

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ:

ТОМ 17, ВИПУСК 4 (60), частина 1. 2017

ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

ISSN 2542-2298 (print) / ISSN 2542-2306 (online)

Заснований в 2001 році

Виходить 4 рази на рік

Зміст

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА БІОЛОГІЯ

Антоненко А.М.	5
ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ПОВЕДІНКИ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ОРІЄНТОВНО БЕЗПЕЧНИХ РІВНІВ ВПЛИВУ НОВИХ ФУНГЦИДІВ ІНДУКТОРІВ МІКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ ФЛУКСАПІРОКСАДУ, ПЕНТІОПІРАДУ, ІЗОПІРАЗАМУ І СЕДАКСАНУ В АТМОСФЕРНОМУ ПОВІТРІ	
Paterega N., Ogonovsky R., Mokryk O.	9
INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF FLUCTUATING CURRENTS AND APROTININ ON THE INFLAMMATORY REACTION OF TISSUE BASOPHILES IN EXPERIMENTAL CONDITIONS	
Боягина О.Д.¹, Костиленко Ю.П.²	13
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МРТ-ИЗОБРАЖЕНИЙ САГИТАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА И СООТВЕТСТВУЮЩИХ ИМ АНАТОМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	
Бугаевский К.А.	18
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТУДЕНТОК ВЫСОКОГО РОСТА С УЧЁТОМ ИХ ЭВОЛЮЦИОННОЙ КОНСТИТУЦИИ	
Град А. О., Жураківська О. Я.	23
МОРФОЛОГІЧНА ПЕРЕБУДОВА ЖУВАЛЬНОГО М'ЯЗА У ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ТИПУ	
Демкович А. Є.	27
ФАГОЦИТАРНА АКТИВНІСТЬ ЛЕЙКОЦИТІВ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО БАКТЕРІАЛЬНО-ІМУННОГО ПАРОДОНТИТУ	
Зінченко Т.І., Вавріневич О.П., Омельчук С.Т., Пельо І.М.	31
ЕКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ПЕРСИСТЕНТНОСТІ ПЕСТИЦИДІВ У ҐРУНТІ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ЗАБРУДНЕННЯ ПІДЗЕМНИХ І ПОВЕРХНЕВИХ ВОД ПРИ ЇХ ЗАСТОСУВАННІ ДЛЯ ЗАХИСТУ СУНИЦІ	
Костиренко О.П., Бублій Т.Д., Котелевська Н.В.	37
МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИШИЙКОВОЇ ДІЛЯНКИ ЗУБА ПРИ ГІПЕРЕСТЕЗІЇ	
Кузнецова Т.Ю.¹, Соловйова Н.В.²	40
МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ВОДНОЙ СРЕДЫ НА МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МОЛЕКУЛ АНТИОКСИДАНТОВ СО СВОБОДНЫМИ РАДИКАЛАМИ КИСЛОРОДА	
Макаренко О.М.	44
ПОВЕДІНКОВІ ТА ГІСТОСТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛАКТОГЕНЕЗУ У ЩУРІВ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ ОКСИТОЦИНУ	
Рикало Н.А., Романенко І.В.	51
ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ АЛКОГОЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ ТА ЗА УМОВ ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ.	
Сімонов П.В., Дорошенко А.І., Горчакова Н.О., Зайченко Г.В., Чекман І.С., Віжунів В.Л.	55
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ КОН'ЮГАТУ НАНОЧАСТИНОК МІДІ З ЦЕФТРИАКСОНОМ ТА КОМПЗИТУ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ З ПОЛІГЕКСАМЕТИЛГУАНІДИНУ ГІДРОХЛОРИДОМ	
Ставніченко П.В., Антоненко А.М.	58
ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ПРОФЕСІЙНОГО РИЗИКУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КОМБІНОВАНИХ ФУНГЦИДІВ НА ОСНОВІ ДИФЕНОКОНАЗОЛУ ТА НОВОЇ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ ЦИФЛУФЕНАМІДУ	
Цитовський М. Н.	62
МІКРОСТРУКТУРА СТІНКИ АОРТИ В НОРМІ ТА НА РАННІХ ТЕРМІНАХ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ	

Янко Р.В., Плотникова Л.Н., Чака Е.Г.	68
ВЛИЯНИЕ ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СПОНТАННО-ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС	
КЛІНІЧНА ТА ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА	
Бичков М.А., Савицький Я.М., Швидкий Я.Б., Яхницька М.М.	72
ГЕНДЕРНІ ТА ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОСКОПІЧНО ПОЗИТИВНОЇ ФОРМИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ	
Virstyuk NH, Ikwuka AO, Losyuk LV, Kobrynska OYa, Markiv HD	76
DAPAGLIFLOZIN UTILITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND ESSENTIAL HYPERTENSIVE DISEASE	
Гаман І.О.	80
ВПЛИВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ НА ГУМОРАЛЬНІ МАРКЕРИ СУБКЛІНІЧНОГО УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ	
Глухова О.І., Подрігало Л.В.	86
ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ЧИННИКІВ ДОВКІЛЛЯ НА ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ ТЕХНОГЕННОГО РЕГІОНУ	
Григоренко Л.В., Шевченко О.А.	90
ВПЛИВ ПИТНОЇ ВОДИ НА РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ХВОРОБ КРОВІ, ОРГАНІВ КРОВОТВОРЕННЯ ТА АНЕМІЇ СЕРЕД ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ СІЛЬСЬКИХ ТАКСОНІВ ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСТІ	
Дельва М.Ю.	94
ТРИВОЖНІ РОЗЛАДИ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІНСУЛЬТІВ: РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ, АСОЦІЙОВАНІ ФАКТОРИ	
Дзись І.Є., Томашевська О.Я., Дзись Є.І., Томашевська Н.Я.	98
ХОЛЕСТЕРОЛ ЛІПОПРОТЕЇНІВ ВИСОКОЇ ЩІЛЬНОСТІ ЯК ЧИННИК ПРОГНОЗУ В ХВОРИХ НА НЕГОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ Й ХРОНІЧНУ ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З СИСТЕМНИМ ЗАПАЛЕННЯМ І ЯКІСТЮ ЖИТТЯ	
Дяків-Корейба Н.І.	103
МІКРОФЛОРА ТРАВНОГО ТРАКТУ ПРИ ПОЄДНАННІ ЖОВЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ І ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ІІ ТИПУ	
Ерєменко Г.В.	107
ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, СОЧЕТАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ ИЛИ В АССОЦИАЦИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ІІ ТИПА	
Жураківський В. М.	112
КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ МАТКИ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ ТА ЕКТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В ДИНАМІЦІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ	
Зайцева М.М.	117
ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ТЕЛМІСАРТАНУ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФНОГО ЛОКУСУ А1166С ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНА ІІ ПЕРШОГО ТИПА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ	
Ковтун М.І.	121
МЕТОДИЧНИЙ ПІДХІД ДО ОЦІНЮВАННЯ СТАНУ СИСТЕМИ НАДАННЯ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ УКРАЇНИ	
Кравченко Б.С., Клименко В.М., Захарчук О.В.	130
ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ОДНОПОРТОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ПРИ ВИКОНАННІ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ	
Кривенко Л.С.	134
ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІТИН БУКАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІЮ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА АТОПІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ТА ІХ СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС	
Курик О.Г., Ткаченко Р.П., Губар О.С., Баздирев В.В.	137
ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЕПІТЕЛІЮ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ АТРОФІЧНОМУ ГАСТРИТІ	
Маколінець К.В., Маколінець В.І., Морозенко Д.В., Глєбова К.В.	140
БІОХІМІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА РАННІХ СТАДІЯХ ГОНАРТРОЗУ	
Павловський С. А.	144
ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ДІАГНОСТИЧНОГО АЛГОРИТМУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ	
Павловський С.А., Свінціцький А.С., Вірстюк Н.Г.	147
КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СОМАТОФОРМНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАМЕНЕВИЙ ХОЛЕЦИСТИТ	
Пасієшвілі Л.М.	153
ГОРМОНАЛЬНІ ВЗАЄМОВІДНОСИНИ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ АУТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ ТА ОСТЕОАРТРОЗУ	
Піонтковський В.К.	156
ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ОСТЕОХОНДРОЗ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА	
Пузік С.Г.	160
ЦЕРЕБРАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ. ЧИМ ДОПОМОЖУТЬ СТАТИНИ?	

Актуальні проблеми сучасної медицини

Хухліна О.С., Антонів А.А., Дудка І.В., Дудка Т.В., Ляхович О.Д.167
КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНІНУ ТА МЕЛЬДОНІУ ЗА КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ, ОЖИРІННЯ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК І-ІІ СТАДІЙ

Шупрої К.А.173
EFFECT OF DISTRIBUTION PRO197LEU POLYMORPHISM OF GLUATHIONE PEROXIDASE-1 GENE ON THE INDICES OF THE SYSTEM OF BLOOD PLASMA FIBRINOLYSIS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS

Шупер В.О., Рикова Ю.О., Трефаненко І.В., Шумко Г. І., Рева Т.В.176
ОЦІНКА РІВНЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПОХИЛОГО ВІКУ

Щербань Т.Д., Топчий І.І., Семенових П.С., Гальчінська В.Ю.181
РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЕПЛЕРЕНОНУ

Якубі Ранда185
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ ПОКАЗАННЯ ТА МЕТОДИКА КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ВУГРОВУ ХВОРОБУ З СУПУТНЬОЮ КАНДИДОЗНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Яценко О.В.189
ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ КОМОРБІДНОМУ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

СТОМАТОЛОГІЯ

Аликулиев Вугар Газанфар оглы, Ахмедов Эльчин Тайяр оглы193
СТРУКТУРА АНОМАЛІЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЇ ОБЛАСТІ У ЛИЦЬ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

Безушко Є.В., Лагода Л.С., Лаповець Л.Є.197
ЗМІНИ РІВНІВ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 6, 8, 10 У РОТОВІЙ РІДИНІ ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ НА ТЕРИТОРІЯХ ІЗ РІЗНИМИ РІВНЯМИ ЗАБРУДНЕННЯ

Бочарова В. В., Лебедюк М. М., Куц Л. В., Бочаров В.А., Зубкова Л. П.201
ЧИННИКИ ХРОНІЗАЦІЇ УШКОДЖЕНЬ ГУБ І СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТА ПРИ ДЕРМАТОЗАХ

Варес Я.Е., Чегриниць Н.В., Медвідь Ю.О., Дидик Н.М.205
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЗАСТОСУВАННЯ ЕЛЕМЕНТІВ НЕЗНІМНОЇ ОРТОДОНТИЧНОЇ ТЕХНІКИ В ЛІКУВАННІ ПЕРЕЛОМІВ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ВІДРОСТКА НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ПАЦІЄНТІВ ДИТЯЧОГО ВІКУ

Дмитренко М.І.208
ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗУБОЩЕЛЕПНИМИ АНОМАЛІЯМИ, УСКЛАДНЕНИМИ СКУПЧЕНІСТЮ ЗУБІВ, У ЗМІННОМУ ПРИКУСІ

Дутко Х. О.211
ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕРЕЛОМАМИ ЩЕЛЕП НА ТЛІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Макарова О.М., Курєддова В.Д., Галич Л.Б., Виженко Є.Є., Стасюк О.А.214
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТИПУ РОСТУ ЩЕЛЕП У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗУБОЩЕЛЕПНИМИ АНОМАЛІЯМИ КЛАСІВ II₁ ТА II₂ ЗА ЕНГЛЕМ

Слюсарев І. Ю., Слюсарев Н. И.217
ПРОФИЛАКТИКА ЯТРОГЕННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛИЦЕВЫХ НЕРВОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПОДТЯЖКИ ЛИЦА

Туряньська Н.І.221
ПОШИРЕНІСТЬ ЗАХВОРЮВАНЬ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

ГУМАНІТАРНІ ТА СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ, ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

Lysanets Yu.V., Havrylieva K.H.225
MEDICAL EPONYMS AS A SUBJECT OF CONTROVERSIES IN THE MODERN TERMINOLOGY STUDIES

Дівнич Т.Я., Вербовська Р.І.228
РОЛЬ ВИКЛАДАЧА В ПОДАЛЬШІЙ ПРОФЕСІЙНІЙ СПРЯМОВАНOSTІ СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ

Калиниченко Д. О.231
ОЦІНКА ПРИРОДНОГО РУХУ НАСЕЛЕННЯ ТА ДІТОРОДНОЇ АКТИВНОСТІ (НА ПРИКЛАДІ СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ)

Ільницька О.М., Дівнич Т.Я.236
САМОСТІЙНА РОБОТА СТУДЕНТІВ ВИЩОГО МЕДИЧНОГО НАВЧАЛЬНОГО ЗАКЛАДУ ЯК ОСНОВА НАВЧАЛЬНО-ПІЗНАВАЛЬНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ТА ПРОФЕСІЙНОГО РОСТУ МАЙБУТНІХ ЛІКАРІВ

Науменко Л.Ю., Борисова І.С., Березовський В.М.239
ПИТАННЯ МЕДИКО-СОЦІАЛЬНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ УЧАСНИКІВ АТО ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ СТРЕССОВОМУ РОЗЛАДІ

Резніченко О.Г.245
МАРКЕТИНГ ТА МЕНЕДЖМЕНТ В СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ ТА ЇХ ПЕРСПЕКТИВИ

Резніченко О.Г.249
МЕДИЧНА ДОПОМОГА В УКРАЇНІ В АСПЕКТІ ПРАВ ПАЦІЄНТІВ

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Корнацький В.М., Дорохіна А.М.252
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ СТРЕСОСТІЙКОСТІ

<i>Кузьміна Н. В., Грібенюк О. В., Осовська Н. Ю., Шмалій В. І.</i>	259
ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ	
<i>Моїсєєва Н.В., Капустянська А.А., Вахненко А.В., Рум'янцева М.О., Кулик Л.Г.</i>	272
ТОКСОКАРОЗ – СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ	
<i>Моложава О.С., Ивахнюк Т.В., Макаренко А.Н., Брозь Р.Р.</i>	277
ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ МОЗГОМ И МИКРОФЛОРОЙ КИШЕЧНИКА В УСЛОВИЯХ НОРМЫ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ	

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

<i>Терещенко Т.В., Курик О.Г., Яковенко В.О.</i>	284
СТРАВОХІД БАРРЕТТА: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ	

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА БІОЛОГІЯ

УДК 613:632.954:633.15

Антоненко А.М.

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ПОВЕДІНКИ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ОРІЄНТОВНО БЕЗПЕЧНИХ РІВНІВ ВПЛИВУ НОВИХ ФУНГІЦИДІВ ІНДУКТОРІВ МІКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ ФЛУКСАПІРОКСАДУ, ПЕНТІОПІРАДУ, ІЗОПІРАЗАМУ І СЕДАКСАНУ В АТМОСФЕРНОМУ ПОВІТРІ

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

Серед факторів, що призводять до несприятливої ситуації зі здоров'ям населення України, одне з важливих місць займають засоби захисту рослин. Мета – гігієнічне нормування в атмосферному повітрі ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану, флуксапіроксаду. В роботі використано методи натурного експерименту, емпіричного та теоретичного дослідження наукової інформації. Досліджувані речовини – малолеткі сполуки, мають короткий час напірруйнування у повітрі, а відповідно, і низьку вірогідність потрапляння та знаходження тривалий час у повітрі, що мінімізує ймовірність їх потрапляння в організм людини інгаляційним шляхом. Було обґрунтовано орієнтовно безпечні рівні в атмосферному повітрі ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану, флуксапіроксаду – 0,05; 0,02; 0,03 та 0,01 мг/м³, відповідно. При застосуванні препаратів, що містять досліджувані сполуки, для обробки сільськогосподарських культур встановлені для ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану та флуксапіроксаду нормативи в атмосферному повітрі не були перевищені.

Ключові слова: фунгіциди, атмосферне повітря, орієнтовно безпечні рівні впливу.

Вступ

Стабільний ріст чисельності населення та його потреб призвели до активного розвитку агропромислового комплексу та сільського господарства та, як наслідок, забруднення навколишнього середовища екотоксикантами. Серед факторів, що призводять до несприятливої ситуації зі здоров'ям населення України одне з важливих місць займають засоби захисту рослин [1,2].

Комплексний підхід до нормування хімічних засобів захисту рослин в об'єктах навколишнього середовища, який передбачає обґрунтування нормативів пестицидів у атмосферному повітрі, воді водойм господарсько-питного та культурно-побутового призначення та продуктах харчування з урахуванням величини їх допустимої добової дози [3], на сьогоднішній день є основним принципом розробки заходів з профілактики шкідливої дії ксенобіотиків на організм людини. Одним з етапів нормування пестицидів в навколишньому середовищі та оцінки ризику для спо-

живачів є розробка нормативу в атмосферному повітрі [4].

Мета дослідження

Оскільки гігієнічні нормативи в об'єктах довілля ізопіразаму, седаксану, пентіопіраду та флуксапіроксаду були відсутні, метою нашого дослідження було їх гігієнічне нормування в атмосферному повітрі.

Матеріали і методи дослідження

Досліджувані діючі речовини відносяться до хімічного класу піразолкарбоксамідів [5], за механізмом дії на шкідливі мікроорганізми – до інгібіторів сукцинат дегідрогенази II покоління, за механізмом дії на організм теплокровних тварин та людини – до індукторів мікросомального окислення [6].

Фізико-хімічні властивості досліджуваних фунгіцидних сполук наведені в таблиці 1.

Таблиця 1
Фізико-хімічні властивості досліджуваних фунгіцидів [5]

Діюча речовина	log K _{ов}	Розчинність у воді, мг/л	K _{ос}	Тиск насиченої пари, мПа	ДДД, мг/кг
флуксапіроксад	3,13	3,4	728	2,7×10 ⁻⁶	0,02
пентіопірад	4,62	1,375	804	6,43×10 ⁻⁴	0,1
ізопіразам	4,25	0,550	2416	1,3×10 ⁻⁴	0,01
седаксан	3,30	14,0	534	6,5×10 ⁻⁵	0,1

Примітки: 1. log K_{ов} – коефіцієнт розподілу «октанол-вода»;

2. ДДД – допустима добова доза.

З метою вивчення динаміки вмісту в об'єктах навколишнього середовища ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану, флуксапіроксаду проби повітря відбирали під час проведення обробки сільськогосподарських культур препаратами, що їх місять, та через 3 доби після їх проведення.

Визначення вмісту досліджуваних речовин у повітрі проводили методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЭЖХ). Межа кількісного визначення ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану, флуксапіроксаду в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі – 0,25 та 0,004; 0,5 та 0,008; 0,5 та 0,008; 0,5 та 0,008 мг/м³, відповідно.

В роботі використано методи емпіричного та теоретичного дослідження наукової інформації, а саме аналізу, синтезу, індукції, дедукції та систематизації, математичний та статистичний методи.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакету статистичних програм IBM SPSS StatisticsBase v.22 та MS Excel.

Результати та їх обговорення

Досліджувані діючі речовини пентіопірад, ізопіразам, седаксан та флуксапіроксад – малолеткі сполуки (табл. 1). Тиск пари досліджуваних д.р. – $6,43 \times 10^{-6}$, $1,3 \times 10^{-4}$, $6,5 \times 10^{-5}$ та $28,1 \times 10^{-9}$ Па при 25 °С [5].

Згідно з рівнянням Аткінсона τ_{50} седаксану в повітрі складає 5,1 години. При потрапленні речовини в повітря вона швидко деградує в ре-

зультаті реакції з гідроксильними радикалами [5]. τ_{50} флуксапіроксаду в повітрі, згідно того ж рівняння – 8,2 години (0,69 днів), ізопіразаму – 6,1 години; пентіопіраду – 7,3 години [5]. Що підтверджує низьку вірогідність їх потраплення та знаходження тривалий час у повітрі, а, відповідно, малоймовірність потраплення в організм людини інгаляційним шляхом.

При обґрунтуванні орієнтовно безпечних рівнів впливу (ОБРВ) флуксапіроксаду, пентіопіраду, ізопіразаму і седаксану в атмосферному повітрі керувались методичними вказівками «Обґрунтування орієнтовних безпечних рівнів впливу (ОБРВ) хімічних речовин в атмосферному повітрі населених місць» [7].

В таблиці 2 наведені формули та розраховані з їх використанням величини ОБРВ досліджуваних речовин в атмосферному повітрі.

Виходячи з отриманих результатів, розраховані за всіма рівняннями величини ОБРВ ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану та флуксапіроксаду коливаються від 0,002 до 0,089 мг/м³; 0,002 до 0,089 мг/м³; 0,003 до 0,354 мг/м³ та 0,0013 до 0,089 мг/м³, відповідно. Дані крайні значення були нижче ОБРВ в повітрі робочої зони (0,5; 0,5; 1,0 та 0,7 мг/м³, відповідно) відповідно в 250 і 5,6 рази, 250 і 5,6 рази, 333,3 і 2,8 рази, 538,5 і 7,9 рази, виходить за межі міжсередовищного градієнту в 10-100 разів, відповідно до [7].

Таблиця 2
Розрахунок орієнтовно безпечних рівнів впливу досліджуваних речовин в атмосферному повітрі

Формула	Величини ОБРВ (мг/м ³) розраховані за рівняннями			
	флуксапіроксад	пентіопірад	ізопіразам	седаксан
$\lg \text{ОБРВ} = 0,58 \lg \text{ЛК}_{50} (\text{мг/л}) - 1,6$ (1)	0,065	0,068	0,066	0,065
$\text{ОБРВ} = [0,110 + 0,0654 \sqrt{\text{ГДКрз}} (\text{мг/м}^3)]^2$ (2)	0,027	0,024	0,024	0,031
$\lg \text{ОБРВ} = -1,77 + 0,62 \lg \text{ГДКрз}$ (3)	0,014	0,011	0,011	0,017
$\lg \text{ОБУВ} = -1,99 + 0,1 \text{ГДКрз}$ (4)	0,012	0,011	0,011	0,013
$\lg \text{ОБРВ} = -6,0 + 1,5 \lg \text{ЛД}_{50} (\text{мг/кг})$ (5)	0,089	0,089	0,089	0,354
$\lg \text{ОБРВ} = -8,0 \lg \text{М.м.} + 14,75 + \text{К}$, де $\text{К} = 3,0$ (М.м. >265) (6)	0,0013	0,002	0,002	0,004
$\lg \text{ОБРВ} = -0,7 + 1,7 \lg \text{ЛК}_{50} (\text{мг/л}) - 0,8 \lg \text{ЛД}_{50}$ (7)	0,007	0,01	0,008	0,003
$\lg \text{ОБРВ} = 0,93 \lg \text{ЛД}_{50} - 4,36$ (8)	0,051	0,051	0,051	0,120
$\lg \text{ОБРВ} = 0,33 \lg \text{ПД}_{\text{кр}} - 1,63$ (9)	0,030	-	0,041	-
$\lg \text{ОБРВ} = -1,88 + 0,02 \lg \text{ЛК}_{50} (\text{мг/л})$ (10)	0,014	0,014	0,014	0,014
$\lg \text{ОБРВ} = -1,74 + 0,625 \lg \text{ЛД}_{50} (\text{г/кг})$ (11)	0,028	0,028	0,028	0,050
M_a^*	0,034 (9)	0,021 (8)	0,024 (8)	0,032 (8)
M_r^*	0,025	0,018	0,019	0,024
$\text{M}_{\text{гм}}^*$	0,019	0,015	0,016	0,020

Примітки: 1. ОБРВ – орієнтовно безпечний рівень впливу; 2. ЛК₅₀ – середньосмертельна концентрація при інгаляційному надходженні; 3. ГДКрз – гранично допустима концентрація в повітрі робочої зони (=ОБРВ); 4. ЛД₅₀ – середньосмертельна доза при потрапленні у шлунок; 5. М.м. – молекулярна маса; 6. ПД_{кр} – поріг хронічної дії; 7. M_a, M_r, M_{гм} – середнє арифметичне, геометричне і гармонійне значення, відповідно; * – середній показник розраховано тільки із значущих величин (кількість).

Також за межі даного градієнту виходять значення, розраховані за формулою (1) для ізопіразаму – 0,066 мг/м³ з градієнтом 7,6; пентіопіраду – 0,068 мг/м³ з градієнтом 7,4; за формулами (6) та (8) для седаксану – 0,004 і 0,120 мг/м³ з градієнтами 250 та 8,3, відповідно. При виключенні вказаних значень ОБРВ в повітрі робочої зони ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану та флуксапіроксаду коливаються від 0,008 до 0,051 мг/м³; 0,01 до 0,051 мг/м³; 0,013 до 0,065 мг/м³; от

0,007 до 0,065 мг/м³, відповідно. Середні значення для кожної діючої речовини (д.р.) наведені в таблиці 2.

При обґрунтуванні величини ОБРВ в атмосферному повітрі кожної з досліджуваних д.р. враховували комплексний підхід до гігієнічного нормування пестицидів в атмосферному повітрі, воді водойм та продуктах харчування. Враховуючи дані щодо токсичності ізопіразаму (2 клас небезпечності по канцерогенній дії) та рекомен-

довану величину ДДД (0,01 мг/кг), при обґрунтованні величини його ОБРВ виходили з найменшої з розрахованих величин – 0,05 мг/м³. Враховуючи дані щодо токсичності пентіопіраду, седаксану та флуксапіроксаду (3 клас небезпечності по інгаляційній токсичності, 4 клас по мутагенній та тератогенній активності, репродуктивній токсичності, 3 клас по канцерогенності), ДДД 0,1 мг/кг для перших двох та 0,02 мг/кг для останнього – виходили із середнього значення 0,02, 0,03 та 0,01 мг/м³, відповідно.

При таких величинах ОБРВ в атмосферному повітрі міжсередовищний градієнт величин, об-

ґрунтованих для ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану та флуксапіроксаду складає 100; 10; 33,3 і 70, відповідно, що задовольняє вимоги [7].

При вмісті у повітрі досліджуваних речовин на рівні обґрунтованого нормативу, добове надходження ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану та флуксапіроксаду в організм людини з повітрям складе 16,7; 6,7; 10 та 16,7 %, відповідно.

Результати визначення досліджуваних речовин в пробах при проведенні обробок сільськогосподарських культур препаратами, що їх містять представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Вміст ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану, флуксапіроксаду в пробах повітря після обробки сільськогосподарських культур

Проба	Вміст, мг/м ³			
	ізопіразам	пентіопірад	седаксан	флуксапіроксад
день обробки				
Повітря зони дихання оператора	0,25	0,5	0,5	0,5
Повітря зони дихання тракториста	<0,25	<0,5	<0,5	<0,5
Повітря робочої зони над ділянкою (в центрі поля) через: - 1 годину - 3 години	<0,25	<0,5	<0,5	<0,5
	<0,25	<0,5	<0,5	<0,5
Повітря зони можливого зносу на відстані 300 м від місця обробки (з підвітряної сторони)	<0,004	<0,008	<0,008	<0,008
3-й день після обробки				
Повітря в місці обробки	<0,25	<0,5	<0,5	<0,5
Повітря зони можливого зносу на відстані 100 м від місця обробки	<0,004	<0,008	<0,008	<0,008
7-й день після обробки				
Повітря в місці обробки	<0,25	<0,5	<0,5	<0,5
Повітря зони можливого зносу на відстані 100 м від місця обробки	<0,004	<0,008	<0,008	<0,008

Як свідчать дані таблиці 3, залишкові кількості ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану та флуксапіроксаду були виявлені на межі кількісного визначення (МКВ) лише в зоні дихання оператора в день обробки, а в подальшому їх майже не виявляли (виявлені кількості були нижче МКВ). В зонах можливого зносу на відстані 100 та 300 метрів від місця обробки з підвітряної сторони досліджувані діючі речовини також не були виявлені (в усіх пробах менше МКВ).

Таким чином, при застосуванні препаратів, що містять досліджувані сполуки, для обробки сільськогосподарських культур встановлені для ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану та флуксапіроксаду нормативи в атмосферному повітрі (ОБРВ) не були перевищені.

Висновки

1. Встановлено, що досліджувані діючі речовини пентіопірад, ізопіразам, седаксан та флуксапіроксад – малолеткі сполуки, оскільки мають дуже низький тиск насиченої пари ($1,3 \times 10^{-4}$ – $28,1 \times 10^{-9}$ Па).

2. Показано, що досліджувані сполуки мають короткий час напівруйнування у повітрі (менше 9 годин), а відповідно, і низьку вірогідність потрапляння та знаходження тривалий час у повітрі, що мінімізує ймовірність їх потрапляння в організм людини інгаляційним шляхом.

3. Розраховано орієнтовно безпечні рівні впливу ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану та флуксапіроксаду в атмосферному повітрі на рівні 0,05; 0,02, 0,03 та 0,01 мг/м³, відповідно.

4. При застосуванні препаратів, що містять досліджувані сполуки, для обробки сільськогосподарських культур встановлені для ізопіразаму, пентіопіраду, седаксану та флуксапіроксаду нормативи в атмосферному повітрі не були перевищені.

Література

1. Засипка Л.Г. Стан здоров'я населення в зонах інтенсивного сільськогосподарського виробництва / Л.Г. Засипка, Ю.М. [та ін.] // Медичні перспективи. – 2011. – Том XVI. – № 1. – С. 91–96.
2. Трибель С.О. Сучасний стан хімічного методу захисту рослин / С.О. Трибель, О.О. Стригун, О.М. Гаманова // Карантин і захист рослин. – 2014. – № 1 (210). – С. 1–4.
3. Коршун М.Н. К вопросу о применении системного подхода к нормированию химических загрязнителей воздушной среды / М.Н. Коршун // Довкілля і здоров'я. – 2010. – №3. – С. 27–29.
4. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. – [Утв. 13.03.87]. – К.: М-во здравоохранения СССР, 1988. – 210 с.
5. PPDB: Pesticide Properties Data Base. – [Електронний ресурс]. – IUPAC. – Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/>. (Дата звертання 10.08.17 р.).
6. Mode of action of fungicides [Електронний ресурс]: FRAC classification on mode of action 2014. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://www.frac.info>.
7. Методичні вказівки з обґрунтування орієнтовних безпечних рівнів впливу (ОБРВ) хімічних речовин в атмосферному повітрі населених місць № 2.2.6.-111-2004. – [Затв. 07.10.04]. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2004. – 33 с.

Реферат

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОВЕДЕНИЯ И ОБОСНОВАНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНО БЕЗОПАСНЫХ УРОВНЕЙ ВЛИЯНИЯ НОВЫХ ФУНГИЦИДОВ ИНДУКТОРОВ МИКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ФЛУКСАПИРОКСАДА, ПЕНТИОПИРАДА, ИЗОПИРАЗАМА И СЕДАКСАНА В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

Антоненко А.Н.

Ключевые слова: фунгициды, атмосферный воздух, ориентировочно безопасные урони воздействия.

Среди факторов, что приводят к неблагоприятной ситуации со здоровьем населения Украины, одно из важных мест занимают средства защиты растений. Цель – гигиеническое нормирование в атмосферном воздухе изопиразама, пентиопирада, седаксана, флуксапироксада. В работе использовано методы натурального эксперимента, эмпирического и теоретического исследования научной информации. Исследуемые вещества – малолетучие соединения с коротким временем полуразрушения в воздухе, а соответственно, и низкую вероятность попадания и нахождения длительного время в воздухе, что минимизирует вероятность их попадания в организм человека ингаляционным путем. Были обоснованы ориентировочно безопасные урони воздействия в атмосферном воздухе изопиразама, пентиопирада, седаксана, флуксапироксада – 0,05; 0,02; 0,03 и 0,01 мг/м³, соответственно. При использовании препаратов, что содержат исследуемые соединения, для обработки сельскохозяйственных культур, установленные для изопиразама, пентиопирада, седаксана, флуксапироксада нормы в атмосферном воздухе не были превышены.

Summary

HYGIENIC EVALUATION OF NOVEL FUNGICIDES FLUXAPYROXAD, PENTHYOPIRAD, ISOPYRAZAM AND SEDAXAN INDUCING MICROSOMAL OXIDATION AND SUBSTANTIATION OF THEIR RELATIVELY SAFE EXPOSURE LEVELS IN ATMOSPHERIC AIR

Antonenko A.M.

Key words: fungicides, atmosphere air, relatively safe exposure levels.

Among the factors that deteriorate the health status of the Ukrainian population, chemical plant protection products are holding one of the leading positions. The aim of the study was to provide hygienic evaluation and substantiation of permissible levels of isopyrazam, penthiopyrad, sedaxan, and fluxapyroxad in the atmospheric air. The methods of field experiments, empirical and theoretical research techniques were used in the work. The substances investigated are low volatility compounds with short half-life period in the air, and, accordingly, they unlikely get the atmospheric air and remain for a long period time that minimizes the probability of their entering the human body by inhalation. We calculated the safe exposure levels of isopyrazam, penthiopyrad, sedaxan, fluxapyroxad – 0,05; 0,02; 0,03 and 0,01 mg/m³, respectively, as well as gave the grounds for this calculation. We have found out the permissible concentrations of these test compounds (isopyrazam, penthiopyrad, sedaxane and fluxapyroxad) used for treating crop do not exceed the hygienic standards in the atmospheric air.

INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF FLUCTUATING CURRENTS AND APROTININ ON THE INFLAMMATORY REACTION OF TISSUE BASOPHILES IN EXPERIMENTAL CONDITIONS

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv

Since floating currents at the initial stages of inflammation are capable of restricting and suppressing inflammatory processes, it would be possible to strengthen their therapeutic effect by fluctuophoresis of drugs that have anti-inflammatory effects, in particular, aprotinin. Brain development of the inflammatory process is associated with the effect on the reaction of tissue basophils that emit inflammation mediators through degranulation. The aim of the research was to study the mechanism of influence of fluctuarization and fluctuophoresis with aprotinin on the process of degranulation of tissue basophils in the experimental process of aseptic inflammation. Animals of one experimental group (EG1) conducted fluctuarization with the device of low-frequency electrotherapy "Radius-01" (Belarus), and the second (EG2) - fluctuophoresis with a preparation on the basis of aprotinin. Degree of degranulation was determined by microscopic counting of four types of tissue basophils in film preparations. The results of the study showed that in animals that had fluctuophoresis with aprotinin (EG2), tissue basophils with dense and diffuse placements of granules in the cytoplasm were detected (the lowest degree of degranulation was from 47.0% to 37.5%, which means 20.5 % less than after fluctuarization and by 27% than in the control group. The obtained data indicate a pronounced anti-inflammatory effect of fluctuophoresis with aprotinin due to inhibition of functional activity of tissue basophils.

This article is a fragment of the theme of scientific research work of Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of Danylo Halytsky Lviv National Medical University "Search, implementation and ways to improve methods of diagnosis and treatment of inflammatory, traumatic processes, defects and deformations of maxillofacial area" (№ state registration: 0110U008228).

Introduction

Rational application of physiotherapeutic procedures in various pathological processes provides sedative, analgesic, anti-inflammatory, antiseptic, desensitizing, haemostatic and anti-oedema effects, changing microcirculation and rheology, peripheral and central hemodynamics, tissue trophic and metabolism, immunobiological and compensatory adaptive processes, and reactivity of the organism.

In today's dental practice the methods of physiotherapeutic influence are widely implemented, which, in combination with other therapeutic and prophylactic measures, can inhibit the development of inflammatory processes in the maxillofacial area.

Fluctuation for the therapeutic purposes uses sinusoidal AC low power and low voltage or partially rectified, or rectified, with chaotically altered the amplitude and frequency from 100 Hz to 2000 [1]. Fluctuating currents cause pronounced local reactions, increase reparative regeneration of tissue structures [2, 3]. In our opinion, the use of drugs that have anti-inflammatory action, through fluctuophoresis, which increase their therapeutic effect, is quite promising.

According to professional literature, in the early stages of inflammation fluctuating currents are able to limit and suppress inflammation, and this may be due to the influence of the reaction of tissue basophiles (TB), which are one of the effector cells that secrete inflammatory mediators (histamine, serotonin, prostaglandins, etc.) by degranulation [4].

Tissue basophiles (TB, mast cells, mastocytes, and labrocytes) are highly specialized immune cells of the connective tissue of vertebrate, analogues of

basophiles of blood. They play an important role in inflammatory reactions.

It is known that the main function of mast cells is the accumulation of chemical mediators of inflammatory reaction. Labrocytes contain a large number of cytoplasmic granules, the content of which during activation (for example, during an allergic reaction) is released into the surrounding tissue (degranulation). Other components of the granules of smooth cells are histamine, which increases vascular permeability, neutral protease, eosinophilic chemotoxic factor of anaphylaxis (ECF-A). Degranulation of mast cells also occurs as a result of complementary molecules that are involved in immune responses. Histamine causes the contraction of smooth muscle tissue (mainly in bronchioles), dilates blood vessels and increases their permeability (mainly postcapillary venules). After the excretion of histamine, it is immediately inactivated [5].

Aprotinin is an inhibitor of proteolysis and kinnogenesis; it has anti-inflammatory, anti-fibrinolytic and anti-shock effects. The ability of aprotinin to reduce the production of pro-inflammatory interleukins and, simultaneously, to stimulate the formation of anti-inflammatory interleukins, allows it to be used to reduce the effects of surgical trauma and postoperative pain syndrome [6].

The purpose of our study was to investigate the effect of fluctuarization and fluctuophoresis with aprotinin on the process of degranulation of tissue basophils in the experimental process of aseptic inflammation.

Materials and methods

For the purpose of studying the anti-inflammatory effect of fluctuating currents and

aprotinin, 42 Wistar female rats weighting 180-200 g were divided into 3 experimental groups, each of which was divided into 2 subgroups, depending on the time the animals were removed from the experiment. For 48 hours before the experiment, animals were subjected to depilation of sites in place of physiotherapeutic effect. All animals were subjected to modelling an acute aseptic inflammation of the intestinal mesentery using a single retroperitoneal injection of 0.1 ml of 1% solution of carragenin [7]. After 30 minutes following carrageenan solution injection, the animals of the first experimental group (EG1- 14 rats) were exposed to fluctuorization using low electrotherapy device "Radius - 01" (Belarus) and the second experimental group of animals (EG2 - 14 rats) was exposed to fluctuophoresis with the drug on the basis of aprotinin ("Contriven", Biopharma, JSC (Kyiv)). The control group was composed of animals without corrective effect on the inflammatory process (CG - 14 rats).

30 minutes after the physiotherapeutic effect on 7 animals from, the first subgroups of EG1 and EG2 under general anesthesia was taken from the experiment and carried out an intestinal mesentery sampling for determination of the degree of degranulation of the labrocytes, after 60 minutes the animals from the second subgroup of EG1 and EG2. The rats from the control group, 7 animals from each subgroup in terms of 60 and 90 minutes from the beginning of the experiment were taken from the experiment. The choice of such terms of study was due to the fact that in the development of carrageenan inflammation in the first 30 – 90 minutes, the most involved are histamine and serotonin [8].

To obtain free peritoneal labrocytes, a piece of mesentery was consolidated on a slide, fixed in a

10% neutral formalin, specimen were dyed with toluidine blue, and examined under a microscope with an optical zoom of 1000 [9]. Tissue basophiles (TB) were identified and counted according to the types: the first type - with low content of granules in the cytoplasm located near the membrane; The second type - with an average content of granules, located diffusely; The third type is large cells with dense and diffuse placement of granules in the cytoplasm; The zero type is degranulated cells with signs that the integrity of the cytoplasm membrane is impaired [10]. The degree of degranulation was evaluated as the ratio of the number of zero-type cells to the total number of detected cells, expressed in a percentage.

All studies were carried out according to the Law of Ukraine "On Protection of Animals from being Abused" No. 3447-IV, the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Research or Other Scientific Purposes of 18.03.1986, the Order of the Ministry of Education, Science and Youth And sport of Ukraine "Procedure for conducting scientific establishments of experiments, experiments on animals".

The statistical processing of the results of the study was carried out by calculating the arithmetic mean, mean square deviation, and compared with the Student criterion. The probability of the obtained results was at the level of significance not less than 95%, $p \leq 0.05$.

Results and discussion

Results of determining the content of tissue basophiles in the inflammatory site are presented in Table 1.

*Table 1
The content of tissue basophiles in aseptic carrageenan inflammation and its correction by fluctuating currents and aprotinin.*

Animal groups	Types of tissue basophiles	Amount of tissue basophiles			
		The first subgroup (n=7)		The second subgroup (n=7)	
		Abs.	%	Abs.	%
Control Group (CG) (n=14)	1	140,6±6,37	27,1±0,74	150,4±6,95	29,0±0,75
	2	91,1±6,94	17,6±0,63	91,0±6,38	17,5±0,63
	3	10,1±1,07	1,9±0,23	11,1±1,57	2,1±0,24
	0	277,0±16,79	53,4±0,83	267,2±15,07	51,4±0,83
Experimental group (EG1) (n=14)	1	152,1±11,52**	31,8±0,8**	158,3±8,73**	33,1±0,81**
	2	80,0±8,21	16,7±0,65	82,4±8,34	17,2±0,65
	3	13,1±1,35*	2,8±0,28*	12,0±1,29	2,5±0,27
	0	233,0±8,6**	48,7±0,86**	225,4±7,52**	47,2±0,86**
Experimental group (EG2) (n=14)	1	158,1±7,99***##	35,7±0,86**, ##	138,0±10,36**, ##	38,1±0,96**, ##
	2	64,0±4,8**, #	14,5±0,63**, #	75,4±6,8**, ##	20,8±0,81**, ##
	3	12,1±1,46*	2,8±0,29*	13,0±0,82**, #	3,6±0,37**, #
	0	208,0±14,55**	47,0±0,9**	135,6±11,13**, ##	37,5±0,96**, ##

Note: * - Reliable difference with control group with probability > 95% ** - Reliable difference with control group with probability > 99%, # - Reliable difference from EG1 with probability > 95%, ## - Reliable difference with EG1 with probability > 99%.

In animals that had fluctuophoresis with aprotinin (EG2), after 30 minutes of physiotherapy (first subgroup), 35.7 % of the first type of TB, 14.5 % of the second type of TB, 2.8% of the third type of TB were obtained from the abdominal cavity ,

The rest - TB of zero type. Similar rates at the same time in the animals of the first experimental group were 31.8 %, 16.7 %, 2.8 % and 48.7%, respectively, and in the control group it was 27,1 %, 17,6 %, 1,9% and 53,4 % (Fig. 1).

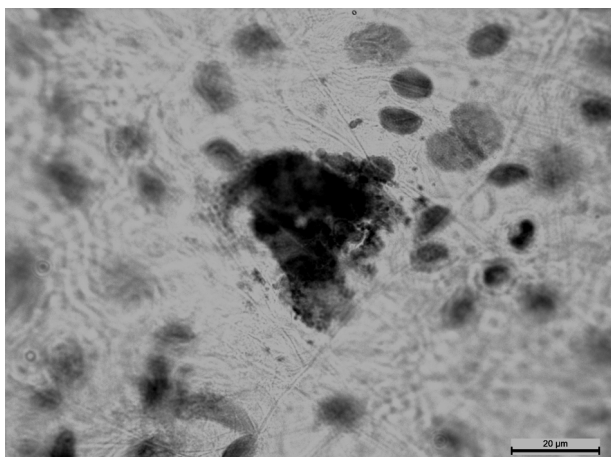


Figure 1. Degranulated tissue basophil with violation of the integrity of the cytoplasmic membrane (type 0) in the rat of the control group (CG). Toluidine blue.

It was established that the degree of degranulation of TB in EG1 was 48.7 %, which is 8.8 % lower than the control group (53.4 %) ($p < 0.01$), and in EG2 – 47 % and 12 % respectively ($P < 0.01$)

60 minutes after fluctuorization, the animals of the first experimental group (EG1) received TB from the first, second, third and zero type respectively 33.1 %, 17.2 %, 2.5% and 47.2 %. The degree of

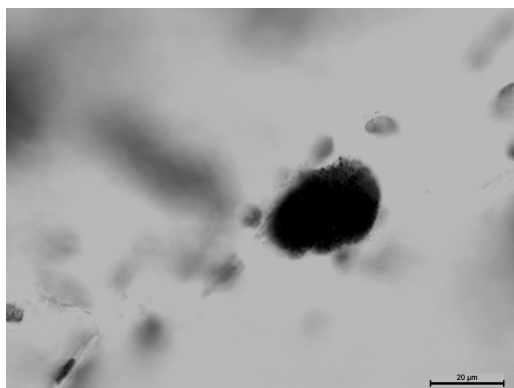


Fig. 2. Tissue basophil with medium content of granules located diffusely (type 2) in rat of the second group (EG2). Toluidine blue.

Fig. 3. The degree of degranulation of tissue basophiles in aseptic carrageenan inflammation and its correction by fluctuating currents and aprotinin.

It should be noted that during the entire period of observation in rats of the second experimental group, which were conducted fluctuophoresis with aprotinin, tissue basophiles with dense and diffuse placements of granules in the cytoplasm were detected (the lowest degranulation rate ranged from 47.0 % in the first subgroup to 37.5 % - in the second). The obtained data indicate that the use of fluctuophoresis with aprotinin inhibits the functional activity of tissue basophils and this is confirmed by statistical confidence in the second experimental group of animals (Fig. 3).

Thus, in the mechanism of anti-inflammatory action of aprotinin, introduced into the site of inflam-

degranulation was 47.2 %. It is 8.2 % less than in the control group. In animals of the second experimental group, after fluctuophoresis with aprotinin, 38.1 % of the first type of TB were received, 20.8 % were of the second type, 3.6% of the third, and the rest - of zero. The degree of degranulation was 37.5 %, which is 27 % less than in the control group.

