таких втручань: ушкодження підшкірних нервів, лімфатичних колекторів, утворення великих гематом в каналі великої підшкірної вени, що супроводжуються тривалим больовим синдромом, затяжним післяопераційним періодом і частими рецидивами трофічних виразок – у 14% пацієнтів через рік, у 20% – через 2 і у 26% – через 3 роки [30].

З впровадженням в клінічну практику ультразвукових методів дослідження з'явилася можливість виявити межі справжньої варикозної тран-

сформації підшкірних вен, що дозволяє обмежитися видаленням лише уражених венозних сегментів з неспроможним клапанним апаратом, варикозна трансформація яких незворотна, і уникнути більшості ускладнень, пов'язаних з видаленням дистального відділу великої підшкірної вени. [1,3]

Для видалення варикозозмінених підшкірних вен в наш час широко розповсюджені мініфлебектомії, такі як операції Вараді та Мюлера з використанням ними розроблених інструментів. Перевагами даних методик є можливість їх виконання у поліклінічних умовах, інша назва цих операцій – амбулаторна флебектомія; використання місцевої анестезії; гарний косметичний ефект так як оперативні доступи мають розмір від 2 до 6 мм. [31,41,44].

В останні роки у світі для збереження підшкірної вени і терапії варикозозмінених її гілок Francesci пропонує використовувати метод амбулаторного консервативного гемодинамічного лікування (Cure conservatis et Hemodynamique de l'Insuffisance veineuse en Ambulatoire - CHIVA) [47]. А ряд авторів на чолі з Pittaluga пропонують в таких випадках метод амбулаторної селективної абляції під місцевою анестезією (Ablation Selective des varices sous Anesthésie Locale - ASVAL), хоча дана методика застосовується в основному у осіб з легкими ступенями ХВН [55].

Якщо більш детально про метод CHIVA, то можна сказати, що маючи мету – знизити гідростатичний тиск у підшкірних венах та їх гілках шляхом перев'язки у певних місцях системи поверхневих вен і зберегти дренажну функцію поверхневих вен зазвичай за рахунок реверсивного кровотоку, дана методика включає у себе кросектомію, перев'язку неспроможних гілок великої підшкірної вени, підтримання прохідності основного стовбура підшкірної вени і її функціонуючих підшкірних гілок, а також дренаж підшкірної вени з системою глибоких вен через так звані re-entry перфорантних вен. Отже можна сказати, що метод являє собою системний підхід лікування варикозозмінених вен, а не просто технологію оперативного втручання. [51].

Оцінивши результати рандомізованих клінічних досліджень, можна сказати, що методика CHIVA у лікуванні хворих з трофічними виразками варикозного ґенезу, на відміну від компресійної терапії, показала гарний результат з перевагою у швидкості загоєння у 2 рази та меншою у 4 рази кількістю рецидивів у послідовному [32,53].

Нині доведено, що в патогенезі трофічних порушень при ХВН провідну роль грає рефлюкс крові через неспроможні перфорантні вени [7,21]. Його усунення в 80% випадків приводить до загоєння трофічних виразок і запобігає їх рецидивам впродовж багатьох років [7,8,12].

Традиційними способами ліквідації горизонтального рефлюксу є субфасціальна (за Лінтоном) і надфасціальна перев'язка перфорантних вен за Кокетом. В той же час, останній метод у

хворих з трофічними розладами застосовується рідко через високий ризик виникнення післяопераційних гнійно-некротичних ускладнень в зоні зміненої шкіри і підшкірно-жирової клітковини [12,13], а у віддаленому періоді – високої частоти рецидиву трофічних виразок, у 35% хворих. В таких умовах операцією вибору є субапоневротична дисекція перфорантних вен через хірургічний доступ, розташований поза зоною трофічних порушень шкіри [26].

Для усунення вено-венозного рефлюксу у перфорантних венах пропонується проводити їх деструкцію з мінірозрізів завдовжки 1-2 мм поза зоною трофічних розладів за допомогою інструментів для мініфлебектомії [15], або склерозуючи їх спеціальним пристроєм, сполученим з діатермокоагулятором [10].

Одним з сучасних способів ліквідації венозного рефлюксу є склеротерапія за допомогою дії на венозну стінку хімічної речовини, лазерного або радіочастотного випромінювання [22]. Найбільш поширеним методом у пацієнтів з трофічними виразками, являється медикаментозний за допомогою препаратів фібро-вейн, тромбовар або етоксисклерол [11]. Ряд авторів використовує його як елемент комбінованого лікування [14,22], інші – в межах варикозних розширених вен в зоні трофічних розладів [1,16,19], або застосовують ехосклерооблітерацію перфорантних вен і підшкірних стовбурів [16]. Описані добрі результати ехосклеротерапії навіть при неможливості адекватного притискування вени, що склерозується, з використанням техніки foam-form, яка полягає в спінюванні склерозанта за допомогою спеціального пристосування вважають foam-form склеротерапію альтернативою хірургічному лікуванню важких форм ХВН [5,24].

Прагнення хірургів здійснювати оперативний доступ для усунення перфорантного скидання крові поза зоною трофічних розладів співпало з розробкою і впровадженням ендоскопічних методів в хірургії. Відеоендоскопічна дисекція перфорантних вен, що вперше виконана у 1985 році німецьким флебологом G. Haueg, стала початком, воістину, революційного просування малоінвазивних операцій у хірургію захворювань вен. Відеоендоскопічна методика була названа P.Gloviczki і його групою субфасціальною ендоскопічною перфорантною хірургією (Subfascial Endoscopic Perforants Surgery), і у зв'язку з цим отримала міжнародну абревіатуру SEPS [40]. Починаючи з 90-х років дана методика міцно увійшла до клінічної практики [18].

Методика виконання ендоскопічної дисекції перфорантних вен гомілки і перелік необхідного устаткування описані в цілому ряді робіт [11,52]. Абсолютним показанням для її застосування, за даними багатьох авторів, являється ХВН з важкими трофічними порушеннями шкіри: індурацією підшкірно-жирової клітковини, рецидивуючими і відкритими, на момент втручання, трофічними виразками. [18,35] На думку P. Gloviczki

[40], безперечними кандидатами на SEPS є пацієнти з ХВН 4-6 клінічних класів за класифікацією CEAP при нормально функціонуючій глибокій венозній системі.

Більшість дослідників відмічають, що це втручання приводить до загоєння трофічних виразок у 82-88% пацієнтів [27,52], рецидив виразки спостерігається — в 15% випадків [28,35]. Найчастіше такі ускладнення зустрічаються у пацієнтів з посттромбофлебітичною хворобою [52]. У роботах інших авторів приводяться дані про частоту загоєння від 79 до 85,5%, а рецидивів — від 2,8 до 20% [29].

Ряд авторів при порівнянні ендоскопічних методик з операцією Лінтона відмітили, що рецидив трофічної виразки в першому випадку виникає у 12% пацієнтів, а у другому у 22% [18]. Порівнюючи різні способи дисекції перфорантних вен, вони вказували на те, що при використанні відкритої операції, через доступ Felder, число пересічених перфорантів перевищує таке при використанні ендоскопічних методів. Не дивлячись, що при усіх варіантах операції спостерігали повне загоєння трофічних виразок, після ендоскопічної дисекції закриття виразок відбувалося значно швидше. Мабуть, кількість пересічених при операції перфорантних вен не є визначальною у забезпеченні патогенетичної достатності хірургічного втручання. Принциповою є дисекція неспроможних перфорантних вен, які виявляються головною причиною трофічних розладів.

Мультицентрове дослідження, проведене P. Głowiczki et al. [40] показало, що меншу кількість рецидивів трофічних виразок гомілки дає ендоскопічна дисекція перфорантних вен у поєднанні з хірургічним видаленням підшкірних вен, ніж ізольоване втручання в субфасціальному просторі. Однак, головним недоліком даного методу є його висока собівартість та тривале використання, що не знайшло в даний час широкого застосування.

Разом з операціями на венозній системі при виразках, що тривало не гояться, з розвитком грубих змін м'яких тканин у вигляді ліподерматосклерозу, добрі результати дають одномоментне висічення виразки разом зі зміненими тканинами та паратібіальною фасціотомією з наступною шкірною пластикою. За даними Michel Perrin [54], така методика дозволяє досягти загоєння виразок у 60-80% випадків.

Деякі автори, з приводу відкритих венозних трофічних виразок, виконують етапні, радикальні, паліативні і розширені операції. Останні мають за мету корекцію венозного кровотоку із висіченням тканин, що піддалися склерозу, та проведення одномоментної аутодермопластики. При виборі методу і об'єму хірургічного втручання вони враховують індивідуальні особливості венозної системи, ступінь вираження трофічних порушень м'яких тканин і наявність супутньої соматичної патології. [6]

Інші дослідники допускають можливість висічення венозних виразок та навколишніх змінених тканин з наступною аутодермопластикою, без попередньої корекції венозного кровотоку, але з обов'язковою компресійною терапією в післяопераційному періоді. [7,20]

Значення аутодермопластики, особливо у пацієнтів з великими трофічними виразками, важко переоцінити. В той же час, застосування цього методу як самостійного не знайшло належної кількості прибічників через велику кількість рецидивів трофічних виразок. Така тактика сприяє загоєнню виразкового дефекту в 88% випадків, але в 49% спостережень — виразки рецидивують через 4 місяці після операції. [12].

Значна кількість ускладнень, викликаних відторгненням трансплантата, а також недосконалість методики пластики та післяопераційного ведення як донорської, так і реципієнтної ділянок, не дозволяють широко застосовувати цей вид лікування венозних трофічних виразок і вимагають його подальшого вивчення і вдосконалення.

Таким чином, приведені літературні дані свідчать про єдність поглядів на стратегію хірургічного лікування варикозних трофічних виразок, що передбачає усунення вертикального і горизонтального рефлюксів, але відсутня єдність поглядів на тактичні підходи вирішення даних питань. Сучасна хірургія використовує досвід хірургічного лікування трофічних венозних виразок для розробки нових методів лікування.

Література

1. Бебуришвили А.Г. Эндовидеохирургия и склерохирургия в лечении трофических язв при хронической венозной недостаточности нижних конечностей / А.Г. Бебуришвили, А.В. Шаталов, А.А. Шаталов [и др.] // Материалы международного хирургического конгресса «Актуальные проблемы современной хирургии». — М., — 2003. — С. 203.
2. Богачев В.Ю. Местное лечение венозных трофических язв / В.Ю. Богачев, Л.И. Богданец, А.И. Кириенко [и др.] // Consilium medicum. — 2001. — № 2. — С.45-50.
3. Богачев В.Ю. Хирургическая тактика при декомпенсированных формах ХВН / В.Ю. Богачев, Л.И. Богданец, А.Ю. Брюшков // Труды 5 конф. ассоциации флебологов России. — М., 2004. — С. 153-154.
4. Богачев В.Ю. Флебосклерозирующее лечение варикозной болезни вен нижних конечностей с использованием техники «foam-foam» / В.Ю. Богачев, И.А. Золотухин, А.Ю. Брюшков [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2003. — Т.9, № 2. — С.81-85.
5. Васютков В.Я. Критическая оценка флебосклерозирующей терапии расширенных вен нижних конечностей / В.Я. Васютков, А.А. Соколов // Труды 5 конф. ассоциации флебологов России. — М., 2004. — С. 169-170.
6. Венгер І.К. Вибір тактики хірургічного лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок, ускладненої трофічною виразкою / І.К. Венгер, Т.В. Романюк, М.В. Чорницький // Клінічна флебологія. — Том 5 - №1 - 2012. — С 48-51.
7. Гудз І.М. Современные подходы в лечении трофических язв венозной этиологии / И.М. Гудз // Материалы VI конференции с международным участием «Сухаревські читання»-«Дискусійні питання в ангіології та судинній хірургії» Київ, 2013. — 256 с.
8. Гудз І.М. Консервативне лікування венозних виразок: що доказано у клінічних дослідженнях? / І.М. Гудз, О.І. Гудз // Клінічна флебологія. — 2012. — Том 5, №1 — С. 56-58.
9. Золотухин І.А. Компрессионное лечение хронической венозной недостаточности / И.А. Золотухин // Флебологическая. — 1998. — № 9. — С. 5-8.
10. Кайдорин А.Г. Роль пункционной электродеструкции в лечении венозных трофических язв / А.Г. Кайдорин, В.С. Руденко, В.Б. Стародубцев [и др.] // Материалы третьей конференции ассоциации флебологов России. — Ростов-на-Дону. — 2001. — С. 66-67.

11. Кириенко А.И. Результаты открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности перевязочного материала Воскопран для местного лечения венозных трофических язв во II-III стадиях раневого процесса / А.И. Кириенко., Л.И. Богданец, В.Ю. Богачев [и др.] // Хирургия. - 2003. - № 9. - С. 38-40.
12. Липницкий Е.М. Лечение трофических язв нижних конечностей / Е.М. Липницкий - М.: Медицина, 2010. - 160 с.
13. Липницкий Е.М. Место аутодермопластики в хирургическом лечении больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей, осложненной трофическими язвами / Е.М. Липницкий // Материалы симпозиума «Реконструктивная и пластическая хирургия». - М., 2001. - С. 55-57.
14. Мартемьянов С.В. Комплексное лечение варикозной болезни нижних конечностей / С.В. Мартемьянов, В.В. Есипенко, А.А. Иванов [и др.] // Материалы международного хирургического конгресса «Актуальные проблемы современной хирургии». - М., 2003. - С. 211.
15. Матюшенко А.А. Нетелевизионная дистанционная субфасциальная диссекция перфорантных вен голени из мини-доступа / А.А. Матюшенко, В.Е. Васильев, Г.А. Пышаков // Материалы второй конфер. ассоциации флебологов России: М., 1999. - С. 168.
16. Путинцев А.М. Склеротерапия в лечении трофических язв у больных с тяжелой сопутствующей патологией при хронической венозной недостаточности / А.М. Путинцев, В.Н. Сергеев, Д.Е. Филиппов // Материалы 5 конфер. ассоциации флебологов России. - М., 2004. - С. 273.
17. Трофические язвы / [В.С. Савельев, А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев и др.] - Москва: Медицина, 2001. - С. 519-551.
18. Савельев В.С. Флебология. Руководство для врачей. Под ред. В.С. Савельева - М.: Медицина, 2001. - 664 с.
19. Серажитдинов А.Ш. Микросклеротерапия в лечении трофических язв нижних конечностей при посттромбофлебитической болезни / Серажитдинов, А.А. Фокин, В.В. Владимирский [и др.] // Традиционные и новые направления сосудистой хирургии и ангиологии: вып. 3. - Челябинск: «Иероглиф». - 2006. - С. 145-148.
20. Трофические язвы нижних конечностей. Клинико-практические рекомендации - Киев, 2010. - 17 с.
21. Тураев П.И. Хроническая венозная недостаточность и трофические язвы нижних конечностей / П.И. Тураев - Винница: Нова книга, 2005. - 208 с.
22. Ханевич М.Д. Стационарозамещающие и минимально инвазивные технологии в лечении трофических язв венозного генеза / М.Д. Ханевич, В.Ф. Зубрицкий, Е.Г. Градусов // Материалы 5 конфер. ассоциации флебологов России. - М., 2004. - С. 307-308.
23. Чернуха Л.М. Хроническое заболевание вен / Л.М. Чернуха // Здоров'я України. - 2011. - Т.259. - №6. - С.18-19.
24. Шиманко А.И. Комплексное лечение трофических язв при хронической венозной недостаточности / А.И. Шиманко, М.Д. Дибиров, А.Ю. Васильев [и др.] // Материалы международного хирургического конгресса «Новые технологии в хирургии». Ростов-на-Дону. - 2005. - С. 335.
25. Щеглов Д.Г. Местное и системное лечение венозной трофической язвы / Д.Г. Щеглов // Флебология, специальный выпуск (Труды VI конфер. ассоциации флебологов России). - 2006. - С. 98.
26. Юпатов С.И. Лечение посттромботических и варикозных язв нижних конечностей / С.И. Юпатов, С.М. Смотрин // Хирургия. - 1982. - № 7. - С. 21-24.
27. Argnani M. Subfascial endoscopic perforator surgery (SEPS) as treatment of chronic venous insufficiency / M. Argnani, M. Cevolani, G.U. Turicchia // J. International Angiology, 14th World Congress Union Internationale de phlebologie. Rome. - 2001. - P. 47.
28. Avram J. Late results of SEPS in the treatment of chronic venous insufficiency / J. Avram, R. Avram, F. Cadariu [et al.] // J. International Angiology, 14 th World Congress Union Internationale de phlebologie. Rome. - 2001. - P. 159-160.
29. Baron H.C. Endoscopic subfascial surgery for incompetent perforator veins in patients with active venous ulceration / H.C. Baron, A.A. Saber, M. Wayne // Surg-Endosc. - 2001. - 15(1). - P. 38-40.
30. Barwell J.R. Surgical correction of isolated superficial venous reflux reduces long-term recurrence rate in chronic venous leg ulcers / J.R. Barwell, M. Taylor, J. Deacon // Eur-J-Vasc-Endovasc-Surg. - 2000. - Oct 20(4). - P. 363-368.
31. Bergan J.J. Venous disorders: treatment with sclerosant foam / J.J. Bergan // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). - 2006. - Vol. 47, № 1. - P. 9-18.
32. Carandina S. Varicose vein surgery: stripping vs haemodynamic correction (CHIVA): a long term randomised trial / S. Carandina, C. Mari, M. De Palma [et. al] // J. Vasc Endovasc Surg. - 2008. - № 35. - P. 230-237.
33. Cavezz A. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs: UIP consensus document: part
2. Anatomy / A. Cavezzi, N. Labropoulos, H. Partsch [et. al] // J. Vasc Endovasc Surg. - 2006. - № 31. - P. 288-299.
34. Coleridge-Smith P. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs: UIP consensus document: part 1. Basic principles / P. Coleridge-Smith, N. Labropoulos, H. Partsch [et. al] // J. Vasc Endovasc Surg. - 2006. - № 30. - P. 710-719.
35. Criado E. Conservative hemodynamic surgery for varicose veins / E. Criado, S. Lujan, L. Izquierdo // Semin Vasc Surg. - 2002. - № 15. - P. 27-33.
36. Dissemond J. Der Einfluss des pH-Wertes auf die Wundheilung / J. Dissemond // J.of Wound Healing. - 2004. - № 5. - P. 242-243.
37. Falanga V. Wound Bed Preparation and the Role of Enzymes: A Case for Multiple Actions of Therapeutic Agents / V. Falanga // WOUNDS: A Compendium of clinical Research and Practice. - 2002. - № 2. - P. 47-57.
38. Gerlach H.E. Introducing controlled outpatient management of deep venous thrombosis: a feasibility study with 827 patients / H.E. Gerlach, W. Blatter // Phlebologie. - 2002. - № 31. - P. 77-84.
39. Ginsberg J.S. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome. Results of a 3-part-study. / J.S. Ginsberg, J. Hirsh, J. Julian // Arch Intern Med. - 2001. - № 161. - P. 2105-2109.
40. Gloviczki P. Handbook of venous disorders / P. Gloviczki, S.T. Yao James - London: ARNOLD. - 2001. - P. 73-79.
41. Goren G. Minimally invasive surgery for primary varicose veins: limited invaginated axial stripping and tributary (hook) stab avulsion / G. Gorgen, A.E. Yellin // Ann Vasc Surg. - 1995. - № 9. - P. 401-414.
42. Graves J.W. Martorell hypertensive leg ulcer: case report and concise review of the literature / J.W. Graves, J.C. Morris, S.G. Sheps // J Human Hypertension. - 2001. - № 15. - P. 279-283.
43. Johnson F. Low-frequency ultrasound to manage chronic venous leg ulcers / F. Johnson // Br. J. Nurs. - 2003. - V.12(19 Suppl). - P. 14-24.
44. Kabnick L.S. Phlebectomy. In: Gloviczki P, editor. Handbook of venous disorders: guidelines of the American Venous Forum 3rd ed London / L.S. Kabnick. - 2009. - P. 105-110.
45. Kaplan R.M. Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study / R.M. Kaplan, M.H. Criqui, J.O. Denenberg [et. al] // J. Vasc Surg. - 2003. - № 37. - P. 1047-1053.
46. Lagan K. A case report of low intensity laser therapy (LILT) in the management of venous ulceration: potential effects of wound debridement upon efficacy / K. Lagan [et al.] // J. Clin Laser Med Surg. - 2000. - V.18(1). - P. 15-22.
47. Maeso J. Comparison of clinical outcome of stripping and CHIVA for treatment of varicose veins in the lower extremities / J. Maeso, J. Juan // Ann Vasc Surg. - 1995. - № 9. - P. 401-414.
48. McDaniel H.B. Recurrence of chronic venous ulcers on the basis of clinical, etiologic, anatomic, and pathophysiologic criteria and air plethysmography / H.B. McDaniel, W.A. Marston, M.A. Farber // J Vase Surg. - 2002. - № 35. - P. 723-728.
49. McMullin G.M. An evaluation of Doppler ultrasound and photoplethysmography in the investigation of venous insufficiency / G.M. McMullin, C. Smith // Aust N Z J Surg. - 1992. - № 62. - P. 270-275.
50. Meaume S. Prognostic factors for venous ulcer healing in non-selected population of ambulatory patients / S. Meaume, D. Couilliet, F. Vin // J Wound Care. - 2005. - V.4(1). - P. 31.
51. Movatt-Larssen E. CHIVA / E. Movatt-Larssen, C. Shortell // Semin Vasc Surg. - 2010. - № 23. - P. 118-122.
52. Nepleg P. Intravascular ultrasound scan evaluation of the obstructed vein / P. Nepleg, S. Raju // J. Vasc Surg. - 2002. - № 35. - P. 694-700.
53. Pare J.O. Varicose vein surgery: stripping versus the CHIVA method: a randomized controlled trial / J.O. Pare, J. Juan, R. Tellez [et. al] // Ann Vasc Surg. - 2010. - № 251. - P. 624-631.
54. Partsch H. Does thigh compression improve venous haemodynamics in chronic venous insufficiency? / H. Partsch, G. Menzinger, B. Borst-Krafek // J Vase. Surg. - 2003. - №36. - P. 948-952.
55. Pittaluga P. Midterm results of the surgical treatment of varices by phlebectomy with conservation of a refluxing saphenous vein / P. Pittaluga, S. Chastanet, B. Rea [et. al] // J. Vasc Surg. - 2009. - №50. - P. 107-118.
56. Rabe E. Epidemiology of chronic venous disorders. In: Gloviczki P, editor. Handbook of venous disorders: guidelines of the American Venous Forum 3rd ed London / E. Rabe, F. Pannier. - 2009. - P. 105-110.
57. Rooke T.W. Exercise strain-gauge venous plethysmography: evaluation of a "new" device for assessing lower limb venous incompetence. / T.W. Rooke, J.L. Hesser, P.J. Osmundson // Angiology. - 1992. - № 43. - P.219-228.
58. Smith J.J. Evaluating and improving health related quality of life in patients with varicose veins / J.J. Smith, A.M. Garratt, M. Guest [et. al] // J. Vasc Surg. - 1999. - № 30. - P. 710-719.

Реферат

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ВЕНОЗНЫХ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Рябушко Р.Н., Ляховский В.И., Рябушко Н.А.

Ключевые слова: трофические язвы, нижние конечности, лечение, варикозная болезнь.

Прогрессирование заболевания от простого варикоза к хронической венозной недостаточности (ХВН) и развития венозных трофических язв (ВТЯ) происходит довольно часто. Однако трофические венозные язвы остаются недостаточно изученным заболеванием, методы которого, соответственно, разработаны недостаточно. Успех лечения заболевания вен нижних конечностей во многом зависит от эффективности методов диагностики. В статье проведен анализ литературы, отражающий состояние проблемы современных подходов к комплексному лечению венозных трофических язв нижних конечностей. Данные литературы свидетельствуют о единстве взглядов на стратегию хирургического лечения варикозных трофических язв, что предусматривает устранение вертикального и горизонтального рефлюкса, но отсутствует единство взглядов на тактические подходы к решению данных вопросов. Современная хирургия использует опыт хирургического лечения трофических венозных язв для разработки новых методов лечения.

Summary

MODERN APPROACHES TO INTEGRATED TREATMENT OF VENOUS TROPHIC ULCERS OF LOWER EXTREMITIES (REVIEW ARTICLE)

Ryabushko R.N., Lyahovskyy V.I., Ryabushko N.A.

Key words: trophic ulcers, lower limbs, treatment, varicose veins.

Progression of the disease from simple vein varicosity to chronic venous insufficiency (CVI) and the development of venous trophic ulcers (VTU) are reported to be quite common condition. However, some aspects of trophic venous ulcers are still unclear, and therefore, management of this condition requires in-depth study. The successful outcomes of the disease of vein varicosity of the lower limbs considerably depend on the effectiveness of diagnostic methods. The article presents the analysis of the relevant literature on the state of the problem, modern approaches in integrated treatment of venous trophic ulcers of the lower extremities. The data reported demonstrate the unity of views on the strategy of surgical treatment of varicose trophic ulcers that stipulates the removal of vertical and horizontal reflux, but there is no unity of views on tactical approaches of these issues. Modern surgery uses the experience of surgical treatment of trophic venous ulcers to develop new more effective treatment approaches.

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

УДК 340.624.1-627:66.062[340.114:616.13/16-001-089]

**Цимбалюк В.І., Ольховський В.О., Торяник І.І.,
Бабіченко М.С., Бабіченко Р. І., Данильченко С. І.**

ОЦІНКА ТАНАТОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ЗОНИ БОЙОВИХ ДІЙ

Національна академія медичних наук України, м. Київ
Харківський національний медичний університет МОЗ України
ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України», м. Харків
Харківська академія післядипломної освіти МОЗ України
Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, м. Миколаїв

Сучасна Українська держава переживає вкрай тяжкі часи, обумовлені складними процесами економічної реінтеграції, соціально-політичних катаклізмів, остаточної неформальної відмови від тоталітаризму. Різні політичні уподобання, вектори координаційних зв'язків, не завжди виправданих спрямовувань до децентралізації спровокували трагічний сценарій соціально-еволюційних перебудов та налаштувань останніх років на сході України. Розвиток гібридної війни, активні та цілком справджені антитерористичні заходи, пов'язані із ними людські втрати, призвели до появи/відновлення давно забутих з повоєнних часів явищ/понять (танатологічний профіль поля бойових дій, специфіка танатогенезу за умов проведення військових операцій, етіологія бойової травми, її перебіг у екстремальних умовах війни). Авторами статті наводяться оновлені дані з проблем військової танатології, специфіки танатогенезу загиблих від вогнепальних поранень та бойової травми, питань щодо класифікації, типології бойових втрат. Матеріал дослідження представлений у історичному аспекті, базується не лише на особистих спостереженнях, але й містить архівні дані, отримані у ретроспективі, стосується різних типів воєнних баталій, заворушень, операцій. Вагомим внеском розробки є аналіз причин характеру військових втрат та пов'язаного із цим танатологічного профілю зон бойових дій.

Ключові слова: танатогенез, танатологічний профіль, судово-медична експертна оцінка, зона бойових дій, причини смерті на полі бою.

*Автори присвячують публікацію
пам'яті своїх колег,
що служили у зонах військових конфліктів
та полягли на фронтах, захищаючи інтереси України*

Постановка проблеми та актуальність її дослідження

Сучасна Українська держава переживає вкрай тяжкі часи, обумовлені складними процесами економічної реінтеграції, соціально-політичних катаклізмів, остаточної неформальної відмови від тоталітаризму. Відстоювання права на самовизначення, національної гідності, мовної та духовної автентичності, власне, сама війна та політична турбулентність на внутрішній арені, постійні перемовини і дипломатичні кульбіти у зовнішній політиці призвели не лише до зростання самосвідомості українців, але й ініціювали цілу низку соціокультурних парадигм, соціально-економічних, територіальних проблем. [11]. Різні політичні уподобання, вектори координаційних зв'язків, не завжди виправданих спрямовувань до децентралізації спровокували трагічний сценарій соціально-еволюційних перебудов та налаштувань останніх років на сході України [1]. Розвиток гібридної війни, активні та цілком справджені антитерористичні заходи, пов'язані із ними людські втрати призвели до появи/відновлення давно забутих з повоєнних

часів явищ/понять (танатологічний профіль поля бойових дій, специфіка танатогенезу за умов проведення військових операцій, етіологія бойової травми, її перебіг у екстремальних умовах ведення військових операцій). Останні факти налаштували науковців до більш детального та хронологічно конкретизованого дослідження постулатів військової та правової танатології [14], їх історичних етапів, еволюції матеріально-технічної частини, інструментального забезпечення, застосування попереднього досвіду ведення бойових дій на тимчасово неконтрольованих територіях (що можуть бути зайняті противником), пошук засобів та механізмів для розширення резервів з метою збереження живої сили військовослужбовців, що відносяться до особистого складу підрозділів, ефективного захисту населення. Велике значення відіграє ретельне дослідження причин та умов загибелі військовиків, характер летальних випадків на полі бою, обставин, у відповідності до яких виникли перешкоди для виживання особистого складу. Враховуючи викладене вище, актуальність дослідження танатологічного профілю зони бойових дій за оцінками судово-медичного експертів, не викликає сумнівів.

Матеріальне забезпечення та методи дослідження

Матеріалом дослідження стали архівні дані (2007-2017 р.р.) та розробки/протоколи, практичний досвід профільних спеціалістів, що займалися відповідними проблемами на теренах кафедри судової медицини та медичного правознавства імені заслуженого професора М.С. Бокаріуса Харківського національного медичного університету МОЗ України та Харківського обласного бюро судово-медичної експертизи останніми роками. Задля об'єктивізації роботи застосовували інформаційні джерела та зведені дані з тематичних анналів науково-теоретичної, методологічної, патентної інформації (за ключовими прототипами: танатогенез, зміст, специфіка, танатологічний профіль, поле бойових дій, з точки зору судово-медичного експерта, танатологічне заключення, причини смерті осіб особового складу на полі бою) [8]. Пошук проводили за базами даних бібліографічних ресурсів провідних наукових бібліотек за допомогою пошукових систем «Google», «Yandex», «Rambler» та інші. Ототожнення результатів відбувалось із застосуванням ресурсів ретроспективного аналізу. Процедурні заходи узгоджували з відповідними принципами біомедичної етики, біоправа, правової танатології [5,6,18]. Суттєвої допомоги надавали науково-теоретичні, методологічні, патентні дані, що отримували за результатами пошуку відповідно до баз Національної наукової бібліотеки ім. В. І. Вернадського, Державної наукової бібліотеки ім. В. Г. Короленка, Державної медичної бібліотеки (м. Харків), бібліографічних ресурсів наукових бібліотек Харківського національного медичного університету МОЗУ, Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна МОНмолодьспорту України, Чорноморського національного університету ім. Петра Могили м. Миколаєва. З метою остаточного з'ясування танатологічних аспектів в окремих випадках вдавались до ресурсів ретроспективного аналізу. Отримані результати верифікували з аналогічними, за досвідом закордонних фахівців, що працюють у відповідній галузі медицини.