On the background of fluctuarization (EG1) TB of first type were mainly manifested (the most degranulation degree - of 31.8 % (first subgroup) to 33.1 % (second subgroup), the second type cells were present in small amounts (up to 17.2 %) during the whole period of observation. The third type of TB did not exceed 3%.

During the studying of the intensity of degranulation of TB with carragine peritonitis on the background of using the fluctuophoresis with aprotinin compared with the usual course of inflammation, TB percent of the first type (the largest degree of degranulation) was the largest in subgroup - 38,1%, which is significantly higher than the content of cells in the animal control group – 29 % ($p < 0.01$). Number of second type TB in these animals tended to gradually increase - from 14.5% in the first subgroup to 20.8 % - in the second (Figure 2).

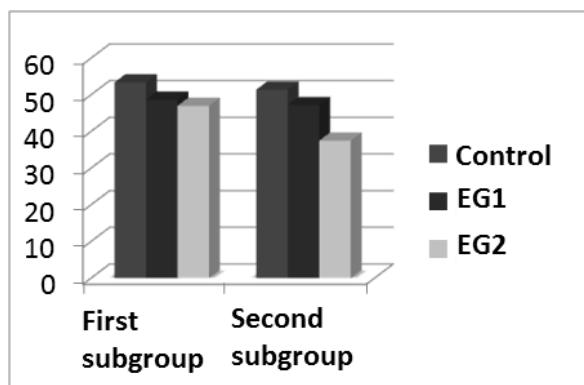


Fig. 3. The degree of degranulation of tissue basophils in aseptic carrageenan inflammation and its correction by fluctuating currents and aprotinin.

mation with the help of a fluctuating current, the inhibition of functional activity of mast cells, which is the source of initial mediators of inflammation, plays a significant role.

Conclusion

The obtained results of experimental studies morphologically substantiate the ability of fluctuophoresis with aprotinin to produce actively influence on the pathogenesis of acute aseptic inflammatory process. One of its mechanisms is the inhibition of the degranulation process of tissue basophils in the area of the affection. The results of the performed studies showed that after fluctuophoresis with aprotinin, the degree of degranulation of tissue basophiles was by 20.5 % less than after fluctuarization, and by 27 % less than in the control group.

Results of the study in an experiment with an anti-inflammatory effect of fluctuophoresis with aprotinin require further thorough clinical study.

References

1. Пономаренко Г.Н. Основы доказательной физиотерапии / Г.Н. Пономаренко. - СПб: В.МедА, 2003. - 224 с.
2. Фізіотерапія / [Я. М. Федорів, М. С. Регада, І. Г. Гайдучок та ін.] - Львів: Магнолія, 2011. - 558 с.
3. Клінічна фізіотерапія. / Под ред. Оржешковський В.В. - Київ, 2001 - 86с.
4. Шугова Н.А. Роль еозинофілів та їх взаємодія із тучними клітинами у патогенезі запалення: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.03.04 - «Патологічна фізіологія» / Н.А. Шугова; Харк. нац. мед. ун-т. — Х., 2008. — 19 с.
5. Bagley E.O. Mast cells - key participants in the pathogenesis of immune-inflammatory diseases / E.O. Bagley, A.I. Dubikov. // Scientific-clinical rheumatology. - 2015 - # 2. - P. 182-189.

6. Дементьева И.И. Апротинин: безопасность применения в хирургической практике / И.И. Дементьева, М.А. Чарная, Ю.А. Морозов. // Анестезиология и Реаниматология. - 2007. - №2. - С. 69-71.
7. Клименко Н. А. Роль опиоидных пептидов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н. А. Клименко, В. А. Перин // Экспериментальна і клінічна медицина. - 2010. - № 4. - С. 10-13
8. Di Rosa M. Stadiums are the mediator of acute inflammatory response induced in rats in different sites without carrageenan and turpentine / Di Rosa M, Giroud JP, Willoughby DA. // Journal of Pathology. - 1971 - № 104. - P. 15-29.
9. Klimentko N.A. To the method of morphological study and calculation of mast cells erosion of serous cavities / N.A. Klimentko // Physiol. Journ Academy of Sciences of the USSR. - 1977. - Vol. 23, No. 5. - P. 705-707.
10. Клименко Н. А. Морфологические критерии интенсивности дегрануляции свободных и фиксированных тканевых базофилов в зависимости от их типа / Н. А. Клименко, С.В. Татарко // Морфология. - 1997. - Т. 110, № 1. - С.100-103.

Реферат

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФЛЮКТУРУЮЧИХ СТРУМІВ ТА АПРОТИНІНУ НА ЗАПАЛЬНУ РЕАКЦІЮ ТКАНИННИХ БАЗОФІЛІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Патерега Н.І., Огоновський Р.З., Мокрик О.Я.

Ключові слова: флюктуоризація, флюктуофорез, апротинін, запальний процес, тканинні базофіли

Оскільки флюктуруючі струми на початкових стадіях запалення здатні обмежувати та пригнічувати запальні процеси, то підсилити їх лікувальний ефект можна було б шляхом флюктуофорезу лікарських препаратів, що володіють протизапальною дією, зокрема, апротиніну. Гальмування розвитку запального процесу пов'язане з впливом на реакцію тканинних базофілів, які виділяють медіатори запалення шляхом дегрануляції. Метою дослідження було вивчення механізму впливу флюктуоризації та флюктуофорезу з апротиніном на процес дегрануляції тканинних базофілів при експериментальному процесі асептичного запалення. Тваринам однієї дослідної групи (ДГ1) проводили флюктуоризацію приладом низькочастотної електротерапії "Радиус – 01" (Беларусь), а другій (ДГ2) - флюктуофорез з препаратом на основі апротиніну. Ступінь дегрануляції визначали шляхом мікроскопічного підрахунку чотирьох типів тканинних базофілів у плівкових препаратах. Результатами дослідження встановлено, що у тварин, яким проводили флюктуофорез з апротиніном (ДГ2), було виявлено тканинні базофіли зі щільними та дифузними розташуваннями гранул у цитоплазмі (найнижчий ступінь дегрануляції - від 47,0 % до 37,5 %, тобто на 20,5 % менший, ніж після флюктуоризації і на 27 %, ніж у контрольній групі). Отримані дані свідчать про виражений протизапальний ефект флюктуофорезу з апротиніном за рахунок пригнічення функціональної активності тканинних базофілів.

Реферат

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФЛЮКТУИРУЮЩЕГО ТОКА И АПРОТИНИНА НА ВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

Патерега Н.И., Огоновский Р.З., Мокрик О.Я.

Ключевые слова: флюктуоризация, флюктуофорез, апротинин, воспалительный процесс, тучные клетки.

Так как флюктуирующие токи на начальных стадиях воспаления способны ограничивать и угнетать воспалительные процессы, усилить их лечебный эффект можно было бы путем флюктуофореза лечебных препаратов, владеющих противовоспалительным действием, в частности, апротинина. Торможение развития воспалительного процесса может быть связано с влиянием на реакцию тучных клеток, которые выделяют медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, простагландины и др.) путем дегрануляции. Целью исследования было изучение механизма влияния флюктуоризации и флюктуофореза с апротинином на процесс дегрануляции тучных клеток при экспериментальном процессе асептического воспаления. Крысам одной опытной группы (ОГ1) проводили флюктуоризацию аппаратом низкочастотной электротерапии "Радиус – 01" (Беларусь), а другой (ОГ2) - флюктуофорез с препаратом на основе апротинина. Степень дегрануляции определяли путем микроскопического подсчета четырех типов тучных клеток в пленочных препаратах. Результатами исследования установлено, что у крыс, которым проводили флюктуофорез с апротинином (ОГ2), определялись тучные клетки с плотными и диффузными гранулами в цитоплазме со степенью дегрануляции от 47,0 % до 37,5 %, то есть на 20,5 % меньше, чем после флюктуоризации и на 27 % меньше по сравнению с контрольной группой. Полученные данные свидетельствуют об выраженном противовоспалительном эффекте флюктуофореза с апротинином за счет угнетения функциональной активности тучных клеток.

УДК 611.813.9:611.91

Боягина О.Д.¹, Костиленко Ю.П.²

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МРТ-ИЗОБРАЖЕНИЙ САГИТТАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА И СООТВЕТСТВУЮЩИХ ИМ АНАТОМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

¹Харьковский национальный медицинский университет

²ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

Цель исследования – сравнить изображения сагиттального профиля мозолистого тела натуральных анатомических препаратов с изображениями, полученными с помощью МРТ. Объектом исследования служили 20 МР-томограмм головы психически здоровых мужчин в возрасте от 32 до 56 лет, а также сопоставимое по возрасту такое же количество анатомических препаратов головного мозга. Головной мозг после двухнедельной фиксации в 10% растворе формалина рассекали по продольной сагиттальной щели на две половины, медиальные поверхности которых фотографировали. Морфометрический анализ сагиттального профиля мозолистого тела осуществлен при помощи ПО RadiAnt Dicom Viewer и Adobe Photoshop CS6 Extended. Также были взяты цельные пластинки мозолистого тела в его сагиттальной плоскости, толщиной около 2 мм, которые подвергли пластинации в эпоксидной смоле. Из них изготовлены полированные шлифы, окрашенные 1% раствором метиленового синего на 1% растворе буры. Установлено, что контурные очертания сагиттального профиля мозолистого тела на фотоснимках анатомических препаратов являются более отчетливыми, реализующими детали, которые недоступны для магнитно-резонансной томографии. Доказано, что мозолистое тело нельзя рассматривать как сплошную массу нервных проводников. В нем они распределены по отдельным порционным совокупностям (коммиссуральным канатикам). В поперечном сечении они придают сагиттальному срезу мозолистого тела сегментарный характер, который может служить в целях более точного разграничения в нем коммиссуральных связей между контрлатеральными центрами новой коры.

Ключевые слова: мозолистое тело, МРТ, анатомические препараты, коммиссуральные канатики.

Данная работа является фрагментом НИР кафедры анатомии человека ХНМУ «Морфологические особенности органов и систем тела человека на этапах онтогенеза», № государственной регистрации 0114U004149.

Внедрение в практику морфологических исследований головного мозга методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) открыло перспективную возможность прямого изучения разных по глубине залегания его анатомических образований при различных их функциональных состояниях и патологических процессах [7]. В этом плане не является исключением и мозолистое тело, которому уделено внимание многих исследователей, занимающихся изучением не только его патологических изменений, но и вопросами топографического картирования в нем модальностеспецифических нервных (коммиссуральных) проводников [4,5,6,8]. Очевидно, что точность данных исследований во многом зависит от разрешающей способности используемого метода визуализации.

Цель исследования – сравнить изображения сагиттального профиля мозолистого тела натуральных анатомических препаратов с изображениями, полученными с помощью МРТ.

Объект и методы исследования

В этих целях мы использовали 20 МР-томограмм головы психически здоровых мужчин в возрасте от 32 до 56 лет, которые получены в Европейском радиологическом центре ООО «Гемо Медика Харьков», а также сопоставимое по возрасту такое же количество тотальных препаратов головного мозга мужчин, умерших по причинам, не связанным с патологией центральной нервной системы. Данный материал получен в Харьковском областном бюро судебно-

но-медицинской экспертизы.

После отмывки и двухнедельной фиксации в 10% растворе формалина головной мозг рассекали по продольной сагиттальной щели на две половины, медиальные поверхности которых фотографировали с помощью цифровой фотокамеры при одном фокусном расстоянии с помощью вертикально установленного штатива. Полученные таким образом фотоизображения сагиттального профиля мозолистого тела соответствовали таковым МР-томограмм. Морфометрический анализ сагиттального профиля мозолистого тела осуществлен при помощи ПО RadiAnt Dicom Viewer и Adobe Photoshop CS6 Extended.

В целях получения более отчетливого и разборчивого в деталях изображения мы прибегли к выборочному иссечению цельных пластинок мозолистого тела в его сагиттальной плоскости, толщиной около 2 мм, которые в уплощенной форме подвергли пластинации в эпоксидной смоле согласно разработанному нами методу [3]. Из них изготовлены полированные шлифы, которые окрашивали 1% раствором метиленового синего на 1% растворе буры. Изображения их были запечатлены с помощью цифровой камеры и бинокулярной лупы МБС-9, оснащенной цифровой фотоприставкой.

Результаты исследования и их обсуждение

Общая форма сагиттального профиля мозолистого тела в том и другом форматах (в прижизненном состоянии и посмертном) является,

естественно, одинаковой. В этом ракурсе она напоминает своеобразную скобу с утолщениями на концевых (переднем и заднем) изгибах. Переднее утолщение, под названием колена, является местом перехода стволового отдела мозолистого тела в ростральный, имеющий форму обращенного вниз и кзади клюва. Заднее же утолщение его стволового отдела называется валиком. При этом внешнее очертание данной плоскостной (двухмерной) фигуры представляет собой окружную (непрерывную) замкнутую линию, которая является плавным локальным сопряжением кривых с разным радиусом окружности. Попутно отметим, что по линейному значению длины данной окружности (периметра) можно вычислить площадь сагиттального профиля мозолистого тела. Нами установлено, что

данный планиметрический параметр является самым показательным при изучении индивидуальной изменчивости и полового диморфизма мозолистого тела. В связи с этим, проводя сравнение между двумя выборками плоскостных изображений сагиттального профиля мозолистого тела в прижизненном и посмертном состояниях, мы обращаем внимание на то, что контурные очертания его на фотоснимках анатомических препаратов являются более отчетливыми, реализующими детали, которые недоступны для магнитно-резонансной томографии (рис. 1). Если при визуальной оценке его формы это не имеет существенного значения, то при метрическом анализе оно не может не сказываться на точности результатов.

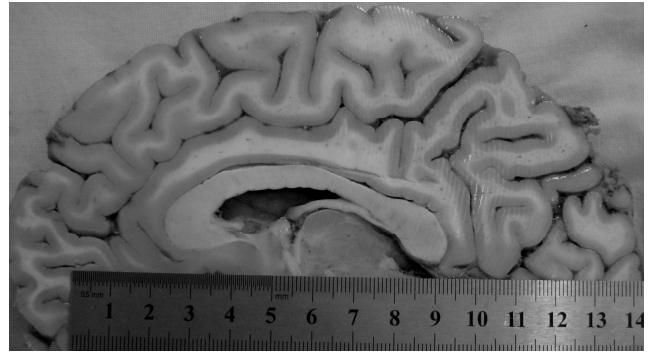
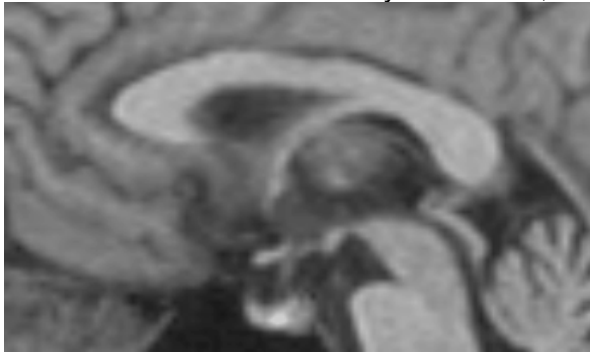


Рис. 1. МРТ-изображение мозолистого тела мужчины 54 лет (верхний снимок) и фотография мозолистого тела натурального анатомического препарата мужчины 53 лет (нижний снимок).

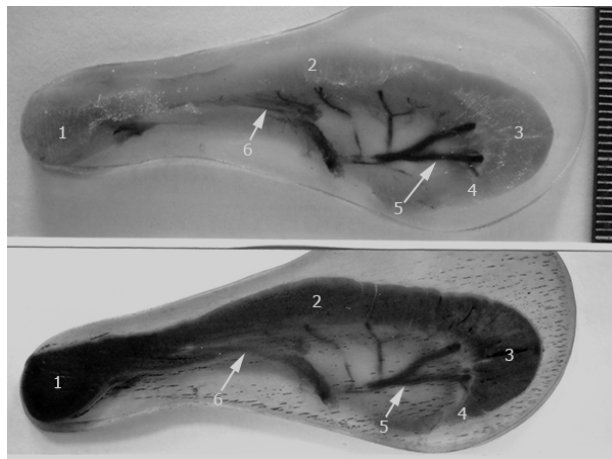


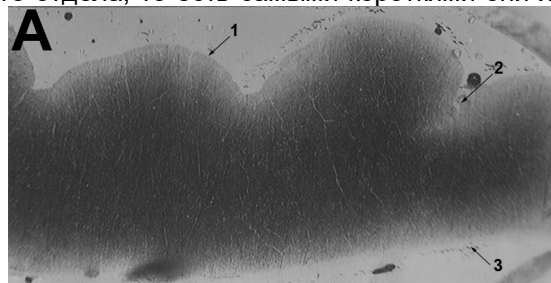
Рис. 2. Сагиттальный срез мозолистого тела мужчины 46 лет:

верхняя фотография – после эпоксидной пластикации; нижняя фотография – его шлиф при окраске метиленовым синим.
1 - валик; 2 - ствол; 3 - колена; 4 - клюв; 5 – венозные сосуды прозрачной перегородки; 6 – столбы мозгового свода.

Не вдаваясь в подробное описание индивидуального многообразия формы мозолистого тела в сагиттальном ракурсе, которое является результатом различного сочетания формы его отдельных частей, мы отметим только то, что при простом кратном увеличении первичных МР-томограмм, мозолистое тело, размерно возрастая, становится все более размытым, теряя отчетливость своих внешних контуров, в пределах которых не различаются какие-либо детали его внутреннего строения. Совсем другую кар-

тину мы получаем при изучении его анатомических препаратов, особенно тех, которые получены методом пластикации в эпоксидной смоле. Сквозная пропитка ею тканей по глубине приводит к их анизотропному просветлению, зависящему от распределения в мозолистом теле разных по плотности тканевых структур, которыми являются соединительнотканые прожилки и пучки миелинизированных нервных волокон, причем первые из них выглядят более прозрачными. Еще выразительнее данная элективность

проявляется при окраске эпоксидных шлифов мозолистого тела метиленовым синим (рис. 2). Хорошо видно, что по всему протяжении мозолистое тело (от рострального отдела до сплениального) выглядит состоящим из множества столбиковых по форме сегментов, высота которых соотносится с толщиной его соответствующего отдела, то есть самыми короткими они яв-



ляются в стволовом отделе, а самыми высокими – в колене и валике. При большем увеличении изображения более отчетливо визуализируются разделяющие их соединительнотканые прослойки, в которых, в отдельных случаях, обнаруживаются кровеносные сосуды мелкого калибра (рис. 3).

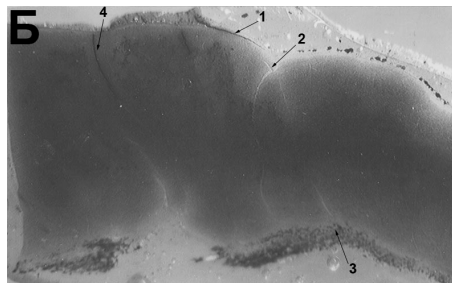


Рис. 3. Стволовой отдел мозолистого тела в сагиттальной плоскости сечения (А – мужчины, Б – женщины). Эпоксидный шлиф, окраска метиленовым синим. Бинокулярная лупа (микроскоп МБС-9). х2.

1 – комиссуральные канатики и их возвышения над верхней поверхностью мозолистого тела; 2 – разделительные щели между комиссуральными канатиками; 3 – нижняя поверхность мозолистого тела; 4 – кровеносный сосуд.

Следовательно, в таком ракурсе рассмотрения, то есть в полном сагиттальном профиле, мозолистое тело можно представить как образование, имеющее сегментарный принцип строения. Иными словами, оно как бы состоит из повторяющихся по протяжению (от рострального до сплениального отдела) подобных (но не равных по размеру) члеников. Поэтому мы считаем, что представление о сегментарном (метамерном) строении мозолистого тела в рассматриваемом ракурсе (в сагиттальном сечении) является вполне правомочным и полезным для практики магнитно-резонансной томографии, особенно в тех случаях, когда исследование направлено на изучение топического разграничения комиссуральных проводников мозолистого тела, и, стало быть, на достижение полноты его функционального картирования.

Но возникает вопрос, что на самом деле представляют собой сегменты сагиттального профиля мозолистого тела? Ответ на него получен при изучении его анатомических препаратов с верхней и нижней их поверхностей. Наиболее показательной в этом отношении являет-

ся верхняя поверхность мозолистого тела, на которой, как известно, имеют место характерные образования, фигурирующие в литературе под названием поперечных и продольных полосок [2]. К предмету нашего рассмотрения относятся только первые из них. При внимательном осмотре соответствующих препаратов оказывается, что эти образования никакого сходства с полосками (в прямом понимании этого слова) не имеют, так как на самом деле они представляют собой поперечно расположенные валикообразные возвышения, придающие верхней поверхности мозолистого тела волнообразно-рубчатый вид (рис. 4). Ширина данных валикообразных возвышений изменчива в пределах от 2 до 3,5 мм. Нами установлено, что они являются внешним отображением внутренней организации собственно мозолистого тела, то есть его основной массы миелинизированных нервных волокон, участвующих в сугубо комиссуральных связях между контрлатеральными центрами новой коры больших полушарий (в отличие от продольных полосок, относящихся к структурам лимбического мозга).

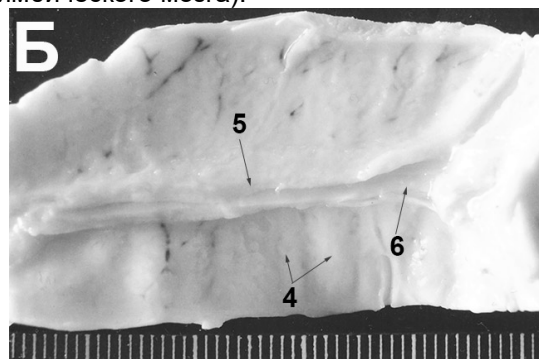
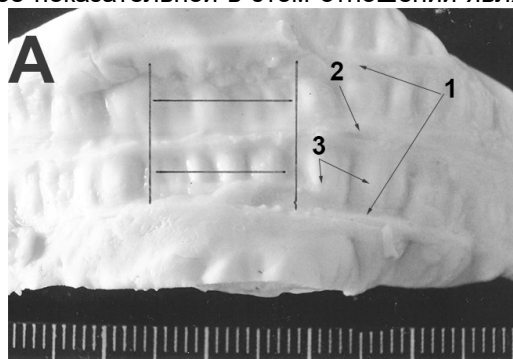


Рис. 4. Стволовой отдел мозолистого тела женщины 56 лет.

А – верхняя поверхность, Б – нижняя поверхность. 1 – боковые продольные полоски, 2 – медиальная продольная полоска, 3 – поперечные валикообразные возвышения (поперечные полоски), 4 – поперечные валикообразные возвышения нижней поверхности, 5 – остатки пластинок прозрачной перегородки, 6 – остаток тела мозгового свода.

Не вдаваясь в подробности, которые изложены в наших предыдущих публикациях [1], ограничимся тем установленным нами фактом, что комиссуральные проводники мозолистого тела распределены в нем не в виде сплошной массы, а по отдельным порционным тягам, которые мы называем комиссуральными канатиками. Именно они в своем поперечном сечении придают сагиттальному профилю мозолистого тела сегментарный характер. Вместе с тем, как было сказано выше, из-за тесного расположения в толще мозолистого тела они несколько выпячиваются на его верхней поверхности в виде поперечных валикообразных возвышений. В связи с этим сагиттальный профиль мозолистого тела имеет неровную, волнообразную по верхней окружности конфигурацию, которая при МР-томографии регистрируется редко. В тех отдельных случаях, которые нам встречались, такая конфигурация выглядит в виде чередующихся перехватов в его стволовом отделе и на границе с валиком. В последнем случае такой перехват в виде сужения между стволом и валиком фигурирует в литературе под названием перешейка мозолистого тела. Однако на МР-томограммах он выявляется не всегда. Поэтому, ограничиваясь изучением мозолистого тела только по его МРТ-снимкам, можно прийти к неверному выводу о том, что это относится к индивидуальному варианту его формы. Однако, как оказалось в процессе изучения его анатомических препаратов, данное явление объясняется совсем по-другому. Дело в том, что на верхней поверхности мозолистого тела, ровно вдоль ее середины, пролегают медиальные продольные полоски, которые сглаживают ее рельеф, зависящий от поперечных валикообразных возвышений. Поэтому те срезы мозолистого тела, которые соответствуют его срединной плоскости, дают изображения с гладким контуром верхней окружности его сагиттального профиля. Совсем другую картину следует ожидать при изучении мозолистого тела в парасагиттальной плоскости, соответствующей промежуточному положению между медиальными и латеральными продольными полосками, то есть в пределах половинной его части, где продольные валикообразные возвышения являются наиболее выразительными.

Выводы

1. При всей бесспорной ценности методов магнитно-резонансной томографии, позволяющих изучать мозолистое тело в прижизненном состоянии в диагностических целях и в целях модально-специфического его картирования, они обладают недостаточной разрешающей способностью, чтобы различать важные детали

его анатомического строения. Кроме того, следует учитывать, что данные методы ограничиваются только односторонним, сагиттальным ракурсом его рассмотрения.

2. При изучении анатомических препаратов мозолистого тела мы привели фактические данные, которые полезно учитывать в практике магнитно-резонансной томографии, так как они позволяют восполнить информативную недостаточность этих методов. В первую очередь следует учитывать, что мозолистое тело нельзя рассматривать как сплошную массу нервных проводников. В нем они распределены по отдельным порционным совокупностям, которые мы называем комиссуральными канатиками (толщина их находится в пределах от 2,0 до 3,5 мм). Оказываясь в поперечном сечении, они придают сагиттальному срезу мозолистого тела сегментарный характер, который может служить в целях более точного разграничения в нем комиссуральных связей между контрлатеральными центрами новой коры.

3. С помощью методов МР-томографии данную сегментарность мозолистого тела можно визуализировать по очертанию верхней окружности его сагиттального профиля по срезам, произведенным вправо или влево от срединной плоскости, так как по ней на верхней поверхности мозолистого тела пролегают медиальные продольные полоски, которые сглаживают волнообразный рельеф, образованный поперечными валикообразными возвышениями. Последние являются поверхностным выпячиванием комиссуральных канатиков, которые, как указывалось выше, придают мозолистому телу сегментарный характер.

Литература

1. Боягина О.Д. Иерархические уровни морфологической организации нервных волокон в мозолистом теле человека / О.Д. Боягина // *Morphologia*. – 2017. - Т. 11, №2. - С. 7-11.
2. Боягина О.Д. Современные представления о мозолистом теле как о спайке нового плаща / О.Д. Боягина // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. – 2015. - Т. 15, Вип. 3 (51), Ч. 2. — С. 293-299.
3. Костиленко Ю.П. Метод изготовления гистологических препаратов, равноценных полутопким срезам большой обзорной поверхности, для многоцелевых морфологических исследований / Ю.П. Костиленко, И.В. Бойко, И.И. Старченко // *Морфология*. – 2007. - №5. – С. 94-96.
4. Fabri M. Functional Topography of Human Corpus Callosum: An fMRI Mapping Study [Электронный ресурс] / M. Fabri, G. Polonara // *Neural Plasticity*. – 2013. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.hindawi.com/journals/np/2013/251308/>.
5. Fabri M. Functional topography of the corpus callosum investigated by DTI and fMRI / M. Fabri, Ch. Pierpaoli, P. Barbaresi, G. Polonara // *World J. Radiol.* – 2014. – Vol. 6, № 12. – P. 895–906.
6. Fabri M. Topographical organization of human corpus callosum: an fMRI mapping study / M. Fabri, G. Polonara, G. Mascioli [et al.] // *Brain Res.* – 2011. – Vol. 1370. – P. 99–111.
7. Roy E. The corpus callosum: imaging the middle of the road / E. Roy, C. Hague, B. Forster [et al.] // *Can. Assoc. Radiol. J.* – 2014. – Vol. 65, № 2. – P. 141–147.
8. Salvolini U. Functional topography of the human corpus callosum / U. Salvolini, G. Polonara, G. Mascioli [et al.] // *Bull. Acad. Natl. Med.* – 2010. – Vol. 194, № 3. – P. 617–631.

Реферат

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА МРТ-ЗОБРАЖЕНЬ САГІТАЛЬНОГО ПРОФІЛЮ МОЗОЛИСТОГО ТІЛА ЛЮДИНИ ТА ВІДПОВІДНИХ ЇМ АНАТОМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Боягіна О.Д., Костиленко Ю.П.

Ключові слова: мозолисте тіло, МРТ, анатомічні препарати, комісуральні канатики.

Мета дослідження - порівняти зображення сагітального профілю мозолистого тіла натуральних анатомічних препаратів із зображеннями, отриманими за допомогою МРТ. Об'єктом дослідження служили 20 МР-томограм голови психічно здорових чоловіків у віці від 32 до 56 років, а також порівняна за віком така ж кількість анатомічних препаратів головного мозку. Головний мозок після двотижневої фіксації в 10% розчині формаліну розсікали по поздовжній сагітальній щілині на дві половини, медіальні поверхні яких фотографували. Морфометричний аналіз сагітального профілю мозолистого тіла здійснений за допомогою ПО RadiAnt Dicom Viewer і Adobe Photoshop CS6 Extended. Також були взяті цільні пластинки мозолистого тіла в його сагітальній площині, товщиною близько 2 мм, які піддали пластинації в епоксидній смолі. З них виготовлені поліровані шліфи, пофарбовані 1% розчином метиленового синього на 1% розчині бури. Встановлено, що контурні обриси сагітального профілю мозолистого тіла на фотознімках анатомічних препаратів є більш виразними, що реалізують деталі, які недоступні для магнітно-резонансної томографії. Доведено, що мозолисте тіло не можна розглядати як суцільну масу нервових провідників. У ньому вони розподілені по окремим порційним совокупностям (комісуральним канатикам). У поперечному перерізі вони надають сагітальному зрізу мозолистого тіла сегментарний характер, який може служити з метою більш чіткого розмежування в ньому комісуральних зв'язків між контрлатеральними центрами нової кори.

Summary

COMPARATIVE EVALUATION OF MR IMAGES OF HUMAN CORPUS CALLOSUM SAGITTAL PROFILE AND CORRESPONDING ANATOMIC SPECIMENS

Boiagina O.D., Kostilenko Yu.P.

Key words: corpus callosum, MRI, anatomic specimens, commissural funiculi.

The aim of the study was to compare the images of natural anatomic specimen of the human corpus callosum sagittal profile with the ones obtained with MR scan. The study was based on 20 MR tomograms of the head of mentally healthy men aged from 32 to 56 years, as well as the same number of anatomic specimens of the brain comparable in terms of age. After two-week fixation in a 10% formalin solution, the brain was dissected along the longitudinal sagittal fissure into two parts and their medial surfaces were photographed. Morphometric analysis of the corpus callosum sagittal profile was carried out using the software RadiAnt Dicom Viewer and Adobe Photoshop CS6 Extended. Apart from this, whole plates of the corpus callosum (about 2 mm thick) were taken in its sagittal plane and plastified in epoxy resin. They were used to make polished thin sections stained with a 1% solution of methylene blue per a 1% borax solution. It has been found out that the contour outlines of the corpus callosum sagittal profile on photographs of anatomical specimens are more distinct and can show details, which are undetectable by the magnetic resonance imaging technique. It has been proven that corpus callosum can not be regarded as a whole mass of nerve conductors. They are divided into individual portions (commissural funiculi) inside the corpus callosum. In the cross section, they give a segmental character to the sagittal section of the corpus callosum that can serve to better delineating the commissural connections between the contralateral centers of the new cortex.

УДК 574:611:612

Бугаевский К.А.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТУДЕНТОК ВЫСОКОГО РОСТА С УЧЁТОМ ИХ ЭВОЛЮЦИОННОЙ КОНСТИТУЦИИ

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

В статье представлены результаты исследования, посвященного изучению значений ряда антропометрических и морфофункциональных показателей у студенток с высоким ростом при занятиях физической культурой в ВУЗе и их взаимосвязи со значениями трохантерного индекса как показателя конституционального типа возрастной эволюции человека. Целью исследования было определить изменения морфофункционального состояния студенток высокого роста, с учётом выявленных значений типов эволютивной конституции и ряда их антропометрических и морфологических индексных значений. Установлено, что количество девушек с мезоморфным и андроморфным половыми соматотипами индекса полового диморфизма составляет 25 (59,52 %) у студенток высокого роста. Согласно данным значений индекса андроморфии все 42 (100 %) студентки высокого роста соответствуют андрондному типу конституции. Нарушения конституционального типа возрастной эволюции, по результатам определения трохантерного индекса, выявлены у 36 (85,71 %) студенток высокого роста. По выявленным значениям индекса Пинье можно выделить такие типы телосложения у студенток: крепкое телосложение – у 14 (33,33 %) студенток, хорошее телосложение – у 6 (14,29 %) студенток, среднее телосложение – у 6 (14,29 %), слабое телосложение – у 6 (14,29%), очень слабое телосложение – у 4 (9,52 %) студенток. По данным значений индекса стеничности количество студенток-астеников в группе высокорослых студенток составляет – 8 (19,05 %), нормостеников – 24 (57,14 %), гиперстеников – 10 (23,81 %) студенток.

Ключевые слова: студентки, трохантерный индекс, морфологические индексные значения, антропометрические показатели, высокий рост, половой диморфизм, соматотипы, физическая культура.

Введение

Изучение вопросов, связанных с медико-биологическими аспектами здоровья студенческой молодёжи всегда являются актуальными и приоритетными, в особенности, если они касаются рассмотрения антропометрических показателей и морфофункциональных значений девушек-студенток как будущих матерей [1,3,4,11]. Происходящие в организме современных молодых людей антропометрические и морфофункциональные изменения требуют пристального внимания и более глубокого изучения. При проведении анализа доступных научных и научно-методических источников хотелось бы отметить фундаментальные исследовательские работы, касающиеся антропологических и морфофункциональных изменений молодёжи разной длины и массы тела (в т. ч. и с изучением значений трохантерного индекса, таких отечественных авторов, как Г.С. Логачева, А. Г. Щедрина, 2009; О. В. Филатова, Э. В. Хохловкина, В. М. Клоц, Л. А. Звягинцева, 2013; А. А. Щанкин, О. А. Кошелева, 2010-2014. Вопросами, касающимися динамики полового диморфизма в разных группах молодёжи занимались такие отечественные и зарубежные авторы, как Е. П. Шарайкина, 2004; В. Г. Николаев, Н. Н. Николаева, Л. В. Синдеева, Л. В. Николаева, 2007; Т. Ф. Абрамова, А. Г. Жданова, А. Г. Никитина, 2009; T. Łaska-Mierzejewska, 2009; A. Kaźmierczak, I. Bolesławska, 2012; Л. А. Лопатина, Н. П. Сереженко, Ж. А. Анохина, 2013; М. М. Колокольцев, О. М. Лумпова, 2013; Д. Б. Никитюк, В. Н. Николенко, С. В. Ключкова, Т. Ш. Миннибаев, 2015; К. А. Бугаевский, 2014-2017. В доступных источниках информации по изучаемому вопросу мы не

нашли работ как отечественных, так и зарубежных исследователей, касающихся взаимосвязи между значениями трохантерного индекса как основы соматотипирования вариантов эволютивных конституциональных изменений с индексом полового диморфизма и основными антропометрическими показателями и морфологическими индексными значениями, по отношению к девушкам высокого роста юношеского возраста, занимающихся физической культурой в ВУЗе. Имеющиеся данные разрознены, не систематизированы и требуют дальнейшего изучения и обобщения.

Цель исследования

Определить и проанализировать изменения морфофункционального состояния студенток высокого роста с учётом выявленных значений типов эволютивной конституции и ряда их антропометрических и морфологических индексных значений.

Задачи исследования

Выявить и показать имеющиеся у высокорослых студенток морфофункциональные изменения и их взаимосвязь с процессами конституциональной возрастной эволюции.

Результаты исследования и их обсуждение

В связи с тем, что большая часть студенток может быть отнесена к таким возрастным периодам, как юношеский и первый репродуктивный возраст, представляется достаточно актуальным изучение индивидуальных процессов развития их организма через преломление полученных у них индивидуальных морфофункциональных значений и их связи с таким важ-

ным показателем, как трохантерный индекс (ТрИ) [2,8,9,12]. Этот неординарный индекс и его практическое применение вошли в практику ряда медицинских направлений (анатомия, антропология, морфология, спортивная и судебная медицина, сексология и пр.), благодаря исследованиям советского учёного В. Г. Штефко (1929, 1933) [2,8,9]. При этом следует отметить, что в исследованиях В. Г. Штефко, его больше интересовали вопросы определения конституционального типа возрастной эволюции организма, в т.ч. и у молодых людей [2,8,9]. Согласно методике, предложенной В. Г. Штефко, трохантерный индекс – это отношение роста (см) к длине ноги (см) – от верхнего края большого вертела бедра до поверхности, на которой стоит стопа) [2,8,9]. Результатом его исследования стала классификация значений, согласно которой автор предложил характеризовать типы возрастной эволюции людей [2,8,9]. В. Г. Штефко выделяет: патологический тип – менее 1,85; дисэволютивный тип – от 1,86 до 1,91; гипозэволютивный тип – от 1,92 до 1,94; нормозэволютивный тип – от 1,95 до 2,0; гиперэволютивный тип от 2,01 до 2,03; дисэволютивный тип – от 2,04 до 2,08; патологический тип – более 2,09 [2,8,9]. В своей работе мы использовали данную классификацию значений. Для получения ряда данных, касающихся формирования и наличия уже имеющихся антропо-морфологических значений, мы (помимо определения массы и длины тела) применили метод индексов, включающий в себя определение индекса массы тела (ИМТ) или Кетле II, индекс Рорера, индекс полового

диморфизма (ИПД), с определением половых соматотипов, индекс андроморфии (ИАн), индекс стеничности (ИСт), Индекс Пинье (ИП), индекс скелии по Манувриэ (ИСМ).

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование проводилось в феврале-марте 2017 года, с добровольным привлечением к участию в нём студентов, отнесённых (согласно значениям шкалы длины тела), к имеющим высокий рост (n=42), при их занятиях физической культурой в ВУЗе. У каждой обследуемой определялись габаритные размеры (длина и масса тела), диаметры плеч и таза. В группе студентов высокого роста были получены следующие значения длины их тела: высокий рост – от 170 до 179 см был определён у 29 (69,05 %) студентов, очень высокий рост – от 180 до 190 см – у 10 (23,81 %), гигантский рост – более 190 см – у 3 (7,14%) студентов [5]. Среднее значение длины тела в данной группе составило 177,43±1,02 см, что соответствует критериям высокого роста [5]. При определении массы тела было установлено, что её среднее её значение в группе высокорослых студентов – 69,63±1,75 кг (p<0,05). При этом, масса тела менее 47 кг (что является предиктором нарушений цикличности овариально-менструального цикла (ОМЦ) [3,7], определена в группе студентов высокого роста лишь у 1 (2,38 %) студентки, а более 60 кг – у 31 (73,81%) девушки. Данные, касающиеся значений ИМТ в группе студентов высокого роста представлены на рис. 1.

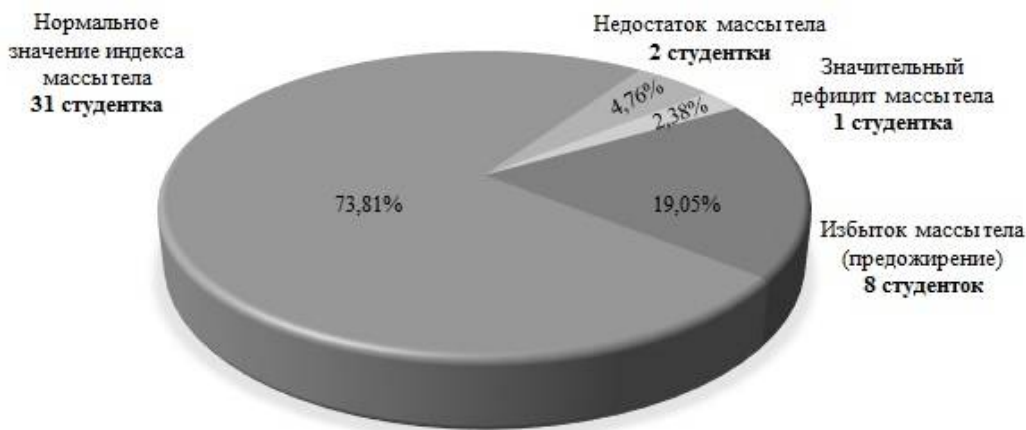


Рис. 1. Значения ИМТ в группе студентов высокого роста

Среднее значение ИМТ в группе студентов высокого роста составило 21,99±0,48 кг/см², что соответствует нормальным его значениям. У 11 (26,19%) студентов имеются его отклонения как в сторону снижения (дефицит и недостаток массы тела), так и в сторону увеличения (предожирение). Массо-ростовой индекс Рорера (ИР), определяющий плотность тела, зависит от линейных размеров и массы тела, рассчитывали по формуле: W/H³ кг/см³, где W – масса тела (кг), H

– рост тела (м) [2,3,7,11,12]. Значения массоростового индекса Рорера (ИР) во всей исследуемой группе (n=42) составил 12,49±0,27 кг/см³ (p<0,05), что соответствует нормальным значениям показателей физического развития [2,3,7,11,12]. При этом, у 28 (66,67 %) были зафиксированы показатели, соответствующие норме, у 5 (11,91 %) – показатели, указывающие на снижение массоростовых показателей за счёт уменьшения соотношения массы тела к

длине тела, у 9 (21,43) – был выявлен избыток массы тела по отношению к их росту (наличие диспропорции массо-ростовых показателей за счёт излишней массы тела) [2,3,7,11,12].

Также, в исследуемой группе высокорослых студенток (n=42), нами определялись значения индекса андроморфии (ИАН), который свидетельствует об определённых половых особенностях обменно-гормонального статуса и позволяет выделить такие типы конституции: менее 67,5 – гипергиноидный, от 67,5 до 73,5 – ортогиноидный (сбалансированный) и свыше 73,5 – андроидный [2,3,12]. При проведении антропометрических измерений нами были получены следующие результаты: в группе студенток высокого роста среднее значение ИАН составило $73,67 \pm 2,54$, что соответствует показателям андроидного типа конституции [2,3,12] у всех 42 (100%) студенток.

В соматотипирование женщин по Дж. М. Таннеру заложен принцип определения соматического типа пола человека, поэтому данный индекс, с использованием значений ширины таза и плеч, позволяет относить женщин к гинекоморфам, мезоморфам и андроморфам [1,3,6,10]. Также индекс полового диморфизма, предложенный Дж. М. Таннеру (модификация Е. П. Шарайкиной, 2005), позволяет выявить гендерные

особенности обменно-гормонального статуса и установить соответствие развития костной системы половой принадлежности [1,3,6,10].

При определении значений индекса полового диморфизма по Дж. Таннеру в группе студенток высокого роста (n=42) были получены следующие показатели: среднее значение ширины плеч (ШП) или биакромиальный размер (см) составил во всей группе $35,19 \pm 0,85$ см ($p < 0,05$), а среднее значение показателей ширины таза (ШТ) – бикристарный размер (dis. cristarum) (см) составил $27,76 \pm 0,99$ см ($p < 0,05$), что меньше средней физиологической нормы девушек данной возрастной группы, которая соответствует 28-29 см и является косвенным критерием анатомически узкого таза [3,6,7,10].

Данное соотношение размеров ШП по отношению к ШТ, при котором плечи шире чем таз – не соответствует критериям феминной конституции [3,6,7,10]. С учётом полученных в данной группе студенток показателей измерений ШП и ШТ, среднее значение индекса полового диморфизма (ИПД) в группе составило $77,81 \pm 2,53$ ($p < 0,05$), что соответствует значениям мезоморфного полового соматотипа [3,6,7,10].

Данные о выявленных вариантах половых соматотипов в группе высокорослых студенток, представлены на рис. 2.

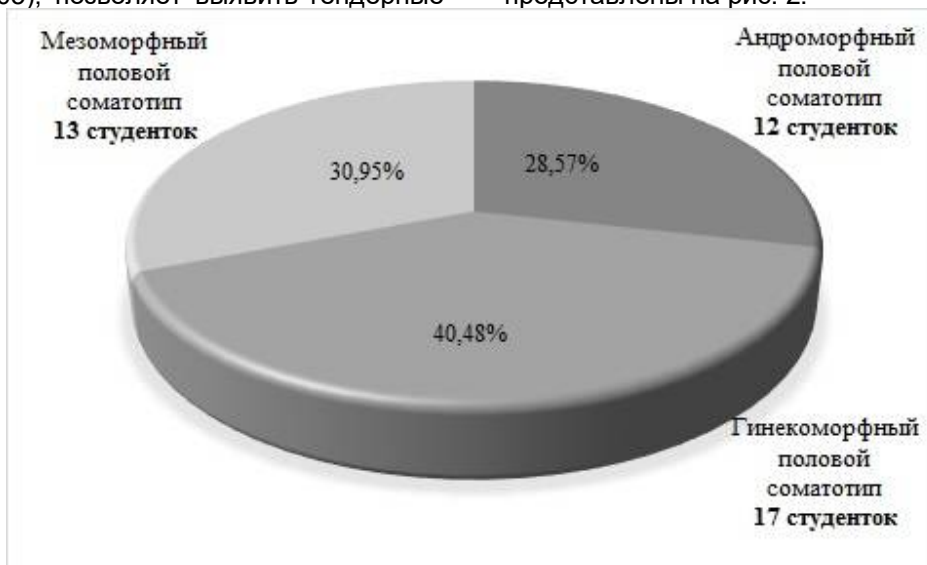


Рис. 2. Распределение значений ИПД у студенток высокого роста

В группе высокорослых студенток, девушек с мезоморфным и андроморфным половыми соматотипами – выявлено 25 (59,52 %), что больше, чем студенток с физиологическим гинекоморфным половым соматотипом – 17 (40,48 %).

При определении значений индекса Пинье (ИП), который определялся по классической формуле как разница между длиной тела и суммой массы тела и окружности грудной клетки, его значения были использованы для проведения соматотипирования по М. В. Черноруцкому (астенический тип, нормостенический тип, гиперстенический тип) [1,4,11,12,13]. Среднее

значение ИП в исследуемой группе составило $16,34 \pm 2,53$ ($p < 0,05$), что соответствует нормостеническому типу [1,4,11,12,13]. При детальном рассмотрении полученных показателей ИП установлено, что количество студенток, имеющих не нормостенический соматотип, составило 24 (57,14%), а именно – астенический соматотип – 15 (35,71 %) и гиперстенический соматотип – 9 (21,43 %), что составляет более половины всех исследуемых студенток. При более подробном рассмотрении полученных значений можно выделить следующие типы телосложения у исследуемых студенток с высоким ростом: ИП менее

10 – крепкое телосложение – 14 (33,33 %) студенток; ИП от 10 до 20 – хорошее телосложение – 6 (14,29 %) студенток; ИП от 20 до 25 – среднее телосложение – 6 (14,29 %) студенток; ИП от 26 до 35 – слабое телосложение – 6 (14,29 %); ИП 36 и более – очень слабое телосложение – 4 (9,52 %) студентки.

Дополнительно проводилось определение соматотипа исследуемых девушек высокого роста, с использованием такого показателя как индекс стеничности (ИСт) [1,4,11,12,13,14]. Он определяется по формуле (рост/меж(би)плечевой размер), и характеризует соматотип: значения менее 4,8 – гиперстения, от 4,81 до 5,15 – нормостения, свыше 5,15 – астения [1,4,11,12,13,14]. Данные, полученные в результате определения ИСт такие: среднее значение показателей ИСт в группе студенток с высоким ростом (n=42), составило $5,14 \pm 0,11$ ($p < 0,05$), что соответствует показателям нормостении [1,4,11,12,13,14]. По результатам проведенного анализа полученных результатов, было установлено, что количество студенток-астеников в группе высокорослых студенток составляет 8 (19,05,81%) студенток, нормостеников – 24 (57,14 %), гиперстеников – 10 (23,81 %) студенток.

Также нами определялся индекс скелии по Мануврике (ИСМ), который характеризует длину ног у исследуемых, и отнесён к одному из индексных значений пропорциональности развития человека [1,4,11,12,13,14]. Этот индекс определяется путём деления показателя длины нижней конечности (см) на длину тела сидя (см), и умножению результата на 100 [1,4,11,12,13,14]. Величина до 84,9 свидетельствует о коротких ногах (брахискелия), 85-89 – о средних (мезоскелия), 90 и выше – о длинных ногах (макроскелия) [1,4,11,12,13,14]. Среднее значение длины нижней конечности в группе составило $75,51 \pm 1,01$ см ($p < 0,05$), что соответствует коротким размерам ног по отношению к туловищу. При этом, в данной группе определено, что короткие ноги имеют 39 (92,86%) студенток высокого роста, среднюю длину ног – 2 (4,76%) студентки, и длинные ноги – 1 (2,38%) студентка высокого роста. Показатели этого индексного значения коррелируют со значениями, полученными в результате определения трохантерного индекса (ТрИ) [1,4,11,12,13,14]. Что касается значений ТрИ у студенток с высоким ростом, то его показатель, в среднем по группе, составил $1,87 \pm 0,02$, что соответствует конституциональному дисэволютивному типу возрастной эволюции организма [2,8,9,12]. При этом, значения патологического типа возрастной эволюции было установлено у 19 (45,24 %), гипозэволютивного типа – у 3 (7,14%), дисэволютивного типа – у 12 (28,57 %), гиперэволютивного – у 1 (2,35%), нормозэволютивного типа – у 6 (14,29 %) исследуемых студенток высокого роста.

Выводы

1. В группе студенток высокого роста выявлены множественные взаимосвязанные нарушения антропометрических и морфофункциональных значений в соматотипах и ряде индексных значений.

2. Количество девушек с мезоморфным и андроморфным половыми соматотипами ИПД – составляет 25 (59,52 %) у студенток высокого роста.

3. Согласно данным значений индекса андроморфии (ИАн) все 42 (100 %) студенток высокого роста соответствуют андрондному типу конституции.

4. Нарушения конституционального типа возрастной эволюции, по результатам определения трохантерного индекса (ТрИ) выявлены у 36 (85,71 %) студенток высокого роста.

5. По выявленным значениям индекса Пинье (ИП) можно выделить следующие типы телосложения у студенток с высоким ростом: крепкое телосложение – у 14 (33,33 %) студенток, хорошее телосложение – у 6 (14,29 %) студенток, среднее телосложение – у 6 (14,29%), слабое телосложение – у 6 (14,29 %), очень слабое телосложение – у 4 (9,52 %) студенток.

5. По данным значений индекса стеничности (ИСт), количество студенток-астеников в группе высокорослых студенток составляет – 8 (19,05 %), нормостеников – 24 (57,14 %), гиперстеников – 10 (23,81 %) студенток.

7. Выявленные морфофункциональные изменения у студенток, отнесённых к мезоморфному и андроморфному половым соматотипам, коррелируют с процессами конституциональной возрастной эволюции.

Перспективой дальнейших исследований является изучение особенностей антропометрических показателей и морфофункциональных значений студенток юношеского возраста низкого роста с учётом их эволюционной конституции.

Литература

1. Абрамова Т. Ф. Соматотип – конституциональные маркеры разного уровня соматического здоровья / Т. Ф. Абрамова, А. Г. Жданова, А. Г. Никитина // Научно-информационный сборник. – М., 2009. – Вып. 2. С. 94–95.
2. Николаев В. Г. Антропологические обследования в клинической практике / В. Г. Николаев, Н. Н. Николаева, Л. В. Синдеева, Л. В. Николаева // Морфологические ведомости. – 2007. – № 1–2. – С. 253–256.
3. Бугаевський К. А. Морфологічні значення та антропометричні показники у студенток спеціальної медичної групи за класифікацією Дж. Таннера / К. А. Бугаевський // Молодий вчений. – 2016. – № 12.1 (40). – С. 117–121.
4. Колокольцев М. М. Сравнительная конституциональная характеристика соматотипов у девушек 17–20 лет с учетом медицинской группы здоровья / М. М. Колокольцев, О. М. Лумпова // Вестник ИргТУ. – 2013. – № 9 (80). – С. 269–274.
5. Логачева Г. С. Высокорослость как гигиеническая проблема / Г. С. Логачева, А. Г. Щедрина // Медицина и образование в Сибири. – Т. 5. – 2009. – С. 19–23.
6. Лопатина Л. А. Антропометрическая характеристика девушек по классификации Дж. Таннера / Л. А. Лопатина, Н. П. Сереженко, Ж. А. Анохина // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12–3. – С. 504–508.
7. Никитюк Д. Б. Индекс массы тела и другие антропометрические показатели физического статуса с учетом возраста и индивидуально-типологических особенностей конституции женщин / Д.

- Б. Никитюк, В. Н. Николенко, С. В. Клочкова, Т. Ш. Миннибаев // Вопросы питания. – 2015. – № 4. – С. 47–54.
8. Павлова И. П. Морфофункциональные особенности девушек в зависимости от типа эволютивной конституции / И. П. Павлова, О. В. Филатова // Известия АлтГУ. – 2014. – № 3 (83). – С. 66–69.
9. Щанкин А. А. Связь трохантерного индекса с антропометрическими показателями женщин 22 и 30 лет / А. А. Щанкин, О. А. Кошелева // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 11. – С. 138–140.
10. Шарайкина Е. П. О классификации типов телосложения у женщин / Е. П. Шарайкина // Морфология. – 2004. – № 4. – Т. 126. – С. 140.
11. Kaźmierczak A. Ocena wybranych parametrów antropometrycznych wśród młodzieży akademickiej Poznania / A. Kaźmierczak, I. Bolesławska, A. Główska, M. Dzieciół, J. Przysławski // Bromat. Chem. Toksykol. – 2012. – XLV. – S. 1099–1104.
12. Łaska-Mierzejewska T. Antropologia w sporcie i wychowaniu fizycznym / T. Łaska-Mierzejewska - Biblioteka Trenera, Warszawa, 2009. – 198 s.

Реферат

МОРФОЛОГІЧНІ ТА АНТРОПОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТУДЕНТОК ВИСОКОГО РОСТУ З ВРАХУВАННЯМ ЇХ ЕВОЛЮЦІЙНОЇ КОНСТИТУЦІЇ

Бугаєвський К.А.

Ключові слова: студентки, трохантерний індекс, морфологічний індекс значення, антропометричні показники, високий зріст, половий диморфізм, соматотипи, фізична культура.

У статті представлені результати дослідження, присвяченого вивченню значень ряду антропометричних і морфо-функціональних показників у студенток з високим зростом, при заняттях фізичною культурою у ВНЗ і їх взаємозв'язку зі значеннями трохантерного індексу, як показника конституційного типу вікової еволюції людини. Метою дослідження було визначити зміни морфо-функціонального стану студенток високого зросту, з урахуванням виявлених значень типів еволютивної конституції та ряду їх антропометричних і морфологічних індексних значень. Встановлено, що кількість дівчат з мезоморфним і андроморфним статевими соматотипами індексу статевого диморфізму становить 25 (59,52 %) у студенток високого зросту. Згідно з даними значень індексу андроморфії, всі 42 (100 %) студентки високого зросту відповідають андрійному типу конституції. Порушення конституційного типу вікової еволюції, за результатами визначення трохантерного індексу, виявлені у 36 (85,71%) студенток високого зросту. За виявленими значенням індексу Пінье можна виділити такі типи статури у студенток: міцна статура – у 14 (33,33%) студенток, гарна статура – у 6 (14,29%) студенток, середня статура – у 6 (14,29%), слабка статура – у 6 (14,29%), дуже слабка статура – у 4 (9,52%) студенток. За даними значень індексу стеничності, кількість студенток-астеників в групі високорослих студенток становить – 8 (19,05%), нормостеників – 24 (57,14%), гіперстеників – 10 (23,81%) студенток.

Summary

MORPHOLOGICAL AND ANTHROPOMETRIC PECULIARITIES OF FEMALE STUDENTS OF HIGH GROWTH WITH THE ACCOUNT OF THEIR EVOLUTION CONSTITUTION

Buhaievskii K. A.

Key words: female students, trochanter index, morphological index values, anthropometric indicators, low growth, high growth, sexual dimorphism, somatotypes, physical culture.

The article presents the results of a study devoted to the study of the values of a number of anthropometric and morpho-functional indices in students with high growth, with physical education at the university and their relationship with the values of the trochanter index as an indicator of the constitutional type of age-related human evolution. The aim of the study was to determine changes in the morpho-functional state of high-growth students, taking into account the revealed values of the types of the evolutionary constitution and a number of their anthropometric and morphological index values. It has been established that the number of girls with mesomorphic and andromorphic sexual somatotypes of the index of sexual dimorphism is 25 (59,52 %) in high-growth students. According to the values of the andromorphy index, all 42 (100 %) high-growth students correspond to the android type of constitution. Violations of the constitutional type of age evolution, according to the results of the determination of the trochanteral index, were found in 36 (85,71%) high-growth students. According to the revealed values of the Pignet index, it is possible to distinguish such types of physique in female students: strong physique in 14 (33,33 %) female students, good physique in 6 (14,29%) female students, average physique in 6 (14,29 %) , weak physique – in 6 (14,29 %), very weak physique – in 4 (9,52 %) female students. According to the values of the sthenicity index, the number of female asthenic students in the group of tall students is 8 (19,05 %), normostenics – 24 (57, 4 %), hypersthenics – 10 (23,81 %) female students.

УДК 612.017.1+616.833-002+615.37+ 616.379-008.64

Град А. О., Жураківська О. Я.

МОРФОЛОГІЧНА ПЕРЕБУДОВА ЖУВАЛЬНОГО М'ЯЗА У ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ТИПУ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Робота присвячена питанням вивчення морфофункціональних змін судин гемомікроциркуляторного русла та м'язових волокон жувального м'яза при експериментальному цукровому діабеті. Встановлено, що на 56-у добу протікання експериментального цукрового діабету розвиваються виражені ознаки діабетичної мікроангіопатії, яка характеризується: звуженням артеріальної і обмінної ланок; вакуольною дистрофією ендотеліоцитів, перицитів та міоцитів; потовщенням базальної мембрани; гемореологічними порушеннями кровотоку; зменшенням щільності капілярів на 1 мм² м'язових волокон у 2,7 разу. Гіперглікемія та діабетична мікроангіопатія призводять до деструктивних змін у м'язових волокнах жувального м'яза, а як наслідок - до розвитку діабетичної міопатії.

Ключові слова: гемомікроциркуляторне русло, м'язові волокна, жувальний м'яз.

У статті використано матеріал дисертаційного дослідження, яке виконується відповідно до плану Івано-Франківського національного медичного університету і є частиною науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини «Вікові особливості патоморфогенезу деяких органів нейроендокринної, серцево-судинної, травної та дихальної систем при цукровому діабеті», № держ. реєстрації 0116U003598.

Вступ

Згідно із даними літератури, за останні десятиріччя відмічається погіршення стану здоров'я населення, ріст захворюваності, в тому числі збільшення ендокринних захворювань [2,3,4], в структурі яких перше місце в світі належить цукровому діабету (ЦД) [1]. Як відомо, скелетні м'язи є однією з основних тканин, що визначає вуглеводний та ліпідний обмін в організмі. Разом з печінкою і мозком вони відповідають за видалення глюкози під впливом інсуліну. Таким чином, скелетні м'язи відіграють важливу роль у визначенні гомеостазу глюкози [9]. Аналогічним чином, скелетні м'язи є основною тканиною нашого організму, де відбувається окиснення ліпідів. До 90 % потреб в енергії в стані спокою отримується з жирних кислот. Встановлено, що інсулін збільшує поглинання жирних кислот у скелетних м'язах [5].

Діабетична міопатія проявляється гострим болем та набряком. Зазвичай в патологічний процес втягаються м'язи нижніх кінцівок, зокрема стегна та гомілки [7,8]. Відчутна на дотик болюча маса присутня в 34-44 % пацієнтів, і лихоманка присутня приблизно у 10 % хворих [6]. М'язи уражаються двосторонньо (білатерально) у однієї третини пацієнтів, і це відбувається спонтанно без попереднього травмування чи будь-яких ознак інфекційного процесу. За даними літератури, великі м'язи стегна уражаються приблизно у 80 % випадків, тоді як литкові м'язи страждають приблизно у 20 % випадків [7]. Обидві кінцівки уражаються в більш ніж в 10 % випадків. Проведений аналіз літературних джерел показав, що біохімічні, фізіологічні та клінічні аспекти розвитку діабетичних міопатій скелетних м'язів є достатньо добре висвітлені в літературі, натомість патоморфологічні зміни жувальних м'язів при цукровому діабеті залишились поза увагою дослідників.

Мета дослідження

Встановити морфологічні особливості перебудови судин гемомікроциркуляторного русла та м'язових волокон жувального м'яза щурів при експериментальному цукровому діабеті 1-го типу.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використано 10 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар, які порівню поділялися на 2 групи: контрольну і дослідну – тварини з модельованим стрептозотоциновим діабетом. Експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) у тварин 2-ї групи моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотину (розчищеного в 0,1 М цитратному буферному розчині з рН 4,5) в дозі 6 мг на 100 г маси. Контрольній групі тварин у еквівалентній дозі внутрішньоочеревинно вводили 0,1 М цитратний буфер з рН 4,5. Евтаназію тварин проводили під тіопенталовим наркозом шляхом декапітації з наступним забором крові в пробірку для біохімічних досліджень.

Рівень глюкози визначали з краплі крові хвостової вени за допомогою тест-смужок на глюкометрі фірми "Ассу-Чес" (Німеччина). Рівень глікозилизованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в крові визначали в сертифікованій лабораторії «Діамеб» за допомогою діагностичного набору «ACCENT-200 HbA_{1c} DIRECT» (PZ Cormay S.A., Польща).

Матеріалом для дослідження послужив жувальний м'яз, який забирали на 56 добу ЕЦД. Для гістологічного дослідження жувальний м'яз фіксували в нейтральному формаліні, виготовляли парафінові блоки, зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, за Хартом. Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки матеріалу фіксували у 2% розчині чотириокису осмію, проводили та контрастували за загальноприйнятим методом. Виготовляли ультратонкі зрізи, які вивчали під електронним мікроскопом ПЕМ-125 К, при прискорюючій напрузі 75 кВ, з

наступним фотографуванням при збільшеннях від 1200 до 12000 разів.

Гістологічні препарати вивчали під світловим мікроскопом МС 300 (ТХР) та фотографували за допомогою цифрової CCD – камери (Industrial digital camera UHCCD05100KPA-U-NA-N-C-SQ-NA). Морфометрію здійснювали на вказаному фотоматеріалі за допомогою програми NIH USA "Image J" у ручному режимі із урахуванням збільшень. Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакету Stat.Soft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6.

Результати дослідження та їх обговорення

На 56 добу розвитку ЕЦД рівень глюкози та HbA_{1c} в крові щурів зростають до 19,85±2,62 ммоль/л (контроль – 4,77±0,51 ммоль/л, p=0,0079) та 10,51±1,07 % (контроль – 1,79±0,47 ммоль/л, p=0,0079).

У цей термін експерименту в більшості м'язових волокон з'являються пікнотичні ядра, що пов'язано з каріорексисом. Ядра світлі з маргінальною локалізацією гетерохроматину (рис.1). Мітохондрії суттєво збільшуються в розмірах, мають просвітлений матрикс і частково або повністю зруйновані кристи. Часто виникають різні атипові форми. Особливо виражені зміни у мітохондріях, які розташовуються в зоні дистрофічно змінених саркомерів. У окремих м'язових волокнах під сарколемою утворюються велетенські мітохондріальні "мішки", в яких нагромаджуються деструктивно-змінені мітохондрії. Більшість мітохондрій знаходяться в стані вираженого аутолізу та набряку. На відміну від контрольної групи тварин, гранули глікогену в саркоплазмі є поодинокими (рис. 1).

За даними морфометричного аналізу, відносний об'єм мітохондрій зменшується на 28%, міофібрил на 39,5%, саткоплазматичної сітки на 48%. У переважній більшості м'язових волокон відбувається розпушення міофібрил, яке пов'язане з масовим розпадом Z-ліній, внаслідок чого місцями відбувається "оголення" саркоплазматичного матриксу. Одночасно зазнають лізису елементи Т-системи. У саркоплазмі окремих м'язових волокон формуються гігантські аутофагосоми, які містять осміофільні структури зернистої і ниткоподібної форми. Подекуди спостерігаються ділянки парціального некрозу м'язових

волокон. У цих ділянках зростає кількість макрофагів і фіброblastів. Останні, знаходячись у фазі синтетичної активності, продукують колагенові волокна, які заміщують м'язову тканину.

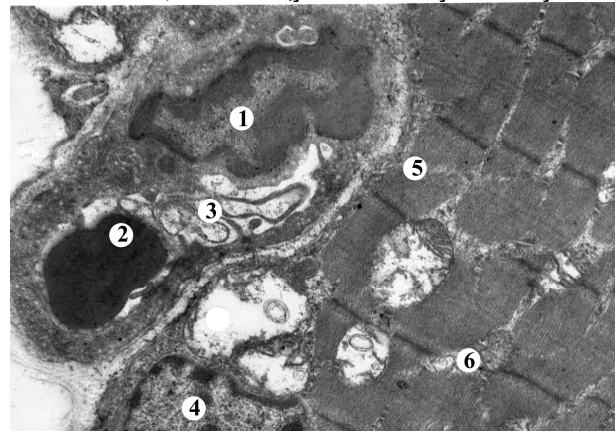


Рис. 1. Ультраструктурні зміни м'язових волокон і капіляра жувального м'яза на 56 добу розвитку експериментального цукрового діабету. Електроннограма. Зб.: 96000.

Позначення: 1 – ядро м'язового волокна, 2 – вакуолі, 3 – просвіт капіляра, 4 – мітохондрії.

Такі зміни в м'язових волокнах відбуваються на тлі порушення їхнього кровопостачання. Так, в складових компонентах гемомікроциркуляторного русла спостерігаються еритроцитарні сладжі, адгезія тромбоцитів і еритроцитів до стінки ендотеліоцитів. В артеріолах виявляються різної довжини звуження і розширення їхнього просвіту. При цьому розширення можуть бути поодинокими і множинними або груповими. Внутрішня еластична мембрана різко звивиста, нерівномірної товщини. За даними морфометричного аналізу, площа стінки мікросудин достовірно зростає, порівняно з контрольними показниками, а площа просвіту зменшується (табл. 1). Просвіт гемокапілярів і венул різко зменшується, деформуються їхні стінки. Кровоносне русло жувального м'язу у цей термін розріджується, так, щільність капілярів на 1мм² зменшується в 2,7 разу і становить 32,7±1,53 (контроль – 88,3±2,19, p=0,0032). Зростає відстань між сусідніми гемокапілярами та площа, яку вони васкуляризують, зростають розміри гемокапілярних петель, зменшується сумарна ємкість кровоносного русла.

Таблиця 1

Судини ГМЦР	Група тварин	Площа судини	Площа просвіту	Площа стінки
артеріоли	ЕЦД	360,78±60,28	39,99±11,29**	320,78±50,99*
	контроль	360,18±67,33	63,93±10,81	306,28±68,37
капіляри	ЕЦД	23,81±5,41*	5,57±1,32*	18,23±4,81**
	контроль	18,48±2,03	7,15±1,38	11,32±1,24
венули	ЕЦД	394,43±65,94	101,49±23,57**	292,95±30,49*
	контроль	375,80±62,86	150,95±40,17	224,86±31,87

Примітка: *p < 0,05; **p < 0,01 – вірогідність показників порівняно з контрольною групою.

Цитоплазма більшості ендотеліоцитів артеріол і венул пониженої електронної щільності (рис. 2). По люмінальному і базальному краях плазмолемі з'являється багато мікропіноцитозних пухирців. Місцями виявляються мультивезикулярні тільця. Люменальна поверхня ендотеліоцитів має нерівні контури і утворює різної величини вип'ячування та інвагінації в просвіт мікросудини. Мітохондрії в таких клітинах вакуолізовані з фрагментованими кристами. Кариоплазма пониженої електронної щільності. В інших ендотеліоцитах, навпаки, цитоплазма звичайної електронної щільності. Характерним є неоднорідна популяція мітохондрій. В одних із них відбувається просвітлення матриксу і фрагментація крист, а в інших - дифузна гомогенізація.

Міоцити артеріол видовженої форми з підвищеною електронною щільністю та містять середнього розміру вакуолі. Ядра міоцитів видовжені, неправильної форми, заповнені гетерохромати-

ном та утворюють значну кількість інвагінацій. Мембранні органели частково зруйновані. Внутрішня еластична мембрана втрачає свою звивистість, різної осмієфільності. Базальна мембрана нерівномірно потовщена.

Для люменальної поверхні ендотеліоцитів капілярів характерною ознакою є ускладнення мікрорельєфу, з подальшим утворенням мікроплазматозу (рис. 1). Цитоплазма має понижено електронно-оптичну щільність. В цитоплазмі ендотеліоцитів спостерігаються дрібні і крупні вакуолі. Місцями простежується часткове та повне відшарування ендотеліоцитів від базальної мембрани. В перикапілярних просторах відбувається деяке розширення цистерн ендоплазматичної сітки і вакуолізація мітохондрій, а також зменшення кількості вільних і прикріплених рибосом. Перикапілярні простори розширені за рахунок плазматичного просякання та заповнені колагеновими волокнами та фібробластами.

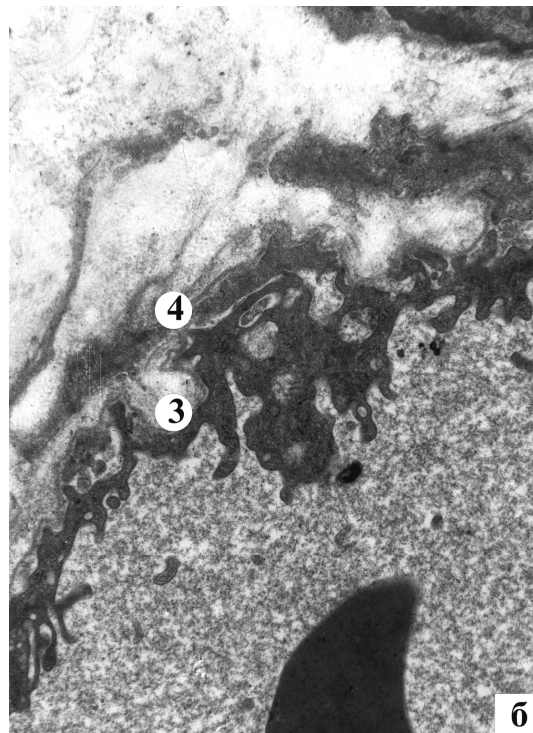
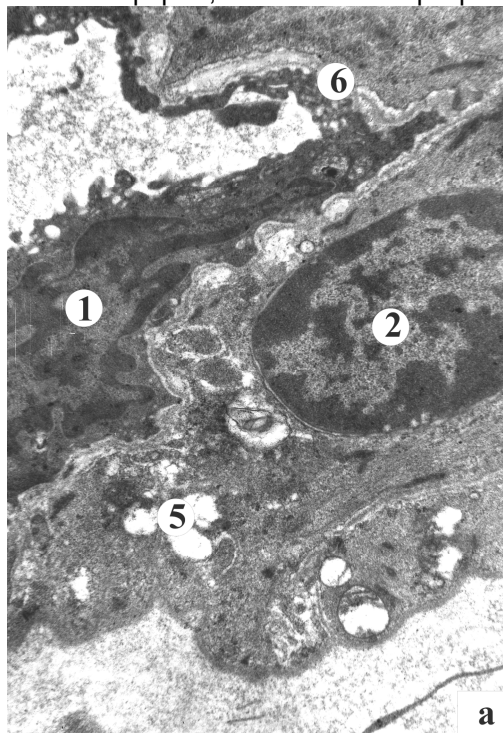


Рис. 2. Ультраструктурні зміни артеріоли (а) венули (б) у жувальному м'язі на 56 добу розвитку експериментального цукрового діабету. Електронограми. Зб.: а, б) 8000.

Позначення: 1 – ядро ендотеліоцита, 2 – ядро міоцита, 3 – базальна мембрана, 4 сполучнотканинні волокна, 5 – вакуолі, 6 – внутрішня еластична мембрана.

У запілярних судинах і дрібних венулах в цей термін ендотеліальна вистилка потовщується і зазнає значних змін (рис. 2б). Люменальна поверхня ендотеліоцитів має нерівні контури за рахунок інвагінацій, відростків різної величини. Тут же прослідковується відрив цих відростків у просвіт судин.

Висновок

Таким чином, декомпенсований експериментальний цукровий діабет на 56 добу розвитку призводить до деструктивних змін у м'язових

волокнах жувального м'яза, які проявляються: каріопікнозом і каріорексисом; гдропічною та вакуольною дистрофіями окремих м'язових волокон; вогнищевим фіброзом. Такі зміни обумовлені гіперглікемією, гемічною і циркуляторною гіпоксією та протікають на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії, яка розвивається в судинах ГМЦР жувального м'яза і має патогномонічні ознаки.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є дослідження структурних компонентів жувального м'яза при корекції ек-

периментального цукрового діабету різними антидіабетичними препаратами для пошуку найбільш оптимальних методів лікування діабетичної міопатії.

Література

1. Ендокринологія: Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів / За ред. проф. П. М. Боднара. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 464 стор.: іл.
2. Лоскутова Т. В. Комплексная диагностика и оценка результатов лечения заболеваний слюнных желез у больных сахарным диабетом: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.21 / Лоскутова Татьяна Владимировна; ГОУВПО "Пермская государственная медицинская академия". - Пермь, 2006. - 159 с.
3. Пак С. В. Сучасний стан та перспективи подальших досліджень слинних залоз на тлі цукрового діабету / С. В. Пак, С. І. Черкашин // Клінічна стоматологія. – 2011. – № 1–2. – С. 47–52.

4. American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37 (Suppl. 1). – P. S81–S90.
5. Glatz J. F. C. Exercise and insulin increase muscle fatty acid uptake by recruiting putative fatty acid transporters to the sarcolemma / J. F. C. Glatz, A. Bonen, J. J. Luiken // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – № 5. – P. 365–370.
6. Huang B. K. Diabetic Myopathy: MRI Patterns and Current Trends / B. K. Huang, J. U. V. Monu, J. Doumanian // *AJR*. – 2010. – Vol. 195. – P. 198–204.
7. Kapur S. Diabetic muscle infarction: case report and review / S. Kapur, J. A. Brunet, R. J. McKendry // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 190–194.
8. Llinas L. Diabetic muscle infarction: an uncommon cause of muscle pain / L. Llinas, T. Harrington // *Hospital Physician*. – 2006. – P. 55–57.
9. Venojärvi M. Role of skeletal muscle-fibre type in regulation of glucose metabolism in middle-aged subjects with impaired glucose tolerance during a long term exercise and dietary intervention / M. Venojärvi, R. Puhke, H. Hämäläinen [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2005. – Vol. 7. – P. 745–754.

Реферат

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ПЕРЕСТРОЙКА ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА
Град А.А., Журакивская О.Я.

Ключевые слова: гемомикроциркуляторное русло, мышечные волокна, жевательная мышца.

Работа посвящена вопросам изучения морфофункциональных изменений сосудов гемомикроциркуляторного русла и мышечных волокон жевательной мышцы при экспериментальном сахарном диабете. Установлено, что на 56 день протекания экспериментального сахарного диабета развиваются выраженные признаки диабетической микроангиопатии, которая характеризуется сужением артериального и обменного звеньев; вакуольной дистрофией эндотелиоцитов, перицитов и миоцитов; утолщением базальной мембраны; гемореологическими нарушениями кровотока уменьшением плотности капилляров на 1 мм² мышечных волокон в 2,7 раза. Гипергликемия и диабетическая микроангиопатия приводят к деструктивным изменениям в мышечных волокнах жевательной мышцы, а как следствие, к развитию диабетической миопатии.

Summary

MORPHOLOGICAL REMODELING OF MASTICATORY MUSCLES IN REMOTE PERIODS OF TYPE I DIABETES MELLITUS COURSE

Hrad A.O., Zhurakivska O.Ya.

Key words: microcirculatory bed, muscle fibers, chewing muscle.

According to the reported data over the past decade, there has been deterioration in the health status of the population, an increase in the incidence, including the growth of endocrine diseases among which diabetes is ranking the leading position. As you know, skeletal muscle is one of the main tissues that determines carbohydrate and lipid metabolism in the body. At diabetes mellitus often develops diabetic myopathy, which is manifested by acute pain and swelling. According to the literature, large thigh muscles are affected in about 80% of cases, while gastrocnemius muscles suffer in about 20% of cases of patients with diabetes mellitus. Proceeding from the above, the purpose of our study was to establish the morphological features of the restructuring of blood vessels of the hemocirculatory circulation and muscular fibers of the masticatory muscle of rats in experimental type 1 diabetes mellitus. We used 10 mature male rats of the Wistar line, which were evenly divided into 2 groups: control and experimental- animals with simulated streptozotocin diabetes mellitus. Experimental diabetes mellitus in animals of the 2nd group was modeled by single intraperitoneal administration of streptozotocin (dissolved in 0.1 M citrate buffer solution at pH 4.5) at a dose of 6 mg per 100 g of mass. To the control group of animals in an equivalent dose intraperitoneally was injected 0.1 M citrate buffer with pH 4.5. Histological (staining the chewing muscle with hematoxylin and eosin and by Hart) and electron microscopy methods were used. It was found that on the 56th day of the development of streptozotocin diabetes, the level of glucose and HbA1c in the blood of rats increased in 19.85 ± 2.62 mmol / l (control: 4.77 ± 0.51 mmol / L, $p = 0.0079$) and $10.51 \pm 1.07\%$ (control - 1.79 ± 0.47 mmol / l, $p = 0.0079$), which is a sign of the development of uncompensated diabetes mellitus of a severe degree. In this term of experiment, in most muscle fibers appear picnotic nuclei, which is associated with cariorexisism. In muscle fibers there are: karyopicosis, karyolysis, karyorexis; pronounced edema and autolysis of mitochondria; Loosening of myofilaments and lysis of individual sarcomeres. The relative volume of mitochondria decreases by 28%, myofibrils by 39.5%, and the sarcoplasmic reticulum by 48%. Occasionally there are areas of partial necrosis of muscle fibers. In these areas, the number of macrophages and fibroblasts increases. The last ones, being in the phase of synthetic activity, produce collagen fibers that replace the muscle tissue.

Such changes in muscle fibers occur against the background of a violation of their blood supply. So in the components of the hemocirculatory circulation, erythrocyte sages, adherence of platelets and erythrocytes to the wall of endotheliocytes are observed. The wall area of microvessels of arterioles, capillaries and venules significantly increases in comparison with the control indices, and the area of the lumen decreases (Table 1).

The bloodstream of the chewing muscle during this period is soluble, so the density of capillaries on 1mm² decreases by 2.7 times. The distance between adjacent hemocapillaries and the area they are vascularizing increases, the size of hemocapillary loops increases, and the total volume of the bloodstream decreases. At electron microscopic examination of blood microvessels revealed quite a number of polymorphic changes which are characterize diabetic microangiopathy. Thus, on the 56th day of streptozotocin diabetes development, diabetic microangiopathy is observed in all parts of the hemocirculatory bed, which is characterized by: narrowing of arterial and metabolic links; vacuolar dystrophy of endotheliocytes, pericytes and myocytes; Thickening of the basement membrane; Hemorheological disorders of blood flow by a decrease in the density of capillaries per 1 mm² of muscle fibers by 2.7 times. Hyperglycemia and diabetic microangiopathy lead to destructive changes in the muscle fibers of the masticatory muscle, and as a consequence, to the development of diabetic myopathy.

УДК: 616.314.18-002.4-06:612.112]-092.9

Демкович А. Є.

ФАГОЦИТАРНА АКТИВНІСТЬ ЛЕЙКОЦИТІВ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО БАКТЕРІАЛЬНО-ІМУННОГО ПАРОДОНТИТУ

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

Механізми розвитку запального процесу в пародонтальному комплексі включають низку складних процесів, що приводять до генералізації і хронізації його, втрати зубів та появи ускладнень з боку інших органів. Одну з ключових ланок в імунній системі займає фагоцитоз, який є не тільки інструментом протиінфекційного імунітету, але і універсальним ефектором гомеостазу. Мета дослідження полягала у з'ясуванні патогенетичної ролі та оцінці фагоцитарної активності гранулоцитів крові в динаміці запальної реакції за умови експериментального бактеріально-імунного пародонтиту. У статті наведено результати досліджень показників фагоцитарної активності гранулоцитів крові за фагоцитарним індексом і фагоцитарним числом на 7-му, 14-ту і 30-ту добу розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту. Звертається увага на характерну динаміку змін фагоцитарної активності в процесі формування запального вогнища у пародонтальному комплексі. Неадекватність фагоцитарної активності, яка проявлялася відповідно до періоду розвитку запальної реакції в пародонтальному комплексі, розглядається як важлива патогенетична ланка в механізмах, що формують характер розвитку, перебігу і завершення запального процесу.

Ключові слова: бактеріально-імунний пародонтит, фагоцитоз, фагоцитарне число, фагоцитарний індекс.

Дана робота є складовою частиною комплексної міжкафедральної науково-дослідної роботи «Системні та органічні порушення за дії надзвичайних факторів на організм, механізми їх розвитку та патогенетична корекція» (№ держреєстрації 0116 U003390) та науково-дослідної роботи кафедри ортопедичної стоматології: «Патогенетичні підходи до лікування основних стоматологічних захворювань на основі вивчення механізмів пошкодження тканин порожнини рота на тлі супутньої соматичної патології» (№ держреєстрації 0116 U005076).

Вступ

Дослідження механізмів розвитку запальних процесів в тканинах пародонтального комплексу є однією із актуальних проблем сучасної стоматології, що зумовлено, у першу чергу, відносно високою поширеністю та несприятливим прогнозом, оскільки частота захворювань пародонту у всьому світі коливається в межах 5-20 % і з віком збільшується до 75 % [1,2,3]. Вдосконалення відомих та розробка нових методів лікування пародонтиту є одним із нагальних завдань і вимагає неординарних підходів до їх вирішень. З'ясування характеру порушень імунологічних процесів дозволить встановити роль однієї із важливих ланок, що приводить до пошкодження структур пародонтального комплексу та веде до формування запального процесу різного ступеня тяжкості [4,5]. Загальновідомим фактом є те, що одну з ключових позицій в імунній системі займає фагоцитоз, який розглядають сьогодні не тільки як інструмент протиінфекційного імунітету, але і як універсальний ефектор гомеостазу, що реагує на численні сигнали про дестабіліза-

цію внутрішнього середовища організму та є однією із ключових патогенетичних ланок розвитку та перебігу запальних реакцій [6,7]. Саме тому нами проведена порівняльна характеристика основних показників фагоцитарної активності у різні періоди розвитку та перебігу бактеріально-імунного експериментального пародонтиту.

Мета дослідження

Метою даного дослідження було з'ясування патогенетичної ролі неспецифічної ланки захисту реактивності організму в динаміці запальної реакції за умови експериментального бактеріально-імунного пародонтиту.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведено на білих безпородних клінічно здорових щурах масою 150-200гр. в умовах віварію. Тварини перебували на стандартному раціоні, збалансованому за основними елементами харчування та вільним доступом до води. Експерименти проводилися із дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, які вико-

ристовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001). Тварин були розподілені на 4 групи: I – інтактні тварини (n=10); II – тварини із експериментальним пародонтитом на 7-му добу дослідження (n=8); III – тварини із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження (n=8); IV – тварини із експериментальним пародонтитом на 30-ту добу дослідження (n=8). Експериментальний бактеріально-імунний пародонтит у дослідних тварин викликали шляхом ін'єкції у тканини пародонтального комплексу суміші мікроорганізмів, розведеної яєчним протеїном [8]. Для посилення імунної відповіді одночасно проводилась ін'єкція у лапку щура повного ад'юванта Фрейнда. При проведенні досліджень із тваринами IV групи на 14-ту добу проводилося повторне введення патогену та ін'єкція ад'юванта. На 7-му, 14-ту та 30-ту добу дослідних тварин умертвляли шляхом кровопускання під тіопенталовим наркозом. Для подальших досліджень відбирали кров із тканин пародонта в якій визначали показники фагоцитарної активності, а саме фагоцитарного числа (ФЧ) та фагоцитарного індексу (ФІ) гранулоцитів крові [9]. Кров набирали із механічно ушкоджених судин ділянки запалення (в інтактних тварин – з тканин пародонта прилеглих до нижніх центральних різців) у пастерівську піпетку з 2 % р-ном цитрата натрію. В цю ж пробірку заносили культури *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus hemolytic*, які попередньо були розведені в ізотонічному розчині хлориду натрію. Співвідношення крові до цитрату натрію і до культур складало 2:1:1. Вміст пробірки змішували і на 30 хв ставили в термостат при температурі 37 °С. Готували мазки і фарбували за методом Ціля-Нільсена. У препараті підраховували 100 нейтрофілів. Результати відображали в показни-

ках фагоцитарного числа – середнє число мікробів поглинутих одним нейтрофілом, який виражали у умовних одиницях (ум. од.) та фагоцитарного індексу – відсоток фагоцитів із числа підрахованих нейтрофілів. Отримані результати статистично опрацьовували із застосуванням параметричних і непараметричних методів статистики за допомогою програмного забезпечення «Excel» («Microsoft», США) та «STATISTICA» 10.0 («Statsoft», США) [10]. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за U-критерієм Манна-Уїтні [11].

Результати та їх обговорення

Введення у тканини пародонту суміші мікроорганізмів, розведеної протеїном, призвело до розвитку гіперергічного запального процесу, виразних змін з боку м'яких тканин нижньої щелепи, які супроводжувались набряком та гіперемією слизової оболонки і за характером прояву були подібними до таких змін, що спостерігаються у людини [12].

Нашими дослідженнями встановлено, що за умов розвитку бактеріально-імунного пародонтиту відбувається поступове зростання фагоцитарної активності гранулоцитів крові експериментальних тварин. Зокрема, при аналізі показника фагоцитарного індексу встановлено, що на 7-му добу розвитку запальної реакції в пародонтальному комплексі відбулося підвищення фагоцитарної активності в 1,20 раза ($p < 0,01$), порівняно з показником інтактної групи тварин. Разом з тим при дослідженні фагоцитарного індексу на 14-ту добу виявилось зниження його в 1,07 раза ($p < 0,01$), але порівняно із показником у тварин, досліджених на 7-му добу експерименту, проте він залишався підвищеним і по відношенню до інтактної групи тварин в 1,12 раза ($p < 0,01$) (табл. 1).

Таблиця 1
Показники фагоцитарного індексу крові білих щурів у різні періоди розвитку та перебігу експериментального пародонтиту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість пародонтиту в добах	Кількість тварин	ФІ, %
Інтактні тварини	-	10	78,20±0,76
Білі щури з експериментальним пародонтитом	7	8	94,00±0,93 $p_1 < 0,01$
	14	8	87,75±0,59 $p_1 < 0,01$
	30	8	84,75±0,75 $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,01$; $p_3 < 0,05$.

Примітки: 1. p_1 – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин; 2. p_2 – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 7-му добу дослідження; p_3 – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження.

При порівнянні показника неспецифічної ланки захисту організму, що визначався на 30-ту добу розвитку експериментального пародонтиту, виявилось, що ФІ гранулоцитів крові в 1,04 раза ($p < 0,05$) перевищував показник, що був дослі-

джений на 14-у добу, проте він виявився, у свою чергу, нижчим від показника, отриманого на 7-му добу досліджу (в 1,11 раза; $p < 0,01$), але перевищував контрольну величину в 1,08 раза ($p < 0,01$) (рис. 1).

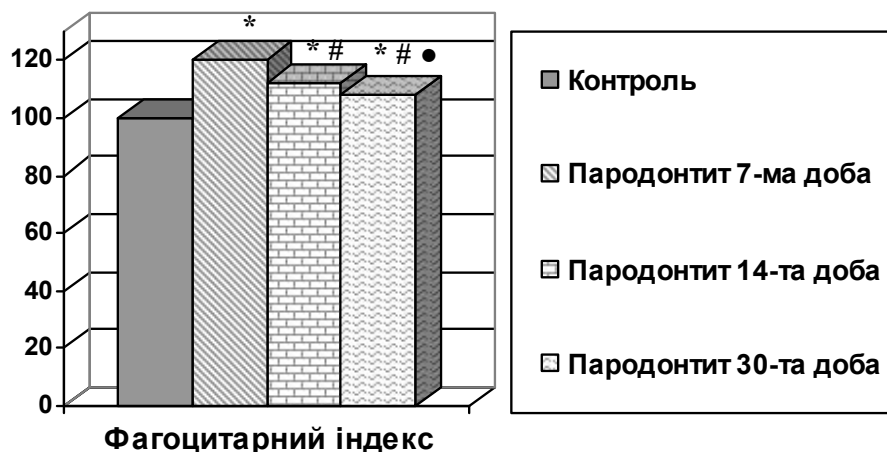


Рисунок 1. Динаміка фагоцитарного індексу гранулоцитів крові при експериментальному пародонтиті (у % від контролю). Примітки: * – достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин ($p < 0,01$); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом 7-му добу експерименту ($p < 0,01$); ● – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ($p < 0,05$).

Таблиця 2
Показники фагоцитарного числа крові білих щурів у різні періоди розвитку та перебігу експериментального пародонтиту ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість пародонтиту в добах	Кількість тварин	ФЧ, ум.од.
Інтактні тварини	-	10	6,23±0,17
Білі щурі з експериментальним пародонтитом	7	8	9,81±0,12 $p_1 < 0,01$
	14	8	9,07±0,12 $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,01$
	30	8	8,53±0,17 $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,01$; $p_3 < 0,05$.

Примітки: 1. p_1 – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин;
2. p_2 – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 7-му добу дослідження;
3. p_3 – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження.

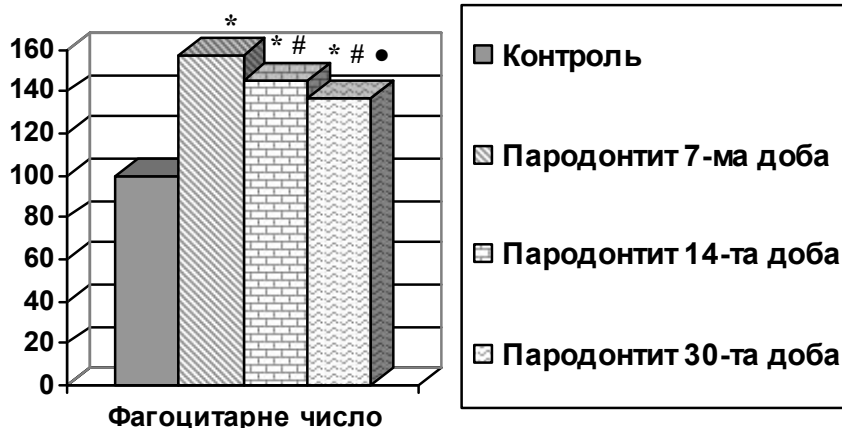


Рис. 2. Динаміка фагоцитарного числа гранулоцитів крові при експериментальному пародонтиті (у % від контролю). Примітки: * – достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин ($p < 0,01$); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом 7-му добу експерименту ($p < 0,01$); ● – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ($p < 0,05$).