Теоретичне підґрунття для з'ясування проблеми

Танатологічний профіль поля бою являє собою конкретизовану характеристику безпосередніх причин та механізмів смерті, що відбулися у польових умовах у результаті бойової травми. У зв'язку із появою неминучих втрат живої сили, питання танатологічної оцінки зони бойових дій завжди мали велике значення та бентежили військових медиків. Перші примітивні спроби описового аналізу поля бойових дій відомі з античних часів і викладені в безсмертних творах Гомера, Аристотеля, І. Флавія. Пізніше свідчення щодо оцінки кількості людських втрат та переліку причин загибелі (з акцентуванням провідних) з'являлись по завершенню Сторічної війни в Єв-

ропі, війн Червоної та Білої троянд, франко-бурської війни та чисельних буржуазних чи буржуазно-демократичних революцій/переворотів нового часу. Більш наближеним до наукової оцінки виявився профіль поля бою, описаний нашим великим співвітчизником М.І. Пироговим. Саме на його зразок складались відповідні звіти військово-польовими хірургами в період російсько-турецьких баталій, тощо. Танатологічний профіль зони бойових дій був стислим, однотипним, долучав свідчення щодо кількості убитих осіб, їхньої локалізації в зоні битви, зовнішнього огляду загиблих [4]. Однак систематизоване вивчення причин смерті поранених на полі битви почалося із залучення А.А. Васильєвим техніки та засобів патологоанатомічного дослідження трупів (під час радянсько-фінляндського конфлікту 1940 року). Практика виведення танатологічного профілю була продовжена і остаточно відпрацьована за роки Другої світової війни (1939-1945 р. р.) відомими лікарями та вченими В.Л. Бяліком, Н.А. Раєвським, А.В. Смольяніковим, Р.Д. Штерном. У результаті заочаткованих досліджень на матеріалах більш ніж 2000 патологоанатомічних розтинів військовим патологам вдалось отримати доволі цілісне та об'єктивізоване уявлення щодо сутності танатологічного профілю поля битви [2,7]. Цими та подальшими дослідженнями було встановлено, що танатологічний профіль являє собою динамічне явище, що залежить від цілої низки причин та факторів: види застосованої зброї, тривалість її використання, потужність, характер оборонних спорів та засобів індивідуального захисту, метеорологічні умови, географічне положення місцевості, її кліматична специфіка, наявність і стан медичного забезпечення, психологічна підготовленість особистого складу військ, патріотична вмотивованість. Грунтовний аналіз причин смерті у вояків Другої світової війни продемонстрував перевагу вогнепальної бойової травми (99,2 %). На відміну від війн кінця XIX ст., осколкові поранення становили 64 %, та переважали над кульовими - 34,5 %. За локалізацією перше місце займали рани та ушкодження черепа (30,9 %), друге - грудна клітина (21,2 %), третє - абдомінальна порожнина (10 %). Трагічний список продовжували ушкодження кінцівок, шиї, хребта, тазу, обличчя. У 8,9 % вбитих на полі бою мали місце рани у декілька областей, і лише у 0,8 % - невогнепальна бойова травма (обмороження, опіки) [7].

Докладне подальше спостереження за паліативними хворими (пораненими) часів Другої світової війни навело фахівців на думку щодо невідповідності причин смерті та їх механізмів умовам локалізації ран (ідентичність, насамперед). Це обумовило створення вітчизняними патологами вчення про патологію бойової травми, в якому велика увага приділялась ролі макромікроскопічних змін у тканинах постраждалих та загиблих. У відповідності до цього чисельні причини смерті поранених об'єднувались у три го-

ловні групи. Перша із них долучала тих поранених, смерть яких була викликана безпосередньою дією травми. До другої групи відносили осіб, смерть яких була спричинена ускладненнями поранень. Третя група формувалась із паліативних поранених, що помирили від хвороб. Необхідно пам'ятати, що на полі бою також мала місце смерть від розладів, що розцінювали як прямі наслідки травми (гостра травматична смерть). За танатогенезом таку смерть диференціювали на смерть від руйнування тіла та життєво важливих органів, смерть від крововтрати, шоку, поєднаних шоку та крововтрати, гемо- та пневмотораксу [4,7,12]. Першою у цьому скорботному списку гострої травматичної смерті залишається смерть від руйнування тіла та життєво важливих органів (52, 3 %). Вона відбувається негайно або через декілька годин чи діб після поранення, яке за своєю локалізацією (стовбур головного мозку, серце, аорта) або величиною виявилось несумісним із життям. За механізмом смерті, тобто комплексом функціональних розладів, що призводять до летального виходу, відповідно до даних В.Л. Бяліка у 54,8 % мала місце так звана мозкова смерть, в основі механізмів якої лежить загаснення функцій центральної нервової системи (як наслідок її руйнування). У 27,7 % леталізацію спричинює серцева смерть, механізми якої зводяться до зупинки кровообігу у наслідок ушкодження серця та його судин [2]. Смерть від крововтрати становила більш, ніж 30 %. За даними фахівців, у залежності від механізмів розвитку розрізняють смерть від гострої крововтрати, гострої анемії, тривалої рецидивуючої крововтрати. Смерть від гострої крововтрати дебютувала на ранніх строках (хвилини, а подекуди секунди людського життя) у разі поранень та широких топографічних ушкоджень, розривів магістральних судин (грудна, черевна аорти), блискавичного зменшення об'єму циркулюючої крові та зниження артеріального тиску, недостатнього кровонаповнення серця кров'ю та його миттєвої зупинки у наслідок наведених вище причин. Іншою класифікаційною домінантою є крововтрата, що відбувається у наслідок поранень судин середнього або малого калібру, та здійснюється протягом перших 12 годин після поранень. Смерть як наслідок рецидивуючої крововтрати наставала пізніше 12-24 години після поранень. У зазначених випадках спостерігали чисельні ушкодження малих судин, що сприяли розвитку розладів кровопостачання за типом колапсу: різке зниження рівня гемоглобіну та еритроцитів крові. На смерть від шоку приходилось 4 % від постраждалих у групі гострої травматичної смерті. Одночасне поєднання етіологічних факторів, у наслідок яких наставав летальний вирок від шоку та крововтрати, також не перевищувало 4-5 % смертей. І що більш цікаво та важливо, зазначені показники залишалися незмінними за статистикою бойових втрат, різних за політичною топографією та характером найбільш відо-

мих військових конфліктів останніх часів (друга половина ХХ століття): Ангола, Афганістан, В'єтнам, Північна Корея. Іншими вагомими причинами смерті найбільш відомих сучасній цивілізації війн є гемо- та пневмоторакс (не більше 2 %). Такі причини смерті як асфіксія у наслідок перекриття дихальних шляхів чужорідними предметами, аспірації крові, травматичного набряку гортані, жирової чи повітряної емболії, переохолодження організму, опіків спостерігають доволі рідко (до 2,3-2,6 %). Аналізуючи танатологічний профіль зони бойових дій, з огляду на причини смерті у наслідок поранень, статистично окреслювалась така картина. Крім поранень у голову, небезпеку несли поранення у живіт з масштабною крововтратою та поєднаним із ними шоком (відповідно 74,8 % та 12,4%), больовий шок, анафілактичний становив 11,4 %, Не сумісні з життям ураження при пораненнях у живіт склали 10-11,3 % [2,4]. Однак, слід зауважити, що представлений танатологічний дизайн можливий у разі розгортання сценарію класичних військових дій.

Логістика сучасних та надсучасних війн, можливий перебіг яких долучатиме застосування новітніх запальних сумішей, отруйних речовин, водневої, нейтронної зброї, ракетно-ядерних ударів по промисловим зонам противника та населеним пунктам протилежної сторони конфлікту, підказує передбачені кардинальні зміни профілю бойових дій. Він буде пов'язаний із суттєвими змінами в структурі бойових ушкоджень та співвідношень останніх. За цим можна прогнозувати значно більшу, ніж у попередні часи питому вагу закритих механічних травм, опіків, комбінованих травм/ушкоджень, променевих, хімічних уражень, розвиток тяжких та особливо небезпечних інфекційних хвороб (широке застосування біологічної зброї. Дані за використанням останньої, скажімо, під час Маньчжурського конфлікту та війни на Далекому Сході улітку-восени 1945 року й до сьогоденних часів залишаються суто секретною інформацією, як за чисельністю втрат, так і структурою причин смерті) [4]. Можна прогнозувати домінування опіків різного походження та ступеня над механічними травмами та поєднання перших із променевими ушкодженнями (гострі лейкози, лімфогранулематози, розвиток лейкемій, злоякісних анемії, пухлин, невідновних декомпенсацій, атрофій, деструктивних процесів у внутрішніх органах, імунопатій, тощо) [13, 15]. У зв'язку із чим зростатиме загальний вплив бойової травми на організм, найчастіше у 25-35 % уражених осіб спостерігатиметься шок. При поєднанні тяжкої бойової травми з високими дозами опромінення можливий розвиток синдрому взаємного обтяження, у разі якого шоківі реакції стають незворотніми, що в свою чергу призведе до суттєвого підвищення питомої ваги шока у структурі причин смерті на поля бою [2,16,17].

Останнім часом доволі впевнені корективи до

обрисів танатологічного профілю зони бойових дій вносить специфіка проведення сучасних гібридних війн. За перебігом цих соціально-політичних катаклізмів з характерним військовим присмаком нам доводиться спостерігати зі шпальт газетної періодики та Інтернет порталів відповідних пошукових баз (секретність такої інформації, з огляду на її високу ліквідність у мас-медіа та поза їх межами, мілітаристичну значимість у певних колах, свідомо перебільшують. У зв'язку із чим доступ до відповідних наукових джерел суттєво мінімізований, адже несе великий деструктивний потенціал, як у соціальному, промислового, так навіть психологічного сенсі, бо сам по собі являється потужною зброєю. Однак, незважаючи на це, певну статистику за тематикою статті вдалось отримати із засобів масової інформації та підтверджених досвідом авторитетних джерел) [3,11]. У відповідності до цього склалась стисла схема танатологічного профілю зони антитерористичних операцій, що відбуваються на тимчасово непідконтрольних територіях на сході України.

У грудні 2016 року, Генштаб ЗСУ (Віктор Муженко), оголосив кількість представників силових структур, що загинули із самого початку конфлікту на Донбасі. У чисельному еквіваленті ці показники становили 3064 особи. За словами речника, бойові втрати склали 2148 чоловік (небойові за три роки війни досягли 916). За один лише 2016 рік чисельність небойових незворотних втрат перевищила кількість бойових (211), та сягнула 256 осіб. Причини цих втрат, за спостереженнями фахівців, доволі сталі, тримаються на постійному рівні та не пов'язані з веденням бойових дій [3]. У відповідності до сучасної класифікації (з урахуванням основних видів смерті, її провідних механізмів, антології [9,10]), бойовими вважають втрати від вогню противника. До не бойових належать втрати, до яких призводить необережне поводження зі зброєю, дорожньо-транспортні пригоди (ДТП), суїцид, вбивства співслужбовцями. За відкритими даними прокуратури України (деталізація даних) більш за все загинуло військовослужбовців від навмисних вбивств (наймитами), хвороб чи їх загострень, промислових аварій (у разі терактів) та суїцидів. Якщо конкретизувати зазначене, то виходить, що наразі у наслідок нещасних випадків на лінії фронту (травми, інвалідизації) померло 148 осіб, у ДТП загинуло 112, навмисного вбивства – 121 людина, порушень правил безпеки, поводження зі зброєю та боеприпасами - 111 вояків. Зареєстровано 96 випадків отруєнь, 405 випадків смерті від хронічних захворювань, їх загострень. Небойові втрати супроводжують любов армію. Їх відрізняють лише співвідношення між постраждалими від вогню та жертвами необачності. Суттєвий вплив на стан Збройних Сил здійснюють факти відсутності або чисельної недостатності середнього офіцерського складу, на чому власне тримається армія. З медико-соціальної точки

зору, серйозний вплив на показники танатологічного профілю у майбутньому здатні чинити психо-соматичний стан вояків, алогічність завдань, що можуть бути отримані особовим складом, одноманітність тренувальних заходів, намагання всіякою ціною відпрацювати у військово-вслужбовців бездоганність любої команди.

Резюмуючи наведене вище, необхідно зауважити реальну наявність еволюційних змін танатологічного профілю зон бойових дій війн, що відбувались у новітній історії людства. Останні полягають не лише у суттєвих змінах структури бойових уражень, їхнього біологічного сценарію, ошелешуючих кількісних змін, але й якісних характеристик, загрозової мінімізації реальних перспектив та можливостей до виживання людини як біологічного виду. З огляду на останнє, боротьба за мир та зрозуміле співіснування, які активно проводиться керівництвом нашої держави разом із прогресивними представниками суспільства, є найефективнішим заходом у перетворенні започаткованої тематики в суто історичну концепту.

Література

1. Запорожченко А.А. Правовая танатология в системе общетеоретической юриспруденции [Текст] / А.А. Запорожченко // Национальный юридический журнал. Теория и практика. - 2014. - С. 9-14.
2. Военно-полевая хирургия [Текст] / Под ред. К.М. Лисицына. - 4-е изд. стереотип. - М. : Медицина, 2000. - 437 с.: ил.
3. Ивашкина В. Небоевые потери ВСУ. Почему вне поля боя гибнет больше людей, чем под обстрелами. [Электронный ресурс]. // В. Ивашкина - Режим доступа : <http://strana.ua/articles/analysis/47606-neboevye-poteri-vsua-poc>. 28.12.2016.
4. Каминский Л.С. Потери в прошлых войнах. Справочная книга. [Текст] / Л.С. Каминский, С.А. Новосельский. - 3-е изд. - М. : Медицина, 1999. - 204 с.: ил.
5. Мережко О.В. Биоюриспруденция - новое направление в современной науке права / О.В. Мережко // Юридический журнал. - 2008. - № 1 (67). - С. 135-136.
6. Мишаткина Т.В. Биоправо: эколого-этнический аспект [Электронный ресурс]. // Т.В. Мишаткина - Режим доступа : <http://0973.ru/archives/190>.
7. Неговский В.А. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг. [Текст] / В.А. Неговский // Судебно-медицинская экспертиза. - 1998. - Т. 35, № 3. - С. 15-17.
8. Ольховський В.О. Судово-медична танатологія. завдання, принципи, номологічна та номопрагматична практика сучасної танатології: роль фактичного знання [Текст] / В.О. Ольховський, І.І. Торяник, В.О. Чураєв // Матеріали IV Всеукраїнської наукової конференції студентів та молодих вчених з фізіології та міжнародною участю «Фізіологія – медицина, фармації та педагогіці: Актуальні проблеми та сучасні досягнення», 16 травня 2017, Харків. - 2017. - С. 102-104.
9. Ольховський В.О. Механізми основних видів смерті та специфіка їхньої сучасної реєстрації [Текст] / В.О. Ольховський, І.І. Торяник // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє», Харків, 4 листопада 2016 року // Харків, НАМНУ, ХНМУ, Харківське медичне товариство, 2016. - С. 149.
10. Ольховський В.О. Антологія основних видів смерті та їх роль у сучасній клінічній медицині [Текст] / В.О. Ольховський, І.І. Торяник // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє», Харків, 4 листопада 2016 року // Харків, НАМНУ, ХНМУ, Харківське медичне товариство, 2016. - С. 148.
11. Перспективы войны и мира в Украине. Политологи подвели итоги недели. РИА Новости Украина: [Электронный ресурс]. - Режим доступа : <http://rian.com.ua/analytics/20150206/363111118.html>. 06.02.2015.
12. Торяник І.І. Роль та значення гіалінових мембран у судово-медичній діагностиці асфіксії [Текст] / І.І. Торяник // Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної

- медицини», Суми, 20-21 квітня 2017 року// Суми, Сумський державний університет, 2017. - С. 132.
13. Лупырь В.М. Современные представления о влиянии ионизирующих излучений на структуру периферических органов иммунной системы [Текст] / В.М. Лупырь // Украинський медичний альманах. - 2001. - Т. 4, № 1. - С. 107- 111.
 14. Старовойтова О.Е. Правовые проблемы танатологии: историко-теоретический аспект : автореф. дис. на соискание научной степени канд. юрид. наук : спец. 12.00.01 «Теория и история права и государства; история правовых учений» / О.Е. Старовойтова; СПб. - 2001. - 18 с.
 15. Торяник І.І. Морфологія кісткового мозку в умовах променевої мієлодисплазії та анапластичної анемії [Текст] / І.І. Торяник, О.А. Набойченко // Матеріали IV Всеукраїнської наукової конференції студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю «Фізіологія – медицині, фармації та педагогіці: Актуальні проблеми та сучасні досягнення», 16 травня 2017, Харків. - 2017. - С. 67-69.
 16. Foon K.A. Chronic lymphocytic leukemia : New insights into biology and therapy [Text] / K.A. Foon, K.R. Rai, R.P. Gale // Annals of International Medicine. - 1990. - Vol. 113. - P. 525.
 17. Larson R.A. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adult with acute lymphoblastic leucemia; Cancer and Leucemia Group B study 8811 [Text] / R.A. Larson, R.K. Dodge, C.P. Burns // Blood. - 1995. - Vol. 85. - P. 2025.
 18. Tokarczyk R. A. Biojurisprudencja: podstawy prawa dla XXI wieku [Text] / R.A. Tokarczyk. - Lublin : Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie-Sklodowskiej, 2008. - 109 с.

Реферат

ОЦЕНКА ТАНАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ЗОНЫ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ

Цымбалюк В.І., Ольховский В.А., Торяник И.И., Бабиченко М.С., Бабиченко Р.И., Данильченко С.И.

Ключевые слова: танатогенез, танатологический профиль, экспертная судебно-медицинская оценка, зона боевых действий, причины смерти на поле боя.

Современное Украинское государство переживает крайне тяжелые времена, обусловленные сложными процессами экономической реинтеграции, социально-политических катаклизмов, окончательного неформального отказа от тоталитаризма. Различные политические уподобления, векторы координационных связей, не всегда оправданных устремлений к децентрализации спровоцировали трагический сценарий социально-эволюционных перестроек и настроений последних лет на востоке Украины. Развитие гибридной войны, активные и целиком оправданные антитеррористические меры, связанные с ними человеческие жертвы, привели к появлению/возобновлению давно забытых с военных времен явлений/понятий (танатологический профиль поля боевых действий, специфика танатогенеза в условиях проведения военных операций, этиология боевой травмы, ее течение в экстремальных условиях войны). Авторами статьи приводятся обновленные данные по проблемам военной танатологии, специфика танатогенеза у погибших от огневых ранений и боевой травмы, вопросов относительно классификации и типологии боевых потерь. Материал исследования представлен в историческом аспекте, базируется не только на личных наблюдениях, но и содержит архивные данные, полученные в ретроспективе, касается различного рода военных баталей, операций. Весомым вкладом разработки является анализ характера военных потерь и связанного с этим танатологического профиля зоны боевых действий.

Summary

ASSESSMENT OF THANATOLOGICAL PROFILE IN COMBAT ZONE

Tsymbaliuk V.I., Olkhovsky V.O., Torianik I.I., Babichenko M.S., Babichenko R. I., Danylchenko S. I.

Key words: thanatogenesis, thanatological profile, forensic expert judgement, combat zone, causes of death on the battlefield.

The modern Ukrainian state survives extremely hard times determined by complex processes of economic reintegration, social and political cataclysms, final informal rejection of totalitarianism. Different political preferences, vectors of coordination links, sometimes unjustifiable attempts in decentralization provoked a dramatic scenario of socioevolutionary reconstructions and sentiments observed during the last years in the East of Ukraine. A state of hybrid war, active and fully justified antiterrorist measures and resultant human losses have led to the development or renewal of phenomena and ideas (thanatological profile of the battlefield, specific thanatogenesis in a state of military operations, aetiology of combat traumas and their courses in extreme conditions of military operations), which were forgotten long ago after the Second World War. The authors of the article present updated data on the problem of military thanatology, specific thanatogenesis of the people who died from gunshot wounds and combat traumas, aspects of classification and typology of battle casualties. The investigation material is presented in the historical aspect, based on both personal observations and archival data in retrospective review, and engages different types of military battles, disorders, operations. The analysis of the causes and character of military casualties and resultant thanatological profile of the combat zone is a strong contribution of this investigation.

УДК: 616.34-005-036-089

Бойко В.В., Смачило Р.М.

ЖОВЧНІ НОРИЦІ: ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ ТА ІСНУЮЧІ КЛАСИФІКАЦІЇ

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева НАМН України», м. Харків
Харківський національний медичний університет, м. Харків

У статті відображений сучасний стан проблеми виникнення та систематизації пошкоджень жовчних шляхів та жовчних нориць. Наводяться існуючі сучасні класифікації та обговорюються їх недоліки та переваги. Приведено власний досвід лікування 296 пацієнтів з жовчними норицями, аналіз причин, тактичних підходів та результатів виконаної корекції. Запропонована власна класифікація жовчних нориць

Ключові слова: жовчна нориця, жовчовіткання, холецистектомія, класифікація, пошкодження жовчних шляхів

Протягом останніх років завдяки широкому розповсюдженню мініінвазивних технологій та збільшенню операцій на жовчному міхурі і жовчних шляхах, удосконаленню анестезіологічного та реанімаційного забезпечення складних та тривалих операцій на печінці зросла кількість виникнення пошкоджень жовчних протоків, що супроводжуються жовчовітканням і формуванням жовчних нориць. Вони суттєво ускладнюють післяопераційний перебіг, подовжують тривалість перебування хворих на стаціонарному лікуванні, потребують у більшості випадків інвазивного лікування, а часом повторного оперативного втручання, супроводжуються зростанням післяопераційної летальності [5].

Серед причин виникнення жовчних нориць найчастіше у літературі згадуються операції на жовчному міхурі [20], безпосередньо втручання на позапечінкових жовчних шляхах, операції на печінці та панкреатодуоденальній зоні. Незважаючи на широкий спектр перелічених оперативних втручань, в основі виникнення жовчних нориць лежить порушення цілісності жовчовивідних шляхів на різному рівні. Пошкодження жовчних шляхів (ПЖШ) впливають на післяопераційну летальність, кількість ускладнень, тривалість та якість життя [1,17]. Їх частота коливається в межах 0,3–1,4% у залежності від критеріїв визначення. Одна третина їх діагностується під час операції.

Етіопатогенетичні особливості формування зовнішніх жовчних нориць

У більшості випадків жовчні нориці є ускладненнями оперативних втручань або інших захворювань. Значно рідше спостерігаються так звані спонтанні жовчні нориці чи перфорації холедоуху. Жовчовіткання може виникнути після будь-якої операції, яка виконується на жовчних шляхах та гепатопанкреатодуоденальній зоні [16]. Частота жовчних нориць після різних видів травми печінки складає 0,5–21%.

Частота жовчних нориць коливається у широких межах у залежності від виду первинного оперативного втручання. Так, після резекції та пересадки печінки вона коливається у межах 3,6 – 8,1% відповідно, після холецистектомії 0,4 – 3%, після гепатикосюностомії 23%, після ПДР – 3%. З впровадженням лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ) жовчовіткання вважається найбільш частим ускладненням цього втручання,

розширення об'єму лапароскопічних втручань (експлорація холедоуху) також є причиною збільшення його частоти [26,27,31].

У більшості випадків джерелом жовчовіткання є малі пошкодження жовчних шляхів (у ділянці ложа жовчного міхура, міхурова протока), але їх наслідки (формування білом, абсцесів, розвиток жовчного перитоніту, сепсису) можуть бути фатальними при невідповідному лікуванні. Тому вони мають бути запідозрені у будь-якого пацієнта з відхиленнями від звичайного післяопераційного періоду [9]. Пріоритети ж лікування полягають у виключенні великих ушкоджень та забезпеченні дренажу жовчі для створення контрольованої жовчної нориці. Пошкодження безпосередньо гепатикохоледоуху можуть мати не лише ранні ускладнення, але й несприятливі наслідки у майбутньому з розвитком біліарної стриктури, хронічного холангіту, вторинного біліарного цирозу печінки, печінкової недостатності, і необхідністю трансплантації цього органу [25,29].

Основною причиною летальності, рівень якої коливається від 1,5% до 27%, у пацієнтів з жовчними норицями є неконтрольований сепсис [21]. Саме жовчовіткання вважається одною з основних причин пролонгованої госпіталізації та післяопераційної летальності у сучасній гепатобіліарній хірургії [6].

Нового значення проблема жовчовіткань набула протягом останніх десятиліть у зв'язку з поширенням операцій на печінці (анатомічні резекції) та збільшенням числа пересадок печінки, особливо від живого донора. Так, їх частота при трансплантації від загиблого донора складає 7,8%, від живого – 9,5%, до того ж вони зустрічаються і у самих донорів [18]. При цьому жовчовіткання займає друге місце по частоті післяопераційних ускладнень. Виявлено, що 19% летальних випадків після ортотопічної трансплантації печінки (ОТП) були пов'язані з цим ускладненням [12,28]. Однак до останнього часу були відсутні єдині критерії даного поняття щодо тривалості існування, кількості виділення жовчі, рівня білірубину у ній.

Серед джерел жовчовіткання виділяють: внутрішньопечінкові жовчні протоки (резекційна поверхня, залишкові порожнини (кіста, ехінокова кіста, абсцес)); протоки у ділянці ложа жовчного міхура; аберантні жовчні протоки; позапе-

чінкові жовчні протоки (кукса міхурової протоки, пошкодження загальної печінкової і жовчної проток, жовчовитікання зумовлені Т-дренажем); біліодигестивні анастомози [10].

Жовчовитікання може бути наслідком травми живота, як відкритої, так і закритої, призводячи до внутрішньопечінкової біломи, внутрішньочеревного жовчовитікання, гемофілії, а згодом і формування стриктури [3,7,22].

Описані випадки виникнення пошкоджень жовчних шляхів і жовчних нориць після транскатетерної емболізації печінкової артерії та її гілок. У неоперованих пацієнтів жовчовитікання зустрічаються дуже рідко і може бути наслідком як перфорації жовчного міхура, так і жовчних шляхів. Вони, як правило, зумовлені підвищенням внутрішньобіліарного тиску (частіше при холедохолітазі), при чому спонтанні перфорації внутрішньопечінкових жовчних шляхів лівої долі печінки зустрічаються частіше [2].

Найбільш поширена у відкритій хірургії класифікація пошкоджень жовчних шляхів Bismuth H., 1982, розрізняє наступні типи уражень: тип 1 – низька стриктура, кукса загальної печінкової протоки більше 2 см; тип 2 – стриктура, при якій кукса загальної печінкової протоки менше 2 см; тип 3 – стриктура на рівні конфлюенса, при якій останній збережений; тип 4 – стриктура на рівні конфлюенса, при якій останній зруйнований і немає з'єднання правої і лівої печінкової проток; тип 5 – стриктура правої абераційної протоки або її поєднання зі стриктурою загальної печінкової протоки [11].

Однак дана класифікація не враховує тих особливостей, які з'явилися з поширенням ЛХЕ [4,13,24]. У зв'язку з цим була запропонована низка інших класифікацій пошкоджень жовчних

шляхів, причому практично у кожній із них увага приділяється жовчовитіканню як одному з основних проявів порушення цілісності жовчовивідних шляхів [19].

McMahon A.J. et al., (1996), виділяють великі пошкодження жовчних шляхів: пошкодження більше 25% діаметру загальної печінкової протоки, перетин загальної печінкової чи загальної жовчної проток, розвиток постопераційної стриктури та малі пошкодження: пошкодження менше 25% діаметру загальної печінкової протоки, відкрив міхурової протоки.

Stewart L. та Way L.W., 2004, пропонують 4 класи пошкоджень ЖВШ з наступними механізмами [33]:

I клас – загальна жовчна протока прийнята за міхурову протоку, але це розпізнано (пошкодження, що виникло при проведенні холангіографії);

II клас – кровотеча, що призводить до чисельного кліпування загальної жовчної чи печінкової протоки;

III клас – загальна жовчна протока прийнята за міхурову протоку, але це не розпізнано, що призводить до пересічення та навіть резекції гепатикохоледоху;

IV клас – права печінкова протока прийнята за міхурову протоку, права печінкова артерія – за міхурову артерію, що призводить до пересічення правої печінкової протоки чи правої печінкової артерії.

Neuhaus P. et al, 2000, у Німеччині представили класифікацію, яка оптимально відповідає тактичним вимогам і враховує лапароскопічний характер пошкоджень (табл. 1).

Таблиця 1.
Класифікація пошкоджень жовчних проток (Neuhaus P. et al, 2000)

Тип пошкодження	Характеристика
тип А (периферичне мале жовчовитікання)	A1 – недостатність кукси міхурової протоки A2 – з абераційної жовчної протоки
тип В (оклюзія холедоха без його гострого пошкодження)	B1 – повна B2 – неповна
тип С (тангенціальне пошкодження / розсічення)	C1 – мале розсічення (<5мм) C2 – велике розсічення (> 5мм)
тип D (повне пересічення)	D1 – без дефекту D2 – з дефектом холедоха
тип Е (пізній стеноз холедоха)	E1 – короткий стеноз (<5мм) E2 – продовжений стеноз (> 5 мм) E3 – стеноз в області біфуркації (розвилки) E4 – стеноз печінкової або сегментарної протоки

Bergman J.J. et al., 1996, виділяє наступні 4 категорії пошкоджень ЖВШ:

тип А – жовчовитікання з дрібних протоків (кукса міхурової протоки, дрібні протоки, що не сполучаються з магістральними протоками);

тип В – жовчовитікання з гепатикохоледоху, зумовлені його механічними чи електрокоагуляційними пошкодженнями;

тип С – пізні ускладнення пошкоджень ЖВШ, зумовлені процесами рубцювання у ділянці жовчних нориць чи електрокоагуляційного некрозу;

тип D – повне пересічення і/чи перев'язка ге-

патикохоледоху.

Класифікація Strasberg S.M., 1995, набула найбільшого поширення [34]: тип А – жовчовитікання з дрібних протоків, що сполучаються з загальною жовчною протокою; тип В – оклюзія частини жовчного дерева; тип С – жовчовитікання з протоків, що не сполучаються з магістральними протоками; тип D – латеральне пошкодження гепатикохоледоху; тип Е – повне пошкодження гепатикохоледоху (класифікація рівнів пошкодження за Bismuth класи I – V).

Амстердамська класифікація, 1996, виділяє

тип А – жовчовитікання з міхурової протоки; тип В – жовчовитікання з загальної жовчної протоки; тип С – стриктура холедоху; тип D – пересічення холедоху.

Розрізняють інтраопераційне і післяопераційне виявлення пошкоджень ЖВШ. Перше складає 15% – 50%. Первинна корекція оперуючим хірургом приводить до значної кількості невдач і досягає 96,3%.

Chendes A. et al., 2001, пропонує розрізняти наступні типи пошкоджень ЖВШ:

I тип – незначне пошкодження печінкової протоки або правої дольової протоки, зумовлене гачком або ножицями;

II тип – пошкодження у ділянці злиття міхурової протоки з загальною жовчною протокою, пов'язане з надмірною тракцією жовчного міхура; використанням корзинки Дорміа; пересіченням міхурової протоки дуже близько до гепатикохоледоху; або пошкодження цієї ділянки електрокоагуляцією;

III тип – часткове або ж повне пересічення гепатикохоледоху;

IV тип – резекція більше ніж 10 мм гепатикохоледоху.

Класифікація Китайського університету Гонконгу, 2007, розрізняє 1 тип – жовчовитікання з кукси міхурової протоки чи дрібних проток ложа жовчного міхура; 2 тип – часткові пошкодження загальної печінкової або загальної жовчної проток з (2A) чи без (2B) втрати тканини; 3 тип – перетин загальної печінкової або загальної жовчної протоки з (3A) чи без (3B) втрати тканини; 4 тип – пошкодження правої чи лівої печінкової проток чи секторальних з (4A) чи без (4B) втрати тканини; 5 тип – пошкодження жовчної протоки поєднане з судинними пошкодженнями [35].

Nagano Y. et al., 2003, запропонували класифікацію жовчовитікання після резекції печінки: тип А – незначне жовчовитікання з кукси жовчної протоки; тип В – значне жовчовитікання, зумовлене недостатнім закриттям кукси жовчної протоки; тип С – значне жовчовитікання, зумовлене пошкодженням жовчної протоки; тип D – жовчовитікання з виключеної сегментарної протоки.

Поняття та проблема класифікації зовнішніх жовчних нориць

Жовчною норицею вважають стійке, постійне чи періодичне, повне або часткове виділення жовчі назовні (зовнішня жовчна нориця) в порожнисті органи або преформовані утворення (внутрішня жовчна нориця), які повністю або частково минають свій природній шлях у кишечник. Застосовувалось поняття «стійка зовнішня жовчна нориця», яке одні автори характеризували як виділення 200-300 мл жовчі протягом 2-3 тижнів, інші ж протягом 6-8 тижнів після операції.