Характеризуючи активність гранулоцитів крові піддослідних тварин з бактеріально-імунним пародонтитом за фагоцитарним числом, слід зазначити, що досліджувана величина вже на 7-му добу експерименту значно перевищувала (в 1,58 раза; $p < 0,01$) показник тварин контрольної групи, що свідчить про підвищену активність фагоцитів

крові у відповідь на антигенну стимуляцію та зростання неспецифічної клітинної ланки захисту, що підтверджено нашими дослідженнями (табл. 2, рис. 2).

Так, на 14-ту добу фагоцитарне число у тварин із запальним процесом у тканинах пародонта зменшилось порівняно із показником попере-

днього досліджуваного періоду, тобто на 7-му добу, в 1,08 раза ($p < 0,01$), але порівняно із інтактною групою тварин залишався збільшеним в 1,46 раза ($p < 0,01$).

Аналізуючи зміну показника фагоцитарного числа гранулоцитів крові експериментальних тварин з пародонтитом у наступний період розвитку запального процесу, слід зазначити, що на 30-ту добу досліду даний показник значно перевищував рівень (в 1,37 раза; $p < 0,01$) показника у тварин контрольної групи. Проте він виявився нижчим від показників, що були у щурів на 7-му (в 1,15 раза; $p < 0,01$) та 14-ту (в 1,06 раза; $p < 0,05$) добу досліду, відповідно.

Висновки

1. Неадекватна реакція неспецифічної клітинної ланки захисту при експериментальному бактеріально-імунному запаленні тканин пародонтального комплексу у тварин є суттєвою патогенетичною ланкою в механізмах, що формують характер розвитку, перебігу і завершення запального процесу.

2. Розвиток експериментального пародонтиту супроводжується підвищенням фагоцитарної активності гранулоцитів крові за показниками фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу упродовж усього періоду формування запального вогнища в пародонтальному комплексі, що може свідчити про його хронізацію.

Література

1. Борисенко А. В. Заболевания пародонта / А. В. Борисенко - Киев: ВСИ «Медицина». – 2013. – 455 с.
2. Димитрова А. Г. Оценка эффективности различных иммуномодуляторов в комплексном лечении генерализованного пародонтита у лиц молодого возраста (18-25 лет) / А. Г. Димитрова, Ю. Г. Коленко // Современная стоматология. – 2013. – № 2. – С. 38-39.
3. Заболотний Т. Д. Генералізований пародонтит / Т. Д. Заболотний, А. В. Марков, І. В. Шилівський. – Львів: ГалДент. – 2011. – 240 с.
4. Сергеева И. Е. Гуморальные факторы неспецифического иммунитета у больных генерализованным пародонтитом / И. Е. Сергеева // Вісник стоматології. – 2011. – № 4. – С. 108-109.
5. Harutyunyan A. Comparative evaluation of indicators of local, humoral immunity and nonspecific resistance in patients with different pathology of the cervix / A. Harutyunyan // Georgian Med. News. – 2011. – № 190. – P. 7-15.
6. Шиманский Ш. Л. Фагоцитарная защита пародонта и способы ее активации / Ш. Л. Шиманский, В. Н. Чиликин, И. Ю. Малышев [и др.] // Стоматология. – 2013. – Т. 92, № 5. – С. 64-69.
7. Chuquimia O. D. Alveolar epithelial cells are critical in protection of the respiratory tract by secretion of factors able to modulate the activity of pulmonary macrophages and directly control bacterial growth / O. D. Chuquimia, D. H. Petursdottir, N. Periolo [et al.] // Infect. Immun. – 2013. – Vol. 81, № 1. – P. 381-389.
8. Демкович А. Є. Патогенетичні основи моделювання пародонтиту у тварин / А. Є. Демкович, Ю. І. Бондаренко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2015. – № 1 (22). – С. 54-57.
9. Гордиенко С. М. Современные методические подходы к изучению фагоцитарной активности лейкоцитов / С. М. Гордиенко // Лаб. дело. – 1984. – № 5. – С. 285-289.
10. Орлов А. И. Математика случая: Вероятность и статистика – основные факты: учебное пособие / А. И. Орлов. – М.: МЗ-Пресс, 2004. – 100 с.
11. Berger R. L. Statistical Inference. 2nd ed. / R. L. Berger, G. Casella. – Duxbury Press, 2001. – 374 p.
12. Демкович А. Є. Особливості формування мікробіоценозу в розвитку запальних захворювань пародонта / А. Є. Демкович // Інфекційні хвороби. – 2015. – № 1 (79). – С. 87-92.

Реферат

ФАГОЦИТАРНА АКТИВНІСТЬ ЛЕЙКОЦИТІВ КРОВІ В ДИНАМІКЕ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО БАКТЕРІАЛЬНО-ІМУННОГО ПАРОДОНТИТА

Демкович А. Є.

Ключевые слова: бактериально-иммунный пародонтит, фагоцитоз, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс.

Механізми розвитку запального процесу в пародонтальному комплексі включають ряд складних процесів, приводящих до генералізації та хронізації його, втрати зубів та появи ускладнень з боку інших органів. Одним із ключових ланок в імунній системі є фагоцитоз, який є не тільки інструментом протиінфекційного імунітету, а й універсальним ефектором гомеостазу. Метою дослідження було вивчення патогенетичної ролі та оцінку фагоцитарної активності гранулоцитів крові в динаміці запальної реакції при експериментальному бактеріально-імунному пародонтиті. У статті наведено результати дослідження показателів фагоцитарної активності гранулоцитів крові за фагоцитарним індексом та фагоцитарним числом на 7-й, 14-й та 30-й дні розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту. Звертається увага на характерну динаміку змін фагоцитарної активності в процесі формування запального вогнища в пародонтальному комплексі. Неадекватність фагоцитарної активності, яка проявлялась відповідно до періоду розвитку запальної реакції в пародонтальному комплексі, розглядається як важке патогенетичне ланка в механізмах, що формують характер розвитку, течії та завершення запального процесу.

Summary

PHAGOCYTAL ACTIVITY OF BLOOD LEUKOCYTES IN DYNAMICS OF EXPERIMENTAL BACTERIAL-IMMUNE PERIODONTITIS

Demkovych A. Ye.

key words: bacterial-immune periodontitis, phagocytosis, phagocytic number, phagocytic index.

Mechanisms of the development of the inflammatory process in the periodontal complex include a number of complex processes leading to its spreading throughout the tissues and developing into chronic form, tooth loss and the complications affecting other organs. One of the key segments in the immune system is phagocytosis, which is not only an anti-infectious immunity tool, but also known as a universal homeostasis effector. The aim of the study was to elucidate the pathogenetic role and evaluation of the phagocytic activity of blood granulocytes in the dynamics of the inflammatory response in modeled bacterial-immune periodontitis. The article describes the results demonstrating phagocytic activity of blood granulocytes according to the phagocytic index and the phagocytic number on the 7th, 14th and 30th days of

the development of modeled bacterial-immune periodontitis. The results obtained show the characteristic dynamic changes in phagocytic activity in the process of inflammatory focus formation in the periodontal complex. The inadequacy of phagocytic activity manifested in accordance with the period of development of the inflammatory reaction in the periodontal complex, is considered as an important pathogenetic segment in the mechanisms that determine the peculiarities of the development, course and outcome of the inflammatory process.

УДК 614.777:632.95:634.75

Зінченко Т.І., Ваєрніевич О.П., Омельчук С.Т., Пельо І.М.

ЕКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ПЕРСИСТЕНТНОСТІ ПЕСТИЦИДІВ У ҐРУНТІ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ЗАБРУДНЕННЯ ПІДЗЕМНИХ І ПОВЕРХНЕВИХ ВОД ПРИ ЇХ ЗАСТОСУВАННІ ДЛЯ ЗАХИСТУ СУНИЦІ

Інститут гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Ґрунти акумулюють різні хімічні речовини техногенного походження, в тому числі і пестициди. Мета дослідження: еколого-гігієнічна оцінка персистенності пестицидів у ґрунті при їх застосуванні в системі хімічного захисту суниці та прогнозування ризику забруднення ними підземних та поверхневих вод. Матеріали і методи. Визначення в динаміці залишкових кількостей діючих речовин проводили хроматографічними методами. Прогнозування забруднення підземних і поверхневих вод, персистенності пестицидів здійснювали розрахунковими методами. Результати дослідження. Встановлено, що за стійкістю у ґрунті імідаклоприд належить до високонебезпечних сполук, тефлутрин – до помірно небезпечних, інші досліджувані речовини – до малонебезпечних. За екоотоксикологічною небезпечністю досліджувані діючі речовини відносяться до малоекотоксичних сполук. Висновок. У реальних умовах застосування пестицидів для захисту суниці в агропромисловому комплексі та особистих селянських господарствах при дотриманні встановлених регламентів не представляє небезпеки для наземних екосистем та біоценозів.

Ключові слова: пестициди, ґрунт, екотокс, індекс персистенності пестицидів

Вступ

Діяльність людини значно впливає на стан літосфери, особливо на її поверхневий шар – ґрунтовий покрив. Ґрунти акумулюють різні хімічні речовини техногенного походження, в тому числі і пестициди. Частина пестицидів з ґрунту за певних умов потрапляє в повітря і ґрунтові води, що може призвести до вторинного забруднення пестицидами продуктів сільського господарства та негативного впливу на здоров'я населення [1].

Самоочищення ґрунту відбувається дуже повільно, тому дія пестицидів в результаті їх тривалого застосування проявляється в глобальних масштабах. При розробці інтегрованих систем хімічного захисту рослин від шкідників і хвороб необхідно враховувати токсичність пестицидів для людини та теплокровних тварин, а також небезпечність при руйнуванні і перетворенні в природному середовищі, циркуляції метаболітів [2].

Високотоксичні пестициди, які швидко піддаються руйнуванню, вважаються менш небезпечними, ніж середньо- чи малотоксичні, проте високостабільні препарати. Саме вони здатні пересуватися ланцюгами живлення та викликати інтоксикацію [3].

Раціональне та обґрунтоване застосування засобів хімічного захисту рослин повинне враховувати багато факторів, найважливішим серед яких є оцінка рівня їх потенційної небезпеки для людини та довкілля [4]. Основними принципами державної політики у сфері діяльності, пов'язаної з пестицидами і агрохімікатами, є безпечність для здоров'я людини та навколишнього природного середовища під час їх виробництва, транспортування, зберігання, випробування і застосування за умови дотримання вимог, встановлених державними стандартами, санітарними нормами, регламентами та іншими нормативними документами [5].

Мета роботи

Еколого-гігієнічна оцінка персистенності пестицидів у ґрунті при їх застосуванні в системі хімічного захисту суниці та прогнозування ризику забруднення ними підземних і поверхневих вод.

Матеріали та методи дослідження

Для дослідження ми взяли інсектициди Нупрід 600 TH, (діюча речовина (д.р.) імідаклоприд, 600 г/л), Актеллік 500 ЕС, к.е., (д.р. піриміфосметил, 500 г/л), Форс 1,5 G, г., (д.р. тефлутрин, 15 г/кг), Актара 25 WG, в.г., (д.р. тіаметоксам, 250 г/кг), фунгіциди Світч 62,5 в. г., (д.р. ципродиніл, 375 г/кг, флудіоксоніл, 250 г/кг), Топаз 100 ЕС, к.е. (д.р. пенконазол, 100 г/л), Хорус 75WG, в.г. (д.р. ципродиніл, 750 г/кг) та гербіцид Торпро, КС (д.р. метамітрон, 350 г/л, етофумезат, 150 г/л), що використовуються в системі хімічного захисту суниці.

Фізико-хімічні властивості досліджуваних д.р. наведені в табл. 1 [6].

Натурні дослідження проводили в Черкаській обл., м. Умань, на базі навчально-науково-виробничого відділу Уманського національного

університету садівництва, під час яких вивчили фактичний вміст, особливості поведінки та швидкості руйнації діючих речовин у ґрунті.

Умови та спосіб застосування досліджуваних пестицидів наведені в таблиці 2. Підготовку робочих розчинів проводили безпосередньо перед обробкою. Для дослідження відбирали проби ґрунту (верхній шар завтовшки 10 см) починаючи з дня обробки та через певні проміжки часу 5–7 разів впродовж вегетаційного сезону до моменту збирання урожаю. Визначення в динаміці залишкових кількостей д.р. досліджуваних препаратів у ґрунті проводили методами газорідинної хроматографії (ГРХ), тонкошарової хроматографії (ТШХ) та високоефективної рідинної хро-

матографії (ВЕРХ) за затвердженими методичними вказівками (табл. 3).

На основі математичної обробки результатів вивчення залишкових кількостей діючих речовин в ґрунті користуючись експоненційною моделлю з використанням рівняння першого порядку [7], нами були розраховані константи швидкості руйнації (k), періоди напівруйнації (T_{50}), руйнації на 95 % (T_{95}) та руйнації на 99 % (T_{99}), які дозволяють прогнозувати їх персистентність [7, 8, 9, 10].

Оцінку потенційного ризику використання пестицидів для екосистем було проведено за методикою, запропонованою М.М. Мельниковим [11].

Таблиця 1
Фізико-хімічні параметри досліджуваних діючих речовин

Діюча речовина	Назва показника						
	Емпірична формула	Номер CAS	Молекулярна маса, г/моль	Тиск пари, мПа	Розчинність у воді (20°C), мг/дм ³	Коефіцієнт розподілу н-октанол/вода log K _{ow} (20°C)	Коефіцієнт сорбції органічним вуглецем K _{oc}
метамітрон	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O	41394-05-2	202,21	7,44×10 ⁻⁴	1770	0,85	77,7
етофумезат	C ₁₃ H ₁₈ O ₅ S	26225-79-6	286,34	6,5×10 ⁻¹	50	2,7	187,3
тефлутрин	C ₁₇ H ₁₄ ClF ₇ O ₂	79538-32-2	418,73	0,84×10 ⁻¹	0,016	6,4	112900
піриміфос-метил	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₃ PS	29232-93-7	305,3	2,0×10 ⁻³	11,0	3,9	1100
пенконазол	C ₁₃ H ₁₅ C ₂ N ₃	66246-88-6	284,19	3,66×10 ⁻¹	73,0	3,72	2205
ципродиніл	C ₁₄ H ₁₅ N ₃	121552-61-2	225,29	5,1×10 ⁻¹	13,0	4,0	2277
флудіоксоніл	C ₁₂ H ₆ F ₂ N ₂ O ₂	131341-86-1	248,19	3,90×10 ⁻⁴	1,8	4,12	145600
тіаметоксам	C ₈ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ S	153719-23-4	291,71	6,60×10 ⁻⁶	4100	-0,13	245
імідаклопрід	C ₉ H ₁₀ ClN ₃ O ₂	138261-41-3	255,66	4,0×10 ⁻⁷	610	0,57	225

Таблиця 2
Умови застосування досліджуваних пестицидів для захисту суніці в умовах промислового сектору та особистих селянських господарств

Препарат (діючі речовини)	Період обробки	Спосіб застосування	Максимальна норма витрати препарату, кг(л)/га	Кратність обробки
Промисловий сектор				
Тореро, КС (метамітрон, 350 г/л, етофумезат, 150 г/л)	До висадки або після збирання врожаю	Штангове обприскування	2,0	1-2
Форс 1,5 Г, г. (тефлутрин, 15 г/кг)	Під час висадки в ґрунт розсади	Внесення гранул препарату в лунки (рядки)	12,0	1
Актеллік 500 ЕС, к.е. (піриміфос-метил, 500 г/л)	До цвітіння та/або після масового цвітіння	Штангове обприскування	0,6	2
Топаз 100 ЕС, к.е. (пенконазол, 100 г/л)	Обприскування в період вегетації		0,5	2
Світч 62,5 в.р.г. (ципродиніл, 375 г/кг, флудіоксоніл, 250 г/кг)	До цвітіння або після масового цвітіння		1,0	2
Хорус 75WG, в.г. (ципродиніл, 750 г/кг)	До цвітіння та/або після цвітіння		0,7	1
Актара 25 WG, в.г. (тіаметоксам, 250 г/кг)	Після збирання врожаю	Полив у лунку	3,6	1
Особисті селянські господарства				
Нупрід 600 ТН (імідаклопрід, 600 г/л)	Перед висадкою в ґрунт розсади	Замочування кореневої системи розсади	8,0	1
Актеллік 500 ЕС, к.е. (піриміфос-метил, 500 г/л)	До цвітіння та/або після збирання врожаю	Ранцеве обприскування	6,0	2
Світч 62,5 WG, в.г. (ципродиніл, 375 г/кг, флудіоксоніл, 250 г/кг)	До цвітіння або після масового цвітіння		10,0	2
Хорус 75 WG, в.г. (ципродиніл, 750 г/кг)	До цвітіння та/або після цвітіння		6,0	1

Таблиця 3
Методи та межі кількісного визначення досліджуваних пестицидів у пробах ґрунту

Діюча речовина	ОДК/ГДК в ґрунті	Межа кількісного визначення, мг/кг		
		ґрунт	метод	№ методичних вказівок
метамітрон	0,4/	0,1	ТШХ	3010-84, 1273-2014
етофумезат	0,15/	0,1	ТШХ	2083-79
тефлутрин	0,1/	0,05	ГРХ	619-2006
піриміфос-метил	/0,5	0,002	ГРХ	2085-79
пенконазол	0,1/	0,005	ГРХ	5009-89
ципродиніл	0,2/	0,05	ГРХ	65-97
флудіоксоніл	0,2/	0,2	ВЕРХ	31-97
тіаметоксам	0,1/	0,02	ГРХ	250-2001
імідаклоприд	0,04/	0,005	ТШХ	6154-91

Примітки: 1. ТШХ – тонкошарова хроматографія;
 2. ГРХ – газорідинна хроматографія;
 3. ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія.

Для оцінки ступеню забруднення ґрунту пестицидами нами проведено розрахунок індексу персистентності пестициду (ІПП) відповідно до [12].

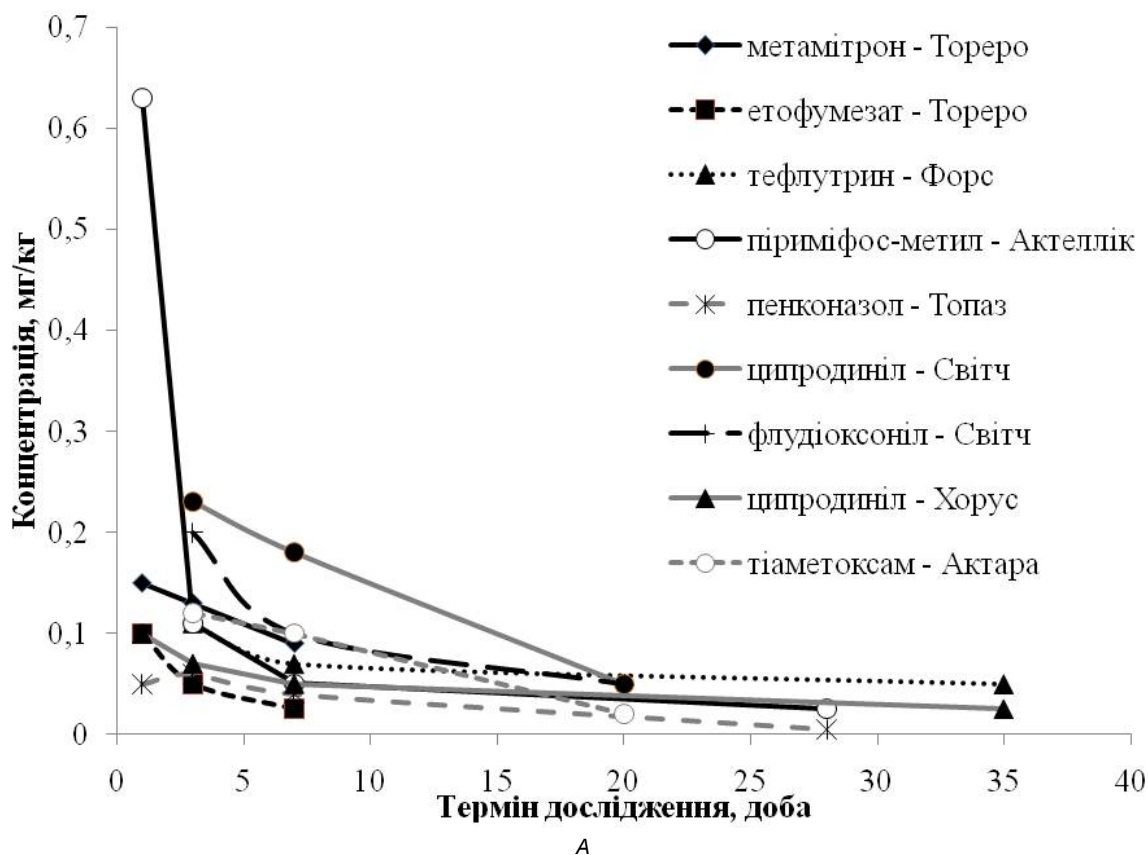
Прогнозування можливої міграції досліджуваних пестицидів у підземні води проводили з урахуванням показників швидкості руйнації пестицидів у ґрунті (T_{50}), коефіцієнту сорбції органічним вуглецем (K_{oc}) та розчинності у воді за індексом потенційного вимивання (GUS) [13], індексом потенційного забруднення підземних та поверхневих вод (LEACH) [14].

Інтегральну оцінку потенційної небезпеки впливу пестицидів на організм людини при над-

ходженні в підземні та поверхневі води проводили за інтегральним показником небезпечності при потрапленні у воду (ІПНВ) [15].

Результати дослідження та їх обговорення

Динаміка залишкових кількостей досліджуваних діючих речовин у ґрунті при застосуванні пестицидів для захисту суниці представлена на рис. 1. Результати натурних досліджень показали, що концентрації досліджуваних д.р. у ґрунті протягом періоду вегетації суниці поступово знижувались. При зборі урожаю досліджувані сполуки у ґрунті були нижче межі кількісного визначення відповідних методів.



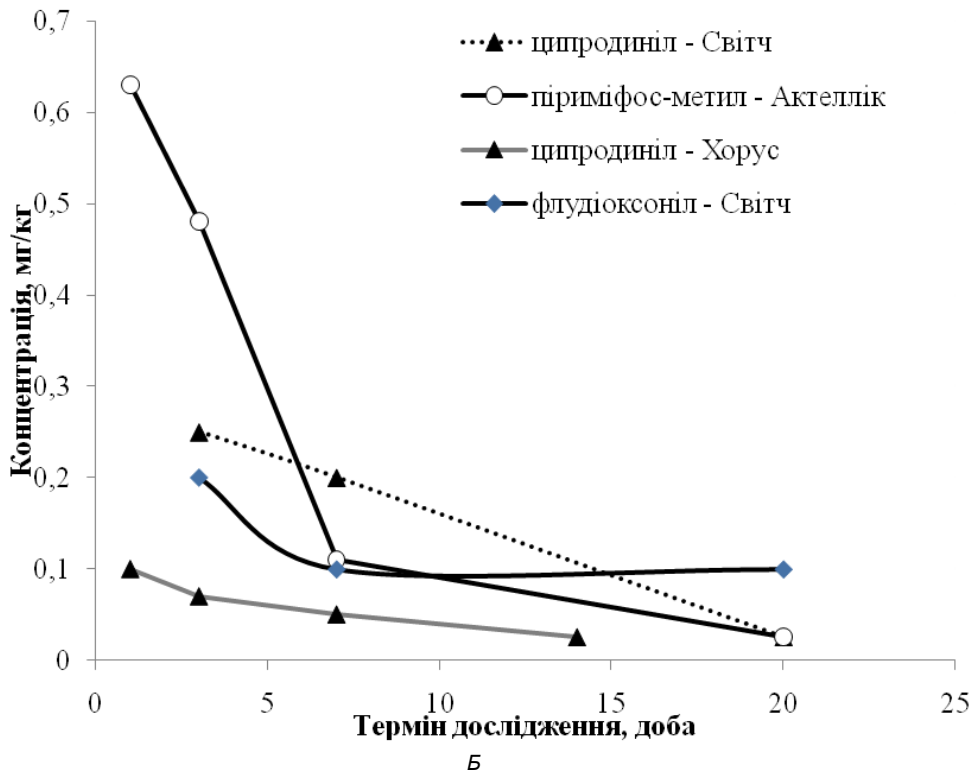


Рис. 1. Динаміка залишкових кількостей досліджуваних діючих речовин у ґрунті при застосуванні пестицидів для захисту суніці в умовах промислового сектору (А) та особистих селянських господарств (Б)

Для розрахунку параметрів стійкості досліджуваних діючих речовин скористалися результатами проведених нами натурних досліджень. Параметри руйнації досліджуваних пестицидів

отримані в ґрунтово-кліматичних умовах України та періоди напівруйнації (T_{50}) за даними літератури наведені в табл. 4 [6].

Таблиця 4
Швидкість руйнації досліджуваних пестицидів в ґрунті

Діюча речовина	Показники швидкості руйнації				
	к, доба ⁻¹	T_{50} , діб	T_{95} , діб	T_{99} , діб	T_{50}^* , діб
Промисловий сектор					
метамітрон	0,089±0,003	7,75±0,24	33,69±1,06	51,66±1,62	11,1 (6,6-22,0)
етофумезат	0,211±0,009	3,13±0,13	13,62±0,59	20,88±0,90	56 (15-250)
тефлутрин	0,026±0,004	27,37±4,17	119,03±18,15	182,51±27,84	27,1 (9-206)
піриміфос-метил	0,102±0,004	6,77 ±0,27	29,47±1,18	45,18±1,80	39 (18-67)
пенконазол	0,188±0,009	3,67±0,18	15,96±0,77	24,47±1,184	90 (22-115)
ципродиніл **	0,091±0,008	7,72±0,71	33,56±3,09	51,45±4,74	45 (11-98)
флудіоксоніл	0,075±0,006	9,42±0,87	40,97±3,77	62,82±5,78	20,5 (8-43)
ципродиніл ***	0,145±0,017	4,80±0,53	21,17±2,30	32,47±3,53	45 (31-41)
тіаметоксам	0,109±0,007	6,39±0,46	27,82±1,99	42,66±3,06	39
Особисті селянські господарства					
імідаклоприд	-	-	-	-	174 (104-228)
піриміфос-метил	0,065±0,005	10,65±0,87	46,32±3,78	71,02±5,79	39 (18-67)
ципродиніл **	0,141±0,002	4,88±0,07	21,22±0,32	32,54±0,49	45 (11-98)
флудіоксоніл	0,031±0,003	22,52±2,05	97,91±8,92	150,13±13,68	20,5 (8-43)
ципродиніл ***	0,237±0,016	2,93±0,193	12,75±0,84	19,54±1,29	45 (11-98)

Примітки: 1. * - за даними літератури [6]; 2. ** - при застосуванні препарату Світч 62,5 в.р.г.; 3. *** - при застосуванні препарату Хорус 75WG, в.г.; 4. «-» - розрахунки не проводили.

Відповідно до [13] за стабільністю у ґрунті всі діючі речовини, крім тефлутрину та імідаклоприду, можуть бути віднесені до IV класу небезпечності (малонебезпечні сполуки, малостійкі - T_{50} менше 11 діб). Тефлутрин за стійкістю у ґрунті можна віднести до 3 класу небезпечності (помірно небезпечний, помірно стійкі - T_{50} в межах 11-30 діб).

Враховуючи спосіб застосування препарату Нупрід 600 ТН (замочування кореневої системи розсади), залишкових кількостей імідаклоприду в ґрунті не виявлено, відповідно, стійкість досліджуваної сполуки оцінювали за даними літератури. Імідаклоприд віднесено до високостійких сполук у ґрунті (1 клас небезпечності).

При оцінці екотоксикологічного ризику вста-

новлено, що величина екотоксу (E) в агрокліматичних умовах України коливається у межах від $2,5 \times 10^{-5}$ до $3,7 \times 10^{-2}$ (табл. 5). Отже, екотоксикологічна небезпечність досліджуваних діючих речовин для біоценозів на 2–5 порядків нижча, ніж ДДТ. За 4-х бальною шкалою екотоксичності пестицидів всі досліджувані препарати можна віднести до малоекотоксичних пестицидів (E – до 0,1 Екотоксів) [11].

Для оцінки ступеню забруднення ґрунту досліджуваними речовинами ми розрахували індекс персистентності пестициду (ІПП) (табл. 4). За індексом персистентності пестицидів рівень забруднення ґрунту в умовах промислового сектору пенконазолом безпечний (величина ІПП < 5), піриміфос-метилом та етофумезатом - помірно безпечний (величина ІПП в межах 5-20), ципро-

динілом та флудіоксонілом – небезпечний (величина ІПП в межах 20-60), тефлутрином та тіаметоксамом – дуже небезпечний [12].

В умовах особистих селянських господарств за індексом персистентності пестицидів рівень забруднення ґрунту ципродинілом (Хорус 75 WG, в.г.) складає 39,69 - небезпечний (величина ІПП в межах 20-60), д.р. препарату Актеллік 500 ЕС, к.е. піриміфос-метилом та д.р. препарату Світч 62,5 WG, в.г. ципродинілом і флудіоксонілом – дуже небезпечний (величина ІПП >60).

Досліджуючи можливість міграції пестицидів у ґрунтові води ми розрахували індекс потенційного вимивання (GUS) (табл. 5). Всі досліджувані нами діючі речовини ймовірно не вимиваються в ґрунтові води (величина GUS <1,8) [13].

Таблиця 5
Екотоксикологічна небезпечність досліджуваних діючих речовин для екосистем України

Речовина	Персистентність (P), тижні	Норма витрати (N), кг/га	DL ₅₀ , мг/кг	Екотоксикологічна небезпека (E), відносні одиниці	Індекс персистентності пестициду (ІПП)	GUS ¹	GUS ²
Промисловий сектор							
метамітрон	1	1,4	1183	$1,2 \times 10^{-3}$	42	1,876	2,64
етофумезат	0,5	0,6	5000	$6,0 \times 10^{-5}$	18,88	0,855	3,43
тефлутрин	4,5	0,18	21,8	$3,7 \times 10^{-2}$	69,99	-1,513	-2,76
піриміфос-метил	1	0,6	1414	$4,2 \times 10^{-4}$	5,36	0,796	1,91
пенконазол	0,5	0,1	2000	$2,5 \times 10^{-5}$	0	0,369	1,36
ципродиніл *	1	0,525	2000	$2,6 \times 10^{-4}$	32,38	0,571	1,11
флудіоксоніл	1,5	0,5	5000	$1,5 \times 10^{-4}$	37,53	-1,132	-2,67
ципродиніл **	0,7	0,525	2000	$1,8 \times 10^{-4}$	20,43	0,438	1,11
тіаметоксам	1	0,9	1563	$5,7 \times 10^{-4}$	61,12	1,297	4,69
Особисті селянські господарства							
піриміфос-метил	1,6	6,0	1414	$6,7 \times 10^{-3}$	115,1	0,985	1,91
ципродиніл *	0,7	7,5	2000	$2,6 \times 10^{-3}$	76,9	0,442	1,11
флудіоксоніл	3,4	5,0	5000	$3,4 \times 10^{-3}$	89,68	-1,572	-2,67
ципродиніл **	0,5	4,5	2000	$1,1 \times 10^{-3}$	39,69	0,300	1,11

Примітки: 1 – результати, отримані в ґрунтово-кліматичних умовах України; 2 – за даними літератури [6]; 3. ** - при застосуванні препарату Світч 62,5 в.р.г.; 4. *** - при застосуванні препарату Хорус 75WG, в.г.

Таблиця 6
Оцінка небезпечності впливу досліджуваних діючих речовин при потрапленні у підземні та поверхневі води

Діюча речовина	LEACH ¹			T ₅₀ ² вода, діб		ДДД ¹ , мг/кг		ІПНВ	
	значення	клас ³	бали ⁴	значення	бали ⁴	значення	бали ⁴	бали ⁴	клас ⁴
Промисловий сектор									
метамітрон (Тореро, КС)	176,544	1	4	10,5	2	0,03	1	7	2
етофумезат (Тореро, КС)	0,835	3	3	20	3	0,1	1	7	2
тефлутрин (Форс 1,5 Г, г.)	$3,8 \times 10^{-6}$	3	1	7	2	0,005	3	6	3
піриміфос-метил (Актеллік 500 ЕС, к.е.)	0,068	3	2	1	1	0,01	2	5	3
пенконазол (Топаз 100 ЕС, к.е.)	0,122	2	3	2	1	0,007	2	6	3
ципродиніл (Світч 62,5 в.р.г.)	0,044	3	2	12,5	3	0,03	1	6	3
флудіоксоніл (Світч 62,5 в.р.г.)	$1,16 \times 10^{-4}$	3	1	2	1	0,015	2	4	4
ципродиніл (Хорус 75WG, в.г.)	0,027	3	2	12,5	3	0,03	1	6	3
тіаметоксам (Актара 25 WG, в.г.)	106,93	1	4	30,6	4	0,02	2	10	1Б
Особисті селянські господарства									
імідаклопрід (Нупрід 600 ТН)	-			30	3	0,06	1		
піриміфос-метил (Актеллік 500 ЕС, к.е.)	0,106	3	2	1	1	0,01	2	5	3
ципродиніл (Світч 62,5 WG, в.г.)	0,028	3	2	12,5	3	0,03	1	6	3
флудіоксоніл (Світч 62,5 WG, в.г.)	$2,78 \times 10^{-4}$	3	1	2	1	0,015	2	4	4
ципродиніл (Хорус 75 WG, в.г.)	0,0167	3	2	12,5	3	0,03	1	6	3

Примітки: 1. Результати, отримані в ґрунтово-кліматичних умовах України; 2. Результати, отримані за даними [6]; 3. Згідно з [14]; 4. Згідно з [15]; 5. «-» - дослідження не проводили.

Ми порівняли індекси GUS при застосуванні досліджуваних речовин в ґрунтах України та при застосуванні в країнах Європи для оцінки ризику забруднення підземних вод. Ймовірність забруднення ґрунтових вод в Україні менша, ніж в країнах Європи, що, можливо пов'язано зі складом ґрунтів та кліматичними умовами. Так, для тіаметоксаму індекс GUS в країнах Європи складає 4,69, для етофумезату 3,43 (при GUS > 2,8 – пестицид можливо вимивається в ґрунтові води), що майже в 3 рази вище, ніж в Україні.

Для інтегральної оцінки потенційної небезпеки впливу досліджуваних діючих речовин на організм людини при надходженні у підземні та поверхневі води ми визначили інтегральний показник небезпечності при потраплянні у воду (ІПНВ) [15]. Він враховує індекс потенційного забруднення підземних та поверхневих вод (LEACH), період напівруйнації пестицидів у воді (T_{50}) та допустиму добову дозу (ДДД) (табл. 6).

Досліджувану д.р. флудіоксоніл ми віднесли до 4 класу (речовини малонебезпечні для людини, ІПНВ 3-4 бали), тефлутрин, піриміфос-метил, пенконазол, ципродиніл - до 3 класу (помірно небезпечні, ІПНВ 5-6 балів), метамітрон та етофумезат - до 2 класу (небезпечні, ІПНВ 7-8 балів), тіаметоксам – до 1Б класу (високо небезпечні, ІПНВ 9-10 балів), що зумовлено його тривали періодом напівруйнації у воді (T_{50} - 30,6 діб).

Висновки

1. Встановлено, що за стійкістю у ґрунті метамітрон, етофумезат, піриміфос-метил, пенконазол, ципродиніл, флудіоксоніл, тіаметоксам належать до IV класу небезпечності (малонебезпечні сполуки), тефлутрин – до III класу (помірно небезпечні), імідаклоприд належать до I класу небезпечності (високонебезпечні).

2. Встановлено, що величина екотоксу в агрокліматичних умовах України коливається у межах від $2,5 \times 10^{-5}$ до $3,7 \times 10^{-2}$. Одже, екотоксикологічна небезпечність досліджуваних діючих речовин для біоценозів на 2–5 порядків нижча, ніж ДДТ. Всі досліджувані препарати можна віднести до малоекотоксичних.

3. Обґрунтовано, що за індексом персистентності пестицидів рівень забруднення ґрунту в умовах промислового сектору пенконазолом безпечний (величина ІПП < 5), піриміфос-метилом та етофумезатом - помірно безпечний (величина ІПП в межах 5-20), ципродинілом та флудіоксонілом – небезпечний (величина ІПП в межах 20-60), тефлутрином та тіаметоксамом – дуже небезпечний.

4. Розраховано індекс потенційного вимиван-

ня (GUS) для оцінки можливості міграції пестицидів у ґрунтові води та встановлено, що всі досліджувані нами діючі речовини ймовірно не вимиваються в ґрунтові води (величина GUS < 1,8).

5. Проведено інтегральну оцінку потенційної небезпеки впливу досліджуваних діючих речовин на організм людини при потраплянні у підземні та поверхневі води. Встановлено, що за інтегральним показником небезпечності при потраплянні у воду д.р. флудіоксоніл ми віднесли до 4 класу (речовини малонебезпечні для людини, ІПНВ 3-4 бали), тефлутрин, піриміфос-метил, пенконазол, ципродиніл - до 3 класу (помірно небезпечні, ІПНВ 5-6 балів), метамітрон та етофумезат - до 2 класу (небезпечні, ІПНВ 7-8 балів), тіаметоксам – до 1Б класу (високо небезпечні, ІПНВ 9-10 балів), що зумовлено його тривали періодом напівруйнації у воді (T_{50} - 30,6 діб).

6. Отримані результати щодо ризику забруднення підземних та поверхневих вод, слід враховувати при вирішенні питання застосування пестицидів на основі тіаметоксаму в умовах особистих селянських господарств.

Література

1. Федоров Л.Л. Пестициды – удар по биосфере и человеку / Л.Л. Федоров, А.В. Яблоков – М.: Наука, - 1999. 462 с.
2. Шильникова Н.В. Влияние пестицидов на биоценоз почвенного покрова / Н.В. Шильникова, Т.В. Андрияшина // Вестник Казанского технологического университета. - 2012 – Т. 15, № 7. – С. 140-144.
3. Гар К.А. Инсектициды в сельском хозяйстве. / К.А. Гар – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Агропромиздат, 1985. – 168с
4. Довідник із пестицидів. / [М.П. Секун, В.М. Жеребко та ін.] – К.: Коло-біг, 2007. – С. 73
5. Закон України Про пестициди і агрохімікати // Відомості Верховної Ради України (ВВР). – 1995. - № 14. - С. 91
6. PPDB: Pesticide Properties Data Base. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/>.
7. Гончарук Е.И. Гигиеническое нормирование химических веществ в почве: Руководство / Е.И. Гончарук Г.И. Сидоренко – М.: Медицина, 1986. – 320 с.
8. Методические указания по контролю уровней и изучению динамики содержания пестицидов в почве и растениях / М-во сельского хозяйства СССР. – М.: Агропромиздат, 1985. – 58 с.
9. Методические указания по обработке результатов изучения динамики пестицидов в почве и растениях. – [Утв. 05.11.85]. – М.: Гос. Агропромышленный комитет СССР, 1985. – 40 с.
10. Рекомендации по расчету содержания и динамических параметров агрохимических токсикантов в почве и растениях. – [Утв. 20.02.87]. – М.: Гос. Агропромышленный комитет СССР, 1987. – 57 с.
11. Мельников Н.Н. К вопросу о загрязнении почвы хлорорганическими соединениями / Н.Н. Мельников. // Агрохимия. – 1996. – № 10. – С. 72–74.
12. Лунев М.И. Пестициды и охрана агрофитоценозов / М.И. Лунев. – М.: Колос, 1992. – 269 с.
13. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98. – [Затв. 28.08.98]. – К.: М-во охорони здоров'я України, 1998. – 20 с.
14. Papa E. Screening the leaching tendency of pesticides applied in the Amu Darya Basin (Uzbekistan) / E. Papa, S. Castiglioni, P. Gramatica [at al.] // Water research. – 2004. – V.38. – P. 3485-3494.
15. Antonenko A. M. Reduction of pesticide risks to human health by drinking water extracted from underground sources / A. M. Antonenko, O. P. Vavrinevych, S. T. Omelchuk, M. M. Korshun // Georgian Medical News. – 2015. – N. 7–8 (244–245) – P. 99–106.

Реферат

ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЕРСИСТЕНТНОСТИ ПЕСТИЦИДОВ В ПОЧВЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОДЗЕМНЫХ И ПОВЕРХНОСТНЫХ ВОД ПРИ ИХ ПРИМЕНЕНИИ ДЛЯ ЗАЩИТЫ КЛУБНИКИ

Зинченко Т.И., Вавриневич Е.П., Омельчук С.Т., Пельо И.М.

Ключевые слова: пестициды, почва, экотокс, индекс персистенности пестицидов

Почва аккумулирует разные химические вещества техногенного происхождения, в том числе и пестициды. Цель исследования: эколого-гигиеническая оценка персистенности пестицидов в почве при их применении в системе химической защиты клубники и прогнозирование риска загрязнения ими подземных и поверхностных вод. Материалы и методы. Определение в динамике остаточных количеств действующих веществ проводили хроматографическими методами. Прогнозирование загрязнения подземных и поверхностных вод, персистенности пестицидов осуществляли расчетными методами. Результаты исследования. Установлено, что по стойкости в почве имидаклоприд относится к высокоопасным соединениям, тефлутрин – к умеренно опасным, остальные действующие вещества – к малоопасным. По экотоксикологической опасности исследуемые действующие вещества относятся к малоэкоотоксичным соединениям. Вывод. В реальных условиях применение пестицидов для защиты клубники в агропромышленном комплексе и личных сельских хозяйствах при соблюдении установленных регламентов не представляет опасности для наземных экосистем и биоценозов.

Summary

ECOLOGICAL AND HYGIENIC ASSESSMENT OF PESTICIDES PERSISTENCY IN SOIL AND RISK PREDICTION OF UNDERGROUND AND SURFACE WATER POLLUTION AFTER TREATING STRAWBERRIES

Zinchenko T.I., Vavrinevich O.P., Omelchuk S.T., Pelo I.M.

Key words: pesticides, soil, ecotox, pesticide persistency index

Soils accumulate various chemicals of man-made origin, including pesticides. The purpose of the study was to carry out the ecological and hygienic assessment of pesticides persistency in soil after its application in the system of strawberries chemical protection and to predict risks of underground and surface water pollution caused by the pesticides. Chromatographic techniques were applied to detect dynamic changes in residual quantity of active agents. Prediction of underground and surface waters pollution and pesticides persistency were calculated. The results have demonstrated that imidacloprid is the most resistant compound in the soil, tefluthrin is moderately hazardous, and other studied substances are classified as of low risk. All the studied active substances are low-toxic in terms of ecotoxicity. In the real-life environment, the pesticides used to protect strawberries in the agro-industrial complexes and private farms in accordance with the regulations, do not pose a threat to terrestrial ecosystems and biocenoses.

УДК: 616.314-002.4-091.8

Костиренко О.П., Бублій Т.Д., Котелевська Н.В.

МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИШИЙКОВОЇ ДІЛЯНКИ ЗУБА ПРИ ГІПЕРЕСТЕЗІЇ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

Стаття присвячена вивченню процесу гіперестезії за участю структурних елементів твердих тканин зуба. Дослідження було виконано на 12 постійних зубах, видалених за ортодонтичними показаннями. З них: 3 інтактних зуба із здоровим пародонтом; 9 зубів, видалених у пацієнтів, які мали клінічні ознаки гіперестезії (3 клика та 6 премолярів верхньої щелепи). При морфологічному дослідженні встановлено, що структури пришийкової ділянки інтактних зубів схильні до розвитку процесів демінералізації за рахунок наявності тонкого шару емалі, пронизаного численними немінералізованими ламелами. При гіперестезії в даній ділянці відбувається руйнування цементу й оголення термінальних ділянок пучків нервових волокон. Визначається велика кількість лакун, які мають чисельні розгалуження в товщі дентину і анастомозують з дентинними каналцями.

Ключові слова: морфологічні дослідження, гіперестезія, зуби

Профілактика і лікування уражень твердих тканин пришийкової ділянки зубів, не дивлячись на значну кількість вітчизняних і зарубіжних робіт, і на сьогоднішній день залишається актуальною [1,2]. Гіперестезія твердих тканин є початковим проявом багатьох захворювань і досить часто зустрічається в клінічній практиці [2]. Провідними чинниками підвищеної чутливості до дії термічних, механічних або хімічних подразників є загальні (ендогенні) і місцеві (екзогенні) фак-

тори, які переважають у певній клінічній ситуації. При цьому спостерігається демінералізація твердих тканин зуба, що знижує їхню стійкість (резистентність) до дії різних місцевих несприятливих чинників. Проте, питання взаємозв'язку початкової і розвинутих форм пришийкових некаріозних уражень та їх можлива патогенетична роль у розвитку гіперестезії вивчені недостатньо [3]. У доступній нам літературі не вдалося знайти обґрунтування процесу гіперестезії за участю

структурних елементів твердих тканин зуба.

Мета роботи

Способом гістологічного визначення елементів твердих тканин зуба дослідити процес виникнення гіперестезії пришийкової ділянки зуба.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленої мети в роботі були використані 12 постійних зубів, видалених за ортодонтичними показаннями. З них: 3 інтактних зуба зі здоровим пародонтом; 9 зубів, видалених у пацієнтів, які мали клінічні ознаки гіперестезії (3 клика та 6 премолярів верхньої щелепи).

Кожен зуб фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, потім фарбували амічним сріблом (методика Крапівіна М.С.) і розрізали навпіл у вестибуло-оральному напрямі. Отримані зразки додатково розрізали в поперечному напрямі діамантовою фрезою на малих оборотах під водяним охолодженням. Поперечні зрізи проводили в різних зонах пришийкової ділянки. Всі зрізи та тонкі поперечні шліфи вибірково фотографували при різному збільшенні світлового мікроскопа "Олімпус" (×54, ×300, ×600 раз.).

Результаті дослідження та їх обговорення

Дані гістологічних особливостей будови пришийкової ділянки інтактного зуба збігаються з раніше опублікованими [3,4,5,6]. Проведені нами дослідження тонких шліфів свідчать, що шийка зуба морфологічно представлена ділянкою коронки зуба, покрита емаллю, яка на шліфі має трикутну форму і верхівкою звернена до ясеневі борозни (рис.1). На нативних нефарбованих шліфах в поляризаційному світлі емаль представлена яскраво-жовтим субстратом, а дентин разом з кутикулою мають чорне забарвлення.

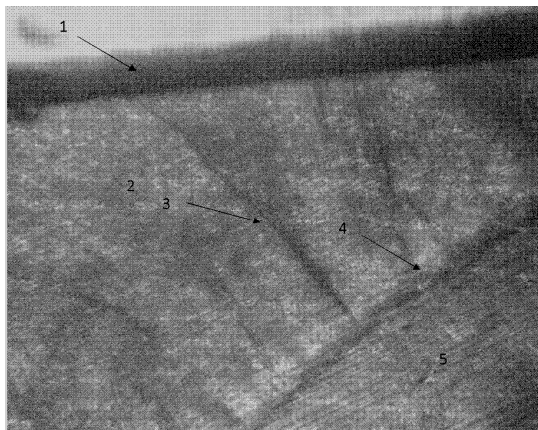


Рис.1. Будова пришийкової ділянки зуба. 1-кутикула; 2-емаль; 3-ламели; 4-емалеві кущики; 5-дентин. Нативний шліф, ×56.

При дослідженні тонких шліфів зубів від пацієнтів з клінічними ознаками гіперестезії були визначені певні зміни. Відзначалися характерні артрофільні заглиблення у вигляді лакун, які про-

На поверхні емалі шийки зуба чітко виділяється чорним кольором кутикула, яка у вигляді менш темних хвилястих ліній переходить в світло-жовті пучки емалевих призм. Кутикула найтонша на межі шийки зуба і потовщується в напрямку екватора у вигляді волокнистої лінії. Світлі пучки призм розділені ламелами на сегменти чорного кольору. Чим ближче до шийки зуба, тим ширина сегментів стає все меншою, і тим частіше розташовані ламели, які пронизують всю товщу емалі від кутикули до емалево-дентинної межі. От же, ламели, як і кутикула, грають важливу роль в процесі біомінералізації і трофіки пучків емалевих призм в пришийковій ділянці зуба. З внутрішньої сторони, уздовж всієї емалево-дентинної межі, товщу емалі пронизують темні емалеві кущики, які відходять від сітчастого шару дентину. Останні в найширших посегментних зонах мають максимальну кількість і висоту, а в напрямку до шийки зуба ці показники зменшуються і вже слабо виражені на її межі. Чіткі контури дентинних каналців в термінальних відділах з'єднуються з емалевими кущиками. Натомість ламели в збільшуються і розгалужуються (рис.1).

Таким чином, в пришийковій ділянці тонкий шар емалі пронизаний численними ламелами. У місцях входження ламел в кутикулу видно заглиблення, які створюють циркулярні борозенки, що оточують пришийкову зону. За даними В.Л. Бикова (1998), в ділянці ламел на поверхні емалі є ямкоподібні заглиблення, що визначають ступінь проникності емалі [4]. При слабкій мінералізації ламел вони можуть служити шляхами розповсюдження мікроорганізмів з поверхні емалі в її товщу.

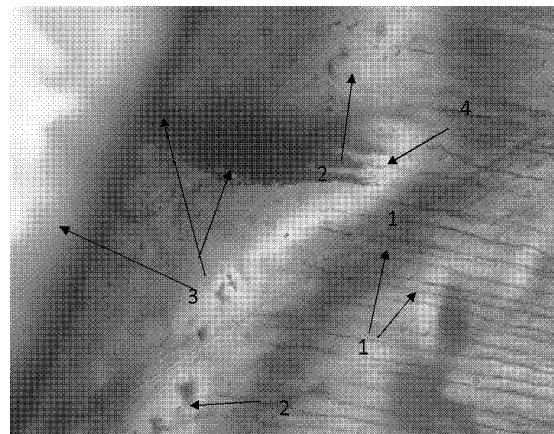


Рис.2. Структура твердих тканин зуба при гіперестезії. Поперечний зріз пришийкової ділянки. 1-дентинні каналці; 2-інтерглобулярний дентин; 3-лакуна; 4-анастомоз лакуни з дентинними каналцями. Нативний шліф, забарвлення амічним сріблом, ×600.

низували шар цементу і глибоко занурювались в товщу плащового дентину (рис.2).

Термінальні ділянки лакун мають зони численних розгалужень в товщі дентину і анастомо-

зують з дентинними каналцями. На нашу думку, ці анастомози є транспортними шляхами цементу і дентину кореня, по яким ліквор циркулює із пародонту в напрямку пульпи і зворотньому напрямку.

Слід відмітити, що лакуни по периметру кореня розташовані майже на однаковій відстані одна від одної. Особливу увагу звертає на себе пучок аргірофільних нервових волокон, які спіралеподібно переплітаються між собою, поширюючись по всьому периметру плащового дентину. Ці волокна проходять неподалік від цементу кореня, а в окремих ділянках занурюються в нього та виходять в періодонтальний простір [7]. Слід зауважити, що проникність нітрату срібла в цих ділянках дентину майже не відмічається. Сказане свідчить про зниження проникності дентину, а отже обміну речовин в цих тканинах. На нашу думку, такі волокна структурно нагадують перехвати Ранвье і відіграють провідну роль в іннервації та трофіці пришийкової ділянки зуба і забезпечують виконання рефлекторної функції пародонту.

Висновки

В пришийковій ділянці коронки зуба, внаслідок гістологічних особливостей будови емалі, відмічається тенденція до розвитку процесу демінералізації, що клінічно проявляється виникненням каріозних та некаріозних дефектів. На це вказують: наявність тонкого шару емалі, пронизаного численними немінералізованими ламелями; збережена кутикула, що вкрита пелікулою.

При гіперестезії в пришийковій ділянці кореня

зуба відбувається руйнування цементу й оголення термінальних ділянок пучків нервових волокон. Визначається велика кількість лакун, які мають чисельні розгалуження в товщі дентину і анастомозують з дентинними каналцями.

Таким чином, зазначені вище процеси сприяють виникненню гіперестезії пришийкової ділянки зуба. Детальне вивчення механізму виникнення підвищеної чутливості дентину в цій зоні дасть змогу в клінічних умовах раціонально провести місцеве медикаментозне лікування.

Література

1. Іваницький І.О. Порівняльна характеристика морфометричних показників і гістоструктури твердих тканин зубів за умов ультразвукового та класичного одонтопрепарування / І.О. Іваницький, Н.В. Гасюк, І.Ю. Попович // Актуальні проблеми сучасної медицини : вісник Укр. мед. стоматолог. акад. 2013. – Т.13, № 2 (42). — С.202-205.
2. Білоклицька Г.Ф. Основні аспекти етіології, патогенезу, клініки та лікування цервікальної гіперестезії: метод. рекомендації / Г.Ф. Білоклицька, О.В. Копчак. – К.: ІС НМАПО ім. П.Л. Шуплика МОЗ України, 2008. – 25 с.
3. Кулигіна В.М. Морфологічні дослідження твердих тканин зуба за умов розвитку каріозного процесу у пришийковій ділянці та характер локального ураження тканин пародонта / В.М. Кулигіна, Аль Мохаммад Мохаммад Алі // Вісник морфології. – 2014. – №2, Т.20. – С.278-284.
4. Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека: учебн. пособие / В.Л. Быков. – СПб: Специальная литература – 1998. – 248с.
5. Гасюк А.П. Морфо- и гистогенез основных стоматологических заболеваний (на украинском и русском языках) / А.П. Гасюк, В.И. Шепитько, В.Н. Ждан. – Полтава, 2008. – 93с.
6. Гасюк А.П. Особые эпимикроскопические структуры эмали и дентина зуба / А.П. Гасюк, Т.В. Новосельцева, А.П. Костиренко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 4, Том 1 (104). – С. 251-253.
7. Гистология: учебник для студентов медицинских институтов / под ред. Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина – 4-е изд. перераб. и дополн. – М.: Медицина, 1989. – 672 с.

Реферат

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИШЕЕЧНОЙ ОБЛАСТИ ЗУБА ПРИ ГИПЕРЕСТЕЗИИ

Костыренко А.П., Бублий Т.Д., Котелевська Н.В.

Ключевые слова: морфологические исследования, гиперестезия, зубы.

Статья посвящена исследованию процесса гиперестезии с участием структурных элементов твердых тканей зуба. Исследование было проведено на 12 постоянных зубах, удаленных по ортодонтическим показаниям: 3 интактных зуба со здоровым пародонтом; 9 зубов, удаленных у пациентов, у которых были отмечены клинические признаки гиперестезии (3 клыка и 6 премоляров верхней челюсти). Проведенные морфологические исследования показали, что структура интактных зубов в пришеечной области склонна к развитию процессов деминерализации по причине наличия тонкого слоя эмали, пронизанного множеством неминерализованных ламелей. При гиперестезии в этой области происходит разрушение цемента и оголение терминальных участков нервных волокон. Определяется большое количество лакун, которые имеют многочисленные разветвления в толщину дентина и анастомозируют с дентинными каналцами.

Summary

MORPHOLOGICAL STUDY OF CERVICAL REGION OF TOOTH UNDER HYPERESTHESIA

Kostyrenko A.P., Bublik T.D., Kotelevska N.V.

Key words: morphological studies, hyperesthesia, teeth.

The article is devoted to the investigation of the process of hyperesthesia involving structural elements of hard dental tissues. The study was carried out on 12 permanent teeth extracted for orthodontic reasons: 3 intact teeth with healthy periodontium; 9 teeth taken from patients who had clinical signs of hyperesthesia (3 upper canines and 6 upper premolars). Morphological studies have shown that the structure of intact teeth in the cervical region is prone to demineralization due to the presence of a thin layer of enamel pierced through with a multitude of non-mineralized lamellae. With hyperesthesia in this area, dental cement breaks down and terminal areas of nerve fibres become exposed. The study has shown a large number of lacunae, which have numerous branches through the thickness of the dentin and anastomose with the dentinal tubules.

УДК 616.843: 541.57.138

Кузнецова Т.Ю.¹, Соловйова Н.В.²

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ВОДНОЙ СРЕДЫ НА МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МОЛЕКУЛ АНТИОКСИДАНТОВ СО СВОБОДНЫМИ РАДИКАЛАМИ КИСЛОРОДА

¹Полтавський національний технічний університет ім. Ю. Кондратюка

²ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Отсутствие систематических исследований, особенно на молекулярном уровне, антирадикальной активности различных антиоксидантов при их взаимодействии со свободными радикалами в биосистемах обуславливают не только наличие противоречивых оценок в интерпретации экспериментально полученных закономерностей, но и создают трудности в развитии общих представлений о механизме взаимодействия антиоксидантов со свободными радикалами и целенаправленного подхода к управлению этими процессами, что имеют практическое применение в медицине. Это делает задачу изучения антирадикальной активности разных антиоксидантов особенно актуальной. На основании анализа результатов квантовохимического моделирования взаимодействия молекул антиоксидантов с радикалами кислорода установлено, что оно происходит по кислотно-основному механизму, причем антиоксидант в отношении гидроксил-радикала выступает как основание, а по отношению к супероксид-анион-радикала – как кислота.

Ключевые слова: антиоксидант, гидроксил-радикал, супероксид-анион-радикал, глутатион, мелатонин.

Введение

Функционирование любого организма направлено на биосинтез веществ тела и поддержание жизненных функций в активном состоянии. Биосинтетические процессы требуют затрат энергии, которые в организме человека выделяются в окислительно-восстановительных процессах. Ежесекундно в клетках совершаются миллионы и миллиарды химических реакций, связанных с процессами окисления и восстановления, с процессами синтеза и распада органических соединений. В стрессовых условиях возможно нарушение метаболизма, что приводит к окислительному стрессу организма.

В настоящее время под состоянием окислительного стресса понимают интенсификацию процесса накопления в клетках организма свободных радикалов кислорода (СР), к числу которых относят супероксид-анион-радикал ($\bullet\text{OO}^-$) и гидроксилрадикал ($\bullet\text{OH}$). Эти соединения являются сильными окислителями и способны повреждать «здоровые» молекулы, участвующие в обмене веществ, за счет изменения структуры ДНК, в которых хранится наследственная информация, параллельно участвуя в синтезе вредного холестерина, тем самым повышая риск возникновения, например, сердечно-сосудистых заболеваний [1-3].

Свободные радикалы могут образовываться в клетке и в процессе естественного метаболизма. Однако воздействие на организм неблагоприятных условий приводит к смещению динамического равновесия в клетке и провоцирует накопление большого количества свободных радикалов кислорода в ней.

Свободнорадикальные процессы, протекающие под влиянием неблагоприятной экологической обстановки, химических, радиационных и многих других воздействий на биосистемы, вы-

звали появление все возрастающего числа исследований, посвященных изучению и определению эффективности известных и потенциальных антиоксидантов в организме человека [1,2,3].

Особая роль в антиоксидантной системе защиты организма принадлежит мелатонину (MLT) и глутатиону (GSH). В литературе [4,5] широко обсуждаются антиоксидантные свойства гормона шишковидной железы мелатонина, активность которого сравнивают с активностью глутатиона, причем не в пользу последнего [6]. Такое заключение, с нашей точки зрения, является недостаточно корректным, поскольку в публикациях нет данных сравнительных исследований антиоксидантной активности этих соединений в одинаковых условиях и на молекулярном уровне.

Отсутствие систематических исследований, особенно на молекулярном уровне, антирадикальной активности различных антиоксидантов при их взаимодействии со свободными радикалами в биосистемах обуславливают не только наличие противоречивых оценок в интерпретации экспериментально полученных закономерностей, но и создают трудности в развитии общих представлений о механизме взаимодействия антиоксидантов со свободными радикалами и целенаправленного подхода к управлению этими процессами, что имеет практическое значение.

Поэтому для приближения результатов предыдущего [7, 8] квантовохимического моделирования к реальным условиям взаимодействия молекул GSH и MLT с гидроксил-радикалом и супероксид-анион-радикала в организме человека представляется актуальным изучение эффективности действия эндогенных антиоксидантов путем моделирования механизма их взаимодействия со свободными радикалами, с уче-

том влияния водной среды, методами квантовой химии в сочетании с экспериментальными медицинскими клиническими исследованиями, что дает возможность не только получить обоснование положительного эффекта использования антиоксидантов, но и установить их потенциальную значимость в качестве лекарственных средств.

Цель работы

Исследование влияния водной среды на антирадикальные свойства эндогенных антиоксидантов мелатонина и глутатиона путем моделирования механизма их взаимодействия со свободными радикалами ($\bullet\text{OH}$ и $\bullet\text{OO}^-$).

Объекты и методы исследований

Теоретическое изучение механизма взаимодействия MLT и GSH с $\bullet\text{OO}^-$ и $\bullet\text{OH}$ выполнялось с помощью программного модуля GAMESS (версия от 27 марта 20007 года) и программного модуля Firefly 8 современным неэмпирическим квантовохимическим методом в базисе 6-31G** [9]. Для расчета влияния водной среды на свойства исследуемых систем была применена модель поляризованного континуума PCM и использована программа CAUSSIAN 09 (D.01).

Результаты и их обсуждение

Для анализа антиоксидантной активности молекул MLT и GSH принципиально важное значение имеет установление наиболее активных центров взаимодействия этих молекул со свободными радикалами кислорода.

Для поиска минимумов полной энергии, которые соответствуют максимумам взаимодействия $\bullet\text{OH}$ и $\bullet\text{OO}^-$ с молекулами MLT и GSH, было проведено детальное сканирование поверхности полной энергии взаимодействия в окрестности «мест атаки» молекул MLT и GSH путем расчета переходного состояния реакции взаимодействия с определением энергии активации для каждого из «направлений атаки» при изменении угла между соответствующими межатомными связями молекул антиоксидантов и радикалами и соответствующих расстояний между атомами реагентов, которое показало наличие для молекулы GSH - 17, а для молекулы MLT-16 минимумов полной энергии, включая глобальный (рис.1).

При взаимодействии молекулы GSH с одним супероксид-анион-радикалом в точке глобального минимума полной энергии взаимодействия

происходит перераспределение заряда величиной в $0,702e$ с $\bullet\text{OO}^-$ на молекулу глутатиона через атом водорода H (23), указывая на возможность эффективного взаимодействия супероксид-анион-радикала с GSH, с вероятным образованием стабильных комплексов [8]. Аналогично этот процесс происходит при взаимодействии $\bullet\text{OO}^-$ с молекулой мелатонина (перенос заряда величиной в $0,664e$ с супероксид-анион-радикала на молекулу MLT), в результате чего изменяется длина связи как в свободном радикале с $0,136$ до $0,143$ нм, так и в молекуле мелатонина N(8)–H(14) с $0,0999$ до $0,142$ нм [8].

При взаимодействии молекулы GSH с одним $\bullet\text{OH}$, наоборот, происходит рост электронной плотности на атоме кислорода гидроксил-радикала на $0,208e$, в результате чего увеличивается длина связи S(22)–H(23) в молекуле глутатиона с $0,132$ нм до $0,317$ нм, указывает на возможность отрыва этого атома водорода от молекулы GSH и последующим присоединением его к $\bullet\text{OH}$ с образованием молекулы воды [10].

Для «изолированного» гидроксил-радикала рост электронной плотности при взаимодействии с атомом водорода H (14) (в глобальном минимуме полной энергии) молекулы MLT составляет около $0,229e$, в результате чего увеличивается длина связи между атомом азота и атомом водорода N (8)–H (14) в молекуле мелатонина с $0,0999$ до $0,311$ нм, указывая тем самым на вероятность отрыва этого атома водорода от молекулы MLT и присоединение его к молекуле $\bullet\text{OH}$ с образованием молекулы воды [7].

Для приближения результатов расчетов к реальным условиям взаимодействия мелатонина и глутатиона со свободными радикалами в организме человека и моделирования ситуации влияния водной среды на механизм взаимодействия молекул MLT и GSH со свободными радикалами были проведены квантовохимические расчеты в рамках программы Firefly 8 [11].

При расчетах учитывали, что диэлектрическая проницаемость водной среды равна $\epsilon = 8,355$, а температура $T = 298$ К в рамках модели растворителя PCM.

Анализ полученных результатов (табл.1, табл.2) при учете влияния водной среды на взаимодействие молекул антиоксидантов со свободными радикалами показал, что механизм перераспределения электронной плотности усиливается для взаимодействий MLT $\cdots\bullet\text{OH}$ [$\bullet\text{OO}^-$] и GSH $\cdots\bullet\text{OH}$ [$\bullet\text{OO}^-$].

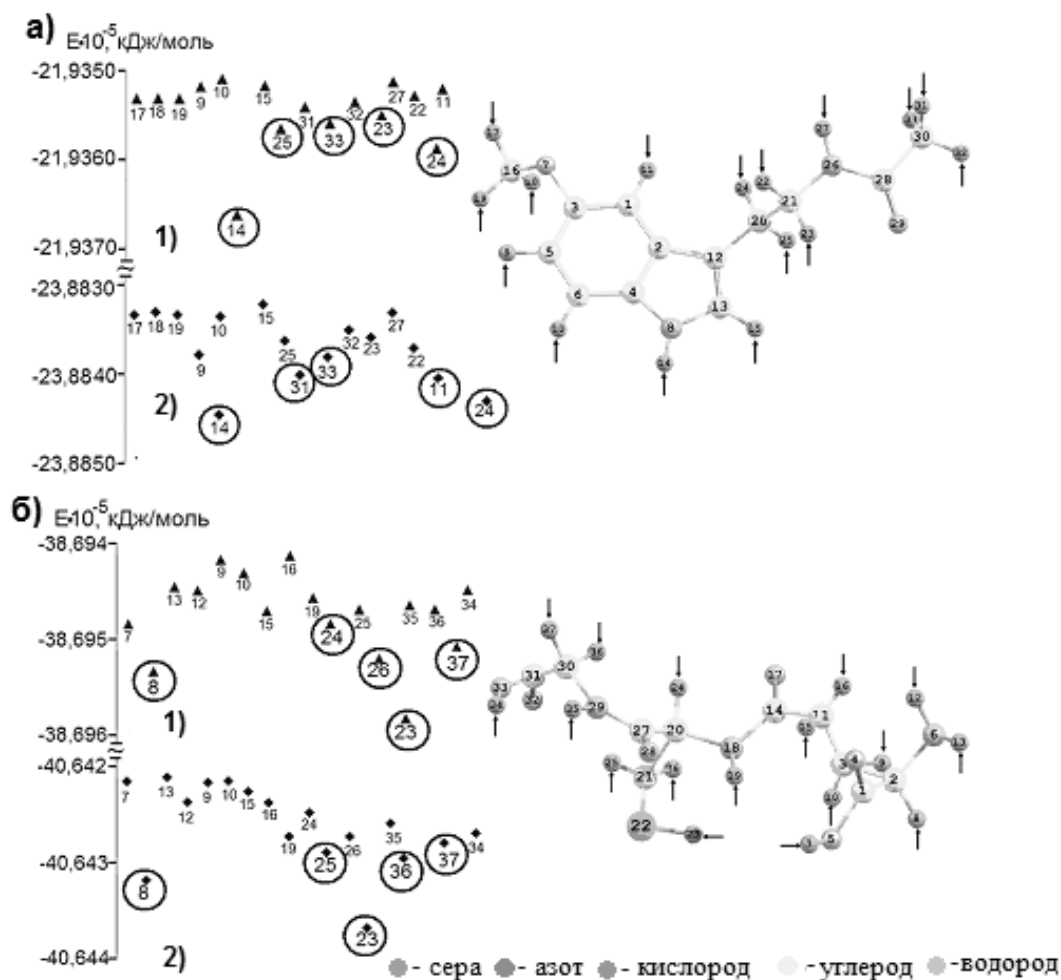


Рис. 1. Минимумы полной энергии взаимодействия (E) в комплексах:
 а) $MLT \cdots OH[•OO•]$; б) $GSH \cdots OH[•OO•]$ при атаке различных центров молекул антиоксидантов свободными радикалами:
 1) $•OH$; 2) $•OO•$ (выделенные 5 наиболее глубокие минимумы – O).

Таблица 1
 Сравнительное распределение зарядов q по Лёвдину и энергии активации Eа для взаимодействий $GSH[MLT] \cdots OH[•OO•]$ и свободных радикалов в точках глобального минимума

Взаимодействие		q						Eа, кДж/моль	
		GSH			MLT			GSH	MLT
		S(22)	H(23)	O(38)	N(8)	H(14)	O(34)		
•OH	Без РСМ	0,045	0,215	-0,449	-0,184	0,210	-0,470	101	106
	РСМ	0,036	0,222	-0,465	-0,178	0,215	-0,485	100	105
•OO•	Без РСМ	-0,660	0,216	-0,206	-0,342	0,220	-0,204	17	31
	РСМ	-0,731	0,211	-0,187	-0,370	0,209	-0,200	7	30

Таблица 2
 Распределение порядков связей Vij и расстояний R для взаимодействий $GSH[MLT] \cdots OH[•OO•]$ в точках глобального минимума

Взаимодействие		GSH				MLT			
		S(22)-H(23)		O(38)-H(23)		N(8)-H(14)		O(34)-H(14)	
		Bij	R, нм	Bij	R, нм	Bij	R, нм	Bij	R, нм
•OH	Без РСМ	-	0,265	0,872	0,095	-	0,311	0,820	0,094
	РСМ	-	0,268	0,859	0,094	-	0,314	0,816	0,095
•OO•	Без РСМ	0,163	0,185	0,713	0,098	0,149	0,142	0,671	0,098
	РСМ	0,153	0,195	0,738	0,096	0,139	0,144	0,689	0,097

Так, при взаимодействии молекул GSH и MLT с $•OH$ величина заряда на атомах кислорода в гидроксил-радикалах уменьшается в 1,03 (табл.1), что приводит к увеличению величин порядков связей O(34)–H(14) и O(38)–H(23) в 1,01 и как следствие, происходит незначитель-

ное уменьшение величины длины соответствующих связей (табл.2). Все это приводит к увеличению вероятности отрыва атомов водорода от молекул MLT и GSH с образованием молекул воды, в отличие от взаимодействия молекул антиоксидантов с $•OO•$, где идет усиление образо-

вання комплексов $MLT[GSH] \cdot \bullet OO^-$. При учете влияния сольватационных эффектов происходит перераспределение электронной плотности с $\bullet OO^-$ на молекулы антиоксидантов, в результате чего уменьшаются величины зарядов на атомах N(8) и S(22) в 1,08-1,1 (табл.2), что приводит к незначительному увеличению величин порядков связей S(22)–H(23) и N(8)–H(14) в 1,07 и расстояний между этими атомами (табл.2).

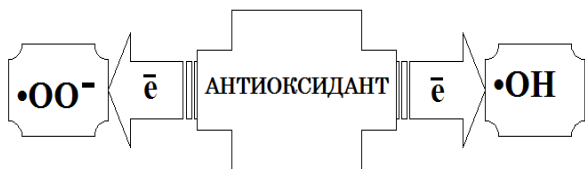


Рис.2. Схема перераспределения электронной плотности при взаимодействии молекулы антиоксиданта (MLT и GSH) с $\bullet OH$, $\bullet OO^-$.

Полученные результаты зарядового перераспределения подтверждаются сравнительным анализом результатов расчетов энергии активации комплексов реакций взаимодействия молекул антиоксидантов со свободными радикалами, которые указали на незначительное изменение энергии активации при учете сольватационных эффектов (табл. 1), оставляя неизменным полученный результат, что механизм взаимодействия молекул MLT и GSH со свободными радикалами кислорода инициирует разнонаправленное перераспределение электронной плотности в молекуле антиоксиданта и проходит по схеме (рис.2).

Выводы

На основе анализа результатов квантовохимическое моделирование взаимодействия молекул MLT и GSH с $\bullet OH$ и $\bullet OO^-$ в пределах континуальной модели растворителя РСМ дает возможность сделать вывод о том, что водная

среда с диэлектрической проницаемостью $\epsilon = 78,355$ при $T = 298$ К принципиально не влияет на перераспределение электронной плотности молекул антиоксидантов, а исследованные реакции происходят за кислотно-основным механизмом, причем молекула антиоксиданта по отношению к $\bullet OH$ выступает как основа, а по отношению к $\bullet OO^-$ – как кислота.

Литература

1. Чеснокова Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова. // Успехи соврем. естествознания – 2006. – № 7. – С.29-36.
2. Магин Д.В. Фотохемилюминесценция как метод изучения антиоксидантной активности в биологических системах. Математическое моделирование / Д.В. Магин, Д.Ю. Измайлов, И.Н. Попов [и др.] // Вопр. мед. хим.– 2000. – Т.46, №4. – С. 61-66.
3. Roginsky V. Review of methods to determine chain-breaking antioxidant activity in food / V. Roginsky, E.A. Lissi // Food chemistry. – 2005. – Vol. 92. – P. 235.
4. Беленичев И.Ф. Регуляция антиоксидантного гомеостаза и системы детоксикации организма гормоном мелатонином. Роль мелатонин-зависимых рецепторов в реализации этой функции / И.Ф. Беленичев, Ю.И. Губский, Е.Л. Левицкий // Соврем. проблемы токсикологии. – 2003. – № 2. – С.2-16.
5. Бачурин С. О. Медико-химические подходы к направленному поиску препаратов для лечения и предупреждения болезни Альцгеймера / С. О. Бачурин // Вопр. мед. хим. – 2001. – Т.47, № 2. – С. 155-197.
6. Russel J. Melatonin: Lowering the High Price of Free Radicals / J. Russel // News Physiol. Sci. – 2000. – V. 15. – P. 246-250.
7. Кузнецова Т.Ю. Моделирование антиоксидантных свойств мелатонина и глутатиона при взаимодействии с гидроксил-радикалом / Т.Ю. Кузнецова, Н.В. Соловьева // Актуальні проблеми сучасної медицини : вісник Укр. мед. стоматолог. акад. – 2012. – Т.12, Вип.1–2. – С.189-193.
8. Solovyova N.V. Quantum chemical modeling of antioxidant activity of glutathione interacting with hydroxyl- and superoxide anion radicals / N.V. Solovyova, T.Yu. Kuznetsova // Ukr. Biochem. J. – 2015. – Vol. 87, № 2. – P.156-162.
9. Alex A. Granovsky. Firefly and PC GAMESS / Firefly version 8.0.1. [Electronic resource]. – Access mode // <http://classic.chem.msu.su/gran/games/forum/discussion.html>
10. Кузнецова Т.Ю. Моделирование антирадикальных процессов с участием глутатиона в биологических системах / Т.Ю. Кузнецова, Н.В. Соловьева // Актуальні проблеми сучасної медицини : вісник Укр. мед. стоматолог. акад. – 2014. – Т.14, Вип.4(48). – С.201-204.
11. Granovsky A. Firefly and PC GAMESS / Firefly version 8.0.1. [Electronic resource]. – Access mode: <http://classic.chem.msu.su/gran/games/forum/discussion.html>.

Реферат

МОДЕЛЮВАННЯ ВПЛИВУ ВОДНОГО СЕРЕДОВИЩА НА МЕХАНІЗМ ВЗАЄМОДІЇ МОЛЕКУЛ АНТИОКСИДАНТІВ ІЗ ВІЛЬНИМИ РАДИКАЛАМИ КИСНЮ

Кузнецова Т.Ю., Соловйова Н.В.

Ключові слова: антиоксидант, гідроксил-радикал, супероксид-аніон-радикал, глутатіон, мелатонін.

Відсутність систематичних досліджень, особливо на молекулярному рівні, антирадикальної активності різних антиоксидантів при їх взаємодії з вільними радикалами в біологічних системах зумовлює не тільки наявність суперечливих оцінок в інтерпретації експериментально одержаних закономірностей, але й створює труднощі у розвитку загальних уявлень відносно механізму взаємодії антиоксидантів із вільними радикалами та цілеспрямованого підходу до керування цими процесами, які мають практичне застосування у медицині. Це актуалізує вивчення антирадикальної активності різних антиоксидантів. На основі аналізу результатів квантовохімічного моделювання взаємодії молекул антиоксидантів з радикалами кисню встановлено, що вона відбувається за кислотно-основним механізмом, причому антиоксидант по відношенню до гідроксил-радикалу виступає як основа, а по відношенню до супероксид-аніон-радикалу – як кислота.

Summary

SIMULATION OF AQUEOUS MEDIUM INFLUENCE UPON MECHANISM OF INTERACTION BETWEEN ANTIOXIDANTS MOLECULES AND OXYGEN FREE RADICALS

Kuznetsova T. Yu, Solovyova N. V.

Key words: antioxidant, hydroxyl radical, superoxide- anion-radical, glutathione, melatonin.

The lack of systematic research, especially at the molecular level, clarifying the antiradical activity of various antioxidants in their interaction with free radicals in biological systems, not only leads to controversial opinions

as to the interpretation of experimentally obtained patterns, but also impedes the development of general ideas of the mechanism of interaction between antioxidants and free radicals, and, in this way hinders the focused approach to the management of these processes that are of great clinical importance. This explains the necessity to study antiradical activity of various antioxidants. Having based on the analysis of the results obtained by quantum chemical simulation of interaction between antioxidants molecules and oxygen radicals, it has been found out that this activity can be described in terms of the acid-base mechanism, where antioxidant acts as a base towards the hydroxyl radical, and as an acid towards superoxide- anion- radical.

УДК 611.08:612.064

Макаренко О.М.

ПОВЕДІНКОВІ ТА ГІСТОСТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛАКТОГЕНЕЗУ У ЩУРІВ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ ОКСИТОЦИНУ

ВДНЗ «Переяслав-Хмельницький державний педагогічний університет імені Г.Сковороди»

У статті представлено результати експериментального дослідження змін лактогенезу на тлі передродової стимуляції окситоцином. Вагітним щурам за 72, 48 і 24 години до пологів вводили окситоцин (0,1 мл / 100 г маси тіла, одноразово), а на третю добу лактаційного періоду виділяли черевні молочні залози для гістологічного дослідження. Додатково оцінювали рівень материнської агресії. За результатами досліджень зроблено висновок, що 3-кратне введення окситоцину перед пологами позначилося на гістофізіологічних основах лактогенезу. Виявлено зміни морфології альвеолярних ацинусів часточок залоз, менший рівень синтетичної та секреторної активності лактоцитів дослідної групи порівняно з контролем (при введенні 0,85% розчину NaCl у дозі 0,1 мл/100 г ваги). У групі самок, які були переведені на збагачену білком дієту (+20% молочного білка до стандартного раціону) також встановлено недостатній лактогенез, а в деяких випадках – атрофічні зміни залозистої тканини. На поведінковому рівні у дослідних групах тварин виявлено вищий рівень материнської агресії та число епізодів гострої агресивної реакції ($P < 0,05$). На основі гістологічних досліджень зроблено висновок про пригнічуючий вплив передродової стимуляції окситоцином на лактогенез.

Ключові слова: молочна залоза, лактогенез, окситоцин, передродова стимуляція, експеримент

Синтетичний окситоцин є найбільш часто використовуваним препаратом для стимуляції пологів. Дані про те, що екзогенний окситоцин не впливає на породіль, були поставлені під сумніви [1,2]. Припускається, що синтетичний окситоцин, який вводять під час пологів, може мати негативний вплив на рефлекс новонароджених і грудне вигодовування. У матерів, які мали епідуральну аналгезію під час пологів і отримали екзогенний окситоцин, відмічено більший ризик затримки початку лактації ніж у жінок, які не отримували окситоцин [3]. У інших спостереженнях встановлено більший ризик відмови від грудного годування у 2,2 рази [4]. При цьому жінки, які після пологів продовжували грудне вигодовування, отримували значно меншу дозу окситоцину під час стимуляції пологів [5]. Показано зв'язок передродової стимуляції окситоцином і високої частоти відмов жінок від грудного вигодовування, послаблення ритмічних, антигравітаційних та інших неонатальних рефлексів у новонароджених [6]. Одночасно з цим інші автори не виявили зв'язку між передродовою стимуляцією і материнською поведінкою [7].

Гальмівний ефект екзогенного окситоцину, ймовірно, може бути пов'язаний із проникненням через плаценту або негативним впливом на нейроендокринному регуляцію лактогенезу. Але ці дані не були ретельно досліджені і тому для підтвердження цієї гіпотези потрібні подальші дослідження. Однак, оскільки експериментальні

дослідження показали зменшення споживання їжі у відповідь на введення окситоцину [8], а клінічні дослідження продемонстрували зв'язок між введенням окситоцину та ризиком штучного вигодовування, незалежно від епідуральної анестезії, гіпотеза про те, що синтетичний окситоцин може вплинути на грудне вигодовування заслуговує на подальше вивчення.

Іншою проблемою є дефіцит лактації та штучне вигодовування. Зниження поживних речовин під час вагітності та лактації ускладнює загальний ріст і розвиток плоду. В експериментальних дослідженнях показано зниження продуктивності молочної продукції, затримку набору ваги потомства при дефіциті протеїну в раціоні тварин, затримку статевого дозрівання [9,10]

Метою дослідження стало експериментальне вивчення виявленого в клінічних умовах факту різкого зменшення або розвитку повної відсутності у породіль молока, тобто розвитку гіпогалакції у випадках, коли вагітним був застосований окситоцин з метою пологової стимуляції.

Матеріали та методи дослідження

У досліді були включені 27 вагітних самок щурів (середня вага 180-220 г). Тварини були розділені 3 групи. Контрольною групою стали тварини, яким вводили 0,85% розчину NaCl у дозі 0,1 мл/100 г ваги (група 1, n=11) і споживали стандартний гранульований комбікорм. Дослідним тваринам за 72, 48 і 24 години до пологів

вводили окситоцин (0,1 мл / 100 г маси тіла, одноразово) (n=16). Сумарна кількість внутрішньоочеревинних ін'єкцій становила 3 дози. Дослідні тварини були додатково розділені на 2 рівні за кількістю підгрупи: частина споживали стандартний гранульований комбікорм (група 2, n=8), а інші були переведені та збагачену білком дієту (+20% молочного білка до стандартного раціону) (група 3, n=8).

Протягом всього періоду спостереження вивчалися особливості поведінкових реакцій годуючих самок, характер і особливості годування щурят, а також їх виживання впродовж періоду лактації. Вивчалась також агресивність щурів-самок, направлена на зовнішній подразник – експериментатора, захисну рукавичку, що супроводжувалась загрозливою поведінкою, нападами і навіть укусами. Для кількісної оцінки міжгрупової різниці аналізувались 4 показника:

- латентний період – час від появи стимулу до реакції агресії (сек);
- час агресивної поведінки – тривалість реакції (сек);
- рівень атаки – ступінь реакції тварини на стимул (0 – не має агресії; 1 – слабка атака (укус); 2 – гостра агресивна реакції (декілька атак/укусів);
- кількість атак – число атак/укусів за час агресивної поведінки.

На 3 добу лактації у самок виділяли черевні молочні залози для гістологічного дослідження. Біологічні зразки фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну і заливали у парафін. Протокол проводки: 1) висхідні концентрації етанолу (70%-80%-90%-96%), діоксан, ксилол, ксилол-парафін (1:1, 37°C), парафін (56°C). Парафінові зрізи товщиною 5 мкм отримували на мікротомі Thermo Microm HM 360 Rotary Microtome. Зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином і толуїдиновим синім. Морфометричний аналіз проведено мікроскопі Olympus BX 51 із програмним за-

безпеченням CarlZeiss (AxioVision SE64 Rel.4.9.1).

Статистичну обробку отриманих вибірок даних проводили із застосуванням програми Statistica 6.0. Вибірки порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Вплив окситоцину на материнську агресію самок щурів у лактаційний період

Протягом всього періоду спостереження вивчалися особливості поведінкових реакцій годуючих самок, характер і особливості годування щурят, а також їх виживання впродовж всього періоду лактації. У контрольних тварин (група 1) час догляду за потомством коливався від 3 до 30 діб, в середньому складаючи 20,2 доби, в той час як у дослідних груп (група 2 і 3), тобто після стимуляції окситоцином, відбувався в середньому 15,4 діб. Припинення спостереження було використано лише 2 рази у групі 1 і групі 2, що було пов'язано з канібалізмом, тобто критичною загибеллю понад 2/3 потомства. Як правило, ці події відбувалися у перші 3 доби післяпологового періоду.

У таблиці 1 наведено кількісні показники народжуваності у групах тварин. Так, у групі 1 на 3 добу спостереження втрати склали 8,6% від загальної кількості новонароджених щурят, у групі 2 – 20%, у групі 3 – 23,5%. Встановлено статистично значуще зменшення кількості щурят у виводку на тлі введення окситоцину (P<0,05). У перші дні після пологів реєстрували випадки канібалізму, а саме 2-3 випадку на виводок (20-50% потомства). У 5 тварин, матеріал яких відібрано для гістологічного дослідження, починаючи з 2 доби лактаційного періоду спостерігали утворення зон крововиливів в ділянці сосків, що, ймовірно, вплинуло на поведінкові реакції самок і показники канібалізму.

Таблиця 1.
Показники народжуваності у контрольній та дослідних групах щурів

Група	Кількість новонароджених щурят на 1 добу спостереження	Загальна кількість	Кількість щурят на 3 добу спостереження	Загальна кількість	Втрати потомства
Група 1 (n=11)	6,9±0,2	69	6,3±0,5 P=0,17	63	8,6%
Група 2 (n=8)	6,2±0,3	50	5,0±0,5 P=0,01	40	20,0%
Група 3 (n=8)	6,3±0,5	51	4,8±0,2 P=0,02	39	23,5%

На рисунку 1 показано кількісні показники оцінки агресивної та гострої агресивної реакції на зовнішній чинник. У всіх групах тварин мала місце агресивна поведінка, проте характер реакції суттєво відрізнявся між групами порівняння. Вивчення агресії самок у лактаційний період показало, що самки дослідних груп обох ліній (група 2 і 3) демонстрували посилену материнську агресію, що перевищувала таку у контрольних тварин. Так, латентний період до атаки мав виражену тенденцію до зниження, а сумарний час

агресії – статистично значимо більшим на 110,5% (P<0,05) і 88,9% (P<0,05). Агресія мала прояви фронтальних та латеральних нападів, часто супроводжувалась укусами. Число атак було більшим у 2,3 і 2,1 раз (P<0,05), а рівень атак - майже у 1,6 і 1,9 рази (P<0,05). На основі цих даних можна зробити висновок про те, що передродова стимуляція вагітних самок окситоцином мала істотний вплив на формування материнської агресії і поведінкові реакції.

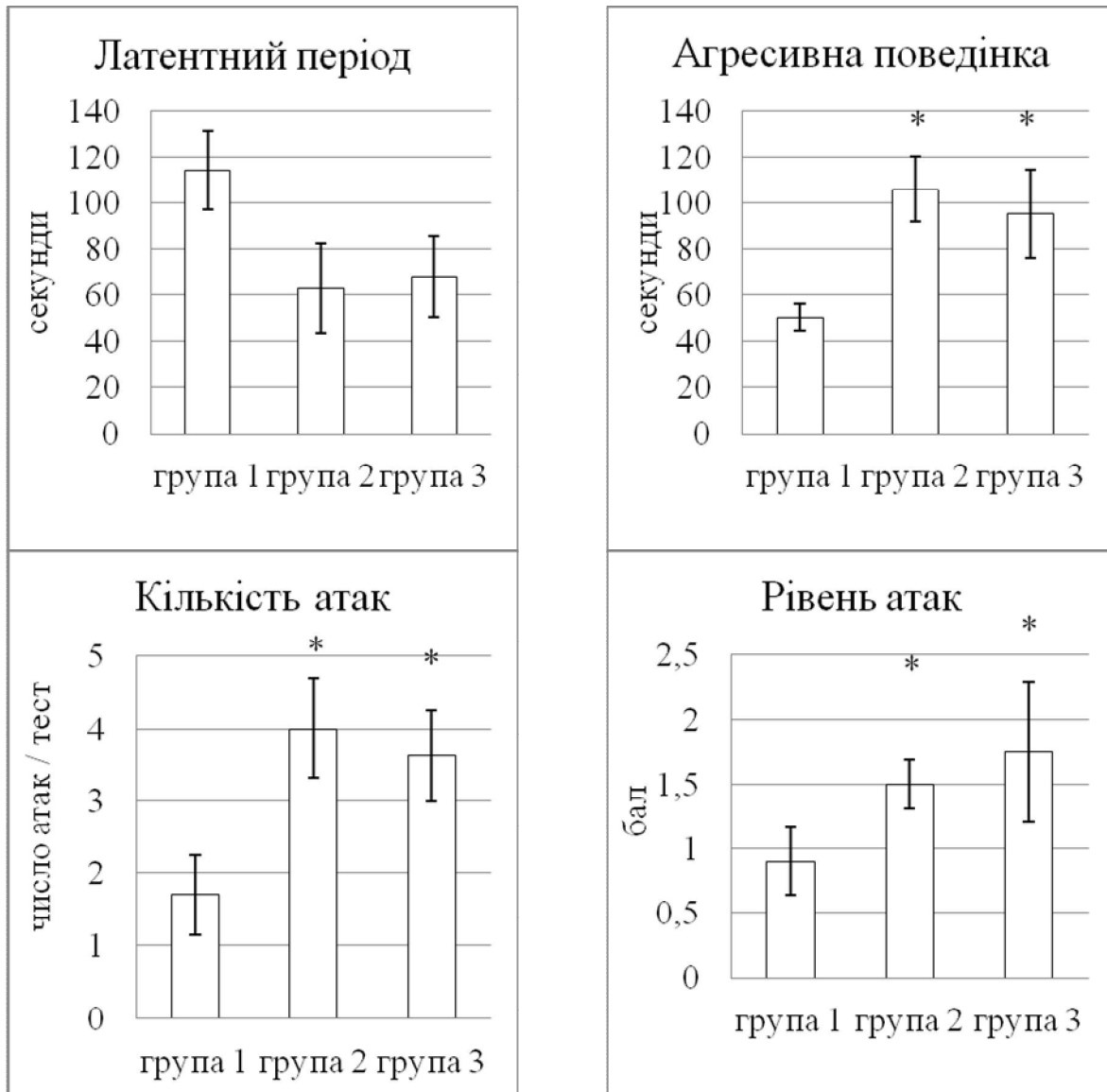


Рис. 1. Особливості прояву агресивності та гострої агресивної поведінки у щурів-самок у лактаційний період.
Примітка: * - достовірно до групи 1 ($P < 0,05$)

Гістологічне дослідження лактогенезу самок щурів у лактаційний період

Результати гістологічного дослідження засвідчили розвиток молочних залоз у дослідних групах щурів на 3 добу спостереження. Молочні залози побудовані з часточок, які на структурному рівні представлені складними трубчато-альвеолярними залозами. У часточках реєстрували секреторні ацинуси, протоки і міжчасточкову сполучну тканину. Система проток представлена синусами, великими міжчасточковими протоками і термінальними протоками. Останні закінчуються ацинусами. Ацинуси лактуючої залози головним чином представлені альвеолярними залозами. Просвіт ацинусів має овальну, часто видовжену форму. Стінка ацинусів містить лише один шар лактоцитів, які активно виділяють у просвіт залози продукт секреції. Секреторні сполуки містять значну кількість білка і поодинокі жирові краплини, фрагменти загиблих клітин

(рис. 2a,b). За лактоцитами локалізовані міоепітеліальні клітини, що мають веретеноподібну форму і множинні відростки. Скорочення цих клітин забезпечує виділення продукту секреції молочної залози. Превалююча більшість ацинусів була заповнена ацидофільним секретом, що є проявом активної лактації. Описана морфологічна організація молочної залози інтактної групи щурів (група 1) була обрана як контрольна для подальшого аналізу гістоструктури груп порівняння.