З розвитком нових технологій, збільшенням кількості операцій на гепатобіліарній та панкреатодуоденальній зонах, розширенням об'єму оперативних втручань, зміною вимог до післяопераційного ведення пацієнтів з впровадженням

критерію якості життя як одного з основних показників результатів лікування змінилось розуміння даного патологічного стану. У сучасній зарубіжній літературі нарівні з терміном жовчна нориця ("biliary fistula") зустрічаються наступні назви даного патологічного стану: "bile leakage", "bile leak", "biliary leakage", "biliary leak".

При цьому останнім часом саме терміну жовчовитікання ("bile leak") надається перевага, оскільки все рідше застосовується консервативне лікування при персистенції жовчовитікання більше 2 тижнів. Жовчовитіканням вважають клінічно очевидну жовчну норицю, зумовлену пошкодженням дрібних жовчних протоків: міхурова протока, протоки Люшка, окремо виділяючи пошкодження гепатикохоледоха, які теж можуть клінічно проявлятися жовчовитіканням [32]. Тому не дивно, що цей термін включений практично в усі існуючі класифікації пошкоджень жовчних шляхів [24].

Такі характеристики для констатації цього ускладнення, як мінімальний об'єм жовчі, що виділяється назовні, коливаються у межах від 20 до 50,0 мл, мінімальна концентрація білірубину у рідині, що витікає, 4,9 mg/dL [14], деякі автори пропонують проводити її співвідношення до рівня білірубину у сироватці, вважаючи його значення більше 5 після операції чи травми живота ознакою наявності жовчної нориці, нарешті тривалість жовчовитікання для визначення цього ускладнення також приводиться у широких межах – від однієї до 14 діб. Високодебітними вважають нориці, які виділяють більше 200,0 мл жовчі за добу, персистуючими – нориці, які виділяють більше 20,0 мл протягом тижня.

Крім того, низка авторів слушно вважає жовчовитіканням внутрішньочеревні скупчення жовчі, які підтверджуються пункційно або при виконанні повторних операцій. Сам термін «білома» був запропонований лише у 1979 році. Деякі автори виділяють поняття жовчного асцити та жовчного перитоніту. Останній відзначається значними болями у животі і напруженням м'язів передньої черевної стінки. До того ж спонтанну перфорацію жовчного міхура та жовчних протоків також можна вважати однією з форм жовчовитікання.

Групою міжнародних експертів у 2011 році запропоновано наступне визначення жовчовитікання (жовчної нориці): виділення рідини з підвищеним вмістом білірубину (хоча б у три рази вище, ніж у сироватці крові) через дренажі черевної порожнини на третій чи пізніший післяопераційний день, необхідність зовнішнього дренивання або повторної операції з приводу інтраабдомінального скупчення жовчі або жовчного перитоніту відповідно. При цьому джерелом жовчовитікання може бути резекційна поверхня печінки, жовчні протоки та біліодигестивні анастомози [23].

Спроби систематизувати зовнішні жовчні нориці розпочинаються з середини минулого сто-

ліття. У вітчизняній літературі поширена класифікація І. Л. Брегадзе (1965), заснована на принципах класифікації Grimond і Нерр (1952). Автор пропонує клінічну класифікацію, в якій виділяє повні і неповні жовчні нориці, стійкі і нестійкі, прості і комбіновані. Повною вважається жовчна нориця, через яку назовні виділяється вся жовч, яка виробляється печінкою; стійкою – нориця тривалістю більше 6-8 тижнів; комбінованою – нориця, яка зумовлена обструкцією жовчних шляхів.

В етіологічній класифікації по джерелу жовчовитікання виділяють жовчні нориці з великих жовчних протоків та паренхіматозні; по етіології – спонтанні та післяопераційні, післяопераційні у свою чергу діляться на посттравматичні (після холецистектомії, резекції шлунка, операцій на жовчних протоках і елементах воріт печінки) і на ґрунті обструкції жовчних шляхів (органічній і функціональній).

Зарубіжні автори запропонували класифікацію жовчовитікань, що базується на даних ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ). При цьому виділяють жовчну норицю низького ступеня (жовчовитікання ідентифікуються лише після контрастування внутрішньопечінкових жовчних протоків) і високого ступеня (жовчовитікання ідентифікуються до або без контрастування внутрішньопечінкових жовчних протоків) [30]. Зважаючи на значну простоту, ця класифікація має значні обмеження: по-перше, не всі пацієнти з жовчовитіканням потребують ЕРХПГ; по-друге, не у всіх із них існує технічна можливість її виконання [8].

Жовчні нориці класифікують згідно анатомічних джерел, виявлених при ЕРХПГ на 4 типи: 1 тип – жовчовитікання з кукси міхурової протоки; 2 тип – з додаткових протоків (протоки Люшка); 3 тип – з гепатикохоледоху; 4 тип – з аберантних жовчних протоків (діагностується за допомогою черезшкірної черезпечінкової холангіографії (ЧЧХГ)) [65].

У залежності від клінічних проявів та впливу на тактику лікування було запропоновано класифікувати жовчовитікання на три ступеня: рентгенографічно підтверджене жовчовитікання без особливих клінічних проявів і впливу на тактику лікування; незначне (не більше 50,0 мл) витікання жовчі без зміни тактики лікування; значне витікання жовчі з необхідністю зміни тактики лікування.

У 2011 Koch et al., використовуючи вищенаведений принцип класифікації, виділяють також три ступені витікання жовчі після операцій [23].

Ступінь А: жовчовитікання не має або має незначний вплив на тактику лікування пацієнта.

Пацієнти знаходяться у задовільному стані, а витікання жовчі адекватно контролюється дренажами черевної порожнини. Тривалість витікання жовчі не більше одного тижня.

Ступінь В: жовчовитікання, що потребує зміни тактики лікування, але при цьому можна уникнути релапаротомії. Стан пацієнтів середньої важкості, є клінічні прояви інфекції, дискомфорт у животі. Дренажі черевної порожнини функціонують, але повністю не дрениують жовч, мають місце внутрішньочеревні скупчення рідини. Пацієнти потребують продовження антибактеріальної терапії та малоінвазивних втручань (черезшкірних дренивань скупчень жовчі, ЕРХПГ зі стентуванням, черезшкірного черезпечінкового холангіодренування (ЧЧПХД)). Тривалість знаходження у стаціонарі подовжується. Деякі пацієнти можуть бути виписані з дренажами. Жовчовитікання ступеня А тривалістю більше одного тижня розцінюється як ступінь В.

Ступінь С: пацієнти потребують релапаротомії для лікування даного ускладнення. Пацієнти у тяжкому стані, з ознаками перитоніту та сильним больовим синдромом, можливі прояви поліорганної недостатності (ПОН). Їм вже могло бути проведено малоінвазивне лікування, однак прогресування перитоніту потребує релапаротомії, під час якої проводиться контроль джерела жовчовитікання, евакуація жовчного вмісту з черевної порожнини, її санація та розміщення додаткових дренажів.

Дана класифікація була апробована у клінічних умовах, що підтвердило доцільність її використання у клінічній практиці. Крім того, вона відповідає принципам класифікації хірургічних ускладнень, запропонованим у 2004 р. [15].

Власні спостереження

З 2009 по 2016 рр. у клініці Інституту знаходилося 298 пацієнтів з жовчними норицями. Більшість хворих було прооперовано на жовчовидних шляхах: лапароскопічна холецистектомія – 197, відкрита холецистектомія – 42, холедохолітотомія – 9, білідигестивний анастомоз – 9, видалення кісти холедоха – 2, резекція шлунка – 4, висічення виразки дванадцятипалої кишки – 4, ехінококцистектомія – 6, резекція печінки – 21, холецистостомія – 4.

Невідкладні хірургічні втручання виконані у пацієнтів з внутрішньочеревними ускладненнями жовчовитікань. Дренування скупчень жовчі під УЗ-контролем виконані 33 пацієнтам; релапароскопія, санація і дренивання черевної порожнини – 28 пацієнтам; лапаротомія, санація і дренивання черевної порожнини – 5 пацієнтам (табл. 2).

Таблиця 2

Оперативні втручання у пацієнтів з біломами та жовчним перитонітом

Оперативні втручання	Кількість, n
Дренування під УЗ-контролем	33
Релапароскопія, дренивання черевної порожнини	28
Лапаротомія, дренивання жовчних скупчень	5

У пацієнтів, в яких причиною персистенції жовчної нориці була обструкція дистального відділу холедоуху, основним методом лікування був ендоскопічний. Так ендоскопічна папілосфінктеротомія з холедохолітоекстракцією виконана 44 пацієнтам, ендоскопічна папілосфінктеротомія - 12 хворим. Дані втручання виявилися ефективними у 48 хворих (86,5%). З ускладнень у 14 пацієнтів відзначені явища гострого панкреатиту, з них у 2 - важкого панкреатиту; кровотеча з папілотомної рани - у 2, яка зупинена консервативно. Летальних випадків не було. У 5 пацієнтів виконати ЕРХПГ з технічних причин (резекція шлунка за Більрот-II в анамнезі, великий парафатеральний дивертикул) було неможливо. Цим пацієнтам і ще 5 пацієнтам, яким ендоскопічно не вдалося видалити конкременти, виконана лапаротомія, холедохолітотомія, дренажування холедоуха. 4 хворим сформовані біліодигестивні анастомози: холедоходуоденоанастомоз - 9 випадків, холедохоєюноанастомоз - 7. У групі хворих оперованих відкритим способом був один

летальний випадок, обумовлений поліорганною недостатністю у хворій з жовчним перитонітом.

Найбільш складною групою пацієнтів з жовчними норицями склали хворі з «великими» пошкодженнями холедоуху. Нарівні з мінінвазивними втручаннями з корекції внутрішньочеревних ускладнень вони потребували кінцевої корекції пошкодження (табл. 3). Відповідно, виконані: гепатикоєюноанастомоз і бігепатикоєюноанастомоз за Ру - 42 і 14, реконструкція гепатикоєюноанастомозу в анастомоз за Ру - 12, видалення фрагмента дренажу, розтин абсцесу лівої частки печінки - 1, регепатикоєюноанастомоз за Ру - 15. Слід зазначити, що при формуванні гепатикоєюноанастомозу у 5 хворих зняті грубі лігатури з холедоуха і кліпси. Одній пацієнтці, якій під час первинної операції була перев'язана права ворітна вена і права печінкова артерія, виконана правобічна гемігепатектомія. При свіжих ушкодженнях гепатикохоледоуха нами виконані наступні втручання: пластика протоки - 5, біліобіліарний анастомоз на каркасному дренажі - 2.

Таблиця 3
Характер оперативних втручань

Операція	Кількість, n
Пластика протоки	5
Біліобіліарний анастомоз кінець-в-кінець	2
Реконструкція гепатикоєюноанастомоза в анастомоз за Ру	12
Правобічна гемігепатектомія	1
Гепатикоєюноанастомоз за Ру	42
Бігепатикоєюноанастомоз за Ру	14
Регепатикоєюноанастомоз за Ру	15

Проаналізувавши існуючі класифікації, їх переваги і недоліки, а також власний досвід лікування жовчних нориць, ми дійшли висновку, що жодна з них не враховує локалізацію і характер ушкодження, напрямки подальшого лікування, а також його наслідки (прогноз) [6]. Остання класифікація експертної групи з гепатопанкреатобіліарної хірургії, запропонована у 2011 році, зручна для ретроспективного аналізу та систематизації ускладнень. Однак вона не може бути використана для визначення тактики та стратегії лікування. Нами запропонована наступна класифікація жовчовитікань:

I. Етіологія:

1. Спонтанні - утворюються самостійно внаслідок прогресування патологічного процесу.

2. Післяопераційні - утворюються після операцій.

3. Посттравматичні - утворюються після травми органів черевної порожнини.

II. Напрямок відтоку:

1. Прості - мають прямолінійний канал.

2. Складні - мають складний канал.

III. Післяопераційні:

1. Після лапароскопічних операцій.

2. Після відкритих операцій.

IV. По сформованості:

1. Несформовані (жовчовитікання - зовнішні, внутрішні), до 14 діб після операції.

2. Сформовані – понад 14 діб після операції.

V. За дебітом:

1. Повні.

2. Неповні.

VI. За наявністю ускладнень:

1. З явищами холангіту і механічної жовтяниці.

2. З внутрішньочеревними ускладненнями (білома, абсцес, перитоніт).

VII. За джерелом жовчовитікання:

- загальна жовчна протока;

- загальна печінкова протока;

- правий і лівий печінкові протоки;

- сегментарні протоки.

VIII. Зовнішні жовчні нориці внаслідок ушкодження жовчних шляхів:

а) на тлі обструкції дистального відділу холедоуха;

б) без обструкції дистального відділу холедоуха:

- при малих пошкодженнях ЖВП;

- при великих пошкодженнях ЖВП.

IX. З тактики лікування:

- закриваються самостійно;

- вимагають дренажних операцій;

- потребують корекції прохідності дистального відділу холедоуха;

- потребують корекції пошкодження жовчних шляхів.

X. Прогноз:

- сприятливий (самостійно закриваються);

- сумнівний (персистуючі нориці, що поєднуються з холангітом, жовтяницею, вимагають хірургічного лікування).

Характерною рисою даної класифікації є поєднання у ній різних факторів, які суттєво впливають на тактику ведення пацієнтів з жовчними норицями, а саме наявності жовтяниці та холангіту, внутрішньочеревних скупчень жовчі, обструкції дистального відділу холедоху та великих пошкоджень жовчних шляхів.

Література

1. Арипова Н.Х. Ятрогенные повреждения желчевыводящих путей / Н.Х. Арипова, Ф.Н. Назиров // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2007. – Том 12, №3. – С. 39–41.
2. Бойко В.В. Холедохолітіаз (Діагностика та оперативне лікування) / В.В. Бойко, Г.А. Клименко, О.В. Малоштан – Харків: Нове слово, 2008. – 216 с.
3. Гареев Р. Н. Травматические повреждения печени и желчевыводящих путей / Р. Н. Гареев, Х. К. Нгуен // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2013. – Том 8, № 1. – С. 118-122.
4. Лупальцев В.И. Ошибки и осложнения при лапароскопической холецистэктомии / В.И. Лупальцев // *Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна*. – 2004. – Вип. 7. – №614.–С.48–51.
5. Мовчун А.А. Лечение рубцовых стриктур и свищей желчных протоков / А.А. Мовчун, А.Д. Тимошин // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2000. – Том 5, №2. – С.104-106.
6. Ничитайло М.Е. Повреждения желчных протоков при холецистэктомии и их последствия / М.Е. Ничитайло, А.В. Скумс. – К.: Макком, 2006. – 334 с.
7. Абакумов М.М. Повреждения внутрипеченочных желчных протоков при ранении и закрытой травме живота / М.М. Абакумов, Д.Х.Чурова, С.С. Владимировича [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – Том 11, №4. – С. 44–50.
8. Abdel-Raouf A. Endoscopic management of postoperative bile duct injuries: a single center experience / A. Abdel-Raouf, E. Hamdy, E. El-Hanafy // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2010. – №16(1). – P.19–24.
9. Agarwal B. V. Laparoscopic biliary tract injury prevention: zero tolerance, error free performance / B. V. Agarwal, K. C. Mahajan // *Surg Endosc.* – 2010. – V. 24. – P. 728-729.
10. Angel M. M. Bile duct injuries related to misplacement of "T tubes" / M. M. Angel, C. Chan, H. Orozco // *Ann. Hepatol.* – 2006. – V. 5. – P. 44–48.
11. Bismuth H. Biliary strictures: classification based on the principles of surgical treatment / H. Bismuth, P. E. Majno // *World J. Surg.* – 2001. – V. 25. – P. 1241–1244.
12. Chang J.M. Biliary complications in living donor liver transplantation: imaging findings and the roles of interventional procedures / J. M. Chang, J. M. Lee, K. S. Suh // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2005. – V. 28. – P. 756–767.
13. Connor S. Bile duct injury in the era of laparoscopic cholecystectomy / S. Connor, O. J. Garden // *Br. J. Surg.* – 2006. – Vol.93. P. 158–168.
14. Darwin P. Jackson Pratt drain fluid-to-serum bilirubin concentration ratio for the diagnosis of bile leaks / P. Darwin, E. Goldberg, L. Uradomo // *Gastrointest Endosc.* – 2010. – V. 71, N 1. – P. 99-104.
15. Dindo D. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a Cohort of 6336 Patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // *Ann Surg.* – 2004. – V. 240, N 2. – P. 205-213.
16. Dixon J. A. Management of common bile duct injury during partial gastrectomy / J. A. Dixon, K. A. Morgan, D.B. Adams // *Am. Surg.* – 2009. – V. 75, N 8. – P. 719–721.
17. Gossage J. A. Prevalence and outcome of litigation claims in England after laparoscopic cholecystectomy // J. A. Gossage, M. J. Forshaw // *Int J Clin Pract.* – 2010. – V. 64, N 13. – P. 1832-1835.
18. Holt A. P. A prospective study of standardized nonsurgical therapy in the management of biliary anastomotic strictures complicating liver transplantation / A. P. Holt, D. Thorburn, D. Mirza // *Transplantation.* – 2007. – Vol.84. – P. 857–863.
19. Jabłońska B. Iatrogenic bile duct injuries: Etiology, diagnosis and management / B. Jabłońska, P. Lampe // *World J Gastroenterol.* – 2009. – V. 15, N 33. – P. 4097-4104.
20. Jaunoo S. S. Postcholecystectomy syndrome (PCS) / S. S. Jaunoo, S. Mohandas, L.M. Almond // *International Journal of Surgery.* – 2010. – V. 8. – P. 15-17.
21. Kaman L. Management of major bile duct injuries after laparoscopic cholecystectomy / L. Kaman, A. Behero, R. Singh // *Surg. Endosc.* – 2004. – V. 18. – P. 1196–1199.
22. Kibria R. Successful primary endoscopic treatment of suprapancreatic biliary stricture after blunt abdominal trauma / R. Kibria, C. J. Barde, A. Ali // *Gastrointest. Endosc.* – 2010. – V.71, N 1. – P.186–187.
23. Koch M. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery / M. Koch, O.J. Garden, R. Padbury [et al.] // *Surgery.* – 2011. – V. 149, N5. – P. 680-688.
24. Massoumi H. Bile leak after laparoscopic cholecystectomy / H. Massoumi, N. Kiyici, H. Hertan // *J Clin Gastroenterol.* – 2007. – V. 41, N3. – P. 301–305.
25. Nuzzo G. Treatment of biliary lesions due to cholecystectomy / G. Nuzzo // *Chir. Ital.* – 2009. – V. 61, N 5–6. – P. 519–521.
26. Ortega-Deballon P. Iatrogenic biliary injuries during cholecystectomy / P. Ortega-Deballon, N. Cheynel, L. Benoit [et al.] // *J Chir (Paris).* – 2007. – V. 144, N 5. – P. 409–413.
27. Parmeggiani D. Biliary tract injuries during laparoscopic cholecystectomy: three case reports and literature review / D. Parmeggiani, G. Cimmino, D. Cerbone // *G Chir.* – 2010. – V. 31, N 1–2. – P. 16–19.
28. Qin Y.S. Endoscopic management of biliary complications after orthotopic liver transplantation / Y.S. Qin, Z.S. Li, Z.X. Sun [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2006. – V.5. – P. 39–42.
29. Roy P. G. Medicolegal costs of bile duct injuries incurred during laparoscopic cholecystectomy / P. G. Roy, Z. F. Soonawalla, H. W. Grant // *HPB.* – 2009. – V. 11. – P. 130–134.
30. Sandha G.S. Endoscopic therapy for bile leak based on a new classification: results in 207 patients / G. S. Sandha, M. J. Bourke, G. B. Haber, P. P. Kortan // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2004. – V. 60, N 4. – P. 567-574.
31. Sicklick J.K. Surgical management of bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy: perioperative results in 200 patients / J.K. Sicklick, M.S. Camp, K.D. Lillemoie [et al.] // *Ann Surg.* – 2005. – V. 241. – P. 786–792.
32. Spanos C. P. Bile leaks from the duct of Luschka (subvesical duct): a review / C. P. Spanos, T. Syrakos // *Langenbecks Arch Surg.* – 2006. – V. 391. – P. 441–447.
33. Stewart L. Laparoscopic bile duct injuries: timing of surgical repair does not influence success rate. A multivariate analysis of factors influencing surgical outcomes / L. Stewart, L. W. Way // *HPB.* – 2009. – V. 11. – P. 516–522.
34. Strasberg S. M. An analytical review of vasculobiliary injury in laparoscopic and open cholecystectomy / S. M. Strasberg, W. S. Helton // *HPB.* – 2011. – V. 13. – P. 1–14.
35. Tzovaras G. Vascular injuries in laparoscopic cholecystectomy: an underestimated problem / G. Tzovaras, C. Dervenis // *Dig Surg.* – 2006. – V. 23. – P. 370-374.

Реферат

ЖЕЛЧНЫЕ СВИЩИ: ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И СУЩЕСТВУЮЩИЕ КЛАССИФИКАЦИИ

Бойко В.В., Смачило Р.М.

Ключевые слова: желчный свищ, желчеистечение, холецистэктомия, классификация, повреждения желчных путей

В статье отражено современное состояние проблемы возникновения и систематизации поврежденный желчных путей и желчных свищей. Приводятся существующие современные классификации и обсуждаются их недостатки и преимущества. Приведен собственный опыт лечения 296 пациентов с желчными свищами, анализ причин, тактических подходов и результатов проделанной коррекции. Предложена классификация желчных свищей, основанная на анализе современной литературы и собственных наблюдений.

Summary

BILIARY FISTULAS: CAUSES AND EXISTING CLASSIFICATIONS

Boyko V.V., Smachilo R.M.

Key words: bile fistula, bile duct, cholecystectomy, classification, biliary tract damage

The article describes the current state of the issues on the origin and classification of lesions of the biliary tract and biliary fistulas. Current existing classifications, their disadvantages and advantages are discussed. We have also reported our own experience of treating 296 patients with biliary fistula, analysis of the causes, tactical approaches and the outcomes of the correction done. A classification of biliary fistulas based on the analysis of modern literature and our own observations has been proposed.

УДК 616.65-006.6-085.849.1+615.28

Скиба О. М.

ЛОКАЛЬНО ПОШИРЕНИЙ РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ – СКРИНІНГ ТА ОЦІНКА СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ

Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер, м. Полтава

Мета даної роботи – узагальнюючий аналіз даних літератури щодо проблем та методів лікування локально поширеного раку передміхурової залози. В статті розглянуті основні методи лікування локально поширеного раку простати та їх комбінації. Аналіз джерел інформації свідчить, що на даний час рак передміхурової залози є соціально-значимою проблемою у зв'язку з постійним зростанням кількості зареєстрованих випадків цієї патології з кожним роком по всьому світу. І якщо сучасні методи лікування дозволяють досягти довгострокового безрецидивного виживання у хворих з локалізованими формами, то лікування поширених форм раку простати на даний час є складною та не до кінця вирішеною проблемою. В даний час дослідники по всьому світу продовжують випробування різних варіантів комбінованого лікування локально поширеного раку передміхурової залози за для збільшення загальної та безрецидивної виживаності хворих та покращення якості їхнього життя, сповільнення появи метастазів та розвитку гормонорезистентності. Але, не дивлячись на різноманітність поточних клінічних досліджень та велику кількість пропонованих методик терапії, на сьогоднішній день залишається відкритим питання стосовно найбільш ефективної комбінованої схеми лікування локально – поширеного раку передміхурової залози.

Ключові слова : локально поширений рак передміхурової залози (РПЗ), гормонотерапія, радикальна простатектомія, променева терапія.

Дана робота є фрагментом НДР «Обґрунтування вибору послідовності етапів комплексного і супровідного лікування онкологічних хворих на основі сучасних діагностичних технологій»; № державної реєстрації – 0116U004794

Вступ

Рак передміхурової залози (РПЗ) є однією з найбільш розповсюджених форм злоякісних новоутворень у чоловіків (за статистикою, кожен шостий новонароджений хлопчик за життя захворіє на рак простати) [2,32,33].

Більшість епідеміологічних досліджень за останні десятиріччя вказують на збільшення частоти РПЗ та на його виникнення головним чином у високорозвинених індустріальних країнах. Так, у більшості розвинених країн світу рак простати займає перше - друге місце в структурі онкозахворюваності та друге або третє місце в структурі смертності від раку серед чоловіків (наприклад в структурі онкозахворювань європейських країн РПЗ займає друге – третє місце, а в США вже вийшов на перше) [32,33,34].

Через високі темпи зростання захворюваності (по темпу росту показника захворюваності РПЗ значно випереджає пухлини інших локалізацій) в останній час спостерігається тенденція до виходу РПЗ на провідне місце серед онкологічних захворювань чоловічого населення світу (*American Cancer Society et International Agency for Research of Cancer*).

Рак передміхурової залози займає 3-тє місце

в структурі онкологічної захворюваності та смертності чоловічого населення України (10,3 % та 7,8 % відповідно). Захворюваність на РПЗ в Україні знаходиться на рівні таких країн, як Білорусі, Польщі, Сербії (27,7 – 21,8 на 100 тис. населення) та значно нижче економічно розвинених країн світу (69,5 на 100 тис. населення). Згідно даних Національного канцер-реєстру, на облік в Україні знаходиться 37,5 тис. хворих на РПЗ [1,2].

Характер розвитку онкоепідеміологічного процесу в Україні вказує на те, що протягом наступних 10-ти років рівень захворюваності на РПЗ збільшиться в 2-а рази, а смертності – в 1,6 рази - за 2003 – 2013 роки рівень захворюваності виріс на 56,4 % (кількість первинних хворих в 2013 р. склала більш ніж 8,0 тис. чоловік – 40,5 на 100 тис. населення, 25,8 – стандартизований показник), а показник смертності від цієї патології збільшився на 28,9 % і склав 17,4 на 100 тис. населення (5-ти річне виживання хворих на рак передміхурової залози в Україні складає 51,9 %, у Східній Європі - 72,8 %, Центральній - 89,3 %, Північній - 84,3 %) [1,2].

На даний час, оцінка результатів лікування онкологічних захворювань складається з двох параметрів – тривалості життя хворого та його

якості. При цьому, Американське суспільство клінічної онкології (ASCO) та Національний інститут раку США (NCI) вважають, що більш економічне та соціальне значення має саме якість життя пацієнта [32,33].

Незважаючи на широке поширення в практичній медицині PSA діагностики та появу великої кількості більш інформативних (КТ, МРТ та інш.) інструментальних методів дослідження частка пацієнтів з локально поширеними формами раку простати залишається великою та складає 55 – 58 % [5,33].

Сучасні методи лікування дозволяють досягти довгострокового безрецидивного виживання у хворих з локалізованими формами РПЗ, а от лікування поширених форм раку простати на даний час є складною та не до кінця вирішеною проблемою [2,3,4,7].

Таким чином, високі темпи зростання захворюваності на рак передміхурової залози та рівень смертності від цієї онкопатології серед чоловіків стали поштовхом для пошуку та розвитку нових засобів та методів лікування, метою яких є ліквідація захворювання, довгострокова і вільна від метастазів виживаність та поліпшення якості життя.

Згідно сучасної класифікації, пухлина передміхурової залози стадії Т3 (локально - поширена форма пухлини простати) складає дві підгрупи:

- Т3а – має розповсюдження пухлини за межі капсули (одно – або двостороннє проростання);
- Т3в – пухлина інвазує у сім'яні бульбашки.

Хірургічне лікування раку простати (радикальна простатектомія) показане хворим, у яких пухлина обмежена передміхуровою залозою і які не мають метастазів – перша та друга стадії процесу. При стадії Т3 радикальна простатектомія показана ретельно відібраним пацієнтам з ураженням лише однієї долі передміхурової залози, ПСА < 20 нг/мл та кількості балів за шкалою Глісона не більш ніж - 8 (EAU, 2008 р.) [29,51,52,53].

Використання неoad'ювантної гормонотерапії перед радикальною простатектомією (РП) дає можливість забезпечити перехід пухлинного процесу від стадії Т3 до стадії Т2 (зменшити новоутворення та саму передміхурову залозу, що полегшує її видалення, знижує ризик хірургічних ускладнень та зменшує потенціал прогресування хвороби); консолідувати пухлинний очаг; редуцивати судинне русло; ліквідувати мікрометастази та таким чином попередити лімфогенне метастазування [7,55,56].

Незважаючи на це, у більшості хворих з локально поширеною формою РПЗ (стадія Т3) через 24 – 36 місяців після РП виникає рецидив захворювання. Також, сама по собі радикальна простатектомія – це дуже об'ємна та агресивна операція, яка приводе до багатьох побічних ефектів, найбільш поширеними з яких є еректильна дисфункція та нетримання сечі, тому далеко не всі хворі на неї погоджуються, а багатьом

пацієнтам вона може бути протипоказана у зв'язку з віком та /або загальним станом [30,31,54,56].

Серед гормонально залежних пухлин РПЗ є найбільш чутливим до гормональної терапії та з моменту встановлення гормональної залежності пухлини ендокринна терапія вважається одним з основних методів лікування раку простати (по зведеним статистичним даним гормонозалежні пухлини складають 80 % пухлин простати, а 15 – 20 % (по даним деяких авторів - до 30 %) є первинно резистентними до гормонотерапії). Гормональна терапія (ГТ) призводить до зменшення рівня циркулюючих андрогенів та знищення їх стимулюючого ріст пухлини впливу [5,45]. Але, не дивлячись на позитивну відповідь від гормонального лікування, рано чи пізно в кожній пухлині розвивається резистентність до гормональної терапії (вторинна гормонорезистентність пухлини) та настає прогресування хвороби (в більшості випадків вторинна гормонорезистентність настає через 12 – 18 міс. після початку лікування, а середня тривалість життя цієї групи хворих становить від 6 до 18 місяців) [6,16,17,18,35,36].

Гормональне лікування може бути застосовано у вигляді монотерапії антиандрогенами, комбінованого лікування або інтермітуючої терапії [11,12,14,37].

Оскільки тестостерон виробляють і яєчки (95 %), і надниркові залози (5%), то після проведення хірургічної або медикаментозної кастрації надниркові залози продовжують виробляти андрогени, які перетворюються в тестостерон у периферичних тканинах та передміхурової залози. Враховуючи це, для усунення впливу андрогенів як тестикулярного, так і надниркового походження на даний час перевагу віддають проведенню комбінованої терапії – хірургічна або медикаментозна кастрація та препарати групи антиандрогенів, яка, по даним чотирьох великих мультицентрових рандомизованих досліджень, показала значні переваги у збільшенні тривалості життя пацієнтів. Перевагою медикаментозної кастрації перед хірургічною є виключення операційних ризиків та обратимість хімічної кастрації [11,12,41,43,44,45].

Препаратами вибору для проведення медикаментозної кастрації (першої лінії гормонального лікування) являються аналоги природного лютеїнізуючого гонадотропін релізінг - гормона (ЛГРГ) – еліганд, діферилін та ін., які мають гарну переносимість та відрізняються відсутністю протипоказань (за винятком підвищеної індивідуальної чутливості). Окрім аналогів ЛГРГ в складі комбінованої гормонотерапії використовується другий клас препаратів – антиандрогенів нестероїдного типу (відрізняються більш легкою переносимістю та меншою кількістю побічних ефектів, а також можливістю селективного зв'язування з андрогенами в злоякісних та зви-

чайних тканинах передміхурової залози, ніж андіандрогени стероїдного типу, які зв'язуються з рецепторами різних гормонів). Найбільш ефективним препаратом нестероїдного типу є бікалутамід (Casodex) – може використовуватися без обмежень по дієті та вікових категоріях, не має протипоказань при нирковій недостатності чи інших порушеннях функцій нирок та має низьку гепатотоксичність в порівнянні з флутамідом за рахунок більш простішого метаболізму [9,10,12,39].

Використання препаратів першої лінії гормонотерапії дозволяє оцінити гормоночутливість пухлини – позитивна відповідь на лікування (клінічна та біохімічна - зниження рівня ПСА реакції) після трьох місяців прийому препаратів підтверджує гормональну чутливість пухлини (EAU, 2009 р.).

Також одним з основних методів лікування хворих з локально – поширеними формами раку простати є дистанційна гама-терапія, яка твердо зайняла своє місце в лікуванні усіх стадій РПЗ ще з 70-років минулого століття, а розвиток медичної техніки та вдосконалення технологій лікувального процесу дозволили закріпити міцні позиції променевої терапії в лікуванні раку передміхурової залози. Сучасна променева терапія певною мірою конкурує з радикальною простатектомією при локалізованих формах пухлини, особливо у пацієнтів похилого віку та з тяжким соматичним статусом, а при локально поширених та диссемінованих формах раку передміхурової залози дистанційна променева терапія (ДПТ) застосовується по радикальній програмі та є пріоритетним консервативним спецметодом лікування [5,20,21,31,46].

На даний час накопичений значний досвід по використанню цього методу лікування у пацієнтів з РПЗ та з'ясовано, що променева терапія не має пагубного впливу на серцево-судинну систему та систему згортання крові, як гормонотерапія, а місцеве лікування пухлини поліпшує прогноз захворювання. Однак ДПТ також має ряд ускладнень (як початкових, так і пізніх) і це вимагає багатопрофільного підходу до вирішення цього питання - основними вимогами до проведення променевої терапії злоякісних пухлин, включаючи і РПЗ, є комфортність опромінення, підведення до пухлини максимально високих доз та мінімальне променеве навантаження на оточуючі органи та тканини [19,22]. А протипоказаннями за для проведення променевої терапії при онкопатології передміхурової залози вважаються загальний тяжкий стан хворого, ракова кахексія, тяжкі форми циститу та пієлонефриту, велика кількість залишкової сечі, хронічна ниркова недостатність та азотемія.

Численні дослідження показали, що найкращі результати лікування раку передміхурової за-

лози від дистанційної променевої терапії досягаються при дозі 70 Гр та більше. Однак, великі дози опромінення також приводять до збільшення частоти та сили побічних токсичних ефектів з боку навколишніх органів та тканин (в першу чергу – сечового міхура та прямої кишки) [22,47].

Де кілька рандомізованих досліджень, проведених Онкологічною групою променевої терапії (Radiation Therapy Oncology Group – RTOG) та Європейською організацією по дослідженню та лікуванню рака (European Organization for Research and Treatment for Cancer – EORTC) вивчали ефективність комбінованого лікування з застосуванням ДПТ та гормональної терапії. Таким чином, було доведено, що неoad'ювантна гормональна терапія (НГТ) перед дистанційною променевою терапією аналогами ЛГРГ та андіандрогенами має наступні переваги:

- зменшує об'єм передміхурової залози, що дозволяє підвести більш високу дозу до пухлини з меншим токсичним впливом на навколишні тканини – після трьох місяців НГТ об'єм передміхурової залози зменшується на 37 %, а променеве навантаження на сечовий міхур та пряму кишку зменшується на 46 % та 18 % відповідно;

- зменшує кількість клітинних клонів, які повинні бути знищені під дією променевої терапії;

- збільшує індукцію апоптоза клітин пухлини простати за рахунок переміщення клітин у S – фазу, що посилює цитотоксичну дію променевої терапії;

- редуцирує судинне русло та ліквідує мікрометастази, що дозволяє попередити лімфогенне метастазування [12,13,50].

А це все приводе до збільшення ефективності дистанційної променевої терапії у хворих з локально поширеною формою раку передміхурової залози (так як у цієї групи пацієнтів збільшена тенденція до виникнення диссеминації захворювання і метастазів) та зменшення частоти виникнення побічних ефектів [23,24,26,27,28,49].

В останні роки фахівці (лікарі та науковці) розглядають різні варіанти призначення гормональної терапії – комбінацію препаратів та тривалість їх призначення перед опроміненням (неoad'ювантна гормональна терапія – НГТ), під час та / або після його (ад'ювантна гормональна терапія – АГ) – так як її тривале використання призводить до негативних наслідків зі сторони серцево-судинної системи та системи крові, а також зниженню лібідо, імпотенції, приливам, збільшенню ваги, швидкий втомлюваності, зниження м'язової маси, погіршенню пам'яті і розумової діяльності та остеопорозу, що збільшує ризик переломів [8,15,25,38,40,42,48].

Також, не дивлячись на те, що променева терапія є одним з провідних методів консервативного лікування локально поширеного раку передміхурової залози і дає позитивні результати,

у різних авторів існують суттєві відмінності щодо технології опромінення, об'єму променевого впливу та разових і сумарних вогнищевих доз.

Таким чином, лікування локально поширених форм раку передміхурової залози (РПЗ) на сьогоднішній день все ще залишається складною проблемою – якщо для більшості форм РПЗ достатньо чітко визначені стандартизовані підходи лікування, то для стадії Т3 чіткі рекомендації відсутні, а тактика терапевтичного ведення таких хворих (тобто вибір адекватної та найбільш ефективної комбінованої терапії) викликає суттєві розбіжності серед лікарів та науковців. В даний час дослідники по всьому світу продовжують випробування різних варіантів комбінованого лікування локально – поширеного раку передміхурової залози задля збільшення загальної та безрецидивної виживаності хворих, сповільненні появи метастазів та розвитку гормонорезистентності.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи вищеперераховане, науковий і практичний інтерес має подальше дослідження по оптимізації методів лікування локально поширеного раку передміхурової залози та розробки єдиного (медично та економічно обгрунтованого) підходу до лікування з урахуванням переносимості застосування комбінованої протипухлинної терапії. Променева терапія в самостійному варіанті при локально поширеному раку передміхурової залози має локально-регіонарну дію та не дозволяє повністю вирішити проблему віддаленого метастазування пухлини в подальшому. Тому одним з раціональних підходів задля поліпшення результатів лікування можливо розглядати застосування системного протипухлинного впливу. Це перспективне направлення клінічних досліджень може відкрити нові можливості терапії цієї хвороби.

Література

1. Федоренко З. П. Рак в Україні 2013 - 2014 - захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Ю. І. Михайлович, Л. О. Гулак [та ін.] // Бюл. національного канцер - реєстру України - 2015. - №15. - С. 104.
2. Стаховский Э. А. Скрининг рака предстательной железы / Э. А. Стаховский, З. П. Федоренко, Ю. В. Витрук [и др.] // Клиническая онкология - 2016. - № 1 (21). - С. 3 - 5.
3. Алексеев Б. Я. Правильно ли мы лечим рак предстательной железы / Б. Я. Алексеев, В. Б. Матвеев, М. И. Волкова // Онкоурология - 2006. - № 1. - С. 48-57.
4. Карнаух П. А. Оценка эффективности современных методов лечения рака предстательной железы / П. А. Карнаух, А. В. Важенин // Проблемы клинической медицины - 2006. - № 2 (6). - С. 36 - 41.
5. Фадеев А. В. Рак предстательной железы: этиология, диагностика, лечение / А. В. Фадеев // Вестник РНЦРР Минздрава России. - 2009. - Т. 1, № 9. - С. 1 - 31.
6. Горбань Н. А. Факторы прогноза при раке предстательной железы / Н. А. Горбань, А. О. Карякин // Онкоурология - 2010. - № 6(4). С. 47 - 53.
7. Переверзев А. С. Лечение рака предстательной железы стадии Т₃ / А. С. Переверзев // Здоров'я України - 2008. - № 17/1. - С. 38 - 39.
8. Томкевич Б. А. Оптимизация лечения больных местнораспространенным раком предстательной железы в стадии Т3N0M0 : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора

- мед. наук : спец. 14.00.40 «Урология» / Б. А. Томкевич. - Москва, 2005. - 305 с.
9. Зіменковський А. Б. Фармакоеконімічні особливості застосування протипухлинних лікарських засобів при раку передміхурової залози / А. Б. Зіменковський, М. М. Заяць, М. В. Криштопа // Клінічна онкологія. - 2016. - № 1(21). - С. 92 - 95.
10. Стаховский Э. А. - Современные аспекты использования агонистов лютеинизирующего гормона - рилизинг - гормона в лечении рака предстательной железы (обзор литературы) / Э. А. Стаховский, Ю. В. Витрук // Клиническая онкология. - 2013. - № 1(9). - С. 91-93.
11. Матвеев Б. П. Нужна ли максимальная андрогенная блокада в лечении РПЖ / Б. П. Матвеев, Б. В. Бухаркин // Урология. - 2003. - № 5. - С. 6 - 10.
12. Матвеев Б. П. Роль трипторелина (Диферелин) в лечении рака предстательной железы // Б. П. Матвеев // Онкоурология. - 2008. - № 4. - С. 53 - 56.
13. Русаков И. Г. Неоадьювантная и адьювантная гормональная терапия рака предстательной железы / И. Г. Русаков, Р. В. Саваков // Экспериментальная и клиническая урология. - 2011. - № 2 - 3. - С. 61 - 64.
14. Бабаев Э. Р. Сравнительный анализ результатов постоянной и интермиттирующей гормонотерапии распространенного рака предстательной железы / Э. Р. Бабаев, В. Б. Матвеев, М. И. Волкова // Онкоурология. - 2011. - Т. 7, № 1. - С. 51 - 56.
15. Гафанов Р. А. Гормональная и химиотерапия у больных гормоночувствительным раком предстательной железы / Р. А. Гафанов // Онкоурология. - 2016. - Т. 12, № 1. - С. 63 - 68.
16. Бабаев Э. Р. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию / Э. Р. Бабаев, В. Б. Матвеев, М. И. Волкова // Онкоурология. - 2011. - Т. 7, № 2. - С. 78 - 83.
17. Ракул С. А. Гормональная рефрактерность при раке предстательной железы и ее развитие на фоне антиандрогенной терапии / С. А. Ракул, Р. Д. Галимов // Онкоурология. - 2012. - Т. 8, № 2. - С. 87 - 91.
18. Аляев Ю. Г. Причины смерти больных местнораспространенным и диссеминированным РПЖ, получавших гормональное лечение / Ю. Г. Аляев Э. Г. Асламазов, Ю. В. Демидко // Андрология. - 2003. - № 3 - 4. - С. 74 - 76
19. Акимов А. А. Апоптоз и лучевая терапия злокачественных новообразований / А. А. Акимов, С. Д. Иванов, К. П. Хансон // Вопросы онкологии. - 2003. - № 3. - С. 261 - 269.
20. Ткачев С. И. Конформная лучевая терапия рака предстательной железы / С. И. Ткачев, В. Б. Матвеев, О. П. Трофимова [и др.] // Вопросы онкологии. - 2010. - № 2. - С. 215 - 219.
21. Метелев В. В. - Место лучевой терапии в комбинированном лечении больных раком предстательной железы : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук : спец. 14.00.19 « Лучевая диагностика, лучевая терапия » / В. В. Метелев. - Санкт - Петербург, 2005. - 185 - 196 с.
22. Удатова Т. В. Порівняння дозового навантаження на сечовий міхур та пряму кишку при опроміненні раку передміхурової залози із застосуванням сучасних методик дистанційної прменевої терапії / Т. В. Удатова, О. В. Сафронова, Я. В. Кметюк [и др.] // 13-ий з'їзд онкологів та радіологів України : мат. конф. УРЖ. - Київ, 2016. - С. 119.
23. Молчанов О. Е. Динамика показателей гормонального профиля у больных с местнораспространенным и диссеминированным раком предстательной железы в процессе гормонально-лучевой терапии : автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата мед. наук : спец. 14.00.14. «Онкология», 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» / О. Е. Молчанов. - Санкт - Петербург, 2004. - 27 с.
24. Свиридова Т. В. Лечение больных локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы комбинацией гормональной и дистанционной лучевой терапии / Т. В. Свиридова, Ю. В. Гуменецкая, А. О. Карякин // 3-ий конгресс Российского общества онкоурологов : мат. конф. - Москва, 2008. - С. 69.
25. Карякин А. О. Дистанционная лучевая терапия и длительная гормонотерапия у больных раком предстательной железы / А. О. Карякин, В. Б. Матвеев, Т. В. Свиридова [и др.] // Онкоурология. - 2011. - Т. 7, № 2. - С. 73 - 77.
26. Карякин А. О. Гормональное и лучевое лечение больных раком предстательной железы с высоким и очень высоким риском / А. О. Карякин, Ю. В. Гуменецкая, Н. А. Горбань [и др.] // Онкоурология. - 2012. - Т. 8, № 4. - С. 65 - 69.
27. Карякин А. О. Комбинированное лечение локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы / А. О. Карякин, Т. В. Свиридова, Н. А. Горбань [и др.] // 4-ый конгресс Российского общества онкоурологов : мат. конф. - Москва, 2009. - С. 48.
28. Алексеев Б. Я. Комбинированное лечение рака предстательной железы : клинические наблюдения / Б. Я. Алексеев, К. М. Нюшко // Онкоурология. - 2012. - Т. 8, № 4. С. 77 - 82.
29. Григоренко В. М. Оптимізація відбору хворих клінічно місцево - розповсюдженим РПЗ до проведення радикальної простатектомії / В. М. Григоренко, М. В. Вікарчук, Р. О. Данилець [та ін.] //

- 13-ий з'їзд онкологів та радіологів України : мат. конф. УРЖ. - Київ, 2016. – С. 111.
30. Велиев Е. И. Радикальная простатэктомия у пациентов старше 70 лет: анализ выживаемости / Е. И. Велиев, Е. А. Соколов, С. Б. Петров [и др.] // Онкоурология. - 2013. – Т. 9, № 4. – С. 55 – 58.
 31. Демешко П. Д. Сравнительный анализ отдаленных результатов радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии у пациентов страдающих раком предстательной железы с высоким онкологическим риском / П. Д. Демешко // Онкоурология. - 2015. – Т. 11, № 2. – С. 61 – 68.
 32. American Cancer Society [Електронний ресурс]. – 2011. – Режим доступу до ресурсу: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/>.
 33. World Cancer Report 2014 / eds. Bernard W. Stewart, Christopher P. Wild - World Health Organization, 2014. – 511p.
 34. Rebillard X. The epidemiology of prostate cancer / X. Rebillard // Rev. Prat. - 2003. – V. 53, № 20. – P. 2224 – 2228.
 35. Loblaw D. A. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer / D. A. Loblaw, D. S. Mendelson, J. A. Talcott J. [et al.] // J Clin Oncol. - 2004. - V. 22, № 14. – P. 2927 – 2941.
 36. Oyama N. Monitoring of therapy in androgen - dependent prostate tumor model by measuring tumor proliferation / N. Oyama // J. Nucl. Med. - 2004. – V. 45, № 3. – P. 519 – 525.
 37. Seidenfeld J. Single therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta - analysis / J. Seidenfeld, D. J. Samson, V. Hasselblad [et al.] // Ann Intern Med. - 2004. – V. 132, № 7. – P. 566 – 577.
 38. Shahinian V. B. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer / V. B. Shahinian, Y. Kuo, J. L. Freeman // New Engl. J. Medic. - 2005. - V. 352, № 2. – P. 154 – 164.
 39. Berges R. Effect of a new leuprorelin formulation on testosterone levels in patients with advanced prostate cancer / R. Berges, U. Bello // Curr. Med. Res. Opin. - 2006. - № 22 (4). – P. 649 – 655.
 40. Schulman C. Expert opinion on 6-monthly luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment with the single-sphere depot system for prostate cancer / C. Schulman, A. Alcaraz, R. Berges [et al.] // BJU Int. - July 2007. – V.100, Issue Supplement s1. – P. 1 – 5.
 41. Anderson J. Management of advanced prostate cancer: can we improve on androgen deprivation therapy ? / J. Anderson, P. A. Abrahamsson, D. Crawford [et al.] // BJU Int. - 2008. - V. 101, Issue 12. - P. 1497 - 1501.
 42. Bolla M. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer / M. Bolla, T. M. de Reijke, G. Van Tienhoven [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. - V. 360, № 24. – P. 2516 – 2527.
 43. Novara G. Impact of surgical and medical castration on serum testosterone level in prostate cancer patients / G. Novara, A. Galfano, S. Secco [et al.] // Urol. Int. – 2009. - V. 82, № 3. – P. 249 – 255.
 44. Schulman C. C. Androgen - deprivation therapy in prostate cancer : a European expert panel review / C. C. Schulman, J. Irani, J. Morote [et al.] // Eur. Urol. Supplements. - 2010. – V. 9, Issue 7. - P. 675 – 691.
 45. Pagliarulo V. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer / V. Pagliarulo, S. Bracarda, M. A. Eisenberger [et al.] // Eur. Urol. – 2012. – V. 61, Issue 6, P. 11 - 25.
 46. Brahme A. Biologically optimized radiation therapy / A. Brahme, J. Nilsson, D. Belkic // Department of Medical Radiation Physics, Acta - Oncol. – 2001. – V. 40, № 6, - P. 725 – 734.
 47. Lukka H. Controversies in prostate cancer radiotherapy: consensus development / H. Lukka, P. Warde, T. Pickles [et al.] // Can. J. Urol. – 2001. - V. 8, № 4.1. - P. 1314 – 1322.
 48. Bolla M. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk : 10-year results of an EORTC randomized study / M. Bolla, G. Van Tienhoven, P. Warde [et al.] // The Lancet Oncol. – 2010. – V. 11, № 11. – P. 1066 - 1073.
 49. Pilepich M. V. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma long-term results of phase III RTOG 85 – 31 / M. V. Pilepich, K. Winter, C. A. Lawton [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 2005. – V. 61, Issue 5. - P. 1285 – 1290.
 50. Roach M. Short - term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external - beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer : long-term results of RTOG 8610 / M. Roach, K. Bae, J. Speight [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. - № 26. – P. 585 – 591.
 51. Huland H. Radical prostatectomy : options and issues / H. Huland // Eur. Urol. - 2001. - V. 39, suppl. 1. – P. 3 – 9.
 52. Villers A. Surgery of prostate cancer / A. Villers // Rev. Prat. - 2003. - V. 53, № 20. – P. 2246 – 2252.
 53. Nelson J. B. Prostate cancer : radical prostatectomy / J. B. Nelson, H. Lepor // Urol. Clin. North. Amer. – 2003. – V. 30, № 4. – P. 703 – 723.
 54. Natsume O. The impact of radical prostatectomy on patient well - being : a prospective urodynamic study focused on detrusor function / O. Natsume // Hinvoikika Kivo. - 2004. – V. 50, № 1 – P. 1 – 16.
 55. Lepor H. Radical prostatectomy : status and opportunities for improving outcomes / H. Lepor // Cancer Investigation. - 2004. – V. 22, № 3. – P. 435 – 444.
 56. Hsu C. Y. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer : a single - institution experience / C. Y. Hsu, S. Joniau, R. Oyen [et al.] // Eur. Urol. - 2007. – V. 51(I). – P. 121 – 128, discuss. 128 – 129.

Реферат

МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННИЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – СКРИНИНГ И ОЦЕНКА СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ
Скиба А. Н.

Ключевые слова: местно-распространенный рак предстательной железы, гормонотерапия, радикальная простатэктомия, лучевая терапия.

Цель данной работы - общий анализ литературы, касающийся проблем и методов лечения местно-распространенного рака предстательной железы. В статье рассмотрены основные методы лечения местно-распространенного рака простаты и их комбинации. Анализ источников информации свидетельствует, что на данный момент рак предстательной железы является социально значимой проблемой в связи с постоянным ростом количества зарегистрированных случаев этой патологии с каждым годом. И, если современные методы лечения позволяют достичь длительного безрецидивного выживания у больных с локализованными формами, то лечение распространенных форм рака простаты представляет собой сложную и не до конца решенную проблему. В настоящее время продолжается исследование разных вариантов комбинированного лечения местно-распространенного рака предстательной железы с целью увеличения общей и безрецидивной выживаемости больных и улучшения качества их жизни, замедления появления метастазов и гормонорезистентности. Но, несмотря на разнообразие клинических исследований и большое количество предлагаемых методик терапии, на сегодняшний день остаётся открытым вопрос относительно наиболее эффективной комбинированной схемы лечения местно-распространенного рака предстательной железы.

Summary

LOCALLY-ADVANCED PROSTATE CANCER: SCREENING AND ASSESSMENT OF MODERN TREATMENT METHODS

Skyba A. N.

Key words: locally-advanced prostate cancer, hormone therapy, radical prostatectomy, radiation therapy.

The purpose of this work is to provide a general analysis of the literature, concerning problems and methods of the treatment of local-advanced prostate cancer. The article describes main approaches in treating this cancer and their combinations. Analysis of the reports available has shown that at present prostate

cancer is a significant social problem due to the continued increase in the number of reported cases of this pathology each year. And if the latest approaches enable doctors to achieve a long-term remission and to increase survival period in patients with localized forms, that treatment of advanced forms of prostate cancer is exceptionally complicated and not completely solved the problem. Currently different options of combined treatment of locally-advanced prostate cancer are being studied in order to increase overall and recurrence-free survival time of patients and improve their quality of life by slowing down the development of metastases and hormone resistance. But despite the variety of clinical studies and the large number of proposed options of therapy, to date, the question about the most effective combination regimens of treatment of locally-advanced prostate cancer is still open.

УДК 616.121.14–002

Удовиченко М.М., Рудык Ю.С.

СЕРДЕЧНО-ЛОДЫЖЕЧНЫЙ СОСУДИСТЫЙ ИНДЕКС – НОВЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

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

Жесткость артерий, особенно аорты, можно рассматривать как атрибут старения сосудов и как интегральный показатель повреждающего влияния на них традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Жесткость артерий отражает истинное повреждение сосудистой стенки в отличие от показателей артериального давления, гликемии и липидов, изменяющихся у пациента на протяжении длительного жизненного периода. Таким образом, изменение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса также может быть прогностическим фактором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и коррелирует с общеизвестными факторами риска, такими как возраст, наличие атеросклероза сонных артерий, церебрального атеросклероза, хронической болезни почек, гипертрофии миокарда левого желудочка, метаболического синдрома, ожирения, курения, синдрома ночного апноэ, гиперурикемии и стресса. Определение артериальной жесткости позволяет стратифицировать пациентов, ошибочно определенных в группу низкого или среднего сердечно-сосудистого риска, но у которых обнаружена очень высокая жесткость артерий, в группу высокого кардиоваскулярного риска. В связи с этим, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс может быть рекомендован для измерения в клинической практике.

Ключевые слова: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, жесткость сосудов, факторы риска, атеросклероз, прогноз.

Жесткость артерий, особенно аорты, можно рассматривать как атрибут старения сосудов и как интегральный показатель повреждающего влияния на них традиционных сердечно-сосудистых факторов риска (ФР). Жесткость артерий отражает истинное повреждение сосудистой стенки в отличие от показателей артериального давления, гликемии и липидов, изменяющихся у пациента на протяжении длительного жизненного периода. Классические ФР (в том числе различные «плазменные» биомаркеры) можно рассматривать как относительно быстро меняющиеся в течение жизни «фотокадры», тогда как жесткость артерий, которая является следствием кумулятивного эффекта идентифицированных и неидентифицированных ФР, представляет собой интегральный тканевой биомаркер неблагоприятного прогноза [1]. Достигнув определенного критического уровня, изменения сосудистой стенки на всем протяжении сосудистого русла (ремоделирование микроциркуляторного русла, гипертрофия мышечного слоя артерий мелкого и среднего калибра, утолщение интимо-медиального слоя крупных артерий, снижение эластичности аорты) реализуются в стабильное повышение АД (периферического и центрального) и формирование АГ,

которая становится мощным индуктором ускорения сосудистого старения, приводящего к появлению и прогрессированию других поражений органов-мишеней [2].

Установлено, что артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение и дислипидемия играют значимую роль в инициации и развитии атеросклероза, который лежит в основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Контроль за данными ФР довольно сложен, так как на данный момент нет идеального объективного инструментального показателя количественного определения наличия атеросклероза или поражения артерий [3]. К субклиническим сосудистым маркерам сердечно-сосудистых заболеваний можно отнести утолщение комплекса интима-медиа в сонных артериях, кальцификацию коронарных артерий, повышение центрального аортального давления, уменьшение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и увеличение жесткости артериальных сосудов [4]. Таким образом, жесткость артерий может быть использована как один из индикаторов оценки и мониторинга степени развития атеросклероза. Как отражение этого, в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с артериальной гипертензией 2015 года наряду с другими маркерами

поражения органов-мишеней для определения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний было предложено использовать такие показатели как скорость распространения пульсовой волны (СПВ) и ЛПИ. В настоящее время существуют методы оценки локальной, региональной и системной сосудистой жесткости. Локальная жесткость артериальной стенки может быть измерена с использованием метода ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии, однако это сопряжено с высокой стоимостью, наличием дорогостоящего оборудования, противопоказаний к применению, а также возможностью оценить только небольшой фрагмент сосудистой артериальной системы. В то время как анализ пульсовой волны позволяет оценить значения центрального и периферического артериального давления (АД) и другие параметры, связанные с жесткостью артерий [5].

Существует несколько видов измерения скорости распространения пульсовой волны, однако все они все они зависят от уровня артериального давления в момент измерения. Учитывая это, японскими учеными был изобретен новый метод измерения жесткости сосудов – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ). СЛСИ не зависит от уровня артериального давления в момент измерения и отражает истинную жесткость всего артериального русла. При введении доксазозина, альфа-блокатора, который способствует расслаблению гладкой мускулатуры, отмечалось снижение значений СЛСИ. Данный результат доказывает, что сосудистая жесткость состоит из двух компонентов – органического и функционального. Органическая жесткость может быть обусловлена содержанием коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты, в то время как функциональная отражает сократимость гладкой мускулатуры сосудов.

Результаты многочисленных исследований последних лет говорят о том, что уровень СЛСИ коррелирует с возрастом, наличием атеросклеротических заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда, хронические заболевания почек, проводимый гемодиализ, а также с такими ФР, как сахарный диабет, гипертензия, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, уровень мочевины, воспалительные заболевания артерий, а также курение и стресс [6]. Были получены данные, подтверждающие, что коррекция и адекватный контроль вышеперечисленных состояний приводит к снижению СЛСИ. Таким образом, мониторингирование СЛСИ может быть использовано для контроля за заболеваниями, которые можно корректировать изменением образа жизни в повседневной клинической практике.

Возраст

Согласно результатам исследования, проведенного Namekata T с соавт., проведенного в Японии, СЛСИ увеличивался пропорционально

возрасту у здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 70 лет, без наличия факторов сердечно-сосудистого риска на 0,5 в течении 10 лет, также отмечались достоверно более высокие значения данного индекса у мужчин по сравнению с женщинами на 0,2. В исследовании на корейской популяции было показано, что СЛСИ является чувствительным маркером старения сосудов, вне зависимости от уровня артериального давления, но от возраста (СЛСИ = 5,0 + 0,048 × возраст - для мужчин, СЛСИ = 5,0 + 0,045 × возраст - для женщин) [7].

Ишемическая болезнь сердца

Несмотря на то, что на данный момент не существует единого мнения о наличии связи между атеросклерозом и жесткостью артериальной стенки, проведенные ранее исследования показали, что снижение эластичности сосудов свидетельствует о прогрессировании атеросклероза и ассоциируется с общей распространенностью атеросклеротического процесса [4]. Жесткость сосудистой стенки может ассоциироваться с тяжестью коронарного атеросклероза. Повышение уровня СЛСИ коррелирует с наличием и количеством стенозированных коронарных сосудов. Объемная сфигмография с определением СЛСИ позволяет оценить истинную жесткость сосудистой стенки и выявлять больных не только с высоким риском атеросклеротического поражения коронарных артерий, но и с наличием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и сосудах нижних конечностей.

Следует отметить, что СЛСИ является независимым фактором, положительно коррелирующим с индексом коронарного кальция и степенью стеноза коронарных артерий [8]. Доказано, что увеличение СЛСИ у больных ИБС связано с более частым выявлением периоперационных осложнений после аорто-коронарного шунтирования за счет таких неблагоприятных конечных точек, как инсульты и смерть от всех причин [9].

Izuhaга с соавторами [10], с помощью проведенного множественного логистического регрессионного анализа, показал, что именно СЛСИ, а не скорость распространения пульсовой волны, ассоциирован с наличием атеросклероза сонных артерий и коронарного артериосклероза. Эти данные подтверждены результатами, полученными российскими учеными, где говорится о том, что частота выявления гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не зависит от изученных сосудистых индексов, однако при наличии периферического атеросклероза существует достоверная взаимосвязь между СЛСИ и числом пораженных КА. В связи с этим авторы рекомендуют при оценке клинического и прогностического значения СЛСИ учитывать выраженность периферического атеросклероза [11]. Полученные данные согласуются с результатами еще нескольких исследований, которые отметили более высокие значения СЛСИ у па-

циентов с ишемической болезнью сердца. Признаком возможного атеросклероза коронарных артерий по данным Пурыгина с соавт. можно считать значение СЛСИ более 9 Ед и сердечно-коленного индекса более 12 Ед [12]. Значимый интерес представляют данные исследований, проведенных Park с соавт. (2012,2013), которые отметили улучшение качества прогноза развития коронарного стеноза при добавлении к оценке традиционных факторов риска значений СЛСИ > 8 [13]. В связи с этим данный метод может быть рекомендован для проведения скрининговых исследований.

Артериосклероз сонных артерий

В ряде исследований была выявлена взаимосвязь между СЛСИ и толщиной комплекса интима-медиа (КИМ), но еще более сильные корреляционные связи были отмечены между количеством атеросклеротических бляшек и СЛСИ. Результаты наблюдений Ни с соавторами (2013), проведенные на китайской популяции, говорят о том, что уровень СЛСИ = 8,0 может рассматриваться как предиктор развития артериосклероза сонных артерий у пожилых пациентов с высоким уровнем СЛСИ. Согласно данным исследования Сумина А.Н с соавт. выявление патологического СЛСИ было ассоциировано с такими проявлениями субклинического периферического атеросклероза, как увеличение толщины КИМ и наличие стенозов в сонных артериях, но не с наличием стенозов в артериях нижних конечностей [14].

Таким образом, комбинация оценки СЛСИ и КИМ может рассматриваться как значимый предиктор развития тромбоза сосудов головного мозга.

Хроническая болезнь почек

Ассоциация между СЛСИ и хронической болезнью почек была выявлена в нескольких исследованиях в виде корреляции между СЛСИ и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Повышенная артериальная жесткость связана со снижением СКФ и является предиктором прогрессирования нарушения функции почек, вплоть до терминальных состояний [15]. Согласно полученным данным, существует взаимосвязь между СПВ и СКФ у пациентов без поражений почек [16]. Так, повышение СПВ аорты связано с высоким риском развития альбуминурии и ее прогрессированием. Satoh-Asahara с соавт. (2013) в исследовании с участием 800 японских пациентов, страдающих ожирением, выявила достоверную корреляционную связь между СЛСИ и уровнем альбумина в моче и цистатина С, как в крови, так и в моче [17]. Данные, полученные в исследовании Nagatsuma с соавт. (2009), говорят о более высоких значениях СЛСИ у пациентов, находящихся на диализной терапии. В связи с этим, повышение жесткости сосудов у диализных пациентов является одним из значимых предикторов неблагоприятных исходов [18]. Это подтверждается также ре-

зультатами исследования Shirai Kohji с соавт. (2013) с участием 163 японских пациентов, находящихся на гемодиализе, свидетельствующими о том, что СЛСИ $\geq 9,4$ является независимым предиктором смерти [19].

Церебральный атеросклероз

Suzuki с соавторами (2013) обнаружил данные о связи СЛСИ с развитием цереброваскулярных событий. Средние значения СЛСИ у пациентов с транзиторной ишемической атакой, ишемическим инсультом, атеросклерозом крупных артерий и окклюзией мелких сосудов составили $9,3 \pm 1,5$, $10,3 \pm 1,3$, $10,2 \pm 1,2$ и $10,0 \pm 1,6$, соответственно. Результаты исследования Choi с соавт. продемонстрировали, что оценка артериальной жесткости с использованием СЛСИ отражает распространенность атеросклероза мелких мозговых артерий у пациентов молодого и среднего возраста. Таким образом, имеющиеся данные доказывают наличие связи между атеросклеротическими заболеваниями и высокими значениями СЛСИ и указывают на его высокую прогностическую ценность в отношении системного артериосклероза [20,21].