Стінка проток побудована з циліндричного або кубічного епітелію. Якщо морфологічна організація міжчасточкових та термінальних проток не мала суттєвої різниці, то об'єм ацинусів, діаметр їх просвіту, цитологія лактоцитів визначалася рівнем їх секреторної активності.

Строма лактуючої залози побудована з сполучної тканини, яка оточує всі часточки залози і формує міжчасточкову строму. У стромі відміче-

но значну кількість колагенових волокон, значно менше жирової тканини, поодинокі фібробласти і базофіли. У структурі стромальних елементів реєструються кровonosні судини та поодинокі

нервові стовбури. Реєструються артерії і вени. Паравазальна сполучна тканина містить значну щільність колагенових волокон.

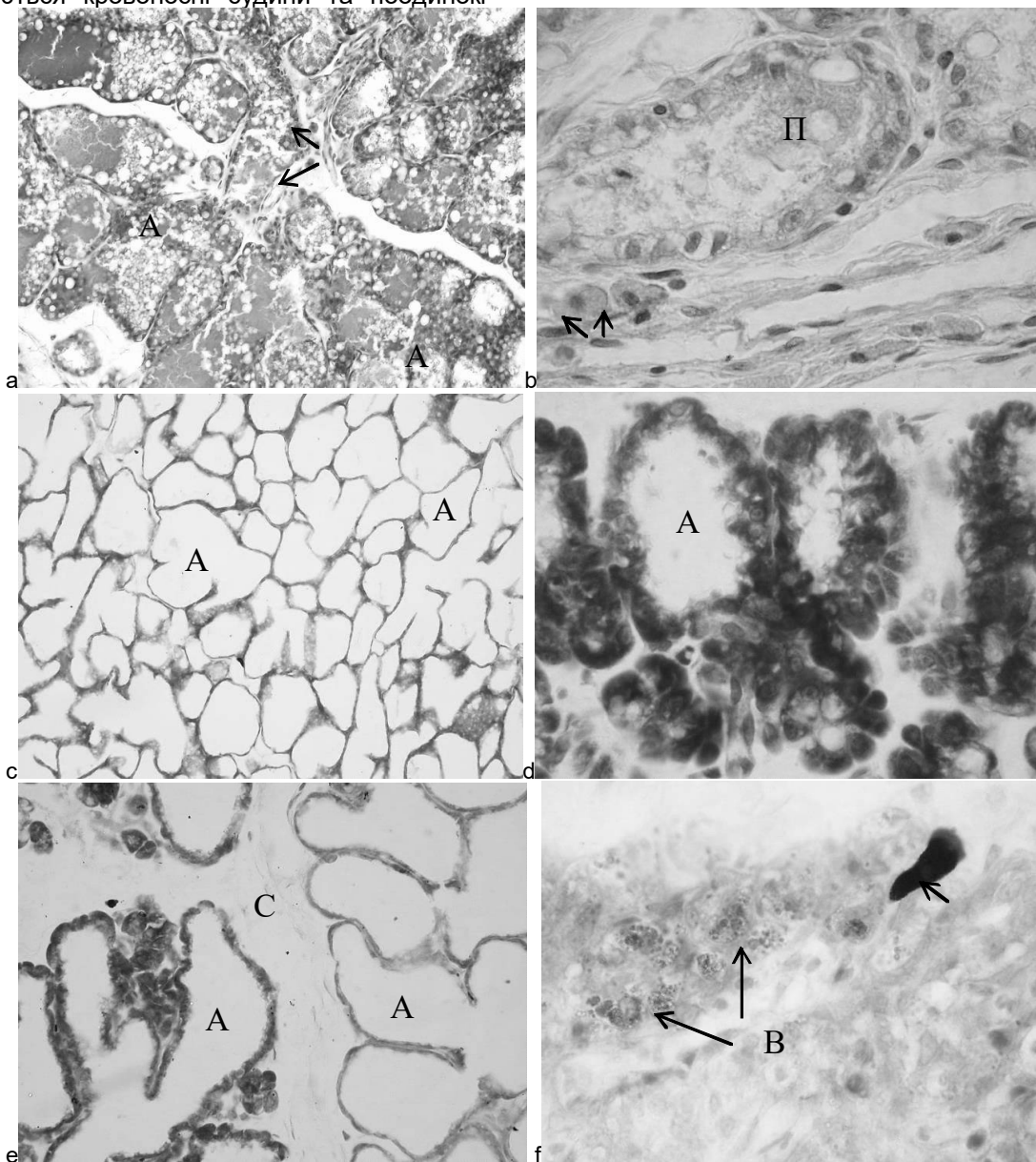


Рис. 2. Зміни гістогенезу молочної залози контрольної та дослідних груп. Термін спостереження 3 доби.

Примітка: а – активний лактогенез (група 1, гематоксилін-еозин, ×400); б – продукт секреції у альвеолярній залозі (група 1, гематоксилін-пікрофуксин, ×1000); с – недостатній гістогенез залоз (група 2, толуїдиновий синій, ×400); д – ранні етапи ініціації лактогенезу (група 2, толуїдиновий синій, ×1000); е – різного рівня розвитку альвеолярні ацинуси залози недостатній гістогенез залоз (група 3, толуїдиновий синій, ×400); ф – атрофічні зміни в залозах, поява атипичних включень (група 3, толуїдиновий синій, ×1000); Ал – альвеола; Б – базофіл; В – включення; Пс – продукт секреції; Ст – строма.

При дослідженні морфології молочної залози у щурів групи 2 виявлено достатньо розвинуту залозисту тканину, яка представлена часточками. Останні чітко реєструвалися та відділялися від оточуючої сполучної тканини. У межах однієї молочної залози також реєстрували різний ступінь розвитку термінальних протоків та ацинусів. Значна кількість ацинусів мали округлу морфологію, їх просвіт прозорий (Рис. 2с), що свідчить про суттєво менший рівень вмісту продуктів секреції залоз в просвіт ацинусів. Одночасно з цим

інші ацинуси представлені активно секретуючими лактоцитами (Рис. 2д). Характер лактогенезу у більшій мірі був вогнищевим. При цьому у стінці активних залоз реєстрували лактоцити з ознаками набряку цитоплазми, їх загибелі, десквамації ушкоджених клітин у просвіт ацинусів. Це позначилося на зменшенні кількості лактоцитів в межах поперечного перерізу альвеолярних залоз. В окремих часточках відмічено ділянки реорганізації ацинусів, скупчення лактоцитів та поодинокі клітини на різних фазах мітозу.

Міжчасточкова строма залози представлена слабко вираженою сполучною тканиною. Серед її елементів домінують колагенові волокна, відмічено поодинокі фібробласти та тканинні базофіли. Останні без ознак дегрануляції, що вказує на відсутність місцевих запальних реакцій. Описані особливості гістогенезу молочних залоз нормотензивних щурів вказують на зміни лактогенезу на тлі передродової стимуляції окситоцином.

У групі 3 також виявлено різний рівень лактогенезу (Рис. 2е). У межах однієї часточки виявлено ацинуси в стані активного лактогенезу і ацинуси без ознак секреторної активності. Останні також побудовані з одного шару лактоцитів, які часто мають плоску морфологію. Тобто гістоструктура була побідною до групи 2. При

цьому у окремих ділянках виявлено ознаки атрофічних змін залозистої тканини. На гістологічному рівні це мало прояви вогнищ клітинних скупчень без ознак формування ацинусів, реєстрували загиблі клітини та клітини з нетиповими включеннями, ймовірно, ліпофусцину (Рис. 2f).

Аналіз результатів морфометричного дослідження показав тенденцію до зменшення просвіту ацинусів залоз на тлі введення окситоцину (Табл. 2) відмічено тенденцію до зменшення довжини ацинусів щодо контрольної групи (група 1), що відобразилось у зменшенні індексу форми їх просвіту (співвідношення більшого і меншого діаметру просвіту альвеолярних залоз) на 8,6% у групі 2 ($P=0,01$).

Таблиця 2.
Морфометричні показники молочної залози щурів на 3 добу лактаційного періоду

Показник	Група			Значення P
	Група 1	Група 2	Група 3	
Більша довжина альвеолярного просвіту, мкм	101,6±3,2	96,9±4,0	82,3±3,7	$P_{1-2}=0,18$ $P_{1-3}=0,01$ $P_{2-3}=0,01$
Менша довжина альвеолярного просвіту, мкм	59,5±2,3	58,8±2,3	47,5±2,2	$P_{1-2}=0,49$ $P_{1-3}=0,01$ $P_{2-3}=0,01$
Індекс форми просвіту альвеолярних ацинусів	1,85±0,06	1,69±0,05	1,79±0,05	$P_{1-2}=0,01$ $P_{1-3}=0,22$ $P_{2-3}=0,13$
Кількість ядер лактоцитів у структурі стінки альвеолярної залози на	15,04±0,5	9,24±0,5	9,43±0,4	$P_{1-2}=0,01$ $P_{1-3}=0,01$ $P_{2-3}=0,20$

Структурні зміни стінки залоз, які проявлялися у набряку та десквамації лактоцитів у просвіт залоз також були кількісно оцінені. На рисунку 4.7 і 4.8 наведено гістограми відносного розподілу залозистих ацинусів за кількістю ядер лактоцитів у стінці залоз. Кількісний аналіз показав домінування залоз за наступним рівнем лактогенезу (Рис. 3):

- у групі 1 – 9-18 лактоцитів (середня кількість 15,04±0,5 од/переріз залози);
- у групі 2 – 4-10 лактоцитів (середня кількість 9,24±0,5 од/переріз залози) ($P<0,05$);
- у групі 3 – 5-15 лактоцитів (середня кількість 9,43±0,4 од/переріз залози) ($P<0,05$).

Таким чином, отримані результати вказують на зв'язок між введенням окситоцину, материнською агресією та особливостями лактогенезу. Зважаючи на те, що у контрольної групи тварин, яким вводили фізіологічний розчин, не відмічено ознак атрофічних або дистрофічних змін, описаний недостатній розвиток та секреторну активність молочних залоз у дослідних групах можна охарактеризувати як структурні основи гіпогалакції і вони очевидно пов'язані з надфізіологічним рівнем окситоцину в організмі самок.

На гістофізіологічному рівні виділяють декілька послідовних процесів у формуванні достатнього рівня лактації. Маммогенез – процес розвитку молочної залози, лактогенез – ініціація секреторної активності, лактопоез – утворення та

виділення секрету залози. Як відомо [11], період лактації регулюється багатьма фізіологічними чинниками, які включають нервову та гормональну регуляцію. Крім гормонів (пролактин, кортикостероїди, тироксин, естрогени, прогестерон) на процеси лактогенезу впливають і інші, менш досліджені біологічно активні сполуки. Поведінкові чинники та реакції тварин у лактаційний період також вважаються чинниками, які можуть вплинути на процеси лактації та вигодовування потомства. У зв'язку із цим дослідження лише одного з чинників є вкрай проблематичним, з огляду на системність механізмів ініціації, підтримки та регуляції лактаційного періоду.

Результати фізіологічних досліджень показали, що післяродовий період супроводжується поведінковими змінами самок щурів. Часто проявляється агресія щодо інших тварин та дослідників, дія якої спрямована на захист потомства. Поведінкові реакції також контролюються гормонами, включаючи окситоцин. За даними дослідників молочне вигодовування щурят стимулює виділення окситоцину у гіпофізі, який на периферії стимулює скорочення гладкої мускулатури при викиданні молока [12,13]. Нарешті, окситоцин регулює соціальну поведінку [14], тривогу [15] та материнську агресію в ранньому і середньому післяпологовому періоді. Окситоцин також пригнічує харчову поведінку [8].

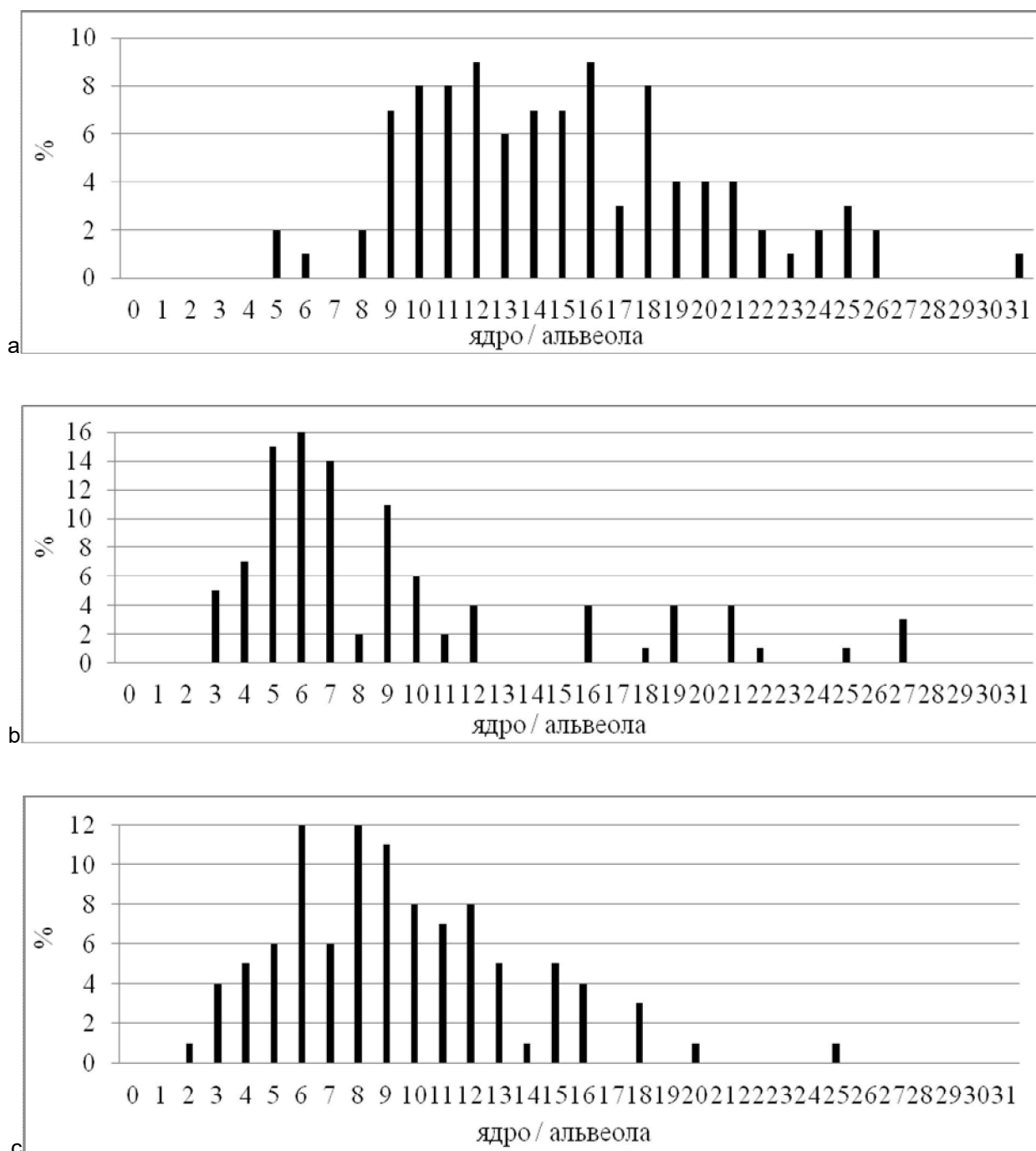


Рис. 3. Результати дослідження розподілу альвеолярних ацинусів молочної залози за кількістю ядер лактоцитів у стінці залози.

Примітка: а – група 1; б – група 2; в – група 3.

Це може підтвердити думку, що окситоцинергічна система мозку відіграє важливу роль у регулюванні індивідуальної поведінки у вагітних. Відповідно до цього є дослідження, які демонструють зменшення різних компонентів материнської агресії після електричного ураження паравентрикулярного ядра [16], але збільшення агресії після підвищення рівня окситоцину у гіпоталамусі [17]. Одночасно є і протилежні дані, які свідчать про зменшення материнської агресії у щурів із зниженням рівня окситоцину [18,19,20].

Ці розбіжності були пов'язані з використанням різних ліній щурів і відмінностей у постановці експериментальної роботи, але додаткові дослідження цього явища потребують уваги науковців. Продовження цих досліджень є важливим для розуміння впливу на недостатній рівень лактації у жінок.

У власних дослідженнях показано, що для щурів, яким вводили перед розродженням окситоцин, характерними були підвищена агресивність та реакції гострої агресії, а також структурні

зміни у молочній залозі. Молочні залози мали менший ступінь розвитку, або не мали ознак активного лактогенезу при незмінених морфометричних показниках альвеолярних ацинусів. У групі тварин, які споживали білкову дієту, яка мала б позитивно вплинути на обмін біологічно активних речовин і лактогенез, не виявлено будь-яких якісних та кількісних ознак активації лактогенезу. А в деяких випадках навіть виявлено атрофічні зміни залоз, що додатково підтверджує думку про вплив передродової стимуляції окситоцином на лактогенез.

Література

1. Odent M.R. Synthetic oxytocin and breastfeeding: reasons for testing an hypothesis. / M.R. Odent // *Med Hypotheses*. – 2013. – V.81(5). – P. 889-891.
2. Jordan S. Associations of drugs routinely given in labour with breastfeeding at 48 hours: analysis of the Cardiff Births Survey. / S. Jordan, S. Emery, A. Watkins [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2009. – V.116(12). – P. 1622-1632.
3. Wiklund I. Epidural analgesia: breast-feeding success and related factors. / I. Wiklund, M. Norman, K. Uvnas-Moberg [et al.] // *Midwifery*. – 2009. – V.25. – P. 31-38.
4. Garcia-Fortea P. Oxytocin administered during labor and breastfeeding: A retrospective cohort study. / P. Garcia-Fortea, E. Gonzalez-Mesa, M. Blasco [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2014. – V.27. – P. 1598-1603.
5. Gabriel Marín M.A. Intrapartum synthetic oxytocin reduce the expression of primitive reflexes associated with breastfeeding. / M.A. Gabriel Marín, I. Fernández Olza, A.M. Martínez Malalana [et al.] // *Breastfeed Med*. – 2015. – V.10(4). – P. 209-213.
6. Fernández Olza I. Newborn feeding behaviour depressed by intrapartum oxytocin: a pilot study. / I. Fernández Olza, M. Gabriel Marín, A. Martínez Malalana [et al.] // *Acta Paediatr*. – 2012. – V.101(7). – P. 749-754.
7. Fewtrell M.S. Randomised, double blind trial of oxytocin nasal spray in mothers expressing breast milk for preterm infants. / M.S. Fewtrell, K.L. Loh, Blake A. [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2006. – V.91(3). – P. 169-174.
8. Arletti R. Oxytocin inhibits food and fluid intake in rats. / R. Arletti, A. Benelli, A. Bertolini // *Physiology & Behavior*. – 1990. – V.48(6). – P. 825-830.

9. Zambrano E. A maternal low protein diet during pregnancy and lactation in the rat impairs male reproductive development. / E. Zambrano, G. Rodríguez-González, C. Guzmán [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2005. – V.563(Pt 1). – P.275-284.
10. Moretto V.L. Low-Protein Diet during Lactation and Maternal Metabolism in Rats. / V.L. Moretto, M.O. Ballen, T.S.S. Gonçalves [et al.] // *ISRN Obstetrics and Gynecology*. – 2011. – V.2011. – P.87-89.
11. Augustine R. A. Prolactin regulation of oxytocin neurone activity in pregnancy and lactation. / R. A. Augustine, S. R. Ladyman, G. T. Bouwer [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2017. V.595. – P. 3591–3605.
12. Landgraf R. Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. / R. Landgraf, I. D. Neumann // *Front.Neuroendocrinol*. – 2004. – V. 25. – P.150–176.
13. Bosch O. J. Both oxytocin and vasopressin are mediators of maternal care and aggression in rodents: from central release to sites of action. / O. J. Bosch, I. D. Neumann // *Horm. Behav*. – 2012. – V.61. – P. 293–303.
14. Young K. A. Oxytocin reverses amphetamine-induced deficits in social bonding: evidence for an interaction with nucleus accumbens dopamine. / K. A. Young, Y. Liu, K. L. Gobrogge [et al.] // *J. Neurosci*. – 2014. – V.34. – P. 8499–8506.
15. Sabihi S. Oxytocin in the prelimbic medial prefrontal cortex reduces anxiety-like behavior in female and male rats. / S. Sabihi, N. E. Durosko, S. M. Dong, B. Leuner // *Psychoneuroendocrinology*. – 2014. – V.45. – P. 31–42.
16. Consiglio, A. R. Lesion of hypothalamic paraventricular nucleus and maternal aggressive behavior in female rats. / A. R. Consiglio, A. B. Lucion // *Physiol.Behav*. – 1996. – V.59. – P. 591–596.
17. Bosch, O. J. Brain oxytocin correlates with maternal aggression: link to anxiety. / O. J. Bosch, S. L. Meddle, D. I. Beiderbeck [et al.] // *J. Neurosci*. – 2005. – V. 25. – P. 6807–6815.
18. Consiglio, A. R. Effects of oxytocin microinjected into the central amygdaloid nucleus and bed nucleus of stria terminalis on maternal aggressive behavior in rats. / A. R. Consiglio, A. Borsoi, G. A. Pereira, A. B. Lucion // *Physiol. Behav*. – 2005. – V. 85. – P. 354–362.
19. Lubin D. A. An oxytocin antagonist infused into the central nucleus of the amygdala increases maternal aggressive behavior. / D. A. Lubin, J. C. Elliott, M. C. Black, J. M. Johns // *Behav. Neurosci*. – 2003. – V.117. – P. 195–201.
20. Caughey S. D. Changes in the intensity of maternal aggression and central oxytocin and vasopressin V1a receptors across the peripartum period in the rat. / S. D. Caughey, S. M. Klampff, V. R. Bishop [et al.] // *J. Neuroendocrinol*. – 2011. – V.23. – P. 1113–1124.

Реферат

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И ГИСТОСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛАКТОГЕНЕЗА У КРЫС НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ОКСИТОЦИНА
Макаренко О.М.

Ключевые слова: молочная железа, лактогенез, окситоцин, предродовая стимуляция, эксперимент

В статье представлены результаты экспериментального исследования изменений лактогенеза на фоне предродовой стимуляции окситоцином. Беременным крысам за 72, 48 и 24 часа до родов вводили окситоцин (0,1 мл / 100 г массы тела, однократно), а на третьи сутки лактационного периода выделяли брюшные молочные железы для гистологического исследования. Дополнительно оценивали уровень материнской агрессии. По результатам исследований сделан вывод, что 3-кратное введение окситоцина перед родами сказалось на гистофизиологических основах лактогенеза. Выявлены изменения морфологии альвеолярных ацинусов долек желез, меньший уровень синтетической и секреторной активности лактоцитов опытной группы по сравнению с контролем (при введении 0,85% раствора NaCl в дозе 0,1 мл / 100 г веса). В группе самок, которые были переведены на обогащенную белком диету (+20% молочного белка к стандартному рациону) также установлено недостаточный лактогенез, а в некоторых случаях – атрофические изменения железистой ткани. На поведенческом уровне в опытных группах животных обнаружено более высокий уровень материнской агрессии и число эпизодов острой агрессивной реакции ($P < 0,05$). На основе гистологических исследований сделан вывод об угнетающем влиянии предродовой стимуляции окситоцином на лактогенез.

Summary

BEHAVIORAL AND HISTOSTRUCTURAL CHARACTERISTICS OF LACTOGENESIS IN RATS AGAINST LABOR STIMULATION WITH OXYTOCIN

Makarenko O.N.

Key words: mammary gland, lactogenesis, oxytocin, labor stimulation, experiment

The experimental study of changes in lactogenesis at labor stimulation with oxytocin was presented in this article. Oxytocin (0,1 ml / 100 g body weight, once a day) was injected to pregnant rats 72, 48, and 24 hours before the delivery. On the third day of the lactation period, abdominal mammary glands were taken

for histological study. Additionally, the level of maternal aggression was assessed. According to the results of the study, we can conclude that the 3-fold introduction of oxytocin before the labor effects on the histophysiology of lactogenesis. The morphological changes in the alveolar glands, the lower level of synthetic and secretory activity of the milk-secreting cells of the experimental group compared to the control (0,85% NaCl solution in a dose of 0,1 ml / 100 g of body weight) were revealed. In the group kept on protein-rich diet (+20% of milk protein to standard diet) insufficient lactogenesis was observed as well, and in some cases, atrophic changes in the glandular tissue were registered. The higher level of maternal aggression and the number of episodes of acute aggressive reaction ($P < 0.05$) in the experimental groups of the lactating rats were detected. On the basis of histological studies, we can conclude that labor stimulation with oxytocin produces suppressive effect on lactogenesis.

УДК: 616.36-002.1-08:577.121.7:611.018.54

Рикало Н.А., Романенко І.В.

ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ АЛКОГОЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ ТА ЗА УМОВ ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Відомо, що одним із провідних факторів у розвитку патології печінки при гострому алкогольному гепатиті є вільнорадикальні процеси, які проявляються окислювальним стресом. Метою роботи є дослідження ролі оксидативного стресу, зокрема процесів перекисного окиснення ліпідів у механізмі розвитку експериментального гострого алкогольного гепатиту, а також вивченню стану антиоксидантної системи при даній патології та за умов проведення корекції «Корвітином» та «Глутаргіном». В експерименті було задіяно 66 білих статевозрілих щурів самців масою 120-130г. Тварини були поділені на п'ять груп: 1-ша – контроль; 2-га – тварини з гострим алкогольним гепатитом, експериментальне моделювання було проведено шляхом інтрагастрального введення 40% етанолу у дозі 20мл/кг протягом 7 днів; 3-тя група – тварини з гострим алкогольним гепатитом, яким внутрішньоочеревинно вводили «Корвітин» із розрахунку 100 мг/кг; 4-та тварини з гострим алкогольним гепатитом, яким внутрішньоочеревинно вводили «Глутаргін» із розрахунку 40 мг/кг; 5-та – тварини з гострим алкогольним гепатитом, яким внутрішньоочеревинно вводили «Корвітин» із розрахунку 100 мг/кг та «Глутаргін» із розрахунку 40 мг/кг. На підставі проведених досліджень встановлено, що гострий алкогольний гепатит супроводжується активацією процесів перекисного окиснення ліпідів, про що свідчить достовірно підвищення ТБК-активних продуктів, а також значним ослабленням антиоксидантної системи, що проявляється зниженням рівня супероксиддисмутази у сироватці крові щурів. Доведено, що лікування гострого алкогольного гепатиту із застосуванням препаратів, що володіють антиоксидантними властивостями, суттєво знижує активність процесів оксидативного стресу та сприяє підвищенню показників антиоксидантної системи. Встановлено, що «Корвітин» в якості моно- чи комплексної терапії з «Глутаргіном» проявляє кращий коригуючий вплив на вираженість оксидативного стресу та функціонального стану антиоксидантної системи у порівнянні з монотерапією «Глутаргіном».

Ключові слова: гострий алкогольний гепатит, щурі, оксидативний стрес, антиоксидантна система, «Корвітин», «Глутаргін».

Стаття пов'язана з науково-дослідною роботою, що виконується на кафедрі патофізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, на тему: «Вплив гуморальних факторів на механізми розвитку патологічних процесів у печінці, спричинених дією екзо- та ендогенних чинників, та при їх корекції», номер держреєстрації 0116U007973.

Встановлено, що одним із провідних факторів у розвитку патології печінки при гострому алкогольному гепатиті (ГАГ) є вільнорадикальні процеси, які проявляються окислювальним стресом [9]. Відомо, що дані процеси супроводжуються посиленням утворенням активних форм кисню, перекисним окисненням ліпідів (ПОЛ), а також ослабленням антиоксидантної системи (АОС) [5]. В умовах алкогольної інтоксикації, що супроводжується підвищенням субстратного навантаження на ферменти детоксикації, продукція активних форм кисню значно зростає. Алкоголь та інші токсини у реакціях окиснення індуюють надлишкову продукцію і накопичення в гепато-

цитах вільних радикалів (гідроксиетильовий радикал, супероксид-аніон і гідроксильний радикал) та інших токсичних біометаболітів. Продукти ПОЛ мембранотоксичні, вони деформують мембрани клітин, порушують їх осмотичну резистентність і електричний потенціал, розривають нуклеїнові кислоти, денатурують білки, ушкоджують амінокислоти, сприяють деградації макромолекул сполучної тканини [12]. Накопичення продуктів ПОЛ призводить до ушкодження генетичного апарату клітин і гальмує клітинний поділ, пригнічує окислювальне фосфорилування і гліколіз, стимулюючи розпад лізосом, погіршує перебіг гострого запального процесу, збільшує проникність капілярів, призводячи до набряку

тканин [2]. При алкогольному пошкодженні печінки підвищується продукція прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-8) і фактору некрозу пухлин (TNF), що призводить до хемотаксису нейтрофілів, які виділяють вільні радикали і спричиняють цитоліз гепатоцитів [14]. Таким чином, дисбаланс у рівновазі між процесами ПОЛ і АОС, що виникає під час гіперпродукції вільних радикалів або зниження активності тканинних антиоксидантів, зумовлює лавиноподібну реакцію переокиснення, яка призводить до загибелі клітин [8]. Для нейтралізації надлишкової ліпопероксидації існує ферментативна АОС, яка представлена в тому числі супероксиддисмутазою (СОД) [13].

Для розробки найбільш ефективної патогенетичної терапії ГАГ необхідне поглиблене вивчення механізмів розвитку пошкодження печінки [11], в тому числі на основі дослідження взаємозв'язків процесів ПОЛ і стану ендогенної АОС.

Мета дослідження

У зв'язку з цим метою роботи стало дослідження стану оксидативного стресу та АОС в сироватці крові щурів при ГАГ та за умов його медикаментозної корекції «Корвітином» та «Глутаргіном». Розробка групою українських учених [4] водорозчинного препарату кверцетину – «Корвітину» – усунула головний недолік таблетованих форм – низьку біодоступність. «Корвітин» має багаторівневу фармакологічну ефективність, а саме: реалізацію високого антиоксидантного потенціалу, потужну блокаторну активність 5-ліпоксигенази, імуномодулювальні властивості, а також здатність ініціювати вивільнення дилатуючого чинника – оксиду азоту ендотеліоцитами стінок судин [7]. «Глутаргін» володіє істотною цитопротекторною і антиоксидантною дією, ефективно відновлює білоксинтезуючу функцію печінки та обмін ліпідів в печінці, перевершуючи відповідну активність монопрепаратів аргініну і глутамінової кислоти [6].

Матеріали і методи дослідження

Експериментальне дослідження на тваринах було проведено з дотриманням вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ст. 230 від 2006 р.), відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург,

1986), загальних етичних принципів експериментів на тваринах, схвалених на Першому національному конгресі з біоетики (20.09.04 р., м. Київ, Україна). Експериментальне дослідження проводили на базі кафедри патологічної фізіології, у віварії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. В експерименті було задіяно 66 білих нелінійних статевозрілих щурів самців масою 120-130г (середня маса – 125г). Тварини були поділені на п'ять груп: 1-ша – контроль - інтактні тварини, які утримувались за стандартних умов віварію (n=10); 2-га – тварини з ГАГ (n=20), експериментальне моделювання було проведено за методикою [10] – шляхом інтрагастрального введення 40% етанолу у дозі 20мл/кг протягом 7 днів за допомогою металевого зонду з оливою; 3-тя група – тварини з ГАГ (n=12), яким внутрішньоочередово вводили «Корвітин» (ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ) із розрахунку 100 мг/кг; 4-та - тварини з ГАГ (n=12), яким внутрішньоочередово вводили «Глутаргін» (L-аргініну L-глутамат, Glutargin, ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків) із розрахунку 40 мг/кг; 5-та - тварини з ГАГ (n=12), яким внутрішньоочередово вводили «Корвітин» із розрахунку 100 мг/кг та «Глутаргін» із розрахунку 40 мг/кг.

Після виведення тварин з експерименту під тіопенталовим наркозом (з розрахунку 25мг/кг) здійснювали забір крові. Для оцінки інтенсивності процесів ПОЛ досліджували вміст ТБК – активних продуктів за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [1]. Стан АОС оцінювали за рівнем СОД, активність якої визначали за відсотком гальмування окиснення кверцетину [3].

Статистичний аналіз отриманих при виконанні роботи цифрових даних проводили за комп'ютерною програмою Microsoft Excel XP, використовуючи непараметричний U-критерій Манна-Уїтні для малих вибірок. Достовірною вважали ймовірність похибки менше 5 % (p<0,05).

Результати дослідження та їх обговорення

Інтенсивність процесів ПОЛ ми оцінювали за рівнем ТБК-активних продуктів. Отримані результати дослідження дані представлені в таблиці 1.

Таблиця 1
Біохімічні показники інтенсивності процесів ПОЛ та стану антиоксидантної системи за умов ГАГ і при корекції «Корвітином» та «Глутаргіном».

Показник	ТБК – активні речовини Мкмоль/л	СОД ум.од.
Група №1 (контроль)	3,88±0,48	78,3±3,15
Група №2 (ГАГ)	6,95±1,31***	57,67±5,19***
Група №3 (ГАГ+«Корвітин»)	4,744±1,43##	72,42±7,47*###
Група №4 (ГАГ+ «Глутаргін»)	5,89±1,03**&	68,52±4,08***###
Група №5 (ГАГ+ «Глутаргін»+«Корвітин»)	4,34±1,24###	72,2±3,49*####

Примітка: тут і надалі: * - достовірність відмінностей порівняно з контролем (* - p<0,05 ** - p<0,01 *** - p<0,001).

- достовірність відмінностей порівняно з нелікованим ГАГ (# - p <0,05 ## - p<0,01 ### - p<0,001).

& - достовірність відмінностей порівняно з ГАГ, що лікувався застосуванням «Корвітину» (p <0,05).

^ - достовірність відмінностей порівняно з ГАГ, що лікувався глутаргіном (p <0,05).

При дослідженні рівня ТБК-активних продуктів нами було встановлено, що у тварин з ГАГ значно активізувались процеси ПОЛ, що про що свідчить достовірне підвищення ТБК у даної групи тварин у порівнянні з контролем на 79,12% ($p < 0,001$). Це є, найімовірніше, результатом цитолізу гепатоцитів, зумовленого оксидантним напруженням мітохондрій [14]. Поряд з цим, рівень ТБК у тварин, які отримували лікування, достовірно був нижчим у порівнянні з нелікованими тваринами з ГАГ. Зокрема, у тварин 3-ї групи при корекції ГАГ «Корвітином» відмічено достовірне зниження активності ТБК на 31,75% ($p < 0,01$), при корекції порушень «Глутаргіном» (4-та група) – зменшення ТБК на 15,25% ($p < 0,05$) у порівнянні з патологією; та у випадку комплексного лікування ГАГ з одночасним використанням «Корвітину» та глутаргіну (5 – та група тварин), рівень ТБК був достовірно нижчим, ніж у тварин, що не лікувались на 37,5% ($p < 0,001$). При чому, показники ТБК – активних продуктів у тварин у тварин 5-ї групи лише на 11,8% був вищим за тварин 1-ї групи (контроль).

Крім того, ми дослідили, як змінюється активність процесів ПОЛ при лікуванні ГАГ «Корвітином» та «Глутаргіном». Достовірно встановлено, що у тварин 4-ї групи при лікуванні «Глутаргіном» рівень ТБК був вищим на 24,1% ($p < 0,05$) у порівнянні з 3-ю групою, тваринам якої ГАГ лікували «Корвітином». Проте, у тварин, що одночасно отримували обидва препарати в якості терапії, рівень ТБК на 8,5% ($p > 0,05$) був нижчий ніж у 3-ї групи та на 26,3% нижчий, ніж при проведенні монотерапії «Глутаргіном» (4-та група).

У якості показника, що характеризує стан АОС, ми досліджували активність СОД (таб. 1). Нами було встановлено, що рівень СОД достовірно знижувався у тварин усіх груп стосовно контролю. Зокрема, доведено, що у тварин 2-ї групи показник СОД був на 26,35% ($p < 0,001$) нижчим, ніж у 1-ї групі, що зумовлено виснаженням антиоксидантних резервів організму. У тварин, яким проводилось лікування, показники дещо інші. Зокрема, в 2-й групі рівень СОД лише на 7,5% ($p < 0,05$) нижче, порівняно з контролем, у 3-й групі – на 12,49% ($p < 0,001$) та у тварин з комплексним лікуванням – на 7,79% ($p < 0,01$) менше у порівнянні з 1-ю групою. При порівнянні показників СОД у тварин, які отримували лікування та за умов нелікованого ГАГ, результати були наступними: рівень СОД у тварин 3-ї групи був вищим на 25,66% ($p < 0,001$), у 4-й групі – на 18,81% ($p < 0,001$), та у 5-й групі на 25,2% ($p < 0,001$) вищим у порівнянні із тваринами з ГАГ без лікування.

При порівнянні ефективності застосування кожного препарату, ми отримали наступні дані. Достовірно встановлено, що у тварин 4-ї групи при лікуванні «Глутаргіном» активність СОД була нижчою на 5,38% ($p > 0,05$) у порівнянні з 3-ю групою, тваринам якої ГАГ лікували «Корвітином». Проте, у тварин, що одночасно отримували

ли обидва препарати в якості терапії, активність СОД майже не відрізнялась від 3-ї групи і була лише на 0,3 % ($p > 0,05$) нижчою, та достовірно підвищувалася на 5,3% ($p < 0,05$) у порівнянні з 4-ю групою тварин.

Висновки

Таким чином, встановлено, що в патогенезі ГАГ провідне значення має порушення рівноваги між активацією оксидативного стресу та стану АОС, про що свідчить встановлене нами достовірне підвищення вмісту продуктів ПОЛ та зниження активності ферментів АОС.

Достовірно встановлено, що «Корвітин» в якості моно- чи комплексної терапії з «Глутаргіном» проявляє виражений коригуючий вплив на процеси оксидативного стресу (знижує рівень ТБК-активних продуктів) та значно покращує функціональний стан АОС (сприяє підвищенню активності СОД). В той же час результати дослідження вказують на незначно виражені антиоксидантні властивості «Глутаргіну» за умов використання його у якості монотерапії.

Враховуючи важливу роль оксидативного стресу у розвитку ГАГ подальша розробка патогенетичної терапії, направленої на підвищення активності АОС, є важливим медичним та соціальним завданням.

Література

1. Владимиров Ю.В. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.В. Владимиров, А.И. Арчаков – М.: Наука, 1972. – 252 с.
2. Говоруха О.Ю. Значення взаємодії перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантних систем в розвитку патологічних процесів / О.Ю. Говоруха, О.Ю. Шнайдерман // Теоретична і експериментальна медицина – 2016. - №4 (73). - С. 10-14
3. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцитина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. - №2. - С. 88-91
4. Пат. 23996 Україна МПК С08F271/02. Спосіб одержання корвітину / Максютіна Н.П., Мойбенко О.О., Пилипчук П.Б.; опублік. 15.12.2000, Бюл. №7 - 4с.
5. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / [Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др.]. – Москва, 2006 – 556с.
6. Меркулова Ю.В. Фармакологічне дослідження L-аргініну l-глутамату (глутаргіну) як гіпоаміємічного і гепатопротекторного засобу : автореф. дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук / Ю.В. Меркулова; НАН України. - Одеса – 2002. – 18с.
7. Михейцева І.М. Ефективність застосування корвітину при первинній глаукомі / І.М. Михейцева, Л.Т. Кашинцева, О.В. Артемов, Н.І. Храменко // Фізіол. журн. – 2012. - Т. 58, № 6. – С. 81-88.
8. Овсянникова Л.М. Проблеми порушень окислителного гомеостаза і антиоксидантної терапії / Л.М. Овсянникова, С.М. Алехина, О.В. Дробинская [и др.] // Гастроентерология. – 2001. – №59. - С. 322-327.
9. Панченко Л.Ф. Окислительный стресс при алкогольной болезни печени / Л.Ф. Панченко, Б.В. Давыдов, Н.Н. Теребилина, В.Ю. Баронец // Биомедицинская химия - 2013. – Т.59, №4. - С. 452-458
10. Пат. 108687 Україна МПК G01N 33/576 (2006.01). Спосіб моделювання гострого алкогольного гепатиту у щурів / Рикало Н.А., Романенко І.В.; власник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - №ч 2016 01093; заявл. 08.02.2016; опублік. 25.07.2016, Бюл. №14. – 4с.
11. Рикало Н.А. Патогенез хронічних вірусних гепатитів В і С у дітей: вікові особливості, патогенетична терапія (експериментально-клінічне дослідження: автореф. дис. на здобуття наук. Ступеня доктора мед. наук : спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / Н.А. Рикало. – Тернопіль, 2011 – 36ст.
12. Рикало Н.А. Сучасні погляди на патогенез гострого алкогольного гепатиту і можливості його лікування / Н.А. Рикало, І.В. Ро-

- маненко // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2014. - Т. 18, №2. - С. 641 – 645.
13. Скворцов В.В. Peroxidация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // Гепатология. - 2003. - №3. - С. 7-13.
14. Basu S. Carbontetrachloride-induced lipidperoxidation: eicosanoid formation and their regulation by antioxidant nutrients / S. Basu // Toxicology. – 2003. – Vol. 189 (1–2). – P. 113–127.

Реферат

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС ПРИ ОСТРОМ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ И ПРИ УСЛОВИИ ЕГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ.

Рыкало Н.А., Романенко И.В.

Ключевые слова: острый алкогольный гепатит, крысы, оксидативный стресс, антиоксидантная система, «Корвитин», «Глутаргин».

Известно, что одним из ведущих факторов в развитии патологии печени при остром алкогольном гепатите является свободнорадикальные процессы, которые проявляются окислительным стрессом. Целью работы является исследование роли оксидативного стресса, включая процессы перекисного окисления липидов в механизме развития экспериментального острого алкогольного гепатита, а также изучению состояния антиоксидантной системы при данной патологии и в условиях проведения коррекции «Корвитином» и «Глутаргином». В эксперименте было задействовано 66 белых половозрелых крыс самцов массой 120-130г. Животные были разделены на пять групп: 1-я контроль; 2-я - животные с острым алкогольным гепатитом, экспериментальное моделирование было проведено путем интрагастрального введения 40% этанола в дозе 20 мл / кг в течение 7 дней, 3-я группа - животные с острым алкогольным гепатитом, которым внутривентриально вводили «Корвитин» из расчета 100 мг / кг; 4 -животные с острым алкогольным гепатитом, которым внутривентриально вводили «Глутаргин» из расчета 40 мг / кг; 5-я - животные с острым алкогольным гепатитом, которым внутривентриально вводили «Корвитин» из расчета 100 мг / кг и «Глутаргин» из расчета 40 мг / кг. На основании проведенных исследований установлено, что острый алкогольный гепатит сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует достоверное повышение ТБК-активных продуктов, а также значительным ослаблением антиоксидантной системы, что проявляется снижением уровня супероксиддисмутазы в сыворотке крови крыс. Доказано, что лечение острого алкогольного гепатита с применением препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, существенно снижает активность процессов оксидативного стресса и способствует повышению показателей антиоксидантной системы. Установлено, что «Корвитин» в качестве моно- или комплексной терапии с «Глутаргином» проявляет лучшее корректирующее влияние на выраженность оксидативного стресса и функционального состояния антиоксидантной системы по сравнению с монотерапией глутаргином.

Summary

ASSESSMENT OF OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT SYSTEM PARAMETERS IN BLOOD SERUM OF RATS WITH ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS AND UNDER ITS THERAPUTIC CORRECTION.

Rykalo N.A., Romanenko I.V.

Key words: acute alcoholic hepatitis, rats, oxidative stress, antioxidant system, Corvitin, Glutargin.