Гипертрофия миокарда левого желудочка

В последние годы группой итальянских ученых была проведена целая серия исследований, которые показали наличие связи СЛСИ с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка и тяжестью коронарного атеросклероза. Schillacs G. с соавт. (2013) изучал связь между степенью жесткости сосудов, определяемой с помощью СЛСИ, массой и геометрией левого желудочка. В данном исследовании принимали участие 88 пациентов с артериальной гипертензией или с повышенным нормальным артериальным давлением. Было показано, что между СЛСИ и массой левого желудочка существует прямая однофакторная зависимость ($r=0,44$, $p<0,001$). При анализе с помощью пошаговой мультифакторной линейной регрессии было выявлено, что наряду с индексом массы тела СЛСИ является одним из независимых факторов риска повышенной массы левого желудочка ($\beta=0,50$, $p<0,001$). Также была показана положительная корреляционная связь между СЛСИ и толщиной стенок левого желудочка как маркера концентрической геометрии левого желудочка ($r=0,35$, $p=0,001$) [22]. Miyoshi с соавторами было показано, что СЛСИ ассоциируется с насосной функцией левого желудочка. Полученные данные были подтверждены исследованием Zhang и др., где проводилось измерение СЛСИ на фоне терапии застойной сердечной недостаточности у китайских пациентов. Было показано достоверное снижение СЛСИ на фоне улучшения сократительной функции сердца в виде увеличения фракции выброса левого желудочка. Интерес представляют данные еще одного исследования, в ходе которого было отмечено достоверное увеличение СЛСИ у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции

предсердий по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты позволяют предположить, что повышение сосудистой жесткости ведет к гипертрофии левого желудочка и повышению давления наполнения, что в свою очередь ведет к ремоделированию левого желудочка.

Метаболический синдром

У пациентов с сахарным диабетом отмечено значимое повышение СЛСИ. Данные исследования Kim с соавторами (2011), говорят о том, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с периферической диабетической полинейропатией даже на фоне отсутствия изменений КИМ отмечаются высокие значения СЛСИ [23]. В другом исследовании той же команды ученых на популяции пациентов с сахарным диабетом 2-го типа было отмечено, что повышение уровня СЛСИ ассоциировано с наличием атеросклеротических бляшек, повышенным ИМТ и микрососудистыми осложнениями, такими как нефропатия и нейропатия. Применение глимегирида снижало уровень СЛСИ на фоне улучшения гликемического профиля. Терапия инсулином также ассоциировалась со снижением СЛСИ и уменьшением уровня глюкозы. Данные изменения значений СЛСИ в зависимости от контроля уровня глюкозы свидетельствуют о том, что высокий уровень сахара в крови может сам по себе усиливать функциональную сосудистую жесткость, обусловленную токсическим действием глюкозы.

Ассоциация СЛСИ с сахарным диабетом не столь выражена, как с гиперхолестеринемией. Данные некоторых исследований говорят о том, что СЛСИ коррелирует с уровнем ХС ЛПНП, а также с соотношением общего ХС к ХС ЛПВП. В то же время, Soska с соавторами представил данные о том, что у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией не обязательно отмечаются повышенные уровни СЛСИ [24]. Возможно, на фоне начальных проявлений инфльтрации сосудистой стенки ЛПНП отмечается снижение жесткости артериальной стенки, а затем при дальнейшем поражении отмечается увеличение СЛСИ.

Метаболический синдром и ожирение

Известно, что адипонектин, выделяемый клетками жировой ткани, обладает антиатерогенным действием и улучшает инсулинорезистентность, а лептин способствует распространению атеросклероза за счет уменьшения продукции свободного кислорода в периферических артериях и его повреждающего влияния на сосуды. В связи с этим была выдвинута гипотеза о том, что медиаторы адипо-васкулярного звена могут вносить свой вклад в прогрессирование атеросклероза у пациентов с метаболическим синдромом. В проведенном в Японии мультицентром исследовании по изучению ожирения и метаболического синдрома (Japan Obesity and Metabolic Study: JOMS) с участием 800 пациен-

тов была выявлена клинически значимая корреляционная связь между СЛСИ и низким уровнем адипонектина в крови, а также индексом лептин/адипонектин [25]. Метаболический синдром ассоциируется с повышенными значениями СЛСИ. При исследовании с использованием 256-срезовой мультidetекторной коронарной компьютерной томографии была выявлена связь между содержанием эпикардимального (но не подкожного) жира и СЛСИ [26]. Было показано, что снижение веса посредством диеты и физических нагрузок в течении 3 месяцев приводит к значительному снижению СЛСИ. Эти данные подтверждены результатами других исследований, в котором СЛСИ уменьшался в процессе снижения веса с использованием диетических рекомендаций.

Курение

Курение может провоцировать увеличение артериальной жесткости, о чем свидетельствуют результаты японских исследований последнего десятилетия. Курение сигарет приводит к изменениям как в периферической, так и в центральной сосудистой функции не только у лиц среднего возраста, но и у молодых людей. Среди 4831 работающих добровольцев Hata K. с соавт. изучал ассоциацию между артериальной жесткостью, измеренной с помощью СЛСИ и курением, а также наличием дозо-зависимой связи между курением и СЛСИ. У курящих пациентов, лиц, которые бросили на момент включения курение и некурящих пациентов значение СЛСИ составило $7,81 \pm 0,02$, $7,70 \pm 0,02$ и $7,64 \pm 0,02$, соответственно. Статистически значимые различия были найдены между всеми группами испытуемых ($p < 0,001$). Среднее количество сигарет, выкуриваемых за день достоверно влияло на значение СЛСИ ($\beta: 0,11, 95\% \text{ CI } \beta: 0,08-0,14$, $p < 0,01$) [27]. СЛСИ был повышен у курящих пациентов и снижен у пациентов, которые бросили курить. Таким образом, измерение СЛСИ может мотивировать пациентов к модификации образа жизни.

Синдром ночного апноэ

В последнее время синдром ночного апноэ расценивается как один из актуальных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это может быть обусловлено механическими и функциональными повреждениями сосудистого русла вследствие повышения активности симпатической нервной системы. Результаты исследований, полученных с помощью измерения СЛСИ, также подтверждают гипотезу, что синдром ночного апноэ является стрессовым фактором артериальной стенки и может провоцировать системный артериосклероз. У пациентов с синдромом ночного апноэ СЛСИ, отмечается достоверное повышение уровня СЛСИ, который снижается при лечении данного заболевания [28].

Мочевая кислота

Данные о том, что мочевая кислота может

рассматриваться в качестве фактора риска развития атеросклероза, достаточно противоречивые, так как она обладает антиоксидантными и прооксидантными свойствами. Данные недавно опубликованного исследования, проведенного Nagayama с соавторами, говорят о том, что при применении множественного регрессионного анализа значения СЛСИ прогрессивно повышаются в зависимости от увеличения уровня мочевой кислоты, после поправки на возраст, ИМТ и САД. Li с соавторами также представил данные о том, что увеличение содержания мочевой кислоты ассоциируется с повышением сосудистой жесткости, измеренной с помощью СЛСИ [29].

Ментальный стресс

Следует обратить внимание на интересные данные, полученные в ходе исследования Shimizu с соавторами, которые говорят о том, что у людей, перенесших землетрясение, отмечено повышение жесткости сосудов, что в свою очередь подтверждает версию о том, что ментальный стресс ассоциирован с повышением СЛСИ. В целом, полученные в ходе вышеперечисленных исследований результаты говорят о том, что СЛСИ может рассматриваться как достоверный маркер жесткости сосудов и контроля за коронарными факторами риска.

Артериальная гипертензия и СЛСИ

СЛСИ не зависит от уровня АД на момент измерения [30]. Тем не менее, влияние, которое оказывает повышенное АД на жесткость сосудистой стенки, может быть измерено с помощью СЛСИ. Результаты целого ряда исследований говорят о том, что уровень СЛСИ может быть повышенным у пациентов с гипертензией [31,32]. Эти данные впервые продемонстрировали реальное влияние гипертензии на жесткость артериальной стенки. В то же время, есть данные описывающие отсутствие влияния СЛСИ на уровень АД [33]. Однако такие противоречивые результаты были получены только при исследовании скорости распространения пульсовой волны, а не СЛСИ.

СЛСИ как предиктор развития сердечно-сосудистых событий

Значительный интерес представляет связь между неблагоприятным прогнозом развития сердечно-сосудистых заболеваний и значениями СЛСИ. В исследовании Kubota [34] у пациентов с СЛСИ > 10 была отмечена высокая частота развития коронарных заболеваний и сердечно-сосудистых событий в течении 3 лет. В исследовании Laucsevicius с соавт. была также показана ассоциация между СЛСИ и кардиоваскулярными событиями у пациентов среднего возраста с метаболическим синдромом. Высокие значения СЛСИ были ассоциированы с возникновением комбинированных сердечно-сосудистых событий ($p=0,045$) и инфарктов миокарда ($p=0,027$), но не с цереброваскулярными событиями, хотя на данную взаимосвязь оказы-

вал влияние возраст и пол [35]. Satoh-Asahara с соавт. представил данные, полученные на популяции 425 пациентов с ожирением, свидетельствующие о том, что СЛСИ может влиять исход сердечно-сосудистых заболеваний в течении 5 лет наблюдения. Высокие значения СЛСИ были одним из значимых прогностических факторов после поправки на возраст и пол [36]. В когорте из 1080 пациентов с метаболическими заболеваниями, такими как сахарный диабет, артериальная гипертензия было показано, что повышение уровня СЛСИ на 1,0 ассоциировано с повышением риска развития сердечно-сосудистых событий в будущем [37]. В исследовании, проведенном под руководством Otsuka, было выявлено, что постоянно повышенный СЛСИ является независимым предиктором будущих сердечно-сосудистых событий ($p=0,01$), а также оказалось, что прогноз у пациентов с постоянно повышенным уровнем СЛСИ значимо хуже по сравнению с пациентами, у которых уровень СЛСИ был подвержен колебаниям ($p < 0,001$) [38].

Заключение

Таким образом, изменение СЛСИ также может быть прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых событий и коррелирует с общеизвестными ФВ. Однако определение артериальной жесткости позволяет стратифицировать пациентов, ошибочно определенных в группу низкого или среднего сердечно-сосудистого риска, но у которых обнаружена очень высокая жесткость артерий, в группу высокого кардиоваскулярного риска. В связи с этим, он может быть рекомендован для измерения в клинической практике.

Литература

1. Nilsson P.M. Vascular Aging. A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention / P.M. Nilsson, P. Boutouyrie, S. Laurent // Hypertension. - 2009. - Vol. 54. - P. 3-10.
2. Котовская Ю.В. Преждевременное старение сосудистого русла: роль артериальной ригидности и возможности медикаментозной терапии с использованием периндоприла А / Ю.В. Котовская, Е.А. Троицкая, Ж.Д. Кобалава // CONSILIUM MEDICUM. - 2013. - Т. 15, № 10. - С. 101-107.
3. Shirai K. Evaluation of Blood Pressure Control using a New Arterial Stiffness Parameter, Cardio-ankle Vascular Index (CAVI) / K. Shirai, J. Utino, A. Saiki [et al.] // Curr Hypertens Rev. - 2013. - Vol. 9(1). - P. 66-75.
4. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике (конгресс РКО, 2015) [Электронный ресурс]. - 2015. - Режим доступа до ресурсу: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Soglasovannoe_mnenie_arterial_zhestkost.doc.
5. Трифонова С.С. Применение методов оценки жесткости сосудистой стенки в клинической практике: возможности сердечно-сосудистого индекса / С.С. Трифонова, О.В. Гайсенок, Б.А. Сидоренко // Кардиология. - 2015. - № 4. - С. 61-66. Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.4.61-66>.
6. Shirai K. The Role of Monitoring Arterial Stiffness with Cardio-Ankle Vascular Index in the Control of Lifestyle-Related Diseases / K. Shirai, K. A. Saiki, D. Nagayama [et al.] // Pulse (Basel). - 2015. - Sep; 3 (2). - P. 118-33.
7. Choi S.-Y. Clinical Application of the Cardio-Ankle Vascular Index in Asymptomatic Healthy Koreans / Su-Yeon Choi // Pulse (Basel). - 2017. - Vol. 4 (Suppl 1). - P. 17-20.
8. Park H.E. Cardio-ankle vascular index reflects coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism: Assessment with 256 slice multi-detector computed tomography /

- H.E. Park, S.Y. Choi, M.K. Kim [et al.] // *J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60 (5). – P. 372-376.
9. Сумин А.Н. Оценка сердечно-лodyжечного сосудистого индекса при кардио-васкулярных заболеваниях / А.Н. Сумин, А.В. Щеглова, Н.В. Федорова [и др.] // Методические рекомендации. – Кемерово, 2014. – 44 с.
 10. Izuhara M. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis / M. Izuhara, K. Shioji, S. Kadota [et al.] // *Circ. J.* – 2008. – Vol. 72 (11). – P. 1762-1767.
 11. Сумин А. Н. Сердечно-лodyжечный сосудистый индекс у больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с распространенностью коронарного и периферического атеросклероза [Электронный ресурс] / А.Н. Сумин, А.В. Карпович, О.Л. Барбараш // Российский кардиологический журнал. - 2012. - №2. - Режим доступа : http://cardio.medi.ru/66_120205a.htm.
 12. Пурьгина М. А. Сердечно-лodyжечный сосудистый индекс (CAVI) – неинвазивный метод определения атеросклеротического поражения коронарных артерий [Электронный ресурс] / М.А. Пурьгина, В.А. Мильягин, О.А. Агеенкова, О.П. Кохонова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9687>.
 13. Park J.B. Relation between cardio-ankle vascular index and coronary artery calcification or stenosis in asymptomatic subjects / J.B. Park, H.E. Park, S.Y. Choi [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2013. – Vol. 20 (6). – P. 557-567.
 14. Сумин А.Н. Сердечно-лodyжечный сосудистый индекс и проявления субклинического периферического атеросклероза у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца / А.Н. Сумин, А.В. Осокина, А.В. Безденежных [и др.] // Кардиология. - 2015. - № 11. – С. 16-23.
 15. Bouchi R. Arterial stiffness is associated with incident albuminuria and decreased glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients / R.Bouchi, T. Babazono, M. Mugishima [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011. - Vol. 34. – P. 2570-2575.
 16. Townsend R.R. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study/ R.R. Townsend., N.J. Wimmer, J.A. Chirinos [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23. – P. 282-289.
 17. Satoh-Asahara N. Metabolic syndrome and CAVI / N. Satoh-Asahara // *CAVI. Now and future.* – 2013. – Vol. 2. - P. 36-42.
 18. Weinberg I. Toe brachial index / I. Weinberg // *Vascular medicine.* – 2012. – Online. Access mode : <http://www.angiologist.com/vascular-laboratory/toe-brachial-index>.
 19. Shirai K. Cardio-ankle vascular index (CAVI) is an independent predictor of death in hemodialysis patients / K. Shirai, T. Kono, J. Utino [et al.] // *CAVI. Now and future.* – 2013. – Vol. 2. - P. 25-28.
 20. Suzuki J. Stroke and cardio-ankle vascular stiffness index / J. Suzuki, R., T. Tomaru [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 22(2). – P. 171-175.
 21. Choi S.Y. Clinical Application of the Cardio-Ankle Vascular Index in Asymptomatic Healthy Koreans / S.Y. Choi // *Pulse (Basel).* – 2017. – Vol. 4 (Suppl 1). – P. 17-20.
 22. Schillaci G. Impact of a high cardio-ankle vascular index on left ventricular structure and function / G. Schillaci, F. Battista, G. Pucci // *CAVI. Now and future.* – 2013. – Vol. 2. - P. 29-31.
 23. Kim E.S. Diabetic peripheral neuropathy is associated with increased arterial stiffness without changes in carotid intima-media thickness in type 2 diabetes / E.S. Kim, S.D. Moon, H.S. Kim [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011. - Vol. 34 (6). – P. 1403-1405.
 24. Soska V. Cardio-ankle vascular index in heterozygous familial hypercholesterolemia / V. Soska, P. Dobsak, L. Dusek [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2012. – Vol. 9 (5). – P. 453-461.
 25. Satoh-Asahara N. Metabolic syndrome and CAVI / N. Satoh-Asahara // *CAVI. Now and future.* – 2013. – Vol. 2. - P. 36-42.
 26. Park H.E. Epicardial fat reflects arterial stiffness: assessment using 256-slice multidetector coronary computed tomography and cardio-ankle vascular index / H.E. Park, S.Y. Choi, H.S. Kim [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2012. – Vol. 19 (6). – P. 570-576.
 27. Hata K. Relationship between CAVI and smoking in Japanese male workers / K. Hata // *CAVI. Now and future.* – 2013. – Vol. 2. - P. 43-46.
 28. Kasai T. Changes in CAVI due to CPAP therapy for sleep apnea / T. Kasai // *CAVI. Now and future.* – 2013. – Vol. 2. - P. 47-50.
 29. Saiki A. The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases / A. Saiki, Y. Sato, R.J. Watanabe [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2016. – Vol. 23 (2). – P. 155-168.
 30. Shirai K. Evaluation of Blood Pressure Control using a New Arterial Stiffness Parameter, Cardio-ankle Vascular Index (CAVI) / K. Shirai, J. Utino, A. Saiki [et al.] // *Curr. Hypertens. Rev.* – 2013. - Vol. 9 (1). – P. 66-75.
 31. Satoh-Asahara N. Urinary Cystatin C as a Potential Risk Marker for Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease in Patients with Obesity and Metabolic Syndrome / N. Satoh-Asahara, T. Suganami T, T. Majima [et al.] and the Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study (JOMS) Group // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 265-273.
 32. Namekata T. Association of Cardio-Ankle Vascular Index with Cardiovascular Disease Risk Factors and Coronary Heart Disease among Japanese Urban Workers and their Families / T. Namekata, K. Suzuki, N.J. Ishizuka // *Clinic Experiment Cardiol.* – 2012. – Vol. S1. – P. 3-5.
 33. Horinaka S. Comparison of atherosclerotic indicators between cardio ankle vascular index and brachial ankle pulse wave velocity / S. Horinaka, A. Yabe, H. Yagi [et al.] // *Angiology.* - 2009. – Vol. 60. – P. 468-476.
 34. Kubota Y. Cardio-Ankle Vascular Index is a predictor of cardiovascular events / Y. Kubota, D. Maebuchim, M. Takei [et al.] // *Artery Res.* - 2011. – Vol. 5. – P. 91-96.
 35. Laucevičius A. Association of cardio-ankle vascular index with cardiovascular risk factors and cardiovascular events in metabolic syndrome patients / A. Laucevičius, L. Rylškytė, J. Balsytė [et al.] // *Medicina.* - 2015. – Vol. 51(3). – P. 152-158.
 36. Satoh-Asahara N. Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: A multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS) / N. Satoh-Asahara, K. Kotani, H. Yamakage [et al.]; Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study (JOMS) Group // *Atherosclerosis.* - 2015. – Vol. 242 (2). – P. 461-468.
 37. Sato Y. Cardio-ankle vascular index is independently associated with future cardiovascular events in outpatients with metabolic disorders / Y. Sato, D. Nagayama, A. Saiki [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2016. – Vol. May 2; 23 (5). - P. 596-605.
 38. Otsuka T. Serial assessment of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in patients with coronary artery disease / T. Otsuka, S. Fukuda, K. Shimada [et al.] // *J. Hypertens, Res.* - 2014. – Vol. 37. – P. 1014-1020

Реферат

СЕРЦЕВО-ЩИКОЛОТКОВИЙ СУДИННИЙ ІНДЕКС – НОВИЙ ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.

Удовиченко М.М., Рудик Ю.С.

Ключові слова: серцево-щиколотковий судинний індекс, жорсткість судин, фактори ризику, атеросклероз, прогноз.

Жорсткість артерій, особливо аорти, можна розглядати як атрибут старіння судин і як інтегральний показник впливу на них традиційних серцево-судинних факторів ризику. Жорсткість артерій відображає дійсне пошкодження судинної стінки на відміну від показників артеріального тиску, глікемії і ліпідів, що змінюються у пацієнта протягом тривалого життєвого періоду. Таким чином, зміна значення серцево-щиколотковий судинного індексу також може бути прогностичним фактором розвитку несприятливих серцево-судинних подій і корелює з загальновідомими факторами ризику, такими як вік, наявність артеріосклерозу сонних артерій, церебрального атеросклерозу, хронічної хвороби нирок, гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, метаболічного синдрому, ожиріння, куріння, синдрому нічного апное, гіперурикемії і стресу. Визначення артеріальної жорсткості дозволяє стратифікувати пацієнтів, помилково визначених в групу низького або середнього серцево-судинного ризику, але у яких виявлена дуже висока жорсткість артерій, в групу високого кардіоваскулярний ризику. У зв'язку з цим, серцево-щиколотковий судинний індекс може бути рекомендований для вимірювання в клінічній практиці.

Summary

CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX AS A NEW FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASE RISK PREDICTION

Udovychenko M.M., Rudyk I.S.

Key words: cardio-ankle vascular index, arterial stiffness, risk factors, atherosclerosis, prognosis.

Arterial stiffness, especially in aorta, can be considered as an attribute of vascular aging and as an integral indicator of the damaging effect of traditional cardiovascular risk factors on them. The stiffness of the arteries reflects the real damage of vascular wall, in contrast to the blood pressure, glycaemia and lipid parameters that can vary in the patient over a long period of life. Thus, changes in cardio-ankle vascular index can also be a predictive factor for the development of cardiovascular adverse events and correlate with well-known risk factors, such as age, presence of arteriosclerosis of the carotid arteries, cerebral atherosclerosis, chronic kidney disease, left ventricular hypertrophy, metabolic syndrome, obesity, smoking, obstructive sleep apnoea syndrome, hyperuricemia and stress. Assessment of arterial stiffness allows health care professionals to stratify patients who have been by mistake identified into the group of low or medium cardiovascular risk, but who have increased arterial stiffness, into the group of high cardiovascular risk. In this regard, cardio-ankle vascular index can be recommended as an accurate predictive measurement to be widely introduced in clinical practice.

УДК 616.13.002.2-004.6-08

Чекаліна Н.І.

МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У огляді наведено сучасні підходи до терапії ішемічної хвороби серця шляхом впливу на запальний компонент патогенезу атеросклерозу. Висвітлено механізми протизапальної дії лікарських засобів на епігенетичному, молекулярному, клітинному рівнях. Широко представлені результати багаточентрових клінічних досліджень та метааналізів, що підтверджують протизапальну активність наведених препаратів, а також результати окремих дослідників. Зазначено основні ланки патогенезу атеросклерозу — морфологічної основи ішемічної хвороби серця — з точки зору системного запалення та можливості медикаментозного впливу на них. Підкреслено визначальну роль імункомпетентних клітин й ендотелію у формуванні атеросклеротичного ураження судин шляхом реалізації хронічного системного запалення, ключовим фактором якого є ядерний фактор каппа В, та зазначено засоби з властивістю пригнічувати його транскрипційну активність. Вказано новітні напрямки розробки протиатеросклеротичних лікарських засобів з протизапальним механізмом дії, проміжні експериментальні та клінічні результати та перспективи їхнього застосування.

Ключові слова. ішемічна хвороба серця, атеросклероз, хронічне системне запалення, препарати з протизапальними властивостями.

Захворювання серцево-судинної системи, і в першу чергу, ішемічна хвороба серця (ІХС), є однією з провідних причин смертності в розвинених країнах світу, у тому числі, в Україні [1,2,3]. Прогноз для хворих на ІХС залежить, переважно, від прогресування коронарного атеросклерозу (АС). Результати новітніх наукових досліджень довели провідну роль хронічного системного запалення (ХСЗ) у розвитку та прогресуванні атеросклеротичного процесу. Проте, жодні протоколи ведення хворих на ІХС у різних країнах світу не містять препарати, дія яких спрямована безпосередньо на ХСЗ [4,5]. На сьогодні проводиться активний науковий пошук у цьому напрямку.

Серед затверджених стандартами лікувальних засобів ІХС плейотропним протизапальним ефектом володіють статини [6,7]. Незалежні від впливу на ліпідний спектр крові протизапальні властивості статинів були підтверджені рандомізованими клінічними дослідженнями PRINCE, MIRACL, ALLIANCE, JUPITER та рядом інших [8,9,10,11].

Статини підвищують активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS), інгібують проліферацію гладеньком'язових клітин у інтимі артерій, активують супероксиддисмутазу, сприяють зниженню експресії молекул адгезії, утворення прозапальних цитокінів (ЦК), підвищують кількість циркулюючих стовбурових прогеніторних ендотеліальних клітин, сприяючи регенерації ендотелію [6,7].

Молекулярний механізм протизапальної дії статинів полягає у зниженні ними індукованої С-реактивним білком (СРБ) активації ядерного фактору каппа В (NF-kB), експресії молекул судинної адгезії та CD32 [8,9,11,12]. Протизапальні ефекти статинів, також, можуть реалізовуватися шляхом активації рецепторів-активаторів проліферації пероксисом γ (PPAR- γ), що призводить до збільшення апоптозу макрофагів й інших імункомпетентних клітин та зменшення утворення ними активних форм кисню та прозапальних ЦК [13,14]. В процесі гальмування статинами синтезу холестерину (ХС), відбувається блокада утворення пірофосфатів, що регулюють посттрансляційну модифікацію ГТФ-зв'язуючих проте-

їнів Ras і Rho. Останні накопичуються у неактивній формі у клітинах, активуючи PPAR- γ [15].

Статини інгібують розвиток патологічних станів, залежних від Т-лімфоцитів-хелперів субпопуляції 1 (Th1), до яких належить і AC, блокують транскрипційний фактор STAT4, інтерферон γ (IFN γ) та опосередковану ними індукцію молекул гістосумісності (HLA) II класу [7,16].

Для отримання плейотропного протизапального ефекту необхідні великі терапевтичні дози статинів, але, як показали великомасштабні клінічні дослідження TNT, IDEAL, з нарощуванням дози збільшується вірогідність ускладнень, особливо за умов хронічних форм ІХС [17].

За даними метааналізу Cholesterol Treatment Trialists' (СТТ), проведеному за результатами 27 найбільших клінічних досліджень, зниження ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) під впливом статинів у осіб з низьким ризиком розвитку кардіоваскулярних захворювань зменшує ризик основних серцево-судинних подій приблизно на одну п'яту. Проте, зберігається невизначеність щодо того, чи є терапія статинами достатньо обґрунтована для первинної профілактики, тому що принаймні половина усіх судинних подій відбувається саме у осіб з низьким абсолютним ризиком [18].

Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (АТІІ) (БРА) мають доведені протизапальні властивості. Результатом їхньої дії є зниження вазоконстрикції, що покращує стан ендотелію, зменшення активності вільнорадикального окислення, збільшення рівня брадикініну, який індукує утворення NO \cdot [19,20,21]. Молекулярною основою протизапальної активності іАПФ та БРА є попередження взаємодії АТІІ зі своїм основним рецептором АТ $_1$, що пов'язаний з компонентом системи комплементу C $_q$. Наслідком такої взаємодії є активація внутрішньоклітинного генерування вільних радикалів, що спричиняє пошкодження тканин, мітохондріальну дисфункцію, збільшення експресії прозапальних ЦК, хемоаттрактантів, активацію сигнальної трансдукції за NF- κ B шляхом [21,22,23]. Hernandez-Presa M.A. зі співавторами визначили, що квінаприл сприяв зниженню рівнів ЦК, зменшення інфільтрації судинної стінки макрофагами та інгібіції NF- κ B на експериментальних моделях AC у кролів [24]. Проте, призначення іАПФ та БРА є обґрунтованим за умов підвищення артеріального тиску, що є обмеженням у їх застосуванні.

Протизапальною активністю володіють ω -3-ненасичені жирні кислоти (ЖК), що проявляється зменшенням продукції прозапального лейкотрієну B $_4$, модуляцією активності протеїнкінази C, характеру Т- і В- клітинної відповіді, зменшенням секреції ЦК та клітинної проліферації, інгібіцією експресії Толл-подібних рецепторів TLR (TLR2/TLR4). Доведена клінічна ефективність ω -3-ненасичених ЖК щодо зменшення проявів ХС3 при ІХС [25,26,27].

У клінічних дослідженнях ARBITER 1-6, AIM-

HIGH, HPS2-THRIVE продемонстрована протизапальна активність ніацину [28,29,30]. Нікотинамід, похідне ніацину, зв'язується з коферментами НАД і НАДФ, бере участь у окисно-відновних реакціях. Ніацин діє посередництвом рецептору GPR109A адипоцитів, пов'язаного з G-протеїном, що призводить до підвищення у крові вмісту адипонектину, зниженню СРБ, прозапальних ЦК, нормалізації фракцій ХС. Ніацин є субстратом для утворення НАД-залежних деацетилаз — сіртуїнів (SIRT). Протиатерогенна активність пов'язана також з дією препарату на периваскулярний жир [28,29]. Проте, для досягнення фармакологічної ефективності ніацину необхідні високі дози, що обмежує можливості його застосування через численні побічні ефекти [30,31].

Побічні ефекти обмежують застосування й фібратів — агоністів PPAR- α , що, також, володіють протизапальними властивостями та регулюють метаболізм ліпопротеїдів, синтез апопротеїнів, окислення ЖК [32].

Доведено ефективність при AC антиоксидантів. Протизапальна активність антиоксидантів полягає у прямій протирадикальній активності та у захисті клітини посередництвом ядерного еритроцит-2-зв'язаного транскрипційного фактору (N2t2), й далі, через антиоксидантний респонсивний елемент (ARE). Ця система є протилежною сигнальним каскадам за участю NF- κ B та активуючого протеїну 1 (AP-1) [33].

Щойно закінчилося клінічне дослідження CATALYST, що підтвердило позитивний вплив селену на рівень антиреоксидантних антиоксидантів, прозапальних ЦК, СРБ та показники якості життя [34]. Ефективність селену пов'язують з його участю у функціонуванні системи глутатіону [35].

Проте, останні клінічні дослідження (ARISE та інші) не виявили впливу антиоксидантів на кінцеві точки, за які були прийняті виживаемість та кардіоваскулярна смертність [36]. Більшість досліджень ефективності антиоксидантів при AC не дала тривалих значущих позитивних результатів, або мала певні обмеження чи недостатню кількість спостережень [37].

Існують позитивні результати застосування імунокоректорів, модуляторів, переважно, клітинного імунітету — тималіну, Т-активіну, ербісолу, що продемонстрували свою ефективність при AC. Проте, у науковій літературі відмічається короткочасність позитивного ефекту імунокоректорів [38].

Сучасні дослідження AC, в значній мірі, зосереджені на корекції порушень ліпідного обміну. Обґрунтуванням цього є роль модифікованих ЛПНЩ, окислених фосфоліпідів, тощо, у розвитку прозапальних змін. Активно досліджуються інгібітори ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази A2 (Lp-PLA2) (клінічні дослідження STABILITY, SOLID-TIMI52), інгібітори протеїну-переноснику ефірів холестерину (CETP) (клінічні дослідження ILLUMINATE, REVEAL, Dal-OUTCOMES). Проте, попри позитивну дію на сурогатні маркери (ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЦК, СРБ, тощо), результати цих

досліджень не виявили впливу на кінцеві точки, а саме — кардіоваскулярні події або смертність, та подекуди навіть зареєстровано підвищення кардіоваскулярної смертності, як у випадку з інгібітором СЕТР торцетрапібом [39,40,41].

Розпочато широкомасштабні клінічні дослідження — CANTOS, з вивчення протизапальної дії препарату антитіл до інтерлейкіну 1 β (IL1 β) канакінумабу, дослідження CIRT з вивчення протизапальної активності малих доз метотрексату при кардіоваскулярній патології, що можуть відкрити нові терапевтичні перспективи [42,43].

Останнім часом вивчалися CD36 та SR-A рецептори модифікованих ЛПНЩ як можливі терапевтичні цілі при АС, проте експериментальний етап надав суперечливі висновки [44]. Так само неоднозначними були результати застосування антитіл до фактору некрозу пухлини α (TNF α), таких як інфліксимаб, етанерцепт або тоцілізумаб при АС [45].

Регуляція утворення ЦК, складної взаємодії між різними ЦК та їх впливу на різні компоненти імунної системи в контексті конкретних захворювань може відкривати важливі терапевтичні перспективи.

Тим не менш, за винятком застосування статинів (клінічне дослідження JUPITER), жоден з підходів неспецифічного лікування запалення, з тим, щоб запобігти або зменшити розвиток АС в клініці, не був успішним [11]. Виявлено також, що рівень ЛПНЩ не є настільки корисними сурогатним маркером для прогнозування несприятливих серцево-судинних подій і у якості терапевтичної мішені [46,47].

Вплив на ХСЗ шляхом гальмування його сигнальної трансдукції на сьогодні є найбільш перспективним напрямком у лікуванні ІХС та, відповідно, АС. Проте, ряд дослідників відмічає, що NF- κ B сигналінг за фізіологічних умов має важливе значення для клітинного гомеостазу [48]. Тому, є доцільним спрямування коригуючої дії за умов ІХС на аберантну активність NF- κ B, його конкретні субоддиниці, особливо р65, білки інгібітору каппа В (I κ B) та ферменти інгібітор-каппа-В-кінази (IKK), чим може бути досягнута тканинна специфічність, мінімальна токсичність та терапевтична ефективність [49,50].

Вплив на окремі ланки NF- κ B сигнального шляху на сьогодні вважають ключем до тканинспецифічної протизапальної терапії, проте засобів, що мають таку спрямованість дії дуже обмаль, або ж вони знаходяться у стадії розробки та експериментальних випробувань [49].

Серед відомих лікарських засобів, що прямо або опосередковано пригнічують NF- κ B сигналізацію, окрім вже згаданих статинів, іАПФ, БРА, також, глюкокортикоїди (індуктори I κ B α та реактиватори RelA), нестероїдні протизапальні засоби (інгібітори IKK-залежного фосфорилування), цитостатики (блокатори протеасом або транслокації cRel) [23,24,51,52,53]. Проте, суттєві побічні ефекти глюкокортикоїдів й цитостатиків не дозволяють застосовувати їх у лікуваль-

профілактичних цілях при АС, за виключенням клінічного випробування малих доз метотрексату, результати якого ще не опубліковані. Аспірин продемонстрував вплив на сигнальну трансдукцію за участю NF- κ B у малих дозах на тваринних експериментальних моделях, проте не виявив такої активності у людей у дозах, які використовують для пригнічення агрегації тромбоцитів [51,53].

У останні кілька років було розроблено ряд нових терапевтичних стратегій, спрямованих на специфічне інгібування ключових елементів в NF- κ B шляху.

У дослідженнях Mallavia B. зі співавторами на мишачих моделях АС показано, що гальмування пептидом-інгібітором ядерної транслокації р65 NF- κ B зменшує запальну відповідь і оксидативний стрес в клітинах судин і у макрофагах та має атеропротективний ефект [54].

Chiba T. із співавторами визначили суттєве зменшення розмірів атеросклеротичного ураження у ApoE-дефіцитних мишей та зменшення рівню TNF α у крові під впливом дегідрокси-метил-епоксиквиномицину, інгібітору NF- κ B, при цьому рівні ліпідів в плазмі крові не змінювалися [55].

У дослідженнях на тваринних моделях олігодезоксінуклеотид-приманка, що має ДНК-послідовність, гомологічну сайту зв'язування NF- κ B, попереджав зв'язування р65 з цільовими генами, чим сприяв зменшенню експресії прозапальних молекул [56].

Також, у експериментальних дослідженнях вивчалися блокатори нуклеотид-зв'язуючого домену олигомеризації (NOD), інгібітори протеасом, пептиди, що специфічно блокують ядерну локалізацію NF- κ B, I κ B-суперрепресори, малі інтерферуючі РНК, інгібітори I κ B α [49,56].

Проте, на даний час усі ці речовини не впроваджені у клінічну практику через ряд обмежень, відсутність розробленої лікарської форми та клінічних випробувань.

Сьогодні вектор наукових досліджень спрямований на похідні натуральних речовин. Передумовою такого напрямку були результати численних багаточентрових клінічних досліджень.

За даними дослідження CHAOS, виявлено зменшення госпітальної смертності від інфаркту міокарду за умов прийому вітаміну Е [57]. У дослідженні ARIS було продемонстровано вплив вітаміну С на товщину стінки сонної артерії [58]. Результати дослідження CUDAS та інших продемонстрували превентивний вплив на розвиток АС каротиноїдів [59]. Дослідження KAPS виявило підвищення ризику АС у працездатному віці за умов дефіциту вітаміну С [60]. У дослідженні Zutphen Elderly Study визначено, що прийом флавоноїдів сприяв зниженню смертності від ССЗ у осіб похилого віку на 50% [61].

Подальший розвиток наукових знань у галузі молекулярної біології, епігенетики та генетики дозволив визначити, що багато натуральних речовин володіють протизапальною активністю, як

виявилось, шляхом прямого або опосередкованого впливу на сигнальну трансдукцію NF- κ B [62]. Одними з таких сполук є похідні поліфенолів (ресвератрол, кверцетин, куркумін, та інші). [62,63,64,65]. У експерименті визначено їхній позитивний вплив на Th1/Th2 баланс, функціональну активність Treg та активність SIRT1 [66,67].

Проте, незважаючи на експериментальні і клінічні дослідження, які проводяться щодо поліфенольних сполук, досі не досягнуто консенсусу відносно їхнього широкого використання у терапії серцево-судинних захворювань.

Таким чином, скринінг новітніх наукових даних обґрунтовує високу актуальність розробки, пошуку та впровадження у клінічну практику лікарських засобів, що пригнічують ХСЗ при ІХС, а саме — модуляторів Th1/Th2 баланс, функції Treg, активності SIRT1 та сигнального каскаду NF- κ B, й гарними кандидатами у якості таких засобів є похідні поліфенольних сполук.

Література

- Гандзюк В.А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні / В.А. Гандзюк // Український кардіологічний журнал. - 2014. - № 3. - С. 45-52.
- Європейська база даних статистичної інформації «Здоров'я для всіх» [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html>.
- Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics — 2016 update: a report from the American heart association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go [et al.] // *Circulation*. - 2016. - Vol. 133. - Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>.
- Montalescot G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // *European Heart Journal*. - 2013. - № 34. - P. 2949–3003.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Стабільна ішемічна хвороба серця / *Новості медицини і фармації. Кардіологія і ревматологія (тематический номер)*. - 2016. - Т. 572. - С. 27-60.
- Antonopoulos A.S. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials / A.S. Antonopoulos, M. Margaritis, R. Lee [et al.] // *Pharm. des.* - 2012. Vol. 18, № 11. P. 1519–1530.
- Bu D.X. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins / D.X. Bu, G. Griffin, A.H. Lichtman // *Curr. Opin. Lipidol.* - 2011. - Vol. 22, № 3. - P. 165-170.
- Albert M.A. Effect of statin therapy on C reactive protein levels. The pravastatin inflammation / CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study / M.A. Albert, E. Danielson, N. Rifai [et al.] // *JAMA*. - 2001. - Vol. 286. - P. 64-70.
- Kinlay S. Effect of atorvastatin on C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes: a substudy of the MIRACL trial (abstract) / S. Kinlay, N. Rafai, P. Libby [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 39. - P. 322-323.
- Koren M.J. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study / M.J. Koren, D.B. Hunninghake, on behalf of the AI // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 1772–1779.
- Ridker P.M. JUPITER Study Group Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P.M. Ridker, E. Danielson, F.A. Fonseca [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359, № 21. - P. 2195–2207.
- Ridker P.M. C-reactive protein levels and outcome after statin therapy / P.M. Ridker, C.P. Cannon, D. Morrow [et al.] // *New Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 20-28.
- Расин М.С. Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии (обзор литературы) / М.С. Расин, И.П. Кайдашев // *Укр. Мед. Часопис*. - 2014. - №1(99). - С. 17-21.
- Marx N. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells / N. Marx, H. Duez, J.C. Fruchart [et al.] // *Circ. Res.* - 2004. - Vol. 94. - P. 1168-1178.
- Ricote M. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation / M. Ricote, A.C. Li, T.M. Willson // *Nature*. - 1998. - Vol. 391. - P. 79-82.
- Bekkering S. Trained innate immunity and atherosclerosis / S. Bekkering, L.A. Joosten, J.W. van der Meer [et al.] // *Curr. Opin. Lipidol.* - 2013. - Vol. 24. - P. 487–492.
- Nissen E. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial / E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.] // *JAMA*. - 2004. - Vol. 291. - P. 1071-1080.
- Mihaylova B. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials / *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators* B. Mihaylova, J. Emberson, L. Blackwell [et al.] // *Lancet*. - 2012. - Vol. 380, № 9841. - P. 581–590.
- Духанин А.С. Актуальные вопросы применения ангиопротекторов / А.С. Духанин, Н.Л. Шимановский // *Міжнародний медичний журнал*. - 2015. - Том 21, № 2. - С. 79-85.
- Садляк О.В. Ендотелій як регулятор імунних, запальних та вільнорадикальних процесів, опосередкованих системою L-аргінін-оксид азоту / О.В. Садляк // *Мед. хімія*. - 2013. - Т. 15, № 4. - С. 96-99.
- Sowers J.R. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress / J.R. Sowers // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346, № 25. - P. 1999-2001.
- Schulman I.H. The angiotensin II type 2 receptor: what is its clinical significance / I.H. Schulman, L. Raji // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2008. - Vol. 10. - P. 188–193.
- Benigni A. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging / A. Benigni, P. Cassis, G. Remuzzi // *EMBO Mol. Med.* - 2010. - Vol. 2, № 7. - P. 247–257.
- Hernandez-Presa M.A. ACE inhibitor quinapril reduces the arterial expression of NF- κ B-dependent proinflammatory factors but not of collagen I in a rabbit model of atherosclerosis / M.A. Hernandez-Presa, C. Bustos, M. Ortego [et al.] // *Am. J. Pathol.* - 1998. - Vol. 153. - P. 1825–1837.
- Kromhout D. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease. The final verdict? / D. Kromhout // *Curr. Opin. Lipidol.* - 2012. - Vol. 23, № 6. - P. 554-559.
- Mozaffarian D. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Effects on Risk Factors, Molecular Pathways, and Clinical Events / D. Mozaffarian, J.H.Y. Wu // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2011. - Vol. 58, № 20. - P. 2047–2067.
- Simopoulos A.P. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases / A.P. Simopoulos // *J. Am. Coll. Nutr.* - 2002. - Vol. 21, № 6. - P. 495-505.
- Lee J.M. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study / J.M. Lee, M.D. Robson, L.M. Yu [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2009. - Vol. 54, № 19. - P. 1787-1794.
- Yadav R. Effect of extended-release niacin on high-density lipoprotein (HDL) functionality, lipoprotein metabolism, and mediators of vascular inflammation in statin-treated patients / R. Yadav, Y. Liu, S. Kwok [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* - 2015. - Vol. 4, № 9. - Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mc/articles/PMC4599486/>.
- Ruparelia N. Effects of niacin on atherosclerosis and vascular function / N. Ruparelia, J.E. Digby, R.P. Choudhury // *Curr. Opin. Cardiol.* - 2011. - Vol. 26, № 1. - P. 66–70.
- Jackevicius C.A. Use of niacin in the United States and Canada / C.A. Jackevicius, J.V. Tu, D.T. Ko [et al.] // *JAMA Intern. Med.* - 2013. - Vol. 173. - P. 1379–1381.
- Tziomalos K. Anti-inflammatory effects of fibrates: an overview / K. Tziomalos, V.G. Athyros, A. Karagiannis [et al.] // *Curr. Med. Chem.* - 2009. - Vol. 16, № 6. - P. 676-684.
- Salonen J.T. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis / J.T. Salonen, K. Nyyssonen, R. Salonen [et al.] // *J. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 248, № 5. - P. 377-386.
- van Zuuren E.J. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis / E.J. van Zuuren, A.Y. Albuata, Z. Fedorowicz [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2013. - Vol. 6. - Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744563>.
- Gartner R. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations / R. Gartner, B.C.H. Gasnier, J.W. Dietrich [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. - 2002. - Vol. 87. - P. 1687–1691.
- Tardif J.C. Effects of succinobucol (AGI-1067) after an acute coronary syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / J.C. Tardif, J.J. McMurray, E. Klug [et al.] // *Lancet*. - 2008. - Vol. 371, № 9626. - P.1761-1768.
- Steinhubl S.R. Why have antioxidants failed in clinical trials? / S.R. Steinhubl // *Am. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 22, № 101(10A). - P. 14D-19D.
- Шустваль Н.Ф. Влияние тималина на липидный обмен и клиническое течение ишемической болезни сердца / Н.Ф. Шустваль // *Врачебное дело. Лікарська справа*. - 1992. - № 9. - С. 73-76.

39. Kosmas C.E. CETP Inhibition: Past Failures and Future Hopes / C.E. Kosmas, E. DeJesus, D. Rosario [et al.] // Clin. Med. Insights. Cardiol. – 2016. - Vol. 10. - № 37–42.
40. Barter P.J. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events / ILLUMINATE Investigators: P.J. Barter, M. Caulfield, M. Eriksson [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. - Vol. 357, № 21. – P. 2109-2122.
41. Toth P.P. High-density lipoproteins: a consensus statement from the National Lipid Association / P.P. Toth, P.J. Barter, R.S. Rosenson [et al.] // J. Clin. Lipidol. – 2013. - Vol. 7, № 5. – P. 484-525.
42. Ridker P.M. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study (CANTOS) / P.M. Ridker, T. Thuren, A. Zalewski [et al.] // Am. Heart. J. - 2011. - Vol. 162. - P. 597–605.
43. Ridker P.M. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT) / P.M. Ridker // J. Thromb. Haemost. – 2009. - Vol. 7. – P. 332–339.
44. Manning-Tobin J.J. Loss of SR-A and CD36 activity reduces atherosclerotic lesion complexity without abrogating foam cell formation in hyperlipidemic mice / J.J. Manning-Tobin, K.J. Moore, T.A. Seimon [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2009. - Vol. 29, № 1. – P. 19-26.
45. Bili A. Tumor necrosis factor β inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis / A. Bili, X. Tang, S. Pranesht [et al.] // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2014. - Vol. 66, № 3. – P. 355-363.
46. Go A.S. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger [et al.] // Circulation. – 2014. - Vol. 129, № 3. – P. 399-410.
47. Luscher T.F. High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target / T.F. Luscher, U. Landmesser, A. von Eckardstein [et al.] // Circ. Res. – 2014. - Vol. 114, № 1. – P. 171-182.
48. Smale S.T. Transcriptional control of inflammatory responses / S.T. Smale, G. Natoli // Cold Spring Harbor Perspect. Biol. – 2014. - Vol. 6, № 11. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25213094>.
49. Linden F. Inflammatory therapeutic targets in coronary atherosclerosis — from molecular biology to clinical application / F. Linden, G. Domschke, C. Erbel [et al.] // Front. Physiol. – 2014. - Vol. 5. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2014.00455>.
50. Кайдашев И.П. NF- κ B сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2 типа и атеросклероза / И.П. Кайдашев // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – Т. 3 (35). – С. 35-40.
51. De Bosscher K. Glucocorticoids repress NF- κ B-driven genes by disturbing the interaction of p65 with the basal transcription machinery, irrespective of coactivator levels in the cell / K. De Bosscher, W. Vanden Berghe, L. Vermeulen [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. - Vol. 97. – P. 3919–3924.
52. Cyrus T. Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice / T. Cyrus, S. Sung, L. Zhao [et al.] // Circulation. – 2002. - Vol. 106. – P. 1282–1287.
53. Marienfeld R. Cyclosporin A interferes with the inducible degradation of NF- κ B inhibitors, but not with the processing of p105/NF- κ B1 in T cells / R. Marienfeld, M. Neumann, S. Chuvpilo [et al.] // Eur. J. Immunol. – 1997. - Vol. 27. - P. 1601–1609.
54. Mallavia B. Peptide Inhibitor of NF- κ B Translocation Ameliorates Experimental Atherosclerosis / B. Mallavia, C. Recio, A. Oguiza [et al.] // The American Journal of Pathology. – 2013. - Vol. 182, № 5. – P. 1911-1921.
55. Chiba T. A selective NF κ B inhibitor, DHMEQ, reduced atherosclerosis in ApoE-deficient mice / T. Chiba, Y. Kondo, S. Shinozaki [et al.] // Journal of atherosclerosis and thrombosis. – 2007. - Vol. 13, № 6. – P. 308-313.
56. Tabas I. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis / I. Tabas, G. Garcia-Cardena, G.K. Owens // J. Cell Biol. – 2015. - Vol. 209, № 1. – P. 13–22.
57. Stephens N.G. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) / N.G. Stephens, A. Parsons, P.M. Schofield [et al.] // Lancet. - 1996. - Vol. 347, № 9004. – P. 781-786.
58. Kritchevsky S.B. Dietary antioxidants and carotid artery wall thickness. Atherosclerosis Riskin Communities Study / S.B. Kritchevsky, T. Shimakawa, G.S. Tell [et al.] // Circulation. - 1995. - Vol. 92. - P. 2142–2150.
59. McQuillan B.M. Antioxidant vitamins and the risk of carotid atherosclerosis: The perth carotid ultrasound disease assessment study (CUDAS) / B.M. McQuillan, J.Hung, J.P. Beilby [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2001. - Vol. 38, № 7. - P. 1788–1794.
60. Salonen R. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries / R. Salonen, K. Nyyssönen, E. Porkkala [et al.] // Circulation. – 1995. - Vol. 92, № 7. – P. 1758-1764.
61. Hertog M.G. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study / M.G. Hertog, E.J. Feskens, P.C. Hollman [et al.] // Lancet. – 1993. - Vol. 23, № 342. – P. 1007-1011.
62. Rangel-Huerta O.D. A Systematic review of the efficacy of bioactive compounds in cardiovascular disease: Phenolic compounds conception / O.D. Rangel-Huerta, B. Pastor-Villaescusa, M. Aguilera [et al.] // Nutrients. – 2015. - Vol. 7, № 7. – P. 5177–5216.
63. Falchetti R. Effects of resveratrol on human immune cell function / R. Falchetti, M.P. Fuggetta, G. Lanzilli [et al.] // Life Sci. – 2001. - Vol. 70, № 1. – P. 81-96.
64. Pfeuffer M. Effect of quercetin on traits of the metabolic syndrome, endothelial function and inflammation in men with different APOE isoforms / M. Pfeuffer, A. Auinger, U. Bley [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. - 2013. - Vol. 23. – P. 403–409.
65. Wang Z.M. Flavonol intake and stroke risk: a meta-analysis of cohort studies / Z.M. Wang, D. Zhao, Z.L. Nie [et al.] // Nutrition. – 2014. - Vol. 30, № 5. – P. 518-523.
66. Poulsen M.M. Resveratrol and inflammation: Challenges in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes / M.M. Poulsen, K. Fjeldborg, M.J. Orstrup [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. - 2015. - Vol. 1852, № 6. – P. 1124-1136.
67. Кайдашев И.П. Система сиртуинов и возможности регулирования её состояния в клинической практике (обзор литературы) / И.П. Кайдашев // Журнал НАМН Украины. - 2012. – Т.18, №4. – С.418-429.

Реферат

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Чекалина Н.И.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, хроническое системное воспаление, препараты с противовоспалительными свойствами.

В обзоре представлены современные подходы к терапии ишемической болезни сердца путем воздействия на воспалительный компонент патогенеза атеросклероза. Описаны механизмы противовоспалительного действия лекарственных средств на эпигенетическом, молекулярном, клеточном уровнях. Широко освещены результаты многоцентровых клинических исследований и метаанализов, подтверждающие противовоспалительную активность приведенных препаратов, а также результаты отдельных исследователей. Указаны основные звенья патогенеза атеросклероза — морфологической основы ишемической болезни сердца — с точки зрения системного воспаления и возможности медикаментозного воздействия на них. Подчеркнуто определяющую роль иммунокомпетентных клеток и эндотелия в формировании атеросклеротического поражения сосудов путем реализации хронического системного воспаления, ключевым фактором которого является ядерный фактор каппа В, и указаны средства, способные подавлять его транскрипционную активность. Представлены новейшие направления разработки противоатеросклеротических лекарственных средств с противовоспалительным механизмом действия, промежуточные экспериментальные и клинические результаты, перспективы их применения.

Summary

POSSIBILITIES OF MEDICAMENTAL CORRECTION OF CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION IN ISCHEMIC HEART DISEASE
Chekalina N.I.

Key words: ischemic heart disease, atherosclerosis, chronic systemic inflammation, medicines with anti-inflammatory properties.

The review presents modern approaches to the therapy of coronary heart disease by affecting the inflammatory component of the pathogenesis of atherosclerosis. The mechanisms of anti-inflammatory action of drugs at epigenetic, molecular, cellular levels are described. The results of multicenter clinical trials and meta-analyzes confirming the anti-inflammatory activity of the given preparations, as well as the results of individual researchers, are widely covered. The main links of the pathogenesis of atherosclerosis — the morphological basis of coronary heart disease — from the point of view of systemic inflammation and the possibility of drug exposure to them are indicated. The decisive role of immunocompetent cells and endothelium in the formation of atherosclerotic vascular lesion by implementing chronic systemic inflammation, the key factor of which is the nuclear factor kappa B, and the medicines that can suppress its transcription activity are indicated. The newest directions in the development of anti-atherosclerotic drugs with anti-inflammatory mechanism of action, intermediate experimental and clinical results, and prospects of their application are presented.

УДК 616.37-002.3-06-022.7-089:616-07

Черкун О.Ю., Кас'ян В.В., Калюжка А.С., Шейко В.Д.

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕТАПНИХ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ ІНФЕКЦІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕННЯХ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Останнім часом з'являються роботи про роль гормонів щитоподібної залози у прогнозуванні розвитку бактеріальної інфекції. На сучасному етапі для діагностики гнійно-септичних ускладнень (ГСУ) використовують визначення серологічних маркерів запалення: прокальцитоніну, С-реактивного білку. Проте використання цих маркерів не дозволяє достовірно визначити терміни для етапного хірургічного втручання при інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту. Синдром низького трийодтироніну (синдром lowT₃) є предиктором синдрому поліорганної недостатності та несприятливого перебігу соматичної патології. При панкреатиті даний синдром не вивчається. Очікується, що синдром lowT₃ підвищить прогностичну значимість прокальцитоніну, і дасть змогу чітко визначити терміни для етапного хірургічного лікування інфекційно-септичних ускладнень деструктивного панкреатиту.

Ключові слова: деструктивний панкреатит, синдром lowT₃, інфекційно-септичні ускладнення, етапна некрсеквестректомія.

Гострий панкреатит (ГП) є одним із найтяжчих хірургічних захворювань органів черевної порожнини з високою летальністю.

За даними різних авторів захворюваність на ГП складає від 8,6 до 47 на 10 000 населення. Деструктивні форми цього захворювання розвиваються у 15-25% пацієнтів. Загалом летальність при гострому панкреатиті становить 4-15%, при деструктивному гострому панкреатиті (ДГП) досягає 60%. В Україні захворюваність на ГП коливається в межах 9-17 на 10 000 населення. В свою чергу, ДГП розвивається приблизно у 15-20%, а в деяких регіонах — до 30% хворих на ГП [10].

Консервативне ведення пацієнтів з ДГП в перші два тижні захворювання є загальноприйнятою тактикою. Відтермінування проведення операції та застосування останніх досягнень інтенсивної терапії дозволило відчутно знизити летальність від ДГП на ранніх стадіях до 35% [9]. Починаючи з третього тижня захворювання, основним чинником, що зумовлює летальність вважають гнійно-септичні ускладнення (ГСУ). Рання

діагностика останніх має остаточне значення для вибору оптимальної хірургічної тактики. Проведення комп'ютерної томографії органів черевної порожнини чи бактеріологічний аналіз матеріалу, отриманого при тонкогolkовій пункції, є стандартними та обов'язковими методами діагностики ГСУ, проте в першому випадку «специфічні» пухирці газу можуть свідчити не про інфікування вогнища некрозу, а про його зв'язок з просвітом травного каналу [3]. Бактеріологічне дослідження матеріалу, взятого при тонкогolkовій пункції, займає певний проміжок часу, та і за даними літератури майже у третині випадків результат є хибнонегативним; до того ж не завжди є можливість для проведення самої пункції внаслідок відсутності «ехо-вікна» [2,5].

Отже, незважаючи на велику кількість інформації щодо діагностики та лікування ДГП, летальність при даному захворюванні все ще залишається досить високою. Незважаючи на те, що близько третини хворих на ДГП помирає через розвиток ГСУ, лікувальна тактика цієї категорії пацієнтів залишається чітко не визначеною. В

даний час нерозробленими залишаються чіткі критерії або методики для прогнозування виникнення цього типу ускладнень.

Мета роботи. На підставі аналізу літератури оцінити можливості застосування синдрому $lowT_3$ у прогнозуванні гнійно-септичних ускладнень при деструктивному панкреатиті.

На думку деяких авторів, при стерильному панкреонекрозі ступінь деструкції підшлункової залози корелює з ступенем органної дисфункції, в той час як при інфікованому панкреонекрозі спостерігаються більш виражені органні порушення. Тому для прогнозування гнійно-септичних ускладнень можливе використання шкал динамічного визначення функціонального стану пацієнта - SAPS II, APACHE II та ступеня органної дисфункції — MODS, SOFA та ін. [4].

Шкала APACHE II тривалий час з успіхом застосовувалася для моніторингу стану «критичних» хворих. Застосування цієї шкали для прогнозування перебігу ГП дозволяє раніше, ніж при використанні шкал Ranson або Imrie передбачити подальший перебіг ГП: кількість балів 8 або більше за шкалою APACHE II через 24 години свідчить про наявність тяжкої форми захворювання (чутливість 71%, специфічність 92%). Сума балів 15 або вище через 48 годин після початку панкреатичної атаки свідчить про летальний характер перебігу ГП. На думку багатьох дослідників, шкалі APACHE II властиві велика специфічність і точність при оцінці ступеня тяжкості стану хворих з ДГП. Пацієнти з некротичним панкреатитом, у яких протягом 24-48 год. від початку захворювання показник шкали APACHE II не перевищує 8, зазвичай виживають. При показниках більше 8 спостерігається підвищення летальності [2]. В одному з клінічних досліджень показано, що рівень летальності серед пацієнтів із ДГП не перевищував 4% при значенні шкали APACHE II менше 9. При значеннях 11-15 балів летальність зростала до 16%, 16-20 балів — склала 33%. Використання цієї системи дозволяє точніше прогнозувати розвиток летального наслідку у пацієнтів із важким перебігом ГП. Переваги цієї шкали полягають в тому, що вона може бути використана у будь-який момент часу для оцінки як тяжкості стану хворого з панкреонекрозом, так і ефективності застосованої терапії. На думку деяких дослідників, недоліком цієї системи є її складність, що дещо обмежує її застосування в клінічній практиці. Отже, використання шкали APACHE II у хворих з ГП дозволяє виявити групу пацієнтів із тяжким перебігом захворювання і високим ризиком розвитку летального кінця з більшою вірогідністю в порівнянні з використанням інших прогностичних систем [4].

Шкала SOFA (Sequentially Organ Failure Assessment) протягом останніх років отримала майже таке ж широке визнання, як і шкала

APACHE II. Існуючі на сьогодні дослідження свідчать, що при госпіталізації у пацієнтів з ГП про летальний кінець захворювання свідчить кількість балів за шкалою SOFA 8 або більше та 6 чи більше через 48 годин після надходження пацієнта до стаціонару. У 2017 р. згідно Консенсусу у відношенні сепсису та септичного шоку для визначення поняття сепсису використовується критерій qSOFA (Quick SOFA): частота дихання ≥ 22 / хв., порушення свідомості, систолічний артеріальний тиск ≤ 100 мм рт. ст. [6].

Проте дані шкали не рекомендовані для оцінки тяжкості стану в динаміці, тому їх самостійне використання не дає змогу в повній мірі визначити подальшу тактику лікування.

На сучасному етапі, для діагностики ГСУ використовують визначення серологічних маркерів запалення: прокальцитоніну, С-реактивного білку. С-реактивний білок – маркер діагностики ГСУ при ДГП. Проте його рівень в плазмі крові може залишатися підвищеним ще декілька днів після санації інфекційно-септичного осередку при ДГП, що не дає змогу правильно оцінювати адекватність хірургічного прийому. Відомо також, що підвищення рівня прокальцитоніну вище 1,8 нг/мл при гострому панкреатиті вказує на розвиток інфекційних ускладнень. Рівень цього гормону у сироватці крові 3,8 нг/мл і більше є предиктором розвитку панкреатогенної інфекції та смерті з чутливістю 79% і специфічністю 93%. Але підвищення рівня прокальцитоніну нерідко пов'язане з іншими станами, такими як вірусні інфекції, вагітність, злоякісні захворювання тощо, і може бути не рідко хибно-позитивним. Як наслідок, це не дає змоги з точністю визначити оптимальний термін для етапного хірургічного втручання (етапних некрсеквестректомій) [1].

Останній часом все більше уваги приділяється визначенню гормонів щитоподібної залози при різного роду захворюваннях. Сучасні уявлення про фізіологічні ефекти тиреоїдних гормонів дозволяють визначити фундаментальну роль щитоподібної залози в процесах біоенергетики і росту організму. Встановлено, що близько 40% T_4 перетворюється на T_3 шляхом монодеїодування (найбільше в печінці – 40% та нирках – 20%). Майже така ж кількість T_4 в екстратиреоїдних тканинах перетворюється в зворотній T_3 . Тривалий час зворотній T_3 вважали малоактивним гормоном, проте зараз вважається що цей гормон сприяє мобілізації жиру, тим самим доставляючи енергетичний субстрат для реалізації ефектів T_4 і T_3 . На сучасному етапі, синдром низького T_3 ($lowT_3$ -syndrome) вважають предиктором синдрому поліорганної недостатності та несприятливого перебігу соматичної патології. Даний симптом характеризується зниженням рівня T_3 при нормальних показниках рівня T_4 та ТТГ. Дослідники вважають, що пацієнтам з таким ва-

ріантом тиреоїдної дисфункції, а, насамперед, при зниженні концентрації в крові Т₃ нижче 0,7 нмоль/л, крім ентерального харчування їжею, збагаченою вуглеводами, показана корекція гормонального статусу тиреоїдними препаратами. У 2013 р. білоруські вчені Є.А Гусакова і І.В. Городецька вивчали роль тиреоїдних гормонів у антистрес-системі організму, що дозволило їм дійти наступного висновку: L-тироксин у малих дозах мінімізує негативний вплив стрес-факторів на клітини печінки, зокрема, попереджує прояви дистрофії, лімітує і усуває некроз і інфільтрацію, що робить доцільним призначення L-тироксину у різноманітних стрес-ситуаціях, до яких належать і оперативні втручання.

Синдром lowT₃ вивчався при різних захворюваннях. Так, за результатами проведеного аналізу лікування 573 пацієнтів з ішемічною хворобою серця, у 173 з них визначався знижений рівень вільного Т₃ при нормальних показниках Т₄ та ТТГ. У цих пацієнтів зменшувався серцевий викид, наростала ішемія міокарду, у деяких з'являлася порушення ритму, що, в свою чергу, призводило до розвитку тяжкої серцево-судинної недостатності, та летальних наслідків у 25 пацієнтів (14,4%). У другій групі, яка включала 400 пацієнтів, з нормальними показниками вільного Т₃, летальність відмічена лише 12 випадках (3%). У цьому дослідженні вільний Т₃ виступав як передвісник розвитку тяжкої серцевої недостатності, яка і була причиною смерті у даних пацієнтів [7].