It is known that one of the leading factors in the development of liver pathology in acute alcoholic hepatitis are free radical processes that manifest themselves as oxidative stress. The purpose of the work is to study the role of oxidative stress, in particular lipid peroxidation processes in the mechanism of the development of experimental acute alcoholic hepatitis, as well as to investigate the state of the antioxidant system affected with the pathology and during the correction of Corvitin and Glutargin. 66 white mature male rats weighing 120-130 g were involved into the experiment. The animals were divided into five groups: 1st – control; 2nd – animals with acute alcoholic hepatitis modeled by intragastric administration of 40% ethanol at 20 ml / kg body wt for 7 days. 3rd group was made up of the animals with acute alcoholic hepatitis who received Corvitin intraperitoneally at 100 mg / kg body weight ; 4 animals with acute alcoholic hepatitis who received glutargin intraperitoneally at 40 mg / kg body weight; 5th - animals with acute alcoholic hepatitis received Corvitin intraperitoneally at 100 mg / kg and Glutargin at 40 mg / kg of body wt. On the basis of the research, it has been established that acute alcoholic hepatitis is accompanied by activation of lipid peroxidation processes, as evidenced by a significant increase in TBC-active products, as well as a significant weakening of the antioxidant system, which is manifested by a decrease in superoxide dismutase levels in rat serum. It has been proved that the treatment of acute alcoholic hepatitis with the medication having antioxidant properties significantly reduces the activity of oxidative stress and promotes an increase in the antioxidant system. It has been established that Corvitin used as a mono- or complex therapy with Glutargin shows a better corrective effect on the severity of oxidative stress and the functional state of the antioxidant system in comparison with Glutargin monotherapy.

УДК 616-022.369-085.281

Сімонов П.В., Дорошенко А.І., Горчакова Н.О., Зайченко Г.В., Чекман І.С., Віжунов В.Л.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ КОН'ЮГАТУ НАНОЧАСТИНОК МІДІ З ЦЕФТРІАКСОНОМ ТА КОМПЗИТУ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ З ПОЛІГЕКСАМЕТИЛГУАНІДИНУ ГІДРОХЛОРИДОМ

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

В статті представлені результати дослідження протимікробної активності водної дисперсії кон'югату наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном і композиту нанодисперсного кремнезему з полігексаметиленгуанідину гідрохлоридом. Субстанції, що вивчалися, пригнічували ріст стандартних тестштамів мікроорганізмів – Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhimurium, Salmonella enterica, Klebsiella pneumoniae, Candida albicans. Отримані дані вказують на доцільність подальшого вивчення даних наночастинок з метою їх застосування в якості активних фармацевтичних інгредієнтів в протимікробних лікарських засобах для лікування інфекційно-запальних процесів різної етіології.

Ключові слова: кон'югат наночастинок міді з цефтріаксоном, композит нанодисперсного кремнезему з полігексаметиленгуанідину гідрохлоридом, мінімальні інгібуючі концентрації.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри фармакології «Дослідження фармакологічних та токсикологічних властивостей наночастинок металів та композитів нанодисперсного кремнезему з органічними речовинами» (№ держреєстрації 0116U004905).

Вступ

Після інтенсивних досліджень, революційних відкриттів і зміни структури захворюваності населення на користь хронічних неінфекційних хвороб, інфекційні хвороби, їх патогенез і лікування залишаються актуальною проблемою у всіх країнах світу, являють загрозу розвитку людства, тому що є причиною третини смертей від загальної смертності за рік [5, 14].

Незважаючи на успіхи в галузі клінічної медицини, проблема інфекційних захворювань продовжує залишатися достатньо складною у всіх країнах світу. Особливістю інфекційних захворювань сучасності є мутація збудників та поява резистентності до хіміотерапії [4, 11].

Перспективним напрямком сучасної медицини з метою подолання резистентності до хіміотерапії є створення нових препаратів за допомогою нанотехнологій [2,3]. Завдяки впливу наночастинок може підвищуватися ефективність фармакотерапії захворювань, що обумовлено унікальними властивостями наноматеріалів [1]. У лікуванні інфекційних захворювань приділяється увага як і наночастинкам, так і нанокон'югатам та нанокон'югатам [12,17].

Одним з прикладів є кон'югат наночастинок міді з цефтріаксоном (НЧМЦ) [8]. Цефалоспорины III покоління мають широкий спектр впливу, особливо щодо грамнегативних збудників [13]. Крім того, певна увага дослідників спрямована на високомолекулярні катіонно-поверхневоактивні речовини через їх протимікробні, протигрибкові властивості [15]. Серед цих субстанцій виявлена протимікробна активність у полігексаметиленгуанідину гідрохлориду (ПГМГ-ГХ), полімеру з незначною токсичністю [16]. Щоб отримати нанокон'югати, які б мали кращі протимікробні властивості ПГМГ-ГХ поєднували з нанодисперсним кремнеземом, який також має протимікробні властивості [6].

Завданням дослідження було порівняння за протимікробними властивостями кон'югату наночастинок міді з цефтріаксоном (НЧМЦ) та композиту нанодисперсного кремнезему з ПГМГ-ГХ щодо вибраних 6 збудників інфекційно-запальних процесів.

Мета дослідження

Провести порівняльні експериментальні дослідження протимікробної активності кон'югату НЧМЦ та композиту нанодисперсного кремнезему з ПГМГ-ГХ.

Матеріали і методи дослідження

Для дослідження антимікробних властивостей кон'югату і композиту були отримані штами мікроорганізмів: Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhimurium, Salmonella enterica, Klebsiella pneumoniae, Candida albicans з Української колекції мікроорганізмів, Інституту мікробіології з вірусології ім. Заболотного НАН України і з колекції ДНК і біотехнології і штамів мікроорганізмів Мінагрополітики України, що є тестовими для дослідження протимікробної активності агентів [10].

У дослідженні застосовували водну дисперсію кон'югату наночастинок нуль-валентної міді з цефтріаксоном (НЧМЦ) середнього розміру $4,9 \pm 1,2$ нм, що були отримані з Інституту біологічної хімії імені Ф.Д. Овчаренка НАН України. Композит нанодисперсного кремнезему з полігексаметиленгуанідину гідрохлоридом (ПГМГ-ГХ) розробили на кафедрі фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця спільно з Інститутом хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН України. Цей композит являє собою 5% суспензію нанодисперсного кремнезему, модифікованого полімером ПГМГ-ГХ, внесеним у

концентрації 200 мг/г щодо суспензії. Дослідження протимікробної активності кон'югату НЧМЦ та композиції нанодисперсного кремнезему з ПГМГ-ГХ проводили згідно з методичними вказівками «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» затвердженими Наказом МОЗ України №167 від 05.04.2007. Встановлення мінімальних інгібуючих концентрацій проводили з застосуванням щільного поживного середовища LB (Lurio-Bertcur medium, Merck, Німеччина) та середовища Мюллера-Хінтона в чашках Петрі. Приготування вихідних і робочих суспензій мікроорганізмів та препаратів, визначення мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) досліджуваних речовин проводили у рідкому середовищі LB та середовищі Мюллера-Хінтона. Спочатку в робочі пробірки вносили розчин поживного середовища по 0,5 мл. Потім розчин кон'югату НЧМЦ або нанокремнезему з ПГМГ-ГХ під умовною назвою «СМУ-211», що являє 5% суспензію нанодисперсного кремнезему, модифіковану ПГМГ-ГХ. Вплив препарату «СМУ-211» на мікроорганізми розпочинали досліджувати із концентрації 12,5 мг/мл суспензії нанодисперсного кремнезему та 2,5 мг/мл ПГМГ-ГХ. Кінцевою досліджуваною

концентрацією препарату «СМУ-211» були 6,1 мкг/мл суспензії нанодисперсного кремнезему та 1,22 мкг/мл ПГМГ-ГХ. Одночасно з дослідними зразками в проведених експериментах також готували контрольні зразки. Для отримання позитивних контролів росту мікроорганізмів у пробірки з 0,5 мл середовища вносили аналогічні об'єми кожної з використаних культур без додавання досліджуваних препаратів. Негативними контролями чистоти середовища слугували пробірки з 1 мл середовища без додавання бактеріальних суспензій і препаратів. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм BioStat 2009 for Windows (Analyst Soft Inc, Канада) та Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США). Відмінності показників вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

При визначенні МІК для кон'югату НЧМЦ встановили, що даний показник знаходиться у діапазоні 800-3200 мкг/мл. Спостерігалось розширення спектру активності порівняно з цефтріаксоном – пригнічення росту *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, метициклінрезистентного *Staphylococcus aureus* (табл. 1).

Таблиця 1
Визначення МІК кон'югату НЧМЦ для стандартних штамів мікроорганізмів

Тест-штами	МІК, мкг/мл
<i>Escherichia coli</i> , ATCC 2592	3200
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA, ATCC 43300	3200
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , ATCC 27853	3200
<i>Salmonella typhimurium</i> , 144	800
<i>Candida albicans</i> , ATCC 885-653	3200

Таблиця 2
Визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) препарату «СМУ-211» щодо досліджуваних мікроорганізмів

Тест-штами	МІК композиту нанодисперсного кремнезему та ПГМГ-ГХ, мкг/мл		МІК ПГМГ-ГХ, мкг/мл	МІК нанодисперсного кремнезему, мкг/мл
	Речовини	Перерахунок на ПГМГ-ГХ		
<i>Escherichia coli</i> , УКМ В-906	117,19	19,53	19,53	Більше 12500
<i>Staphylococcus aureus</i> , УКМ В-918	58,6	9,77	4,88	Більше 12500
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , УКМ В-900	234,37	39,06	39,06	Більше 12500
<i>Salmonella enterica</i> , УКМ В-921	234,34	39,06	19,53	Більше 12500
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , УКМ В-920	468,76	78,13	39,06	Більше 12500
<i>Candida albicans</i> , УКМ Y-1918	58,6	9,77	4,88	Більше 12500

У попередніх дослідженнях встановили знану протимікробну активність кон'югату НЧМЦ стосовно мультирезистентних ізолятів [9].

Проведені дослідження свідчать про наявність у кон'югату НЧМЦ широкого спектру дії і можливість призначення при сепсисі. Механізм антибактеріальної дії кон'югату НЧМЦ реалізується завдяки аддитивному ефекту. Мідь, взаємодіючи з білками мікробної клітини, утворює альбумінати, викликаючи деполімеризацію білка. Цефтріаксон, як і інші бета-лактамі антибіотики, утворює комплекс з транс- та карбоксипеп-

тидазами, порушуючи синтез головного компоненту клітинної оболонки – пептидоглікану.

У таблиці 2 представлені результати визначення протимікробної дії «СМУ-211». Найнижчими були показники МІК щодо *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*. Дещо вищими були визначені показники препарату «СМУ-211» відносно *Escherichia coli*. З представників родини Enterobacteriaceae найвищою чутливістю до дії «СМУ-211» характеризувалися ешерихії. Мікроорганізми *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa* були більш стійкими: для пригнічення

розмноження мікроорганізмів була внесена більша кількість препарату. Таким чином, препарат «СМУ-211» найбільш ефективно пригнічував розмноження *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, найменше – *Klebsiella pneumoniae*. Перевірка самого ПГМГ-ГХ також показала його протимікробну активність. Показник МІК був найнижчим для *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*. Менша чутливість до «СМУ-211» була у *Escherichia coli*.

Механізми протимікробної дії ПГМГ-ГХ пов'язані з пошкодженням клітинної стінки і мембрани, вивільненням внутрішньоклітинного вмісту [16]. Бактерицидна функція полімеру обумовлена властивостями позитивно заряджених молекул дезинфектанту швидко зв'язуватися з цитоплазматичною мембраною та мукополісахаридами, муреїновими компонентами клітинної стінки, що веде до руйнування стінки і лізосом клітин [7].

Отримані дані свідчать про те, що кон'югати НМЦ та «СМУ-211» володіють протимікробною та протигрибковою активністю. Їх протимікробна дія подібна нуль-валентній міді [18]. Протимікробна активність «СМУ-211» співставима з ПГМГ-ГХ, тобто нанодисперсний кремнезем не зменшує дію «СМУ-211».

Висновки

1. Водна дисперсія кон'югату НМЦ володіє МІК стосовно *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium* в діапазоні 800-3250 мкг/мл.

2. «СМУ-211» характеризується МІК стосовно вищезазначених збудників в діапазоні 58,6-468,76 мкг/мл.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується порівняти вплив нанокompозиту та нанокон'югату на життєво важливі органи – міокард, печінку та нервову систему.

Література

1. Андрусишина І.Н. Наночастиці металлов, способи получения, физико-химические свойства, методы исследования и

- оценка токсичности / И.Н. Андрусишина // Современные проблемы токсикологии – 2011. – №1. – С. 5–14.
2. Григорьев М.Г. Использование наночастиц серебра против социально значимых заболеваний / М.Г. Григорьев, Л.Н. Бабичев // Молодой ученый. – 2015. – №9. – С.396-401
3. Егорова Е.М. Наночастицы металлов в растворах: биохимический синтез, свойства и применение : дис. д-ра мед. наук: спец. 03.01.06 «Биотехнология» / Е. М. Егорова. – М., 2011. – 295с.
4. Куракин Э.С. Многоуровневая система эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями – современная альтернатива неизбежности внутрибольничных инфекций? / Э.С. Куракин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 1. – С. 16-20
5. Пономарев С.И. Инфекционные заболевания как медико-социальная проблема / С.И. Пономарев, С.А. Яковлев // Синергия. – 2017. – №1. – С. 110-118
6. Савченко Д.С. Дослідження протимікробних властивостей нанокompозиту «Високодисперсного кремнезему-кластерів срібла», препарату «Силікс», срібла нітрату / Д.С. Савченко // Запорожский мед. журнал. – 2012. – №4. – С.124-128
7. Салманов А.Г. Порівняльний аналіз основних збудників інфекцій ділянки хірургічного втручання у стаціонарах м. Києва / А.Г. Салманов, В.Ф. Марієвський, О.І. Поліщук, О.В. Показ // Хірургія України. – 2009. – №1. – С.32-35
8. Симонов П. В. Исследование острой токсичности наночастиц меди и конъюгата наночастиц меди с цефтриаксоном при внутривенном введении / П. В. Симонов // Рецепт. – 2015. – № 3. – С. 66–83
9. Сімонов П.В. Експериментальні дослідження фармакологічних властивостей наночастинок міді та їх кон'югату з цефтріаксоном : дис. кандидата фарм. Наук : спец. 14.03.05 «Фармакологія» / П. В. Сімонов. – К., 2016. – 207с.
10. Украинская коллекция микроорганизмов. Каталог культур / Под ред. В.С. Подгорского, О.М. Конофляк, Е.А.Киприанова, О.П. Гвоздяк. – К: Наукова думка, 2007. – 270с.
11. Фещенко Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення / Ю.І. Фещенко, М.І. Гуменюк, О.С. Денисов // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2010. – №1-2(23). – С. 4–10
12. Чекман І. С. Природні наноструктури та наномеханізми / І. С. Чекман, П. В. Сімонов. – Київ : Задруга, 2012. – 104 с.
13. Юлиш Е. И. Цефалоспорины III поколения в лечении внебольничной пневмонии у детей / Е. И. Юлиш, О. Е. Чернышева, Ю. А. Сорока [и др.] // Соврем. педиатрия. - 2010. - № 5. - С. 120-125.
14. Яковлев С.А. Инфекционные заболевания как глобальная проблема современности / С.А. Яковлев // Территория науки. – 2017. – №1. – С.20-23
15. Müller, G. Effect of selected wound antiseptics on adult articular cartilage (bovine sesamoid bone) in the presence of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. / G. Müller, A. Kramer // J. Orthop. Res. – 2005. – Vol. 23. – P.127–133.
16. Oulé M. K. Polyhexamethylene guanidine hydrochloride-based disinfectant: a novel tool to fight methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and nosocomial infections / M. K. Oulé, R. Azinwi, A.-M. Bernier [et al] // J. Med. Microbiol. – 2008. – Vol.57. – P.1523–1528
17. Rizzello L. Nanosilver-based antibacterial drugs and devices: mechanisms, methodological drawbacks, and guidelines / L. Rizzello, P.P. Pompa // Chemical Society Reviews. – 2014. – Vol.43. – P.1501-1518
18. Rudenko A. V. The antibacterial and antifungal action of copper nanoparticles in vitro in relation to pathogenic test strains and clinical isolates of microorganisms – causative agents of infectious and inflammatory processes of different localization / A. V. Rudenko, P. V. Simonov, L. S. Rieznicenko [et al] // Вісник фармації. – 2015. – № 4. – С. 65-69.

Реферат

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ КОНЪЮГАТОВ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ С ЦЕФТРИАКСОНОМ И КОМПОЗИТА НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА С ПОЛИГЕКСАМЕТИЛГУАНИДИНА ГИДРОХЛОРИДОМ

Симонов П.В., Дорошенко А.И., Горчакова Н.А., Зайченко А.В., Чекман И.С., Вижунов В.Л.

Ключевые слова: конъюгат наночастиц меди с цефтриаксоном, композит нанодисперсного кремнезема с полигексаметилгуанидина гидрохлоридом, минимальные ингибирующие концентрации.

В статье представлены результаты исследования противомикробной активности водной дисперсии конъюгата наночастиц нуль-валентной меди с цефтриаксоном и композита нанодисперсного кремнезема с полигексаметилгуанидина гидрохлоридом. Изучаемые субстанции подавляли рост стандартных тест-штаммов микроорганизмов – *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*. Полученные данные указывают на целесообразность дальнейшего изучения данных наночастиц с целью их применения в качестве активных фармацевтических ингредиентов в противомикробных лекарственных средствах для лечения инфекционно-воспалительных процессов различной этиологии.

Summary

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF COPPER NANOPARTICLE – CEFTRIAXONE CONJUGATE AND NANODISPERSED SILICA – POLYHEXAMETHYLENE GUANIDINE HYDROCHLORIDE COMPOSITE

Simonov P.V., Doroshenko A.I., Gorchakova N.A., Zaichenko A.V., Chekman I.S., Vizhunov V.L.

Key words: conjugated copper nanoparticles with ceftriaxone, composite of nanodisperse silica with polyhexamethylene guanidine hydrochloride, minimal inhibitory concentrations.

This paper describes antimicrobial action of the water dispersion of zero valence copper nanoparticle – ceftriaxone conjugate and nanodispersed silica – polyhexamethylene guanidine hydrochloride composite. The substances studied have been observed to suppress the growth of standart test strains of microorganisms *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*. The results obtained point out the appropriateness of the future study of the nanoparticles on order to use them as active antimicrobial agents for therapy of infectious and inflammatory processes of different etiology.

УДК 613:632.95.028:633.15

Ставніченко П.В., Антоненко А.М.

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ПРОФЕСІЙНОГО РИЗИКУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КОМБІНОВАНИХ ФУНГІЦИДІВ НА ОСНОВІ ДИФЕНОКОНАЗОЛУ ТА НОВОЇ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ ЦИФЛУФЕНАМІДУ

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

Застосування пестицидів у сільському господарстві на сьогодні є безумовно важливим для отримання високих врожаїв, але при недотриманні встановлених нормативів та регламентів може становити серйозну загрозу для здоров'я людей і, в першу чергу, працівників сільського господарства. Мета – гігієнічна оцінка безпечності умов праці персоналу, задіяного при обробці сільськогосподарських культур препаратами Диналі та Циделі Топ. Натурні дослідження проводили в Миколаївській і Черкаській областях. Умови праці робітників оцінювали за результатами визначення дифеноконазолу та цифлуфенаміду в повітрі робочої зони, змивах з відкритих ділянок шкіри та шкіри під спецодягом, нашивках на спецодязі. Було обґрунтовано величину орієнтовно безпечного рівню впливу в повітрі робочої зони цифлуфенаміду на рівні 1,0 мг/м³. Після завершення обприскування сільськогосподарських культур досліджуваними препаратами надходження в повітря робочої зони їх діючих речовин не спостерігалось. Встановлено, що при використанні досліджуваних комбінованих препаратів потенційний ризик шкідливого впливу на організм заправника та тракториста при комплексному надходженні через дихальні шляхи та шкіру, в тому числі комбінований, не перевищує 1 у.о., тобто був допустимим, а умови праці робітників задовільними.

Ключові слова: комбіновані фунгіциди, професійний ризик, гігієнічний норматив.

Вступ

Застосування пестицидів у сільському господарстві на сьогоднішній день є безумовно важливим для отримання високих врожаїв сільськогосподарських культур, але при недотриманні правил безпеки, встановлених нормативів та регламентів для кожного конкретного препарату може становити серйозну загрозу для здоров'я людей і, в першу чергу, працівників сільського господарства, які безпосередньо контактують з пестицидами [1]. В світі щорічно реєструють більше 1 млн отруєнь пестицидами, з яких 3-5 % закінчуються летально [2,3].

За даними Фонду соціального страхування, економічні втрати України від нещасних випадків на виробництві та професійних захворювань щорічно становлять майже 1 млрд грн. [4,5]. В останні десятиріччя в структурі професійних захворювань робітників сільського господарства отруєння хімічними речовинами становили 14,7-43,5 % [6,7].

Крім безпосереднього впливу на дихальну систему та шкіру працівників сільського господарства при контакті з пестицидами [8], постійна

їх дія на організм призводять до зниження його захисних властивостей, виникнення захворювань або ускладнення перебігу вже існуючих хронічних хвороб [8,9,10].

Однак, на сьогоднішній день відмовитись від використання пестицидів в сільському господарстві неможливо. Їх використання забезпечує високу біологічну та економічну ефективність останнього, знижує втрати врожаю [6,7].

Мета роботи

Гігієнічна оцінка безпечності умов праці персоналу, задіяного при обробці сільськогосподарських культур новими комбінованими препаратами на основі дифеноконазолу та нової діючої речовини цифлуфенаміду Диналі та Циделі Топ.

Матеріали та методи дослідження

Натурні дослідження з вивчення умов праці при застосуванні препаратів, що містять комбінацію дифеноконазолу з новою діючою речовиною – цифлуфенамідом, Диналі та Циделі Топ проводили в Миколаївській і Черкаській областях, відповідно, при допустимих метеорологічних

умовах згідно методичних вказівок з гігієнічної оцінки нових пестицидів [11]. Обробку сільськогосподарських культур препаратами Діналі та Циделі Топ здійснювали у максимальній рекомендованій нормі витрат 0,7 л/га. Робітники, що мають спеціальний допуск до роботи з пестицидами, працювали у спецодязі. Підготовку робочих розчинів препаратів Діналі та Циделі Топ, а також заправку обприскувачів здійснював заправник безпосередньо перед обробкою впродовж 10 хвилин. Наземне обприскування проводилось обприскувачем ОПВ-2000, суміщеним з трактором МТЗ-82. В обох випадках було оброблено по 2 га посівних площ за 40 та 20 хвилин, відповідно.

До початку та після завершення робіт проводили медичний огляд робітників, які безпосередньо контактували з препаратами (заправник та тракторист): вимірювали артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, вивчали стан шкірних покривів, слизових оболонок очей, проводили опитування щодо загального самопочуття. Скарг на погіршення самопочуття під час проведення робіт та після їх завершення робітники не пред'являли.

Умови праці робітників оцінювали на підставі результатів визначення дифенконазолу, цифлуфенаміду в повітрі робочої зони, у змивах з відкритих ділянок шкіри та шкіри під спецодягом, у нашивках на спецодязі.

Відбір проб та визначення концентрації досліджуваних речовин здійснювали методом високоефективної рідинної (ВЕРХ) та газорідинної хроматографії (ГРХ) відповідно до методичних вказівок [12,13]. Змиви з поверхні відкритих ділянок шкіри та шкіри під спецодягом працівників відбирали після закінчення робочих операцій за допомогою знежирених та змочених етанолом ватно-марлевих тампонів.

При проведенні гігієнічних досліджень умов праці нами було враховано норми витрат препаратів, вміст діючих речовин у препараті, об'єм робочих розчинів, вид обробки і техніку, що застосовувалась.

Результати та їх обговорення

Для розрахунку та оцінки інгаляційного ризику шкідливого впливу на професійні та непрофесійні контингенти нової діючої речовини цифлуфенаміду нам було обґрунтовано його гігієнічний норматив у повітрі робочої зони та атмосферному повітрі.

В результаті проведення розрахунків за формулами згідно з [14,15] було обґрунтовано величину орієнтовно безпечного рівню впливу (ОБРВ) в повітрі робочої зони цифлуфенаміду на рівні 1,0 мг/м³. Раніше обґрунтована величина ОБРВ для дифенконазолу становить – 0,2 мг/м³.

Після завершення обприскування сільськогосподарських культур досліджуваними препаратами надходження в повітря робочої зони і в ат-

мосферне повітря їх діючих речовин не спостерігалось. Цифлуфенамід та дифенконазол у змивах зі шкіри під спецодягом та з відкритих шкірних покривів заправника і тракториста практично не виявляли (нижче межі кількісного визначення). Однак було виявлено залишкову кількість дифенконазолу на індивідуальних засобах захисту заправника (0,03 мг) після застосування препарату Циделі Топ.

Варто зазначити, що в жодній з досліджуваних проб із шкіри, спецодягу та індивідуальних засобів захисту працівників нова діюча речовина цифлуфенамід не була виявлена, тобто її кількості були нижче межі кількісного визначення методу. Виходячи з вищевикладеного, можна зробити висновок, що кількість пестициду, яка могла б потрапити на шкіру робітника, навіть якби не було засобів індивідуального захисту, була б набагато нижчою допустимого рівня надходження даної речовини в організм людини. Хоча з отриманих даних чітко видно, що індивідуальні засоби захисту та спецодяг значно знижують кількість пестициду, що потрапляє на шкіру робітника, відповідно, знижуючи ризик розвитку негативних гострих та хронічних ефектів.

Результати, що отримані нами під час проведення натурних досліджень, були використані для розрахунку потенційного ризику шкідливого впливу досліджуваних речовин при застосуванні комбінованих препаратів на основі дифенконазолу та нової діючої речовини цифлуфенаміду Діналі та Циделі Топ за вітчизняною методикою, розробленою спеціалістами Наукового центру превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України [16]. Відомо, що ступінь виявлення пестициду у досліджуваному середовищі залежить від межі кількісного визначення (МКВ) використаного аналітичного методу. Тому при розрахунку фактичних доз надходження дифенконазолу та цифлуфенаміду в організм працівників інгаляційним та перкутанним шляхом виходили з нереальності нульового рівня впливу. Керуючись підходом, запропонованим у [17], при результаті хімічного аналізу «<МКВ> для розрахунків брали число, що дорівнює МКВ, а при результаті не виявлено («н.в.») – S МКВ.

При оцінці ризику для працівників при кризьшкірному надходженні досліджуваних діючих речовин було використано не менше 8 точок аналізу (змивів зі шкіри та нашивок).

Для гігієнічної оцінки доз досліджуваних пестицидів, отриманих сільгосппрацівниками інгаляційним та перкутанним шляхами, нами були розраховані величини допустимого інгаляційного (ДД_{інг}) та перкутанного (ДД_{шк}) впливів на професійні контингенти на основі ОБРВ_{п.р.з.} та допустимої добової дози (ДДД), відповідно. Результати розрахунків професійного ризику наведено в таблицях 1 та 2.

Таблиця 1
Ризик шкідливої дії досліджуваних речовин при застосуванні препаратів на їх основі

Діюча речовина	Працівник	Ризик, у.о.					Частка шкірного реального ризику в комплексному	Коефіцієнт зниження шкірного ризику за рахунок спеодягу
		інгаляційний	шкірний		комплексний			
			реальний	агравован-ий	реальний	агравован-ий		
дифенокназол								
Діналі	заправник	0,0042	0,0013	0,0577	0,0055	0,0619	23,6	44
	тракторист	0,0169	0,0013	0,0577	0,0182	0,0746	7,1	44
Циделі Топ	заправник	0,0012	0,0002	0,0112	0,0014	0,0124	14,2	56
	тракторист	0,0025	0,0002	0,0087	0,0027	0,0112	7,4	44
цифлуфенамід								
Діналі	заправник	0,0063	0,0013	0,0577	0,0076	0,0640	17,1	44
	тракторист	0,0253	0,0013	0,0577	0,0266	0,0830	4,9	44
Циделі Топ	заправник	0,0012	0,0002	0,0087	0,0014	0,0099	14,2	44
	тракторист	0,0025	0,0002	0,0087	0,0027	0,0112	7,4	44

Таблиця 2
Ризик комплексного комбінованого впливу досліджуваних речовин на організм працівників при застосуванні комбінованих препаратів на основі дифенокназолу та цифлуфенаміду

Працівник	інгаляційний	Комбінований ризик, умовні одиниці				Частка шкірного реального комбінованого ризику в комбінованому комплексному, %
		шкірний		комплексний		
		реальний	агравований	реальний	агравований	
Діналі						
Заправник	0,0105	0,0026	0,1154	0,0131	0,1259	19,8
Тракторист	0,0422	0,0026	0,1154	0,0448	0,1576	5,8
Циделі Топ						
Заправник	0,0024	0,0004	0,0199	0,0028	0,0223	14,2
Тракторист	0,0050	0,0004	0,0174	0,0054	0,0224	7,4

Інгаляційний ризик для заправників коливався від 0,0012 до 0,0063 у.о. і в середньому становив $0,0032 \pm 0,0012$ у.о.; для трактористів – від 0,0025 до 0,0253 у.о., в середньому $0,0108 \pm 0,0056$ у.о. Інгаляційний ризик для трактористів в більшості випадків був достовірно вищим ($t=1,4$; $p \leq 0,05$), ніж у заправників, що можна пояснити більшою тривалістю виконуваної операції першим (40 хв проти 10–15 хв). Встановлено, що реальний шкірний ризик для заправників та трактористів був однакоим в усіх випадках і в середньому становив $0,00075 \pm 0,0002$ у.о. Агравований шкірний ризик для заправників ($0,0338 \pm 0,0137$) і трактористів ($0,0332 \pm 0,0141$) був майже однакоим та достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$).

Інгаляційна та перкутанна експозиційні дози пестициду для людини за робочу зміну не повинні перевищувати відповідні допустимі дози при інгаляційному та перкутанному впливі, а сума відношень експозиційних і допустимих доз не повинна перевищувати 1 у.о. [20]. Виходячи з даного твердження оцінювали комплексний ризик впливу досліджуваних речовин на працівників. Комплексний реальний та агравований ризики для заправника ($0,0039 \pm 0,0015$ і $0,03705 \pm 0,0140$, відповідно), тракториста ($0,0125 \pm 0,0059$ і $0,045 \pm 0,0195$, відповідно) достовірно не відрізнялись ($t=1,3$; $0,4$; $p > 0,05$).

Частка шкірного реального ризику в комплексному для досліджуваних діючих речовин коливалась від 4,9% для цифлуфенаміду в препараті Діналі до 23,6% для дифенокназолу препарату Циделі Топ. Встановлено, що у всіх заправників шкірний ризик був дещо вищий, ніж у трактористів. Хоча як для заправника, так і для тракториста інгаляційний ризик був значно вищий за шкірний.

Отримані дані свідчать, що при обробці сільськогосподарських культур досліджуваними препаратами за умов використання відповідних технічних засобів, дотриманні гігієнічних рекомендацій та правил техніки безпеки при роботі з пестицидними препаратами, комплексний професійний ризик (шкірний та інгаляційний) шкідливого впливу їх діючих речовин є нижчим за 1 у.о., тобто вважається допустимим.

Висновки

1. На основі регресійних залежностей гігієнічного нормативу від параметрів токсикометрії нами було науково обґрунтовано величину орієнтовно безпечного рівня впливу нової діючої речовини цифлуфенаміду в повітрі робочої зони на рівні 1,0 мг/м³.

2. Встановлено, що при використанні досліджуваних комбінованих препаратів на основі дифенокназолу та нової діючої речовини цифлуфенаміду потенційний ризик шкідливого впливу на організм заправника та тракториста при комплексному надходженні через дихальні шляхи та шкіру, а також комбінований ризик надходження всіх діючих речовин препарату не перевищував 1 у.о., тобто був допустимим, що дозволило визнати умови праці робітників задовільними.

Література

1. Балан Г.М. Причины, структура та клінічні синдроми гострих отруєнь пестицидами у працівників сільського господарства в умовах його реформування / Г.М. Балан, О.А. Харченко, Н.М. Бубало // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2013. – № 4. – С. 22–29.
2. Балан Г.М. Острые отравления пестицидами у сельськогосподарських працівників в Україні в умовах нових форм господарства / Г.М. Балан, О.А. Харченко, Н.Н. Бубало // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 11. – С. 65–71.

- Jeyaratnam J. Acute pesticide poisoning: a major global health problem. / J. Jeyaratnam // World Health Stat Q. - 1990. - V. 43(3). - P. 139-144.
- Офіційний сайт Фонду соціального страхування від нещасних випадків на виробництві та професійних захворювань України [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://www.social.org.ua>.
- Горностаї О.Б. Розвиток професійних захворювань в Україні / О.Б. Горностаї // Науковий вісник НЛТУ України. - 2013. - Вип. 23.16. - С. 396-401.
- Ставніченко П.В. Токсиколого-гігієнічна регламентація та оцінка небезпечності нового фунгіциду – цифлуфенаміду / П.В. Ставніченко, А.М. Антоненко, М.М. Коршун [та ін.] // Медичні перспективи. 2016. - Том XXI. - № 2. - С. 106-111.
- Екологія і пестициди / Сторчоус І. [Електронний ресурс]. - Електронні дані. - Режим доступу: <http://www.agro-business.com.ua/agronomiia-siogodni/838-ekologiya-i-pestytydy.html>. - Назва з екрану.
- Білоус С.В. Гігієнічна оцінка професійного ризику та обґрунтування регламентів безпечного застосування фунгіциду Орвего, КС в агропромисловому секторі України / С.В. Білоус, О.П. Вавриневич, С.Т. Омельчук // Медичні перспективи. - Том XX. - № 2. - 2015. - С. 109-117.
- Довідник із пестицидів / [Секуна М.П., Жеребко В.М., Лапа О.М. та ін.]; за ред. М.П. Секуна. - К.: Колоб'іг, 2007. - 360 с.
- Петрашенко Г.І. Вплив антропогенного забруднення навколишнього середовища на здоров'я населення / Г.І. Петрашенко // Тези доповідей II з'їзду токсикологів України. - Київ, 2004. - С. 81-82.
- Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. - № 4263-87: Утв. 13.03.87 / МЗ СССР. - К., 1988. - 210 с.
- Методичні вказівки з виконання вимірювань дифеноконазолу у повітрі робочої зони та атмосферному повітрі. № 294-2001 // Методичні вказівки з визначення мікрокількостей пестицидів в продуктах харчування, кормах та навколишньому середовищі: [зб. 37]. - К.: Міністерство охорони навколишнього природного середовища України, 2004. - С. 117-121.
- Тимчасові методичні вказівки з визначення цифлуфенаміду у повітрі робочої зони та атмосферному повітрі методом газорідинної хроматографії. № 1293-2014 / Затв. Міністерством екології та природних ресурсів України (Наказ № 42 від 11.02.2014р.) та погодж. Державною санітарно-епідеміологічною службою України (Постанова головного державного санітарного лікаря України № 3 від 24.01.2014 р.).
- Методические указания по применению расчетного метода обоснования ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны № 1599-77. - [Утв. 02.02.77]. - К.: М-во здравоохранения СССР, 1977. - 15 с.
- Методические рекомендации по обоснованию ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) пестицидов в воздухе рабочей зоны при их применении в сельском хозяйстве № 2302-81. - [Утв. 17.03.1981]. - К.: М-во здравоохранения СССР, 1984. - 16 с.
- Методичні рекомендації "Вивчення, оцінка і зменшення ризику інгаляційного і перкутанного впливу пестицидів на осіб, які працюють з ними або можуть зазнавати впливу під час і після хімічного захисту рослин на інших об'єктах": Наказ № 324. - [Затв. 13.05.2009]. - К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2009. - 29 с.
- Кирсенко В.В. Оценка риска неблагоприятного воздействия пестицидов на работающих при их применении в условиях "нулевых" значений экспозиционных уровней / В.В. Кирсенко, Т.А. Яструб, В.Ф. Коваленко [и др.] // Довкілля і здоров'я. - 2002. - № 2. - С. 58-61.

Реферат

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОМБИНИРОВАННЫХ ФУНГИЦИДОВ НА ОСНОВЕ ДИФЕНОКОНАЗОЛА И НОВОГО ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА ЦИФЛУФЕНАМИДА

Ставніченко П.В., Антоненко А.Н., Бардов В.Г.

Ключевые слова: комбинированные фунгициды, профессиональный риск, гигиенический норматив.

Использование пестицидов в сельском хозяйстве на сегодня является, безусловно, важным для получения высоких урожаев, но при нарушении установленных нормативов и регламентов может быть серьезной угрозой для здоровья людей и, в первую очередь, работников сельского хозяйства. Цель – гигиеническая оценка условий труда персонала, задействованного при обработке сельскохозяйственных культур препаратами Динали и Цидели Топ. Натурные исследования проводили в Николаевской и Черкасской областях. Условия труда работников оценивали по результатам определения дифеноконазола и цифлуфенамида в воздухе рабочей зоны, смывах с открытых участков кожи и кожи под спецодеждой, нашивках на спецодежде. Было обосновано величину ориентировочно безопасного уровня влияния в воздухе рабочей зоны цифлуфенамида на уровне $1,0 \text{ мг/м}^3$. После завершения опырыскивания сельскохозяйственных культур исследуемыми препаратами поступление в воздух рабочей зоны их действующих веществ не наблюдалось. Установлено, что при использовании исследуемых комбинированных препаратов потенциальный риск вредного влияния на организм заправщика и тракториста при комплексном поступлении через дыхательные пути и кожу, в том числе комбинированный, не превышал 1 у.е., то есть был допустимым, а условия труда работников - удовлетворительными.

Summary

HYGIENIC ASSESSMENT OF OCCUPATIONAL RISK WHEN APPLYING COMBINED FUNGICIDES BASED ON DIFENOCONAZOLE AND NEW ACTIVE SUBSTANCE OF CYFLUFENAMID

Stavnichenko P.V., Antonenko A.M., Bardov V.G.

Key words: combined fungicides, professional risk, hygienic standard.

Nowadays the application of pesticides in agriculture is an indispensable condition of obtaining high yields, but impairment of standards and regulations can threaten to the health of population and, first and foremost, to agricultural workers. The aim of this paper is to carry out a hygienic assessment of the occupational conditions of the farm personnel dealing with Dinali and Cydeli Top antifungal substances. Field studies were conducted in the Mykolayiv and Cherkasy regions. Working conditions of workers were assessed by the finding of the detection of difenoconazole and cyflufenamide in the air of the working area, swabs taken from the open skin and skin areas under working clothes, stripes on working clothes. We presented the grounds of the values of the tentatively safe exposure level of cyflufenamide in the air of the working areas at the level of $1,0 \text{ mg/m}^3$. After the spraying of agricultural crops with the fungicides studied was completed, we did not register their active substances entering into the air in the working zone. It has been found out that when applying the tested combined formulations, the potential risk of harmful impact on the organisms of refuelers and tractor drivers under the complex intake through the respiratory tract and skin, including the combined intake, did not exceed 1 c.u., i.e., it is permissible and the working conditions of the workers are considered to be satisfactory.

УДК 611.132 - 018.1+[616.132 - 091.8:616.379 - 008.64 - 092.9]

Цитовський М. Н.

МІКРОСТРУКТУРА СТІНКИ АОРТИ В НОРМІ ТА НА РАННІХ ТЕРМІНАХ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Цукровий діабет є великою соціально-економічною та медичною проблемою, що обумовлена судинними ускладненнями захворювання, які призводять до інвалідизації осіб молодого віку і розвитку смертельних ускладнень у хворих старшого віку. Особлива увага у генезі ускладнень цукрового діабету приділяється морфо-функціональним змінам стінки судин. Ангіопатії при діабеті розділяють на мікроангіопатії, при яких уражаються капіляри, артеріоли і венули, та макроангіопатії – ураження судин середнього та великого калібру. Тому метою дослідження було вивчення морфології стінки аорти в нормі і стану кровоносних судин мікроциркуляторного русла аорти на ранніх термінах експериментального цукрового діабету. Матеріалом для гістологічного дослідження слугували шматочки висхідного відділу, дуги та низхідного відділів аорти 26 білих щурів-самців. Зафарбування препаратів проводили азаном за Гейденгайном, резорцин-фуксином Вейгерта з додаванням пікрофуксину за Ван-Гізеном, ядра – залізним гематоксиліном Вейгерта. В результаті проведеного нами дослідження були встановлені морфологічні особливості стінки аорти в нормі та через 2 і 4 тижні стрептозотоциніндукованого цукрового діабету. Через 4 тижні перебігу експерименту виявлено глибокі зміни стінки аорти та судин її гемомікроциркуляторного русла, що засвідчили розвиток макро- та мікроангіопатії. Чітко показано залежність глибини деструктивних змін судин від терміну експерименту.

Ключові слова: аорта, мікроструктура, гемомікроциркуляторне русло, стрептозотозин, цукровий діабет, білий щур.

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Морфологічні особливості гемомікроциркуляторного русла стінки аорти щура в нормі та при експериментальному цукровому діабеті».

Вступ

Кінець ХХ і початок ХХІ ст. ознаменувалися значним поширенням ЦД. Зростання захворюваності дає змогу говорити про епідемію ЦД [17]. Щорічно в світі реєструється 3 млн. смертей, обумовлених ЦД, тобто кожні 10 секунд помирає 1 хворий на ЦД. Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF), чисельність хворих на ЦД в світі у 1985 році складала 30 млн. осіб серед дорослого населення віком 20–79 років; у 1995 році – сягнула 135 млн. населення, у 2000 році ця цифра зросла до 150,9 млн. (4,6%), в 2003 році – склала 194 млн. (5,1%), у 2010 році – 285 млн. (6,4%), у 2011 році – 366 млн. населення (8,3%), 2012 році – 371 млн. (8,3%), а у 2013 році – 382 млн. населення (8,3%) хворих на ЦД [3,4,7,10,15]. Прогнозується, що до 2030 року кількість хворих на ЦД збільшиться до 552 млн. (9,9% або 1 хворий на ЦД на 10 здорових дорослих), а до 2035 – до 592 млн. (10,1%) [7,16]. Для людства така тенденція має величезне значення, оскільки ЦД є великою соціально-економічною та медичною проблемою, що обумовлена судинними ускладненнями захворювання, які призводять до інвалідизації осіб молодого віку і розвитку смертельних ускладнень у хворих старшого віку.

Згідно клініко-морфологічної характеристики, ангіопатії при діабеті розділяють на мікроангіопатії, при яких уражаються капіляри, артеріоли і венули, та макроангіопатії – ураження судин середнього та великого калібру [11]. Діабетична мікроангіопатія на ранніх етапах розвитку характеризується потовщенням базальної мембрани

(БМ), пошкодженням та проліферацією ендотелію та перичитів, на пізніх стадіях гіалінозом або склерозом судин [8]. Генералізація таких уражень вражає своєю масштабністю, а саме морфологічні зміни в стінках мікросудин призводять до звуження їх просвіту, що в свою чергу сприяє прогресуванню ішемічних уражень периферійних тканин і обмеженню розвитку колатерального кровообігу. Клінічними проявами є нефропатії, ретинопатії, ураження шкіри тощо [8].

Особлива увага у генезі ускладнень ЦД приділяється морфо-функціональним змінам стінки судин. Універсальність патологічних змін при ЦД є морфогенетичною ознакою частоти, поширеності та особливостями розвитку ускладнень діабету у кожного конкретного хворого. Не вирішеними залишаються питання щодо первинності чи вторинності ангіопатій при ЦД. Ще в 60–80 роках минулого сторіччя дослідження біоптатів м'язів нижніх кінцівок у осіб з предіабетом показали наявність потовщення БМ судин, виражені функціональні порушення судин мікроциркуляторного русла, у вигляді зниження коронарного резерву вже на ранніх стадіях діабету, аж до появи гіперглікемії. Ці зміни спостерігались за декілька років до маніфестації порушень вуглеводного обміну [14,20]. На підставі вищесказаного деякі автори стверджують про генетичну обумовленість мікроангіопатій, тим самим підтверджуючи точку зору про мікроангіопатії, як прояв діабету, а не його ускладнення [5].

Основними теоріями, які дають нам пояснення щодо розвитку макроангіопатій при ЦД – є глюкозотоксичність, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, гіпер- або дисліпідемія, оксидативний стрес, дисфункція ендотелію. Складно ска-

зати, який з цих процесів є первинним, а який вторинним, але абсолютно достовірним є те, що вони частково запускають та обтяжують перебіг захворювання, прискорюючи процес формування макросудинних ускладнень. За даними літератури, гіперглікемія, інсулінорезистентність та гіперглікемія призводять до формування атеросклеротичних бляшок, інтерстиціальна та клітинна будова яких сприяє появі розривів її фіброзної капсули [1,18]. Деякі автори вважають, що основні механізми, що визначають розвиток мікроангіопатій при ЦД є дисфункція ендотелію, оксидативний стрес, порушення реологічних властивостей крові та гомеостазу [5,6,11]. За ствердженням більшості сучасних вчених, ендотелій займає ключове місце в багатьох патофізіологічних процесах, які призводять до розвитку як мікросудинних ускладнень, так і атеросклеротичних змін великих судин при ЦД [5,11]. Унікальне розташування ендотеліоцитів на межі циркулюючої крові та тканини утворює з них ідеальну мішень в розвитку діабетичних ангіопатій.

Вивченню проблематики макроангіопатій та мікроангіопатій при ЦД присвячені роботи багатьох дослідників, проте немає єдиної та узагальненої думки про морфогенез діабетичних ангіопатій, чинниках патогенезу, можливостях прогнозування та раннього контролю розвитку процесу та його профілактики. Тому вивчення будови стінки аорти та ланок її гемомікроциркуляторного русла на ранніх термінах експериментального ЦД є актуальним до сьогоднішнього дня.