Синдром низького Т₃ також вивчався у пацієнтів з позаликарняною пневмонією. Проведений аналіз лікування 503 пацієнтів, у 160 (31,8%) з них визначався синдром низького Т₃. 30-денна смертність у цій групі склала 8,4%, тоді як у контрольній групі (343 пацієнта) – 6,3%. При подальшому аналізі померлих встановлено, що у цих пацієнтів, виявлялися ознаки ниркової недостатності (підвищення рівня креатиніну, сечовини); печінкової недостатності (гіпонатріємія, гіпоальбумінемія); з'являлися ознаки сепсису (тахіка-

рдія>125уд/хв., зменшенням АТ<90мм.рт.мт., гіпертермією>38.5⁰С) з розвитком септичного шоку. Тому, у даному дослідженні вільний Т₃ виступав як предиктор розвитку поліорганної недостатності, яка власне і ставала причиною смерті даних пацієнтів [8].

При гнійно-септичних ускладненнях ДГП вищезгаданий синдром до цього часу не вивчався.

Варто очікувати, що критерії синдрому низького Т₃ дозволять покращити прогностичну значимість прокальцитоніну у прогнозуванні оперативного втручання та подальших етапних хірургічних втручань (некрсеквестрэктомій) при інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту, і як наслідок - дозволить зменшити терміни перебування пацієнта у стаціонарі та витрати на лікування.

Література

1. Хомяк І.В. Роль біологічних маркерів у діагностиці гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту / І.В. Хомяк, В.І. Ротар, О.В. Ротар, М.Ф. Назарчук, Г.Г. Петровський, І.І. Чермак // Клінічна хірургія. – 2016. – Т.10, – С. 31-33.
2. Шейко В.Д. Оптимізація хірургічної тактики при обмежених скупченнях рідини у хворих за тяжкого гострого панкреатиту / В.Д. Шейко, А.Г. Оганезян // Клінічна хірургія. – 2013. – Т.12, – С. 22-24.
3. Banks P. A. PRO: Computerized tomographic fine needle aspiration (GT—FNA) is valuable in the management of infected pancreatitis necrosis / P. A. Banks // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 2371 — 2372.
4. P. A. Banks Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by International Consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // Gut. — 2013. — Vol. 62. — P. 102 — 111.
5. Cumar A. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock / A. Cumar, D. Roberts, K. E. Wood [et al.] // Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 34. — P. 1589 — 1596.
6. Lamontagne François qSOFA for identifying sepsis among patients with infection / François Lamontagne, David A. Harrison, Kathryn M. Rowan. // JAMA. – 2017. – V.317(3). – P. 267-268.
7. Iervasi, G. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. / G. Iervasi [et al.] // Circulation. - 2003. – V.107. – P. 708–713.
8. Liu, J. Low T3 syndrome is a strong predictor of poor outcomes in patients with community-acquired pneumonia. / J. Liu [et al.] // Sci. Rep. – 2016. – V.38. – P. 222-227.
9. The Pancreas / [H. G. Beger, A. Warshaw, M. Buchler et al.]. — Oxford: Blackwell Publ., 2008. — 1050 p.
10. IAP/APA evidence—based guidelines for the management of acute pancreatitis / Working group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. // Pancreatology. — 2013. — Vol. 13. — P. 1 — 15.

Реферат

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭТАПНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ИНФЕКЦИОННО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

Черкун О.Ю., Касьян В.В., Калюжка А.С., Шейко В.Д.

Ключевые слова: деструктивный панкреатит, синдром lowT₃, инфекционно-септические осложнения, этапная некрсеквестрэктомия.

В последнее время появляются работы о роли гормонов щитовидной железы в прогнозировании развития бактериальной инфекции. На современном этапе для диагностики гнойно-септических осложнений (ГСУ) используют определение серологических маркеров воспаления: прокальцитонина, С-реактивного белка. Однако использование этих маркеров не позволяет достоверно определить сроки для этапного хирургического вмешательства при инфекционно-септических осложнениях деструктивного панкреатита. Синдром низкого трийодтиронина (синдром lowT₃) является предиктором синдрома полиорганной недостаточности и неблагоприятного течения соматической патологии. При панкреатите данный синдром не изучался. Ожидается, что синдром lowT₃ повысит прогностическую значимость прокальцитонина, и даст возможность четко определять сроки для этапного хирургического лечения инфекционно-септических осложнений деструктивного панкреатита.

Summary

PREDICTION OF STAGED SURGICAL INTERVENTIONS IN SEPTIC COMPLICATIONS OF DESTRUCTIVE PANCREATITIS

Cherkun O.Yu., Kasyan V.V., Kalyuzhka A.S., Sheiko V.D.

Key words: destructive pancreatitis, low T₃ syndrome, septic complications, staged necrosectomy.

Recently, there have been some reports on the role of thyroid hormones in predicting bacterial infection. At the present stage, the assessment of serologic inflammatory markers (procalcitonin, C-reactive protein) is commonly used for the diagnosis of septic complications. However, this approach has shortcomings because these markers do not allow us to reliably identify the timing for staged surgical intervention for septic complications of destructive pancreatitis. Low triiodothyronine syndrome (lowT₃) is a predictor of multiple organ dysfunction syndrome and enables surgeons to foresee the unfavourable course of somatic pathology. The prognostic value of the syndrome in pancreatitis has not been studied well. It is expected that low T₃ syndrome increases prognostic value of procalcitonin, and will provide an opportunity to clearly define a time for staged surgical treatment of septic complications of destructive pancreatitis.

ОБМІН ДОСВІДОМ

УДК 616.8 – 993.192.1 -053.1 – 053.2 - 091

Зверева И.С., Климентьев В.В., Товажнянская В.Д., Сакал А.А.

СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА ИЗ ПРАКТИКИ ДЕТСКОГО ПАТОЛОГОАНАТОМА

КУОЗ «Харьковский городской перинатальный центр»
Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковский национальный медицинский университет

Проблема токсоплазмоза является актуальной и требует изучения. В статье приводим случай собственного аутопсийного наблюдения врожденного токсоплазмоза, произошедшего в г. Харькове. Из клинических данных: у ВИЧ-инфицированной матери, от второй беременности, ребенок женского пола. Ребенок родился в 37 недель, прожил 11 суток. При патологоанатомическом исследовании обнаружены характерные для врожденного токсоплазмоза изменения: участки деструкции вещества головного мозга, в полостях боковых желудочков серовато-желтоватые наложения творожистого вида. При гистологическом исследовании аутопсийного материала было выявлено: бронхо-легочная дисплазия, очаговый интерстициальный миокардит, продуктивно-некротический менингоэнцефалит, обширные очаги некрозов ткани головного мозга с полосой обызвествления по периферии, очаговый гранулематозно-продуктивный гепатит. Таким образом, несмотря на относительно невысокий процент заболеваемости, врожденный токсоплазмоз представляет серьезную опасность для жизни плода и новорожденного. Большинство детей с клинически выраженным инфекционным процессом погибают на первом году жизни, а выжившие остаются инвалидами. Поэтому беременным женщинам так важно соблюдать профилактические мероприятия, исключающие заражение.

Ключевые слова: токсоплазмоз, плод, ВИЧ, менингоэнцефалит, гидроцефалия

Данная работа является фрагментом НИР «Вплив материнсько-плодової інфекції на ембріогенез та фетогенез нащадків (клініко-морфологічне дослідження)», № гос. регистрації 0115U000987

Несмотря на значительные успехи мирового здравоохранения в борьбе с инфекционными заболеваниями, за последние десять лет инфекции заняли второе место в общей структуре заболеваемости. Особенно острой проблемой остается младенческая смертность [1], причиной которой часто являются заболевания как вирусной, так и бактериальной природы. Внутритрубный токсоплазмоз составляет около 1% всех случаев токсоплазменной инфекции. Токсоплазмоз - протозооз, с преимущественно хроническим латентным течением; протекает с поражением центральной нервной системы, органа зрения, органов ретикулоэндотелиальной системы (лимфатических узлов, селезенки), миокарда [2]. Возбудитель токсоплазмоза - облигатный внутриклеточный паразит *Toxoplasma gondii* [3]. Встречается повсеместно (по литера-

турным данным от 500 млн. до 1,5 млрд. населения земного шара инфицировано токсоплазмами). На разных территориях заболеваемость токсоплазмозом составляет от 14 до 80%, в среднем не менее 45% [4]. Особую опасность токсоплазмоз представляет для беременных женщин [5], новорожденных детей (при внутриутробном инфицировании) [6], ВИЧ-инфицированных. У лиц со СПИДом токсоплазмоз является наиболее распространенной оппортунистической инфекцией. [7].

Выделяют стадии клинически выраженного врожденного токсоплазмоза: острую (стадия генерализации процесса), подострую (с симптомами активного энцефалита), хроническую (фаза постэнцефалитического дефекта) [8].

Поражение головного мозга проявляется в виде микроцефалии или гидроцефалии. В ткани

мозга, как внутриклеточно, так и вне клеток входят токсоплазм. Характерна макрофагальная реакция; макрофаги фагоцитируют возбудителей и продукты распада ткани мозга, подвергшейся некротическим изменениям. В сосудах происходит набухание эндотелия, утолщение адвентиции, стаз и тромбоз. В результате тромбоваскулита, преимущественно в коре мозга и в субэпендимальной зоне боковых желудочков, образуются очаги некроза, которые в последующем рассасываются с образованием кист. По периферии некротических очагов происходит разрастание глии, с уплотнением ткани мозгового вещества. Сосудистые сплетения и мягкие оболочки головного мозга склерозируются. Вместе с этим происходит кальциноз некротических очагов. В эпендиме, мягких мозговых оболочках, прилежащих к очагам обызвествления, развивается реактивный, преимущественно продуктивного характера, воспалительный процесс [9].

В глазах некротические очажки образуются в сетчатой и сосудистой оболочках, сопровождаются продуктивным воспалением с развитием грануляции и последующей рубцовой деформацией тканей глаза.

Поражение печени проявляется интерстициальным гепатитом с некротическими очажками и перипортальной инфильтрацией, с последующим фиброзированием [10].

Таким образом, проблема токсоплазмоза является актуальной и требует дальнейшего изучения.

Далее приводим случай собственного аутопсийного наблюдения данного заболевания, произошедшего в г. Харькове.

Ребёнок женского пола, рождённый в одном из Харьковских городских родильных домов, в сроке гестации 37 недель, с массой тела 2545 гр., длиной 48 см. Мать ВИЧ - инфицирована с 2008 года, получает антиретровирусную терапию. Ребёнок от 2-й беременности (первая беременность в 2008 году закончилась аборт по медицинским показаниям в сроке гестации 20 недель, с диагнозом врожденный порок развития плода - гастрошизис). Данная беременность протекала на фоне опоясывающего лишая, многоводия, в сроке гестации 30 недель по данным УЗИ был поставлен врождённый порок развития центральной нервной системы у плода - гидроцефалия. Роды самостоятельные. Околоплодные воды окрашены меконием. В возрасте 4-х часов ребёнка переведён в специализированный перинатальный центр. Поступил в отделение патологии новорожденных с переводом в отделение интенсивной терапии за счёт тяжести состояния. Диагноз при поступлении: генерализованная внутриутробная инфекция. Менингоэнцефалит. Судорожный синдром. Гипертермический синдром. Внутриутробная двусторонняя

очаговая пневмония. ДВСС. Гепатолиенальный синдром. Геморрагический васкулит. Кардиомиопатия. R 75. Состояние расценивалось как тяжёлое за счёт дыхательной недостаточности, неврологической симптоматики, геморрагического синдрома, обменно-метаболических нарушений. Ребёнок переведён на ИВЛ. В отделении интенсивной терапии проведено всестороннее обследование (клинический, биохимический анализ крови, анализ крови на маркеры вирусных гепатитов, клиническое исследование ликвора, рентгенограмма органов грудной клетки). Анализ крови методом ECLIA - токсоплазма- Ig M - 64.49; Ig G - 2115.

Заключение ультразвукового исследования: менингоэнцефалит, деструкция вещества головного мозга, множественные очаги энцефаломалии. Гидроцефалия внутренняя форма. Кардиомиопатия токсико-метаболическая. Функционирующее овальное окно. Открытый артериальный проток. Гепатит, холестаза.

За время нахождения в стационаре ребёнок консультирован детским инфекционистом (диагноз: врождённый токсоплазмоз, менингоэнцефалит, гепатит, сплениит), офтальмологом (диагноз: осложнённая врождённая катаракта, частичный гемофтальм правого глаза, отслойка сетчатки левого глаза).

На 11-е сутки отмечается остановка эффективного кровообращения. Констатирована клиническая смерть. Проводимые реанимационные мероприятия без положительного эффекта, констатирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание: врождённый токсоплазмоз. Менингоэнцефалит. Гидроцефалия внутренняя форма. Деструкция вещества головного мозга. Внутриутробная двусторонняя очагово-сливная пневмония.

Осложнения: Гепатит. Гепатолиенальный синдром. Геморрагический васкулит. Кардиомиопатия. Легочная гипертензия I степени. Функционирующий фетальный кровоток: функционирующее овальное окно. Осложнённая врождённая катаракта. Гемофтальм правого глаза, отслойка сетчатки левого глаза. Синдром полиорганной недостаточности (острая дыхательная недостаточность, острая церебральная недостаточность, острая почечная недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность). R75.

Проведено патологоанатомическое исследование. При осмотре тела: кожные покровы бледно-синюшного цвета, петехиальные кровоизлияния по всей поверхности тела. В полости черепа жидкость желтоватого цвета. Мягкая мозговая оболочка отёчная, спаяна с тканью мозга. Ткань головного мозга с желтушным оттенком (рис. 1).



Рис. 1. Ткань головного мозга с желтушным оттенком.



Рис. 2. Очаг обызвествления в ткани головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200.

Участки деструкции вещества головного мозга. Полости боковых желудочков расширены, ткань истончена. В полостях боковых желудочков серовато-желтоватые наложения творожистого вида. Печень массой 170 гр. (при норме 125 гр.), плотная, на поверхности, и на разрезе бледно-коричнево-желтушного цвета. Селезёнка массой 60 гр. (при норме 10 гр.). Со стороны других органов и систем без существенных особенностей. При гистологическом исследовании аутопсийного материала было выявлено: бронхо-легочная дисплазия (на фоне ателектаза имеются единичные эмфизематозно расширенные альвеолы, в просвете отдельных альвеол эозинофильные массы). Очажковый интерстициальный миокардит. Головной мозг - продуктивно-некротический менингоэнцефалит, обширные очаги некрозов с полосой обызвествления по периферии (рис. 2).

Очажковый гранулёматозно-продуктивный гепатит. Селезёнка - полная редукция лимфоидных фолликулов, признаки стромального фиброзирования, резкое полнокровие пульпы, мелкие очажки эмбрионального кроветворения.

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: Врождённый токсоплазмоз (Р 37.1). Продуктивно-некротический токсоплазменный менингоэнцефалит с вторичной гидроцефалией.

Осложнения: Очажковый гранулёматозно-продуктивный гепатит. Спленомегалия (с эмбриональным кроветворением и стромальным фиброзированием). Геморрагический синдром - распространённые петехиальные кровоизлияния. Очажковый миокардит.

Причина смерти: полиорганная недостаточность.

Ребёнок прожил 11 суток 10 часов.

По рубрикам сличения клинического и пато-

логоанатомического диагнозов имело место их совпадение.

Заключение

Таким образом, несмотря на относительно невысокий процент заболеваемости, врождённый токсоплазмоз представляет серьёзную опасность для жизни плода и новорожденного. Большинство детей с клинически выраженным инфекционным процессом погибают на первом году жизни, а выжившие остаются инвалидами. Поэтому беременным женщинам так важно соблюдать профилактические мероприятия исключающие заражение.

Литература

1. Долгих Т.И. Современный подход к диагностике и лечению токсоплазмоза / Т.И. Долгих. – Омск : Оп- ОмГМА, 2005. – 45с.
2. Перегудова А.Б. Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией / А.Б. Перегудова [и др.] // Терапевтический архив. - 2007. - Т. 79, № 11. – С. 36-39.
3. Возианова Ю.И. Инфекционные и паразитарные болезни / Ю.И. Возианова. - К. : Здоровье, 2002. - Т. 3. - 904 с.
4. Метакса Г.И. Токсоплазмоз [Текст] / Г.И. Метакса, Г.А. Метакса // Мед. сестра. - 2006. - № 1. - С. 21-23.
5. Гончаров Д.Б. Токсоплазмоз: роль в инфекционной патологии человека и медицинская диагностика / Д.Б. Гончаров // Медицинская паразитология и паразитарные заболевания. - 2005. - № 4. - С. 52-58.
6. Андреева Е.А. Врожденный токсоплазмоз / Е.А. Андреева // Эпидемиология и инфекционные заболевания. - 2006. - № 1. - С. 49-52.
7. Лобзин Ю.Ю. Токсоплазмоз у беременных: клинические нарушения, терапия и медикаментозная профилактика врожденного токсоплазмоза / Ю.Ю. Лобзин, В.В. Васильев // Российский медуко-биологический журнал - 2001. - № 5. - С. 40-41.
8. Ермак Т.Н. Токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией / Т.Н. Ермак, А.В. Кравченко, А.И. Канорский, О.А. Цишкевич // Эпидемиология и инфекционные заболевания. - 2001. - № 1. - С. 28-31.
9. Барычева Л.Ю. Клинико-иммунологические особенности врожденного токсоплазмоза у детей первого дня жизни / Л.Ю. Барычева, К.В. Орехов // Иммунология. - 2004. - № 6. - С. 358-361.
10. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологического диагноза, клинико-морфологических сопоставлений: руководство для врачей / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. - Санкт-Петербург : Олбп-СПб, 2002. - 352 с.

Реферат

ВИПАДОК ВРОДЖЕНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА З ПРАКТИКИ ДИТЯЧОГО ПАТОЛОГОАНАТОМА

Zvereva I.S., Klimentyev V.V., Tovazhnyanska V.D., Sakal G.O.

Ключові слова: токсоплазмоз, плід, ВІЛ, менінгоенцефаліт, гідроцефалія.

Проблема токсоплазмозу є актуальною і потребує вивчення. У статті наводимо випадок власного аутопсійного спостереження вродженого токсоплазмозу, що стався у м. Харкові. З клінічних даних: у ВІЛ-інфікованої матері, від другої вагітності, дитина жіночої статі. Дитина народилася в 37 тижнів, прожила 11 діб. При патологоанатомічному дослідженні виявлено характерні для вродженого токсоплазмозу зміни: ділянки деструкції речовини головного мозку, в порожнинах бокових шлуночків сірувато-жовтуваті накладення сирувато-жовтуватого вигляду. Під час гістологічного дослідження аутопсійного матеріалу було виявлено: бронхо-легенева дисплазія, очажковий інтерстиціальний міокардит, продуктивно-некротичний менінгоенцефаліт, великі ділянки некрозів тканини головного мозку зі смугою запаління по периферії, очажковий гранульоматозно-продуктивний гепатит. Таким чином, незважаючи на відносно невисокий відсоток захворюваності, вроджений токсоплазмоз представляє серйозну небезпеку для життя плоду та новонародженого. Більшість дітей з клінічно вираженим інфекційним процесом гинуть на першому році життя, а ті, що вижили - залишаються інвалідами. Тому вагітним жінкам так важливо дотримуватися профілактичних заходів, що виключають зараження.

Summary

CASE OF CONGENITAL TOXOPLASMOSIS IN PRACTICE OF PAEDIATRIC PATHOLOGIST

Zvereva I. S., Klimentyev V.V., Tovazhnyanskaya V.D., Sakal A.A.

Key words: toxoplasmosis, foetus, HIV, meningoencephalitis, hydrocephaly.

Despite on significant global health achievements in fighting infectious diseases in last decades, infections are still ranking the second position in the overall morbidity. A particularly urgent problem is infant mortality rate that often caused by viral and bacterial diseases. Prenatal toxoplasmosis makes up about 1% of all cases of toxoplasmosis infection. Toxoplasmosis is protozoonosis, with predominantly chronic latent course; it causes impairment of the central nervous system, vision, reticuloendothelial organs (lymph nodes, spleen) and the heart. Toxoplasmosis is an urgent concern requiring further in-depth investigation. The article presents a case of autopsy of congenital toxoplasmosis registered in Kharkiv. HIV-infected mother, gravida 2, gave a birth to female baby. The baby was born at 37 weeks, she lived for 11 days. At postmortem examination we found typical for congenital toxoplasmosis changes: lots of sites of destruction in the brain; in the cerebral ventricles there were greyish-yellowish cheesy deposits. Histological examination showed bronchopulmonary dysplasia, focal interstitial myocarditis, productive necrotizing meningoencephalitis, and extensive necrosis with calcification strip along the periphery, focal productive granulomatous hepatitis. Thus, despite low percentage of incidence, congenital toxoplasmosis is a serious life-threatening condition of foetuses and newborns. Most children with marked clinical symptoms of infection die in the first year of life, and the survivors become disabled. Therefore, it is of great importance for pregnant women to follow preventive measures to exclude infection.

УДК 616.99319–053.1

Насонов П.И., Винник Н.И., Старченко И.И., Совгиря С.Н., Филенко Б.Н.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»

В статье приведены современные литературные данные относительно токсоплазмоза и собственное наблюдение случая позднего врожденного токсоплазмоза, не распознанного при жизни ребёнка и выявленного при патологоанатомическом вскрытии. В описанном случае поздний врождённый токсоплазмоз при патоморфологическом исследовании проявился множественными поражениями головного мозга в виде микрокист, некротических очагов, обызвествлением ганглиозных клеток, пылевидными очагами обызвествления и наличием обызвествлённых цист. В печени имели место морфологические изменения, характерные для интерстициального гепатита. Также выявлена ангиопатия сетчатки обоих глаз, кератопатия, дистрофия роговой оболочки, помутнение хрусталика и стекловидного тела. На основании морфологической картины сделаны выводы о соответствии приведенного наблюдения позднему врожденному токсоплазмозу.

Ключевые слова: врожденный токсоплазмоз, токсоплазма, ангиопатия сетчатки.

Токсоплазмоз – паразитарная болезнь, вызываемая простейшими, которая характеризуется поражением нервной и лимфатической систем, глаз, скелетных мышц, миокарда и дру-

гих органов.

Возбудителем этого заболевания является внутриклеточный паразит – *Toxoplasma gondii* (относится к типу простейших и имеет форму

полумесяца, розмірами 4-7x1,5 мкм). Окончателним хазяином являються кошки и другие животное того же семейства, промежуточным – человек и ряд других млекопитающих и птиц. Заражение человека происходит алиментарным путем, при употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса. Через поврежденную кожу заражение возможно у работников скотобоен, мясокомбинатов, продавцов мяса, ветеринаров, доярок. Возможно также трансплацентарное заражение, причем у матери заболевание может протекать без выраженных клинических проявлений [6,11,12]. Наибольшее значение имеет поражение центральной нервной системы. Токсоплазмоз довольно широко распространён среди населения всех стран. На секционном материале приобретенный токсоплазмоз практически не регистрируется, врожденный диагностируется в 1-6% из живорожденных детей.

Патогенез токсоплазмоза остается недостаточно изученным. Попадая в организм человека различными путями, токсоплазмы захватываются макрофагами, переносятся в лимфатические узлы, там размножаются и проникают в кровеносное русло. По лимфатическим и кровеносным сосудам паразиты могут распространяться по органам и тканям, фиксироваться там, и вызывать воспалительные изменения альтеративно-продуктивного характера. Экссудативное, особенно гнойное воспаление нехарактерно для токсоплазмоза.

В течение 3-х недель в организме вырабатываются и накапливаются антитела, становятся положительными серологические реакции. В дальнейшем токсоплазмы образуют в тканях истинные цисты, воспалительная реакция исчезает, очаги некроза подвергаются организации или обызвествляются [1,8].

Различают токсоплазмоз приобретенный и врожденный. Приобретенным токсоплазмозом болеют взрослые и дети старшего возраста, врожденный встречается у плодов и новорожденных детей первых месяцев жизни. Воротами инфекции при приобретенном токсоплазмозе, как правило, является подвздошная кишка. Об этом свидетельствует выраженная реакция мезентериальных лимфатических узлов. В последних имеет место гиперплазия с наличием гигантских многоядерных клеток. Довольно характерно поражение печени: возникает гепатит с холестазами, мелкими очагами некроза и милиарными гранулемами [2]. Типично поражение мышц голени и нижней части спины, миокарда, реже в мышечной ткани других органов. Они представляют собой участки межзубочного продуктивного миозита, редко выявляются очаговые некрозы мышц. На фоне иммунодефицита иногда развивается энцефалит [5].

Возникновение врожденного токсоплазмоза обусловлено способностью токсоплазм проникать через плацентарный барьер. Опасность

трансплацентарной передачи инфекции нарастает с увеличением срока беременности. Внутриутробное инфицирование плода возможно только в случаях заражения женщин во время беременности. Наиболее опасным для плода является заражение женщин в период между 10-й и 24-й неделями беременности, так как в это время относительно высокий риск трансплацентарного инфицирования плода сочетается с тяжелыми поражениями головного мозга и других внутренних органов. Исход внутриутробной инфекции плода связан со сроками инфицирования беременной. Заражение беременной в первые восемь недель может привести к гибели плода, выкидышу, или рождению ребенка с тяжелыми пороками развития органов и систем, часто несовместимых с жизнью. Проявления токсоплазмоза на первых стадиях развития являются, как правило, генерализованными. В это время во всех пораженных органах в местах нахождения токсоплазм возникают мелкие участки некроза. Здесь же в межзубочной ткани видны более распространенные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов, а также плазмочитов, нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов [4]. Чаще всего описывается интерстициальный гепатит с мелкими участками некроза и выраженной портальной инфильтрацией, сменяющейся позднее фиброзом [7]. Аналогичные изменения и в других органах.

На более поздних стадиях внутриутробного токсоплазмоза (через несколько месяцев или лет после рождения ребенка) преобладает поражение головного мозга. В его веществе, как внутриклеточно, так и внеклеточно обнаруживаются токсоплазмы. Возникают дистрофические, а затем некротические изменения. Экссудативная реакция, особенно лейкоцитарная, выражена очень слабо. Наблюдается макрофагальная реакция: макрофаги, в основном глиального происхождения, фагоцитируют возбудителей и продукты распада некротизированной ткани головного мозга. В кровеносных сосудах отмечается стаз, набухание эндотелия, разрастание клеток адвентиции и нередко тромбоз. В результате поражения сосудов возникает вторичный очаговый асептический колликвационный некроз ткани головного мозга. В дальнейшем, некротизированная ткань рассасывается с образованием кист. Участки некроза ограничены разрастаниями глии, вследствие чего вещество головного мозга уплотняется [6,15]. Происходит обызвествление с пылевидным или зернистым, а иногда и массивным отложением солей кальция. На этой же стадии токсоплазмоза выявляются изменения, проявляющийся очаговой инфильтрацией оболочек глаз и развитии мелких очагов некроза, что приводит к утончению ретины и сосудистой оболочки [8,10,13].

Приводим наше наблюдение нераспознанного случая позднего врожденного токсоплазмоза, нераспознанного при жизни и выявленного при

патоморфологическом исследовании.

Ребенок К., женского пола, родился от первой беременности, первых родов, массой 3050 г, с оценкой по шкале Ангар – 3-6 баллов. Беременная была взята на учет в сроке 27 недель. Ультразвуковое исследование плода было проведено трижды, заметных патологических изменений обнаружено не было, возбудители хламидиоза, уретроплазмоза во время беременности не выявлены. Роды проходили естественным путём. Состояние ребенка после родов расценивалось как тяжелое за счет дыхательной недостаточности, в связи с чем, весь послеродовой период он находился на искусственной вентиляции лёгких.

После клинических и лабораторных исследований, консультации специалистами ребёнку выставлен клинический диагноз: «Отек головного мозга, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, ангиопатия сетчатки обоих глаз, врожденный кардит, перивентрикулярная лейкомаляция, синдром церебральной ригидности, бульбарный судорожный синдром вследствие гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы. Тяжелая асфиксия новорожденного».

Через два месяца после рождения ребенок был переведен в детское отделение центральной районной больницы с тем же диагнозом. Во время нахождения в стационаре состояние больного прогрессивно ухудшалось, и через 36 суток после госпитализации он скончался. Диагноз клинический заключительный: «Постгипоксическая энцефалопатия, перивентрикулярная лейкомаляция вследствие гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, тяжелая гипоксия новорожденного, внутрижелудочковая гидроцефалия. Бульбарный судорожный синдром полиорганной недостаточности. Врожденный кардит. Кахексия центрального генеза. Ангиопатия сетчатки обоих глаз. Кератопатия, дистрофия роговой оболочки».

На вскрытии вещество мозга на разрезе было белого цвета, с желтоватыми полосками, уплотнено. Граница белого и серого вещества не различима. Ствол и мозжечок сформированы правильно. В веществе полушарий обнаруживались многочисленные кисты, диаметром 2-3 мм, расположенные цепочками на границе предполагаемой коры и белого вещества. Желудочки мозга щелевидные, несколько увеличенные в объеме, эпиндима и мягкие мозговые оболочки уплотнены.

При гистологическом исследовании в головном мозге обнаруживались многочисленные микрокисты, отдельные из которых были заполнены «зернистыми шарами», экссудатом. Стенки кист были представлены уплотнённой тканью мозга с наличием макрофагов, содержащих в цитоплазме продукты распада мозговой ткани (рис.1).

Кроме описанных кист в веществе головного мозга встречались множественные мелкие очаги некроза, окружённые по периферии пролиферирующими глиальными клеточными элементами (рис.2).

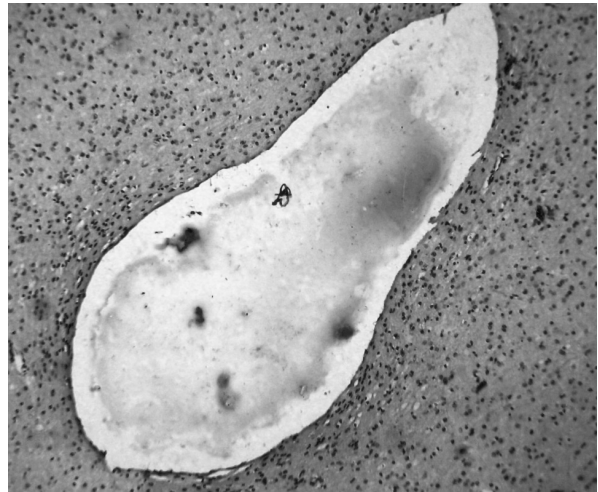


Рис.1. Киста, содержащая экссудат в ткани головного мозга. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 8^х, ок. 10^х

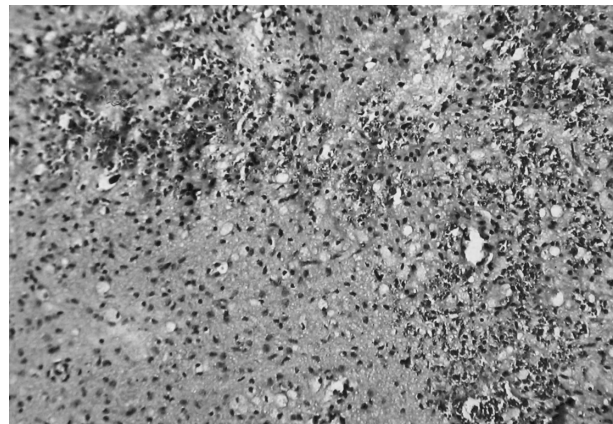


Рис.2. Очаговые некрозы ткани головного мозга. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 8^х, ок. 10^х

В сохранившейся мозговой ткани периодически обнаруживались обызвествлённые ганглиозные клетки, пылевидные очаги обызвествления и шаровидной формы обызвествлённые цисты (рис.3). В кровеносных сосудах наблюдался стаз, набухание эндотелия, разрастание клеток адвентиции, в некоторых сосудах – тромбоз.

В печени имели место выраженная дистрофия гепатоцитов, мелкие очаги некроза, разрастание соединительной ткани в портальных трактах и выраженная перипортальная воспалительная инфильтрация, что было расценено как интерстициальный гепатит. В лёгких наблюдались ателектазы, очаговые эмфизематозные изменения, полнокровие сосудов. Отдельные альвеолы были заполнены макрофагами и лимфоцитами. Были выявлены изменения обо-

их глаз: двусторонняя ангиопатия, кератопатия, дистрофия роговой оболочки, помутнение хрусталика и стекловидного тела.

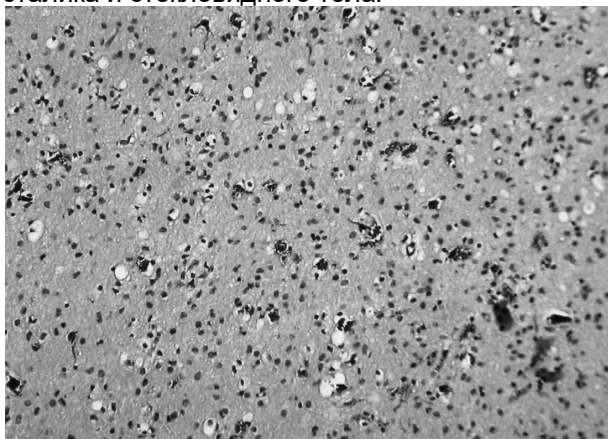


Рис.3. Многочисленные петрификаты в ткани головного мозга. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 8^х, ок. 10^х

На основании приведенных морфологических изменений был сформулирован следующий патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: «Врожденный токсоплазмоз: микроцефалия, микрогензия, глиальные рубцы, множественные микрокисты, псевдокисты, очаги некроза головного мозга, очаги пылевидного обызвествления, гидроцефальный синдром, продуктивный васкулит. Ангиопатия сетчатки обоих глаз, кератопатия, дистрофия роговой оболочки.

Осложнение основного заболевания: Церебральная кахексия. Отек головного мозга. Двухсторонняя мелкоочаговая серозная пневмония. Фиброз портальных трактов печени. Выраженная дистрофия внутренних органов.

Сопутствующие заболевания: акцедентальная трансформация вилочковой железы IV–V стадии.

Непосредственной причиной смерти следует считать мозговую недостаточность, вызванную множественными поражениями головного мозга. Непосредственная причина смерти – мозговая недостаточность.

Таким образом, в данном случае имеет место расхождение между заключительным клиническим и патологоанатомическим диагнозом по основному заболеванию, так как токсоплазмоз не был диагностирован при жизни ребёнка.

Значительное распространение зараженности токсоплазмозом населения и связанное с этим большое число положительных серологических аллергических реакций как у практически здоровых лиц, так и больных другими заболеваниями, не имеющими отношения к токсоплазмозу, требуют осторожного отношения к постановке диагноза. Диагноз «Токсоплазмоз» может быть поставлен лишь после исключения всех других заболеваний со сходной клинической картиной. Он основывается на клинических про-

явлениях болезни, которые часто имеют стертый характер, и данных лабораторных исследований [14,16]. Для иммунологической реакции токсоплазмоза предложены: аллергическая реакция – кожная проба токсоплазмином (КП), серологическая реакция Сербина и Фельдмана (РСФ), реакция связывания комплемента (РСК) [3,9,11]. Данные исследования у беременной не проводились, что привело к несвоевременной постановке диагноза «Врожденный токсоплазмоз» у ребенка и смертельному исходу.

Выводы

Таким образом, в приведенном наблюдении имел место нераспознанный случай позднего врожденного токсоплазмоза, подтвержденный патоморфологическим исследованием. Своевременная профилактика токсоплазмоза беременных, а также диагностика и лечение являются залогом здоровья будущих детей.

Литература

1. Андреева Е.И. Врожденный токсоплазмоз / Е.И. Андреева // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2006. – № 1. – С. 49-52.
2. Гончаров Д.Б. Значение персистенции *Toxoplasma gondii* в клинической патологии человека / Д.Б. Гончаров // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 4. – С. 92-97.
3. Долгих Т.И. Токсоплазмоз: современная стратегия лабораторной диагностики / Т.И. Долгих // Инфекция и иммунитет. – 2011. – № 1, Т.1. – С. 43-50.
4. Иванковская Т.Е. Врожденный токсоплазмоз (многоотное руководство по патологической анатомии) / Т.Е. Иванковская – М., 1960. – Т.3. – С.327 – 348.
5. Иванковская Т.Е. Патологическая анатомия токсоплазмоза. Токсоплазмоз человека / Т.Е. Иванковская, А.Ф. Сорокина. – М., 1974. – С. 31-39.
6. Казанцев А.П. Токсоплазмоз. / Казанцев А.П. – Л.: Медицина, 1985. – 168 с.
7. Лобзин Ю.В. Клинико-морфологические особенности латентных форм хронических гепатитов В и С у лиц, инфицированных *Toxoplasma gondii* / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.В. Васильев // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2003. – № 2. – С. 22-26.
8. Токсоплазмоз / [М.Н. Мельник, Я.К. Коровицкий, А.Е. Григорашенко и др.] – Киев: Здоровье, 1978. – 260 с.
9. Михайлова Н.Р. Токсоплазмоз головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией в городе Оренбурге / Н.Р. Михайлова, Т.Н. Калинина, Д.Ю. Тучков, Е.И. Лосин, Г.Г. Абакумов // ВЕСТНИК Оренбургского государственного университета. – 2015. – №1 (176). – С. 138-144.
10. Орехов К.В. Особенности врожденного токсоплазмоза у детей первого года жизни / К.В. Орехов, Л.Ю. Барычева // Сибирский мед. журн. – 2004. – № 1. – С. 63–65.
11. Пашанина Т.П. Распространение токсоплазмоза и методы его лабораторной диагностики / Т.П. Пашанина, Г.М. Напалкова, И.И. Корсакова, В.В. Мананков // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 2005. – № 1. – С. 51-54.
12. Сергиев, В.П. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / В.П. Сергиев, Ю.В. Лобзин, С.С. Козлов. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2006. – 592 с.
13. Тодоров С.С. Патоморфологическая характеристика врожденного токсоплазмоза у детей первого года жизни / С.С. Тодоров // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 2007. – № 2. – С. 29-32.
14. Fernandes R.C. Vertical transmission of HIV and toxoplasma by reactivation in a chronically infected woman. / R.C. Fernandes, V.P. Vasconcelos, L.C. Arajo, E. Medina-Acosta // Braz. J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 70-71.
15. Freeman K. Predictors of retinochoroiditis in children with congenital toxoplasmosis: European, prospective cohort study / K. Freeman, H.K. Tan, A. Prusa [et al.] // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121, №.5. – P.1215-1222.
16. Gilbert R.E. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France / R.E. Gilbert, L. Gras, M. Wallon [et al.] // Intern. J. Epidemiol. – 2001. – Vol.30. – P. 1303-1308.

Реферат

Клініко-морфологічні особливості вродженого токсоплазмозу: випадок з практики.

Насонов П.І., Винник Н.І., Старченко І.І., Совгіря С.М., Филенко Б.М.

Ключові слова: вроджений токсоплазмоз, токсоплазма, ангіопатія сітківки.

У статті наведено сучасні літературні дані щодо токсоплазмозу і власне спостереження випадку пізнього вродженого токсоплазмозу, який не був розпізнаний за життя дитини і виявлений при патолого-анатомічному розтині. В описаному випадку пізній вроджений токсоплазмоз при патоморфологічному дослідженні проявився множинними ураженнями головного мозку у вигляді мікрокіст, некротичних вогнищ, звапнінням гангліозних клітин, пілоподібними вогнищами звапніння і наявністю звапнених цист. У печінці мали місце морфологічні зміни, характерні для інтерстиціального гепатиту. Також виявлено ангіопатію сітківки обох очей, кератопатію, дистрофію рогівки, помутніння кришталика та скловидного тіла. На підставі морфологічної картини зроблено висновки про відповідність наведеного спостереження пізньому вродженому токсоплазмозу.

Summary

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF CONGENITAL TOXOPLASMOSIS

Nasonov P.I., Vinnik N.I., Starchenko I.I., Sovgiryia S.M., Filenko B.M.

Klyuchovi words: conenital toxoplasmosis, toxoplasmosis, angiopathy of the collection.

The article presents the latest conceptions available in relevant literature on toxoplasmosis and describes a case of late congenital toxoplasmosis, which was not diagnosed during the child's life and was established by post-mortem autopsy. In the case described, late congenital toxoplasmosis manifested with multiple pathological lesions (micro cysts) of the brain, necrotic lesions, calcified ganglia, dust-like foci of calcification and the presence of calcified cysts. In the liver there were morphological changes typical for interstitial hepatitis. We also found retina angiopathy in eyes, keratopathy, corneal dystrophy, cataract and vitreous body clouding. Based on morphological picture we can conclude about correspondence of the clinical case presented with late congenital toxoplasmosis.

УДК 340.624.6

Герасименко О.І.

НОВІТНІ МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ ЗАЖИТТЕВОСТІ УШКОДЖЕНЬ В СУДОВО-МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Донецький національний медичний університет імені м. Горького, м. Краматорськ

Стаття присвячена впливу стресового фактору на організм людини, внаслідок чого виникають зажиттєві ознаки ушкоджень в травмованих тканинах. Новітні досягнення в науці пов'язані зі збільшенням досліджень зажиттєвості травми, що обумовлює необхідність звернути увагу судово-медичних експертів та впровадити у свою практичну діяльність новітні методики визначення зажиттєвості травми з метою уніфікації результатів дослідження та уникнення діагностичних помилок.

Ключові слова: стрес, зажиттєвість, ушкодження, травма, методика.

Дана робота є фрагментом НДР «Судово-медичне обґрунтування зажиттєвості механічної асфіксії», № державної реєстрації 0114U004997.

На сьогоднішній день питання, присвячені зажиттєвості тілесних ушкоджень, не втрачають своєї актуальності. Перш ніж розглянути новітні методи визначення зажиттєвості ушкоджень, слід звернути увагу на ознаки танатоґенезу зажиттєвого ушкодження. Так, наприклад, танатоґенез при зажиттєвості підвищення обумовлений здавленням сонних артерій і, як наслідок, виникнення гострої гіпоксії мозку, здавлення яремних вен провокує підвищення внутрішньочерепного тиску через порушення відтоку крові від мозку, і як наслідок, смерть настає внаслідок здавлення кори і центрів головного мозку. Проте, такі зміни спостерігаються не лише у центральній нервовій системі, але й в периферичній. [1]. Тому, при мікроскопічному дослідженні странгуляційної борозни спостерігаються фрагментації, деструкції та дегенерації нервових волокон та їх закінчень

[2].

Розтягнення та здавлення блукаючих нервів, які відбуваються при підвищенні, обумовлюють танатоґенез смерті від раптової рефлексорної зупинки серця [3].

Якщо розглядати інші механічні ушкодження, окрім странгуляції, то і у саднах та крововиливах також можна визначити ознаки зажиттєвості. Так, ряд авторів пропонують за розширенням капілярів, збільшенням сегментоядерних лейкоцитів з їх пристінковим розташуванням, наявністю лімфоїдних інфільтратів, вираженості лейкоцитарного валу та макрофагальних реакціях з утворенням фібробластів визначити не лише саму зажиттєву реакцію, але й по цим ознакам встановлювати і давність заподіяння ушкоджень [4].

Слід зазначити, що зажиттєві зміни в ушко-

джений тканині внаслідок дії на неї механічних чинників обумовлені стресовою реакцією організму на ушкодження, яка викликає стан динамічної неузгодженості [5]. У випадках отримання тілесних ушкоджень перебіг стресу нероздільно пов'язаний з розвитком морфофункціональних змін в нейроендокринній системі [6]. Ушкодження спричиняє розвиток комплексної системної та локальної відповіді. Активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та симпатoadреналової систем обумовлюють системну відповідь організму на травму, а розвиток запальної реакції, як в місці травмування, так і в найближче розташованих тканинах обумовлює локальну відповідь [7]. В свою чергу, ступінь вираженості стресового стану залежить від інтенсивності даної реакції [8].

В судово-медичній практиці при визначенні наявності стресу базуються на таких морфологічних критеріях, як: некроз міокарда (права половина серця), збільшення у розмірах надниркових залоз, дистрофічні зміни тиміко-лімфатичної системи, набряк та гіперемія слизових оболонок, легень та головного мозку, ерозії в шлунково-кишковому тракті, підвищення судинної проникливості [9].

Слід зазначити, що більшість судово-медичних експертиз, які повторно призначаються органами досудового розслідування обумовлені спірними питаннями щодо визначення зажиттєвості ушкоджень. Спірність питань по встановленню зажиттєвості ушкоджень пов'язана з різноманітністю досліджень як вітчизняних, так і іноземних науковців. Використовуючи різні методи дослідження можна отримати і розходження по результатам проведеного дослідження.

Призначення повторного проведення судово-медичної експертизи по одному і тому ж випадку травмування також може бути обумовлене і відсутністю бажання у судово-медичних експертів шукати компромісні рішення та вивчати новітні наукові роботи науковців, використовуючи їх для подальшого проведення експертизи. Найчастіше експерти у своїй практичній діяльності використовують той метод, який найбільш доступний, такий як гістологічний. Проте, слід зазначити, що суперечливі висновки як раз виникають на базі гістологічних досліджень, тому що зрізи тканин на гістологічних скельцях напряму залежать від тої ділянки з якої робили зрізи. І бувають випадки, коли проводили вирізку тканин не з тої ділянки, в якій спостерігався патологічний процес, тому і результати гістологічного дослідження не відповідали дійсності наявного патологічного стану у людини. Також встановлення ознак зажиттєвості травми за гістологічним дослідженням напряму залежить і від кваліфікації судово-медичного експерта-гістолога.

Крім гістологічних досліджень, для встановлення зажиттєвості ушкоджень в експертну практику слід впроваджувати і біохімічні дослідження.

Так, наприклад, виявити реакцію організму на стрес можна і за допомогою біохімічних досліджень, які довели зміну кількості глікогену та глюкози в печінці, молочної кислоти в мозку і м'язах, а саме, зниження вмісту глікогену в печінці менш 2000-1000 мг %, збільшення концентрації лактату в головному мозку більше 250-300 мг% [10]. Однак, молочна кислота накопичується в м'язах кінцівок при виражених фізичних зусиллях [11], а тому оцінку результатів слід проводити з урахуванням можливості впливу інших чинників. При стресі, який пов'язаний з гострим кисневим голодуванням, в нирках спостерігається зниження активності сукцинатдегідрогенази, підвищення активності карбоангідрази в міокарді і зниження її в печінці, зменшується активність кислої фосфомоноестерази і АТФ на тлі підвищеної активності лужної фосфомоноестерази в печінці, капілярах міокарда і дрібних кровоносних судинах [12].

Серед сучасних біохімічних методів дослідження зажиттєвості ушкоджень слід також виділити визначення рівня вільного гістаміну, який в 1,2 рази підвищується у странгуляційній борозні при зажиттєвому підвищенні [13]. Серотонін також відіграє не останню роль у визначенні зажиттєвості травмованої шкіри. Так, вміст вільного серотоніну в ділянках шкіри із зажиттєвими механічними ураженнями вищий у 1,5 рази, ніж у ділянках неураженої шкіри [14].

Слід звернути увагу і на біофізичні методи, які використовують для встановлення біохімічних змін [15]. Так, використовуючи трьохвильову методикою люмінесцентного спектрального аналізу, деякими авторами запропоновано встановлення зажиттєвості странгуляційної борозни за кількісним вмістом білків, нуклеїнових кислот та ліпідів [16].

Метаболічний ацидоз, який виникає при підвищенні, впливає на біохімічні процеси в клітинах странгуляційної борозни, змінюючи їх тинкторіальні властивості [17]. Проте, слід зауважити, що хоча деякі автори і пропонують вивчати ці властивості при недостатній вираженості странгуляційної борозни при підвищенні, але і при посмертних ураженнях шкіри також спостерігається базофільне забарвлення дерми [18].

Таким чином, аналіз вищевказаних літературних даних дає підстави вважати, що у випадках смертельного травмування організм людини знає стресового впливу, який проявляється в рідинах та тканинах тіла змінюючи вміст біологічно-активних речовин, зокрема, гістаміну, серотоніну, кортикостероїдів тощо. Ступінь вираженості даних змін залежить від тривалості перебігу травматичного процесу. В той же час, враховуючи роль біологічно-активних речовин в розвитку реакції організму на травму, слід судово-медичним експертам звернути увагу на можливість використання визначення біологічно-активних речовин для діагностики зажиттєвості та давності травми.

Література

1. Білецький Є. М. Судова медицина та судова психіатрія. Навчальний посібник / Є. М. Білецький, Г. А. Білецька. – Х.: Одісей, 2008. – 200 с.
2. Витер В. И. Судебно-медицинская экспертиза механической асфиксии: учебно-методическое пособие / В. И. Витер, А. Ю. Вавилов, В. В. Кунгурова. – Ижевск, 2008. – 48 с.
3. Sigrist T. Homicide by asphyxia – yes or no? On the use of muscle histology // T. Sigrist, U. Germann // Z. Rechtsmed – 1989. – Vol. 102, N 8. – P. 549–557.
4. Sigrist T. Using muscle histology for assessment of vitality in hanging / T. Sigrist, U. Germann, C. Markwalder // Arch. Kriminol. – 1997. – Vol. 200, N 3–4. – P. 107–112.
5. Завальнюк А. Х. Визначення життєвості, давності і послідовності утворення ушкоджень : методичні рекомендації / А.Х. Завальнюк, В.Д. Мішалов, І.О. Юхимець. – Київ, 2012. – 27 с.
6. Газенко О.Г. Нервные и эндокринные механизмы стресса / О.Г. Газенко, Ф.И. Фурдуй // Кишинев: Штиинца, 1980. – 256 с.
7. Науменко В.Г. Судебно-медицинское определение прижизненного или посмертного происхождения повреждений / В.Г. Науменко, О.А. Палимпсестова // Суд.-мед. эксп. – 1992. – №1. – С. 38-40.
8. Лысенко А.С. Роль эпифиза в защите организма от повреждения / А.С. Лысенко, Ю.В. Редькин // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т.34. – №4. – С. 26-36.
9. Bonne O. Prospective evaluation of plasma Cortisol in recent trauma survivors with posttraumatic stress disorder [In process Citation] / O. Bonne, D. Brandes, R. Segman, R. Yehyda // Psychiatry Res. – 2003. – V.119. – №1-2. – P. 171-175.
10. Grellner W. The quantitative alteration of the DNA content in strangulation marks is an artifact / W. Grellner, M. Benecke // Forensic Sci. Int. – 1997. – Vol. 89, № 1–2. – P. 15–20.
11. Дейгин В.И. Синтез и исследование биологической активности иммуноактивных пептидов / В. И. Дейгин., Г. М. Бабиев, А.М. Короткое // Роль пептидных биорегуляторов (цитомединов) в регуляции гомеостаза: Тез. докл. науч. конф. / Воен.-мед. акад. им. С.М.Кирова. – 1987. – С. 34-35.
12. Генералов А.В. Возможности посмертной судебно-медицинской оценки роли стресса в посттравматическом тана-тогенезе / А.В. Генералов, А.И. Сыкало, Г.Ф. Пучков // Первый съезд судебных медиков Латвийской ССР: Тез. докл. – Рига, 1985. – С. 209-210.
13. Теппермен Д. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Д. Теппермен, Х. Теппермен // пер с англ. – М.: Мир, 1989. – 656 с.
14. Михайличенко Б. В. Определение прижизненности механических повреждений по количественному содержанию свободного гистамина в травмированной коже : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.24 «Судебная медицина» / Б. В. Михайличенко. – М., 1987. – 24 с.
15. Сушко В. А. Судебно-медицинское значение определения свободного серотонина в травмированной коже для диагностики возникновения механических повреждений: автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.24 «Судебная медицина» / В. А. Сушко. – М., 1987. – 24 с.
16. Дунаев О. В. Дослідження особливостей біологічних тканин людини з метою визначення давності настання смерті і заподіяння механічних ушкоджень / О. В. Дунаев, Б. В. Михайличенко, К. М. Сулоєв // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 52–53.
17. Плаксин В. О. Судебно-медицинская оценка прижизненности возникновения странгуляционной борозды / В. О. Плаксин, О. В. Мышанская // Всероссийский съезд судебных медиков, 3–й: Материалы. – Саратов, 1992. – Часть II. – С. 310–312.
18. Боголепов Н. Н. Ультраструктура мозга при гипоксии / Н.Н. Боголепов – М.: Медицина, 1979. – 167 с.
19. Чертовских А. А. Установление прижизненности странгуляционной борозды по содержанию гемина / А. А. Чертовских, Е. С. Тучик, О.Г. Асташкина // Медицинская экспертиза и право. – 2014. – № 2. – С. 15-17.

Реферат

НОВЕЙШИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИЖИЗНЕННОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЙ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ
Герасименко А.И.

Ключевые слова: стресс, прижизненность, повреждение, травма, методика.

Статья посвящена влиянию стрессового фактора на организм человека, в результате чего возникают прижизненные признаки повреждений в травмированных тканях. Новейшие достижения в науке связаны с увеличением исследований прижизненности травмы, что обуславливает необходимость обратить внимание судебно-медицинских экспертов и внедрить в свою практическую деятельность новейшие методики определения прижизненности травмы с целью унификации результатов исследования и избежание диагностических ошибок.

Summary

LATEST METHODS THE INTRAVITALITY DAMAGED FORENSIC PRACTICE

Gerasimenko A.I.

Keywords: stress, intravitality, injury, 1 trauma, technique.

The article is devoted to the impact of stressors on the human body, causing intravitality signs of damage in injured tissues. Recent advances in science are related to increasing research on intravitality injury that makes forensic experts to implement the latest techniques of assessing injury intravitality into their practice as well as to unify research results and to avoid diagnostic errors.

УДК 340.624.6:616-001

Савка І. Г.

ВСТАНОВЛЕННЯ ЗАЖИТТЄВИХ ОЗНАК ВНАСЛІДОК ДІЇ ТРАВМУЮЧИХ ЧИННИКІВ

ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Стаття присвячена встановленню зажиттєвих ознак внаслідок дії травмуючих чинників. Актуальність проблеми обумовлена збільшенням випадків смерті внаслідок дії травматичних чинників та новітніми дослідженнями ознак зажиттєвості травми. Серед великої різноманітності методів визначення ознак зажиттєвості внаслідок дії травмуючих чинників є перспективні дослідження вітчизняних та іноземних науковців, розроблені диференційно-діагностичні критерії, які також необхідно знати судово-медичним експертам та враховувати їх при діагностиці зажиттєвості травми.

Ключові слова: зажиттєвість, механічна асфіксія, повішення, труп.

Дана робота є фрагментом НДР «Судово-медичне обґрунтування зажиттєвості механічної травми», № державної реєстрації 0112U008603.

На сьогоднішній день травма займає одне із провідних місць серед усіх випадків смерті осіб, які потрапляють у відділ експертизи трупів судово-медичних бюро, тому одним із перших питань, які виникають у органів досудового розслідування – це визначення ознак зажиттєвості травмування.

Методи визначення ознак зажиттєвості травмування залежить від виду травматизму. Серед різноманітної кількості методів визначення зажиттєвості на травмування, хочеться зазначити новітні напрямки, які лежать в основі дисертаційних досліджень українських науковців. Так, наприклад, А.М. Біляковим були проведені важливі дослідження по визначенню балансу холестерину та його ефірів у тканині надниркових залоз у трупів, смерть яких настала від дії різних видів травмуючих чинників (ДТП тощо). В його дисертаційній роботі було доведено, що стресовий стан організму та посилений синтез кортикостероїдів, який викликаний дією смертельного травматичного чинника, впливає на баланс холестерину і його ефірів, та визначено, що у випадках, коли травматичний ґенез смерті не викликає сумнівів, вміст ефірів холестерину становить в межах від 1258 до 1555 мкг/100 мг сухої тканини, вміст холестерину в тканині наднирників трупів з ознаками травмування в межах від 694 до 950 мкг/100 мг сухої тканини вказує, що смерть настала за короткий проміжок часу, а вміст холестерину понад 646/100 мкг/100 мг вказує, що смерть настала через десятки хвилин після дії смертельного фактору [1].

Слід зауважити, що травмуючим чинником може виступати і странгуляційна борозна при повішенні, тому дослідження ознак зажиттєвості повішення також є актуальним питанням, враховуючи те, що кількість суїцидних випадків останнім часом збільшилась в Україні, особливо серед населення працездатного віку.

Серед різноманітної кількості методів визначення зажиттєвості повішення, хочеться також зазначити і нові напрямки дослідження. Так, наприклад, Б.В. Михайличенком було досліджено рівень вільного гістаміну в странгуляційній борозні як ознаки зажиттєвості її утворення і доведе-

но, що підвищення рівня вільного гістаміну в 1,2 рази у травмованій шкірі в порівнянні з контролем, який визначають за допомогою флюорометричного методу свідчить про зажиттєвість повішення [2]. В.А. Сушком, на підставі вивчення зажиттєвих та посмертних ознак ушкоджень шкіри за вмістом вільного серотоніну в травмованій і не травмованій шкірі, доведено, що вміст вільного серотоніну в ділянках шкіри із зажиттєвими механічними ураженнями вищий у 1,5 рази, ніж у ділянках неураженої шкіри [3]. На підставі своїх досліджень, ним були розроблені і диференційно-діагностичні критерії визначення зажиттєвості за вмістом вільного серотоніну в травмованій і не травмованій шкірі.

Новітнім та достатньо сміливим відкриттям стало дослідження німецького науковця Е. Müllera, яким зажиттєвість странгуляційної борозни при повішенні визначалася за допомогою імпульсно-цитометричного вимірювання ДНК у клітинах дерми [4]. Проте англійські науковці W. Grellner та M. Veneske вважають, що єдиної точки зору щодо визначення ознак зажиттєвості у странгуляційній борозні за допомогою ДНК немає [5].

Серед різноманітності методів визначення ознак зажиттєвості повішення були і такі, які не набули широкого поширення у судово-медичній практиці. Так, наприклад, визначення морфометричних кількісних відмінностей кровонаповнення судин шкіри вище і нижче странгуляційної борозни при повішенні, які досліджували радянські науковці І.Є. Мезенцев та С.В. Матвієнков, не набули широко розповсюдження [6].

Слід зауважити, що ознаки зажиттєвості повішення проявляються не лише в странгуляційній борозні, але й можуть бути виявлені і при дослідженні органів шиї, таких як щитоподібна залоза. Так, у дисертаційній роботі російським науковцем Е.В. Колесніковою було доведено, що, в залежності від положення і виду петлі при повішенні, в щитоподібній залозі відбуваються певні морфологічні зміни – сегментарне збільшення і гіперемія кровоносних судин та дрібнокрапкові крововиливи, які вказують на зажиттєвість повішення [7]. У той же час, німецький науковець

Е. Muller, досліджуючи рівень тиреоглобуліну в сироватці крові взятого із серця в осіб, померлих від суїциду через повішення, встановив, що рівень тиреоглобуліну в сироватці крові при життєвому підвищенні підвищується і ці дані можна використовувати як додатковий ефективний діагностичний тест на визначення зажиттєвості механічної асфіксії [8].

Визначення ознак зажиттєвості підвищення також можна встановити і за рівнем холестерину в крові. Так, за даними М. Zureik, встановлено, що відносний ризик самогубств спостерігається у чоловіків у віці 43-53 років, рівень холестерину в яких у крові менше, ніж 4,78 ммоль/л [9]. Тому, для застереження суїцидних випадків смерті сімейним лікарям слід звернути увагу на чоловіків із низьким рівнем холестерину та забезпечити їх додатковою консультативною психологічною допомогою.

Таким чином, не дивлячись на загальноприйняті та широко застосовані методи визначення ознак зажиттєвості внаслідок дії різних видів травмуючих чинників, існують багато нових та перспективних досліджень, що вивчають не лише вітчизняні, але й іноземні судово-медичні науковці, які повноцінно доповнюють новітні підходи до визначення зажиттєвості ушкоджень.

Література

1. Біляков А. М. Діагностичні критерії вмісту холестерину в тканині наднирників людини для визначення тривалості перебігу смертельної травми / А. М. Біляков // Вісн. морфології. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 141–144.
2. Михайличенко Б. В. Определение прижизненности механических повреждений по количественному содержанию свободного гистамина в травмированной коже : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.24 «Судебная медицина» / Б. В. Михайличенко. – М., 1987. – 24 с.
3. Сушко В. А. Судебно-медицинское значение определения свободного серотонина в травмированной коже для диагностики возникновения механических повреждений : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.24 «Судебная медицина» / В. А. Сушко. – М., 1987. – 24 с.
4. Müller E. Impulsphotometrische Messungen der DNS dermalen Zellen in vitalen und postmortalen Strangmarken / E. Müller, A. Simon, R. Weidhase // Kriminalistik und forensische Wissenschaften. – 1981. – Bd. 44. – S. 53–55.
5. Grellner W. The quantitative alteration of the DNA content in strangulation marks is an artifact / W. Grellner, M. Benecke // Forensic Sci. Int. – 1997. – Vol. 89, № 1–2. – P. 15–20.
6. Мезенцев И. Е. Морфометрическое исследование прижизненности странгуляционной борозды / И. Е. Мезенцев, С. В. Матвеевко, В. И. Матвеевко, А. В. Молчан // Первый съезд судебных медиков Украины. – К., 1987. – С. 105–106.
7. Колесникова Е. В. Патоморфологические эквиваленты структурной перестройки щитовидной железы у суицидентов при повешении : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.24 «Судебная медицина» / Е. В. Колесникова. – М., 2008. – 24 с.
8. Muller E. Thyroglobulin content of the blood in cases of hanging / E. Muller, C. Erfurt, W. G. Franke // Z. Rechtsmed. – 1990. – Vol. 103, № 5. – P. 361–367.
9. Zureik M. Serum cholesterol concentration and death from suicide in men: Paris prospective study / M. Zureik, D. Courbon, P. Ducimetiere // BMJ. – 1996. – Vol. 313, № 7058. – P. 649–651.

Рефервт

УСТАНОВЛЕНИЕ ПРИЗНАКОВ ПРИЖИЗНЕННОСТИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ДЕЙСТВИЯ ТРАВМИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ

Савка И.Г.

Ключевые слова: прижизненность, механическая асфиксия, повешение, труп.

Статья посвящена установлению прижизненных признаков вследствие действия травмирующих факторов. Актуальность проблемы обусловлена увеличением случаев смерти в результате действия травматических факторов и новейшими исследованиями признаков прижизненности травмы. Среди большого разнообразия методов определения признаков прижизненности вследствие действия травмирующих факторов обнаруживаются перспективные исследования отечественных и зарубежных ученых, разработанные дифференциально-диагностические критерии, которые также необходимо знать судебным-медицинским экспертам и учитывать их при диагностике прижизненности травмы.

Summary

ESTABLISHMENT OF INTRAVITALITY SIGNS DUE TO THE ACTION OF TRAUMATIC FACTORS

Savka I.G.

Key words: intravitality, mechanical asphyxia, hanging, corpse.

The article is devoted to the establishment of intravital signs due to the action of traumatic factors. The urgency of the problem is determined by the increase in deaths as a result of the action of traumatic factors and the latest studies of signs of the trauma's intravitality. Among a wide variety of methods for determining signs of intravitality due to the action of traumatic factors there are some promising studies by national and foreign scientists devoted to developing differential diagnostic criteria developed, which also need to be known by forensic experts and must be taken into account when diagnosing the intravitality of trauma.