Мета дослідження

Вивчення на гістологічному рівні морфології стінки аорти в нормі і стану кровеносних судин мікроциркуляторного русла аорти щура на ранніх термінах стрептозоточиніндукованого інсулінозалежного ЦД.

Матеріали і методи дослідження

Матеріалом дослідження були статевозрілі білі щурі-самці масою 100 – 160 г лінії “Вістар” в кількості 26 тварин. Всі тварини знаходились в умовах віварію і робота проводилась згідно “Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин”. Експериментальний ЦД викликали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозоточину фірми “Sigma” із розрахунку 7 мг на 100 г маси тіла (приготованому на 0,1 моль цитратному буфері, рН = 4,5). Контроль – інтактні білі щурі такої ж ваги, статі, віку. Розвиток ЦД протягом 2 тижнів контролювали за зростанням рівня глюкози в крові, яку вимірювали глюкозооксидазним методом. Дослідження проводили з другого тижня експерименту на тваринах з рівнем глюкози понад 13,48 ммоль на 1 л. У роботі використовували 3 групи тварин: 1) 10 інтактних щурів; 2) 8 щурів (5+3 контрольні) з ЦД, що розвинувся (2 тижнів після введення стрептозоточину); 3) 8

щурів (5+3 контрольні) з ЦД, що розвинувся (4 тижнів після введення стрептозоточину). Збір матеріалу для гістологічного дослідження здійснювали після евтаназії щурів шляхом внутрішньоочеревинного введення тіопенталу натрію із розрахунку 25 мг на 1 кг маси тіла. Матеріалом для гістологічного дослідження слугували шматочки висхідного відділу, дуги та низхідного відділів аорти. Перед фіксацією матеріал промивали у теплому фізіологічному розчині. Фіксацію матеріалу здійснювали у 10% розчині формаліну протягом 24 годин, виготовленим безпосередньо перед використанням. Після фіксації матеріал промивали у проточній воді.

Пронумеровані і зашиті у марлевій мішечці шматочки тканини промивали під водопровідною водою впродовж однієї доби. Зневоднення проводили у етилових спиртах зростаючої концентрації впродовж 20 годин.

Спирт 73 °; Спирт 80 °; Спирт 86 °; Спирт 86 °; Спирт 96 °; Спирт 96 °.

Просвітлення та видалення спирту проводили в органічних розчинниках (ксилол чи хлороформ – 2 порції по 1 годині у кожній).

Просочування препаратів парафіном проводили у 2 чашках – термостатах при температурі 56° протягом 2 годин. Далі проводили заливку матеріалу у парафінові блоки. Залитий у блоки матеріал фіксували і проводили нарізку на санному мікротомі модель – МС–1 товщина зрізів 5–7 мкм. Зафарбування препаратів проводили азаном за Гейденгайном, резорцин-фуксином Вейгерта з додаванням пікрофуксину за Ван-Гізона, ядра – залізним гематоксилином Вейгерта [9]. Після цього зафарбовані препарати заключали у канадський бальзам (розведений на толуолі чи ксилолі) і висушували у витяжній шафі. Препарати вивчали і фотографували під мікроскопом МБІ–1 при збільшенні (окуляр 7, об’єктив 8), (окуляр 10, об’єктив 8), (окуляр 7, об’єктив 20), (окуляр 10, об’єктив 20).

Результати досліджень та їх обговорення

При проведенні мікроскопічного дослідження стінки аорти нами було встановлено, що її внутрішня оболонка вистелена суцільним шаром ендотеліальних клітин полігональної форми з виступанням їх ядерної зони в просвіт судини, та підендотеліального шару. Внутрішня оболонка є найтовстішою і складає до 1/5 від товщини стінки аорти. В підендотеліальному шарі візуалізуються численні розгалужені відростки, утворені базальною мембраною (БМ) ендотеліальних клітин. У цитоплазмі останніх міститься багато мікропіноцитозних пухирців.

Ендотеліоцити з’єднані між собою щільними замикальними контактами, а поблизу просвіту переважають щільні контакти – нексуси. Тонка БМ відокремлює ендотелій від підендотеліального шару, який складається з сітки тонких еластичних та колагенових волокон, фібробластів.

Внутрішня еластична мембрана відсутня, її замінює густе сплетення еластичних волокон, зовнішній шар яких орієнтований поздовжньо, а внутрішній має колоний хід. Гладкі міоцити внутрішньої оболонки орієнтовані поздовжньо.

У білого щура середня оболонка є найміцні-

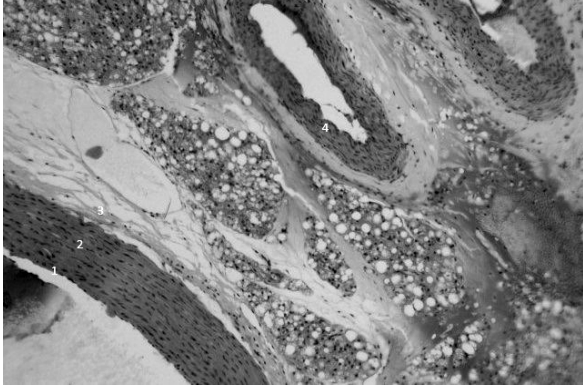


Рис. 1. Фрагмент стінки аорти в нормі. Мікрофотографія. Зафарбування гематоксиліном і еозином. Зб.: ок.10, об.20. 1 – внутрішня оболонка; 2 – середня оболонка; 3 – зовнішня оболонка; 4 – артеріола.

Між еластичними мембранами залягають короткі веретеноподібні гладкі міоцити. Кількість гладком'язових клітин відносно мала та складає близько 5% від загального об'єму стінки аорти. За даними літератури [19] розташування гладких міоцитів в різних відділах аорти варіабельне. В середньому шарі висхідного сегменту аорти вони мають косий нахил, а дистальніше вони розташовані спіралеподібно, з'єднуючись між собою щільними контактами.

Н. Wolinsky, S. Glagov у 1964 р. [2,12,19,21] запропонували концепцію ламелярної одиниці середньої оболонки аорти людини. Згідно авторів, ламелярна одиниця складається з двох паралельних еластичних пластин, з'єднуючих їх еластичних волокон, гладких міоцитів, а також колагенових волокон I і III типів та протеогліканів, що заповнюють простір між пластинами.

Результати наших досліджень показали, що в проксимальному відділі аорти щура до гирла плече-головного стовбура середня оболонка має найбільшу товщину. Еластичний шар у висхідному відділі аорти приблизно удвічі ширший, ніж в черевному відділі. В процесі онтогенезу товщина середньої оболонки в грудному відділі аорти приблизно подвоюється лише при невеликому збільшенні кількості ламелярних одиниць. На відміну від проксимальних відділів аорти в дистальних відділах це потовщення відбувається в основному за рахунок збільшення кількості гладком'язових клітин та колагену [19,21]. Гілки дуги аорти, судини таза та кінцівок характеризуються переважанням еластичних елементів. Такий тип будови середньої оболонки забезпечує високу еластичність судинної стінки.

шим компонентом аортальної стінки (рис. 1). Її будова характеризується перевагою еластичних та колагенових волокон, які формують колоний еластичні фенестровані мембрани (ламели), власні волокна яких переплітаються.

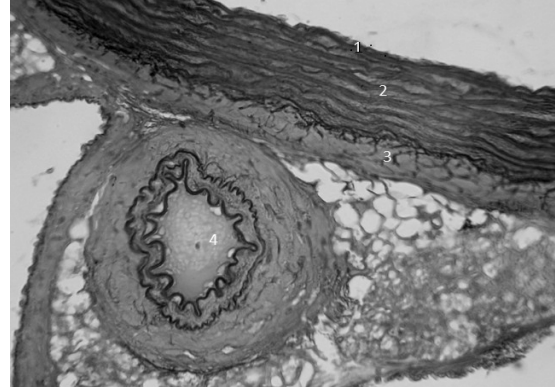


Рис. 2. Стінка аорти в нормі. Мікрофотографія. Зафарбування резорцин-фуксином Вейгерта з додаванням пікрофуксину за Ван-Гізон. Зб.: ок.10, об.20. 1 – внутрішня оболонка; 2 – середня оболонка; 3 – зовнішня оболонка; 4 – артеріола

Зовнішні еластичні ламелярні пластинки відокремлюють середню оболонку аорти від тонкого зовнішнього шару – адвентиції. Останній побудований з пухкої сполучної тканини з численних поздовжніх та колоний еластичних та колагенових волокон. Судини гемомікроциркуляторного русла стінки аорти починаються від сітки судин, розташованих в адвентиції, проникають зовнішню третину середньої оболонки і розгалужуються між зовнішнім та середнім її шарами. За даним фахової літератури [12,19], саме в цьому місці найчастіше розвивається розшарування стінки аорти. Таким чином, зовнішня третина аорти отримує харчування від судин гемомікроциркуляторного русла, а внутрішні шари – за рахунок дифузії з просвіту аорти. У білого щура наявність гемомікроциркуляторного русла спостерігається лише в ділянках аорти, де кількість ламелярних одиниць є більшою. Ця будова подібна до мікроструктури стінки аорти людини [19], де в черевному відділі, на рівні відгалуження ниркових артерій такі судини не визначаються, оскільки вона містить меншу кількість ламелярних одиниць.

Досліджуючи гістологічну структуру стінки аорти білого щура, а саме її гемомікроциркуляторне русло в нормі, ми встановили, що до її складу традиційно входять артеріоли, прекапілярні артеріоли, капіляри, посткапілярні венули, венули, артеріоло-артеріолярні та венуло-венулярні анастомози. Артеріоли стінки аорти – це судини м'язового типу, з класичною будовою артеріальної стінки.

Їх внутрішня оболонка побудована з ендотеліоцитів видовженої форми, які лежать на тонкій БМ.

Одним шаром спіралеподібно розташованих

гладком'язових клітин побудована середня оболонка артеріол. Контакти із сусідніми міоцитами здійснюються завдяки загостреним кінцям гладких міоцитів, які переходять у довгі розгалужені відростки. БМ вкриває гладком'язові клітини з усіх боків, за винятком ділянок міоендотеліальних контактів і дотичних між собою цитолем сусідніх міоцитів.

Зовнішня оболонка артеріол представлена шаром пухкої сполучної волокнистої тканини (рис. 2).

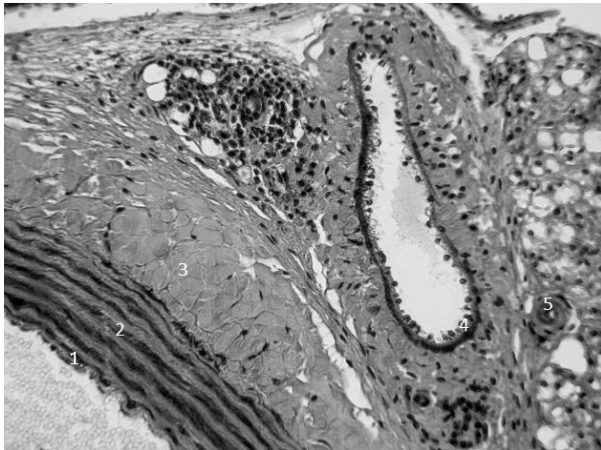


Рис. 3. Стінка аорти в нормі. Зафарбування азаном за Гейденгайном. Зб.: ок.10, об.20. 1 – внутрішня оболонка; 2 – середня оболонка; 3 – зовнішня оболонка; 4 – венула; 5 – капіляр

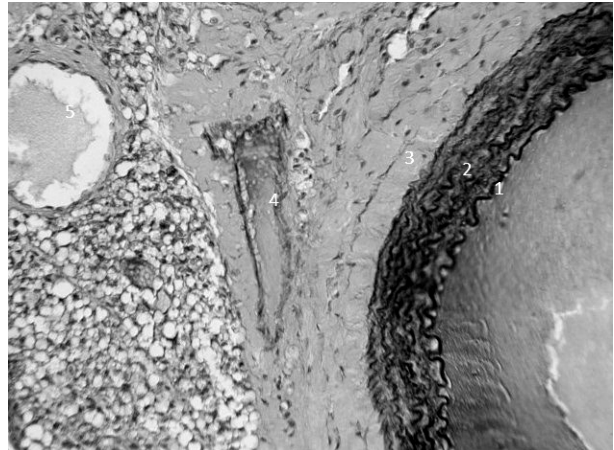


Рис. 4. Стінка аорти білого щура через 2 тижні експериментального цукрового діабету. Мікрофотографія. Зафарбування резорцин-фуксином Вейгерта з додаванням пікрофуксину за Ван-Гізона. Зб.: ок.10, об.20. 1 – внутрішня оболонка; 2 – середня оболонка; 3 – зовнішня оболонка; 4 – венула; 5 – прекапілярна артеріола.

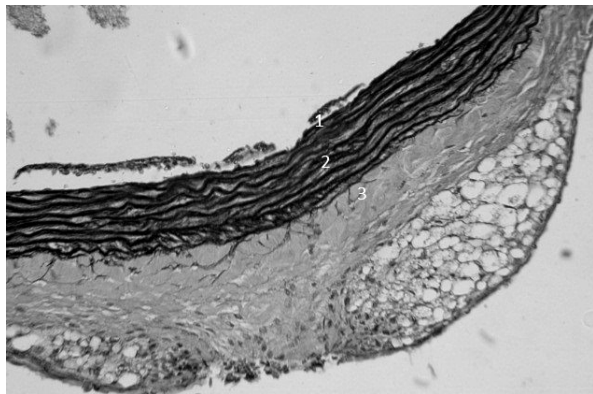


Рис. 5. Стінка аорти білого щура через 2 тижні експериментального цукрового діабету. Зафарбування резорцин-фуксином Вейгерта з додаванням пікрофуксину за Ван-Гізона. Зб.: ок.10, об.20. 1 – внутрішня оболонка; 2 – середня оболонка; 3 – зовнішня оболонка.

У більшості тварин на ранніх термінах стрептозотозиндукованого ЦД аорта зберегла макроскопічно звичайну структуру. Гістологічне дослідження стінки аорти дозволило виявити дезорганізовані шари середньої оболонки з появою в ній псевдокіст, заповнених ліпідним вмістом (рис. 4, рис. 5).

По периферії стінки аорти спостерігалось розростання пухкої сполучної тканини з невеликими

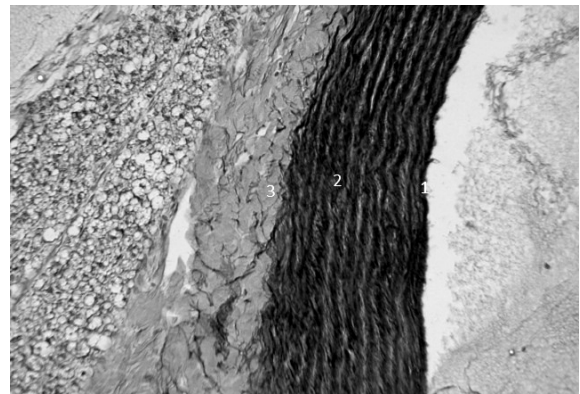


Рис. 6. Стінка аорти білого щура через 2 тижні експериментального цукрового діабету. Мікрофотографія. Зафарбування резорцин-фуксином Вейгерта з додаванням пікрофуксину за Ван-Гізона. Зб.: ок.10, об.20. 1 – внутрішня оболонка; 2 – середня оболонка; 3 – зовнішня оболонка.

хмароподібними лімфоїдними інфільтратами, які були відсутні в контрольній групі (рис. 6).

Через 2 тижні після введення стрептозотозину артеріоли мають різко набряклий ендотелій з явищами його проліферації. Ядра ендотеліоцитів збільшені, округлої форми, світлі, в окремих з них видно ядрця. Стінка артеріоли потовщена, має гомогенний, еозинофільний вигляд, внутрішня еластична мембрана відсутня (рис. 7).

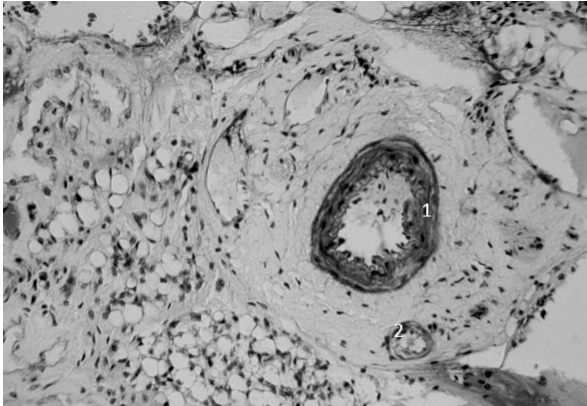


Рис. 7. Стінка аорти білого щура через 2 тижні експериментального цукрового діабету. Мікрофотографія. Зафарбування гематоксилином і еозином. Зб.: ок.10, об.20. 1 – артеріола; 2 – капіляр.

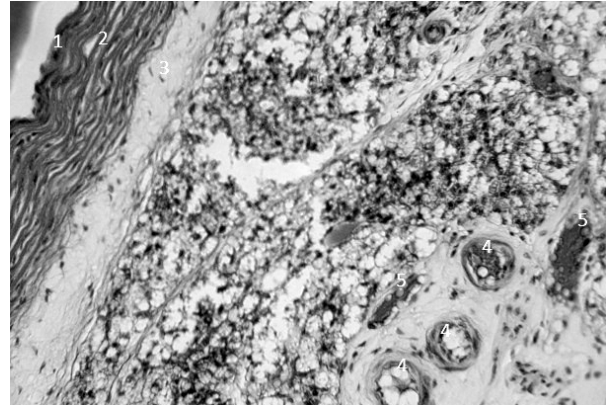


Рис. 8. Стінка аорти білого щура через 2 тижні експериментального цукрового діабету. Мікрофотографія. Зафарбування гематоксилином і еозином. Зб.: ок.10, об.20. 1 – внутрішня оболонка; 2 – середня оболонка; 3 – зовнішня оболонка; 4 – капіляр; 5 – посткапілярна венула.

Характерно значно звужується просвіт судини аж до її повної облітерації за рахунок проліферації ендотеліальних клітин і потовщення середньої оболонки. У просвіті окремих артеріол спостерігаються склеювання еритроцитів з формуванням пристінкових тромбів (рис. 8).

У таких артеріолах є внутрішня еластична мембрана. Середня оболонка потовщена, має гомогенне інтенсивно рожеве зафарбування. Візуалізується виражений набряк периваскулярної інтерстиційної тканини, що проникає між м'язовими волокнами з подальшим їх розволо-

ненням. Стінка венул має також нерівномірну товщину і неправильної форми просвіт. Ендотелій на великому проміжку не виявляється. Середня оболонка характеризується гомогенною, подекуди волокнистою структурою з дрібними, оптично прозорими вакуолями і наявністю нерівномірно розподілених округлих і витягнутих ядер з конденсацією хроматину під ядерною оболонкою і базофільним ядерцем.

Через 4 тижні перебігу стрептозотоциніндукованого ЦД виявлено глибокі зміни стінки аорти (рис. 9).

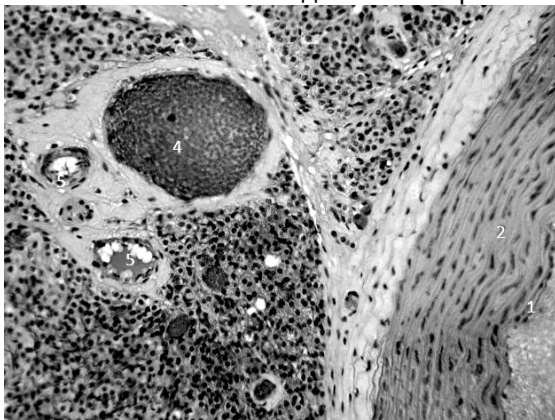


Рис. 9. Стінка аорти білого щура через 4 тижні експериментального цукрового діабету. Мікрофотографія. Зафарбування гематоксилином і еозином. Зб.: ок.10, об.20. 1 – внутрішня оболонка; 2 – середня оболонка; 3 – зовнішня оболонка; 4 – артеріола; 5 – капіляр.

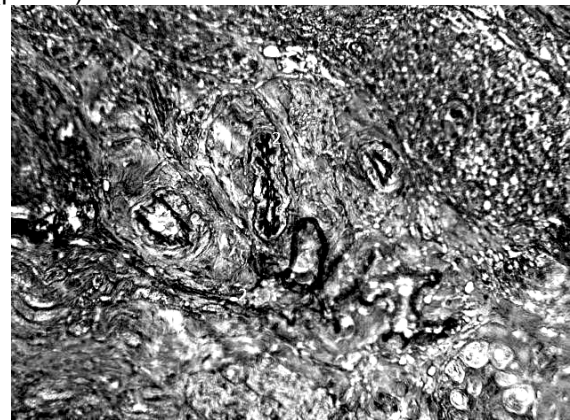


Рис. 10. Стінка аорти білого щура через 4 тижні експериментального цукрового діабету. Мікрофотографія. Зафарбування резорцин-фуксином Вейгерта з додаванням пікрофуксину за Ван-Гізона. Зб.: ок.10, об.20. 1 – капіляр; 2 – венула.

В артеріолах ендотелій на великому проміжку представлений суцільним шаром плоских клітин з гіперхромними ядрами. На деяких ділянках таких судин ендотеліальні клітини не візуалізуються. У артеріолах стінки аорти на 4-ий тиждень досліду спостерігаються розташовані в центральній частині склеєні між собою еритроцити («сладж-феномен») (рис. 10).

Фестончатий вигляд має внутрішня оболонка, представлена суцільним шаром ендотелію, під яким чітко контурується звивиста внутрішня еластична мембрана, зовнішня еластична мембрана практично не зберегла своїх контурів. За

рахунок гіпертрофії гладких міоцитів середня оболонка артеріол потовщена, вони розташовані нерівномірно в декілька циркулярних шарів. Середня оболонка складається з декількох шарів циркулярно розташованих гладких міоцитів з гіперхромними ядрами. В місцях відсутності ендотеліальної вистилки стінка артеріол має гомогенну будову у зв'язку з плазматичним просочуванням та роз'єднанням між собою м'язових клітин. Адвентиційна оболонка венули утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною, набрякла з невеликою кількістю клітинних елементів, оптично прозорими вакуолями і наявністю

нерівномірно розподілених округлих і витягнутих ядер з конденсацією хроматину під ядерною оболонкою і базофільним ядрцем. Зустрічаються посткапілярні венули з різко вираженим стазом і аглютинацією еритроцитів. Стінка таких венул представлена ендотелієм, циркулярно розташованими в один шар гладкими м'язовими клітинами та волокнистою сполучною тканиною, яка назовні переходить в інтерстиційну тканину міокарда.

У стінці судин зустрічаються дрібні поодинокі ділянки між міоцитами, які мають безструктурний вигляд, неінтенсивне еозинофільне зафарбування.

Висновок

В результаті проведеного нами дослідження були встановлені морфологічні особливості стінки аорти на гістологічному рівні в нормі та через 2 і 4 тижні експериментального стрептозотозиндукованого ЦД. Через 4 тижні перебігу стрептозотозиндукованого ЦД виявлено глибокі зміни стінки аорти та судин її гемомікроциркуляторного русла, що засвідчили розвиток макро- та мікропатії.

Перспективи наукового пошуку

Отримати нові дані щодо змін будови стінки аорти та ланок її гемомікроциркуляторного русла, вивчених на експериментальній моделі ЦД на різних термінах можуть мати практичне застосування і у майбутніх дослідженнях, слугувати розробці нових діагностичних та профілактичних заходів щодо даної патології.

Література

1. Александров А. А. Сахарный диабет: болезнь "взрывающихся" бляшек / А. А. Александров // *Consilium Medicum*. – 2002. – Vol. 3, № 10. – P. 464–468.
2. Бобрин И. И. Развитие кровеносных и лимфатических сосудов / И. И. Бобрин, Е. А. Шевченко, В. Г. Черкасов. – К. : Здоров'я, 1991. – С. 58–72.
3. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ). [Електронний ресурс]. – Режим доступу : www.euro.who.int.

Реферат

МИКРОСТРУКТУРА СТЕНКИ АОРТЫ В НОРМЕ И НА РАННИХ СРОКАХ СТРЕПТОЗОТОЦИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Цитовский М.Н.

Ключевые слова: аорта, микроструктура, гемомікроциркуляторное русло, стрептозотозин, сахарный диабет, белая крыса.

Сахарный диабет является большой социально-экономической и медицинской проблемой, обусловленной сосудистыми осложнениями заболевания, которые приводят к инвалидизации лиц молодого возраста и развития смертельных осложнений у больных старшего возраста. Особое внимание в генезе осложнений сахарного диабета уделяется морфофункциональным изменениям стенки сосудов. Ангиопатии при диабете разделяют на микроангиопатии, при которых поражаются капилляры, артериолы и венулы, и макроангиопатии - поражение сосудов среднего и крупного калибра. Поэтому целью исследования было изучение морфологии стенки аорты в норме и состояния кровеносных сосудов микроциркуляторного русла аорты на ранних сроках экспериментального сахарного диабета. Материалом для гистологического исследования послужили кусочки восходящего отдела, дуги и нисходящего отдела аорты 26 белых крыс-самцов. Окраску препаратов проводили азаном за Гейденгайном, резорцин-фуксином Вейгерта с добавлением пикрофуксина по Ван-Гизон, ядра - железным гематоксилином Вейгерта. В результате проведенного нами исследования были установлены морфологические особенности стенки аорты в норме и через 2 и 4 недели стрептозотозиндуцированного сахарного диабета. Через 4 недели течения эксперимента выявлены глубокие изменения стенки аорты и сосудов ее гемомікроциркуляторного русла, показали развитие макро- и микроангиопатии. Четко показана зависимость глубины деструктивных изменений сосудов от срока эксперимента.

4. Дедов И. И. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2011. – 808 с.
5. Дедов И. И. Сахарный диабет : Руководство для врачей / Дедов И. И., Шестакова М. В. – Москва : Универсум Паблишинг, 2003. – 455 с.
6. Колбина М. В. Особенности моделирования сахарного диабета 2 типа у крыс / М. В. Колбина, В. И. Чесноков, В. Т. Долгих // *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. – 2013. – № 5 (1). – С. 145–147.
7. Міжнародна Діабетична Федерація (IDF). [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.idf.org>.
8. Салтыков Б. Б. Морфогенез диабетической микроангиопатии / Б. Б. Салтыков, О. Я. Кауфман, В. К. Великов, О. И. Шубина // *Архив патологии*. – 1991. – № 7. – С. 60–65.
9. Ромейс Б. Микроскопическая техника / Б. Ромейс. – Москва : Изд. иностранной литературы, 1953. – 718 с. – С. 169; 352–353; 372–373.
10. Ткаченко В. І. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет серед населення світу та України за 2003–2013 рр. / В. І. Ткаченко // *Ліки України*. – 2014. – № 4 (21). – С. 55–59.
11. Ярек-Мартынова И. Р. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция / И. Р. Ярек-Мартынова, М. В. Шестакова // *Сахарный диабет*. – 2004. – № 2. – С. 48–52.
12. Abramson D. Blood vessels and lymphatics in organ systems / D. Abramson. – Orlando (FL) : Academic Press, 2012. – 792 p. – P. 3–16.
13. Baltali M. Association between the metabolic syndrome and newly diagnosed coronary artery disease / M. Baltali, A. Gokcel, H. T. Kiziltan [et al.] // *Diab Nutr Metab*. – 2003. – Vol. 16, № 3. – P. 169–175.
14. Munivappa R. Cardiovascular Actions of Insulin / R. Munivappa, M. Montagnani, K. K. Koh, M. G. Quon // *Endocrine Review*. – 2007. – Vol. 38, № 24. – P. 143–148.
15. IDF Diabetes Atlas: 6th ed. – Brussels (Belgium): International Diabetes Federation, 2014. – 162 p.
16. Whiting D. R. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 / D. R. Whiting, L. Guariguata, C. Weil, J. Shaw // *Diabetes research and clinical practice*. – 2011. – Vol. 94, № 3. – P. 311–321.
17. King H. WHO Ad Hoc. Diabetes Reporting Group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults / H. King, M. Rewers // *Diabetes Care*. – 1993. – № 16. – P. 157–77.
18. Tanga M. B. Progressive effects of diabetes mellitus on the skin epithelium of the rat / M. B. Tanga, K. R. Buttros, C. Nakao, M. Ch. Komesu // *International J. Morphol*. – 2003. – Vol. 21, № 2. – P. 143–148.
19. Stone C. Dissecting aortic aneurism. *Cardiac Surgery in the Adult*. / C. Stone, H. Borst ; Edmunds LH Jr, ed. – New York: McGraw-Hill, 1997. – P.1153–1157.
20. Tooke J. E. Vascular function in Type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes: the case for intrinsic endotheliopathy / J. E. Tooke, K. L. Goh // *Diabetic Medicine*. – 2006. – Vol. 16, № 9. – P. 710–715.
21. Wolinsky H. Structural basis for the static mechanical properties of the aortic media / H. Wolinsky, S. Glagov // *Circ. Res*. – 1967. – № 14. – P.400–413.

Summary

MICROSTRUCTURE OF AORTA'S WALL IN NORMAL CINDITION AND IN EARLY STAGES OF STREPTOZOTOCYN-INDUCED DIABETES MELLITUS

Tsytoivskyi M.N.

Key words: aorta, microstructure, microvascular bed, streptozotocyn, diabetes, white rats.

Diabetes mellitus is has been considered as a socio-economic and medical challenge resulting in vascular complications that, in turn, leads to disabilities in young age and development of lethal complications in older age patients. The major focus in the genesis of diabetes complications is fixed on morphofunctional changes in vascular walls. Diabetic angiopathy can be divided into microangiopathies, at which capillaries, arterioles and venules are affected, and macroangiopathies, affecting medium and large caliber vessels. Therefore, the aim of the research was to study the morphology of the aortic wall in normal condition and the condition of blood vessels of the aortic microvasculature at the early stage of experimental diabetes. The histological investigation was based on parts of the ascending aorta, arch and descending aorta taken from 26 white male rats. The samples were stained with Heidenhain's azan, Weigert's resorcin fuchsin with adding Van-Gizon's picrofuchsin, and the nuclei were stained with Weigert's iron hematoxilin. We have identified morphological qualities of the aortic walls in the healthy rats, and in the rats in 2 and 4 weeks after the modeling of streptozotocyn-induced diabetes. In four week of the experiment, the profound changes in the aortic wall and vessels of its microvascular bed were found out, which is evidence for the development of macro- and microangiopathy. It has been convincingly demonstrated that the severity of destructive changes in the vascular walls depends on the duration of the experiment.

УДК 612.273:616.37

Янко Р.В., Плотникова Л.Н., Чака Е.Г.

ВЛИЯНИЕ ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СПОНТАННО-ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАНУ, г.Киев

Исследовали влияние прерывистой нормобарической гипоксии на морфофункциональное состояние поджелудочной железы спонтанно-гипертензивных крыс (линия SHR). Гипоксическую газовую смесь (12% кислорода в азоте) подопытным животным подавали ежедневно (в течение 28 суток) в прерывистом режиме: 15 минут деоксигенация / 15 минут реоксигенация на протяжении 2 часов. Выявлено, что прерывистая нормобарическая гипоксия саногенного уровня по-разному влияет на активность экзокринной и эндокринной части поджелудочной железы крыс линии SHR. Так, за большинством морфометрических показателей можно предположить, что воздействие гипоксической смеси снижает функциональную активность экзокринной части железы. Об этом свидетельствует уменьшение размеров ацинусов и высоты их эпителия, а также снижение площади экзокриноцитов, их ядер и цитоплазмы в железе животных. У подопытных крыс отмечено уменьшение ширины междольковых и межацинусных прослоек соединительной ткани. Выявлено, что влияние прерывистой нормобарической гипоксии повышает признаки функциональной активности эндокринной части железы. На это указывает увеличение количества и размеров островков Лангерганса, а также возрастание количества размещенных в них эндокриноцитов.

Ключевые слова: прерывистая нормобарическая гипоксия, поджелудочная железа.

Данная работа является фрагментом НИР отдела клинической физиологии соединительной ткани Института физиологии им. А.А. Богомольца НАНУ «Исследовать механизмы регуляции состояние элементов соединительной ткани организма при разных уровнях энергетического метаболизма в клинических и экспериментальных условиях», № государственной регистрации 0112U008231.

Введение

Известно, что под влиянием прерывистой нормобарической гипоксии (ПНГ) повышается устойчивость организма к многим патогенным факторам, улучшается мозговая и физическая работоспособность, нормализуются показатели обмена, активизируется деятельность эндокринной системы и т.д. [4, 10].

Большинство исследований, посвященных влиянию ПНГ на состояние поджелудочной железы (ПЖ), проведено на нормотензивных животных [2, 5]. Работ, в которых бы исследовалось влияние ПНГ на состояние железы у жи-

вотных или людей с артериальной гипертензией, нами не найдено. Исследование морфофункционального состояния ПЖ при гипертонической болезни представляет особый интерес, поскольку эта железа принимает активное участие в регуляции уровня кровяного давления. ПЖ производит калликреин, который обладает сосудорасширяющим действием и способствует снижению кровяного давления [6]. Различные патологические процессы в железе могут приводить к развитию устойчивой артериальной гипертензии. С другой стороны, при тяжелой и длительной гипертонической болезни в ПЖ мо-

гут возникать вторичные морфологические изменения, обусловленные сосудистыми нарушениями, приводящими к развитию дистрофических, некробиотических и склеротических изменений в паренхиме железы [7].

Цель работы

Исследовать морфофункциональные показатели активности поджелудочной железы спонтанно-гипертензивных крыс после воздействия прерывистой нормобарической гипоксии.

Объект и методы исследования

Эксперимент проведен в весенний период на 24 спонтанно-гипертензивных (линия SHR) крысах-самцах в возрасте 4 месяца. Подопытных крыс ежедневно размещали в герметичной камере, в которую из мембранного газораспределительного элемента подавали гипоксическую газовую смесь (12% кислорода в азоте) в прерывистом режиме: 15 минут деоксигенация / 15 минут реоксигенация в течение 2 часов. Продолжительность эксперимента составляла 28 суток. Работу с лабораторными крысами проводили с соблюдением международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных.

Морфофункциональную активность ткани ПЖ оценивали с помощью гистологических и морфометрических методов исследования. Из ткани железы изготавливали гистологические препараты по стандартной методике. Парафиновые

срезы окрашивали гематоксилином Бемера и эозином, по Ван-Гизону и Масону [3]. С использованием цифровой камеры микропрепараты фотографировали на микроскопе «Nicon» (Япония). Морфометрию осуществляли с помощью компьютерной программы «ImageJ». На гистологических срезах ткани ПЖ проводили морфометрический анализ экзо- и эндокринной части органа.

Статистическую обработку результатов осуществляли методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы Statistica 5.0. Вероятность разницы между контрольной и подопытной группой оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Показано, что форма ацинусов ПЖ как у контрольных, так и у подопытных крыс разнообразна: округлая, овальная или удлинённая. Ацинусы выстланы изнутри экзокриноцитами различной формы. Одним полюсом, более суженным (верхушка), они направлены к центру ацинуса, противоположным расширенным (основа) – наружу. Ядро размещается у основания и содержит хорошо выраженные ядрышки. Ацинусы объединяются в дольки, снаружи покрыты соединительнотканной оболочкой, которая представлена рыхлым переплетением тонких пучков эластиновых и коллагеновых волокон (рис.).

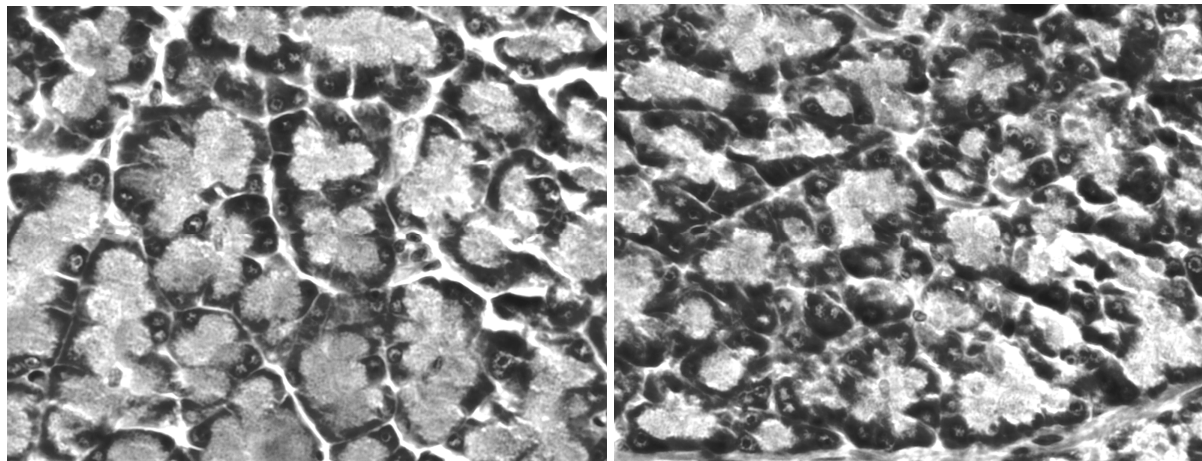


Рис. Микрофотография экзокринной части поджелудочной железы контрольной крысы (А) и после воздействия прерывистой нормобарической гипоксии (Б). Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 800.

Показано, что у крыс после воздействия ПНГ средний диаметр и площадь поперечного сечения ацинусов были меньше соответственно на 8% и 17% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными животными. Площадь поперечного сечения экзокриноцитов, их цитоплазмы и ядра в железе подопытных животных была достоверно меньше соответственно на 19%, 19% и 18% по сравнению с контролем. В ПЖ подопытных крыс

обнаружили достоверно большее количество ядрышек в ядрах экзокриноцитов (на 22%) и увеличение ядрышко-ядерного соотношения (на 53%), что может свидетельствовать об усилении белок-синтетической функции клеток. Высота эпителия ацинусов у подопытных животных имела четко выраженную тенденцию к снижению (таб.).

Таблиця

Морфометрические показатели поджелудочной железы крыс (M±m; n=12)

Показатели	Контроль	Опыт
Экзокринная часть железы		
Диаметр ацинуса, мкм	32,4±0,63	29,8±0,78
Площадь ацинуса, мкм ²	974±41,70	809±18,16*
Высота эпителия ацинуса, мкм	12,9±0,42	11,6±0,25
Количество экзокриноцитов в ацинусе	8,8±0,38	8,5±0,24
Площадь, мкм ²		
экзокриноцита	122,3±9,28	98,9±4,21*
ядра	19,5±1,80	15,9±0,58*
цитоплазмы	102,8±7,64	83,0±3,74*
ядерно-цитоплазматическое соотношение	0,19±0,006	0,19±0,006
Количество ядрышек в экзокриноците	1,4±0,05	1,71±0,06*
Ядрышко-ядерное соотношение	0,072±0,007	0,11±0,005*
Ширина прослоек соединительной ткани, мкм		
междольковой	2,48±0,34	1,58±0,09*
межацинусной	0,9±0,04	0,65±0,03*
Эндокринная часть железы		
Количество островков (на 500 мкм ²)	1,15±0,15	1,23±0,11
Площадь островков, мкм ²	8602±181	9073±103
Диаметр островков, мкм	76,1±8,56	93,4±9,01*
Количество эндокриноцитов	70,8±4,97	89,1±7,21*
Плотность размещения		
эндокриноцитов в островке	0,01±0,0008	0,01±0,0004

Примечание: *p<0,05 – достоверные отличия сравнительно с контролем.

Для оценки состояния соединительной ткани в железе мы измеряли ширину прослоек междольковой и межацинусной соединительной ткани. Установлено, что у животных, после длительного воздействия ПНГ, ширина прослоек междольковой и межацинусной соединительной ткани была достоверно меньше, чем у контрольных крыс на 36% и 28% соответственно (табл.). Это может свидетельствовать о снижении количества элементов соединительной ткани в ПЖ [1]. Поскольку соединительная ткань является важнейшим составным компонентом гематопаренхиматозного барьера, то уменьшение толщины ее прослоек может рассматриваться как проявление механизма структурной адаптации, обеспечивая облегчение транспорта кислорода к паренхиматозным элементам ПЖ и улучшение условий для протекания процессов метаболизма при ПНГ.

Эндокринная часть занимает значительно меньшую площадь ткани ПЖ. Она образована островками Лангерганса, которые дисперсно размещены в железе. Островки отделены от ацинусов тонкой соединительнотканной прослойкой и представляют собой пронизанные густой сетью капилляров клеточные скопления (эндокриноциты) округлой формы. В ПЖ крыс, после воздействия ПНГ, наблюдали тенденцию к увеличению количества островков (на единицу площади) на 7% по сравнению с контролем. Средний диаметр островков и количество размещенных в них эндокриноцитов были достоверно больше на 23% и 26% соответственно сравнительно с контрольными показателями (табл.).

Данные литературы о влиянии ПНГ на морфофункциональное состояние ПЖ малочисленны и противоречивы. Показано стимулирующий

эффект прерывистой гипоксии на некоторые молекулярные механизмы регуляции функции β-эндокриноцитов. В частности установлено, что увеличение их численности под влиянием ПНГ связано не столько со стимуляцией их пролиферации, сколько с угнетением механизмов апоптоза. Также выявлен факт пролонгированного действия инсулин-стимулирующего эффекта ПНГ в периоде после окончания гипоксических тренировок [2]. Показано, что при культивировании клеток ПЖ, пониженное содержание кислорода способно вызвать их дифференциацию в β-клетки островков с участием HIF-1α [8]. Группа ученых во главе с Ota H. обнаружила увеличение численности β-эндокриноцитов в ответ на воздействие интервальной гипоксии [9].

Заключение

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что прерывистая нормобарическая гипоксия саногенного уровня по-разному влияет на активность экзокринной и эндокринной части ПЖ спонтанно-гипертензивных крыс. Так, за большинством морфометрических показателей можно предположить, что воздействие ПНГ снижает функциональную активность экзокринной части железы. Об этом свидетельствует уменьшение размеров ацинусов и высоты их эпителия, а также снижение площади экзокриноцитов, их ядер и цитоплазмы у подопытных животных. У крыс после гипоксического воздействия отмечено уменьшение ширины междольковых и межацинусных прослоек соединительной ткани. Результаты нашего исследования показали, что прерывистая нормобарическая гипоксия может повышать функциональную активность эндокринной части железы. На это указывает увеличение количества и размеров ост-

ровков Лангерганса, а также возрастание количества размещенных в них эндокриноцитов.

Перспективы дальнейших исследований

Планируется подобрать режим эффективно-го воздействия прерывистой нормобарической гипоксии для использования в комплексном лечении заболеваний поджелудочной железы у людей с артериальной гипертензией.

Литература

1. Вериго Л.И. Изменчивость соединительнотканного остова поджелудочной железы. (Морфо-экспериментальное исследование) : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.02. «Анатомия человека» / Л.И. Вериго. – Иркутск, 1990. – 20 с.
2. Колесник Ю.М. Особливості експресії білків BCL-2, P53 та проліферативної активності в панкреатичних острівцях під впливом переривчастої гіпоксії за умов експерименту / Ю.М. Колесник, А.В. Абрамов, Т.В. Іваненко [та ін.] // Вісник морфології. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 366-369.

3. Коржевский Д.Э. Основы гистологической техники / Д.Э. Коржевский, А.В. Гиляров. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2010. – 95 с.
4. Янко Р.В. Морфофункціональний стан щитоподібної залози під впливу нормобаричної гіпоксичної газової суміші / Р.В. Янко // Ендокринологія. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 33-37.
5. Adeyemi D.O. Histomorphological and morphometric studies of the pancreatic islet cells of diabetic rats treated with extracts of *Annona muricata* / D.O. Adeyemi, O.A. Komolafe, O.S. Adevole [et al.] // *Folia Morphol.* – 2010. – Vol. 69, № 2. – P. 92-100.
6. Barren A.J. Handbook of proteolytic enzymes / A.J. Barren, N.D. Rawlings, J.F. Woessner. – Academic Press, London, 2012. – 4094 p.
7. Duchene J. Kallikrein-kinin system in inflammatory diseases / J. Duchene // *Kinins. De Gruyter.* – 2011. – P. 261-272.
8. Fraker C. A. Oxygen: a master regulator of pancreatic development? / C. A. Fraker, C. Ricordi, L. Inverardi [et al.] // *Biol Cell.* – 2009. – Vol. 101, № 8. - P. 431-440.
9. Ota H. Pancreatic β cell proliferation by intermittent hypoxia via up-regulation of Reg family genes and HGF gene / H. Ota, A. Itaya-Hironaka, A. Yamauchi [et al.] // *Life Sci.* – 2013. – Vol. 93, № 18-19. – P. 664-672.
10. Powell F.L. Physiological effects of intermittent hypoxia / F.L. Powell, N. Garcia // *High. It. Med. Biol.* – 2002. – №. 1. – P. 125-136.

Реферат

ВПЛИВ ПЕРЕРИВЧАСТОЇ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ СПОНТАННО-ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЩУРІВ

Янко Р.В., Плотнікова Л.М., Чака О.Г.

Ключові слова: переривчаста нормобарична гіпоксія, підшлункова залоза.

Досліджували вплив переривчастої нормобаричної гіпоксії на морфофункціональний стан підшлункової залози спонтанно-гіпертензивних щурів (лінія SHR). Гіпоксичну газову суміш (12% кисню в азоті) піддослідним тваринам подавали щодня (протягом 28 днів) в переривчастому режимі: 15 хвилин деоксигенація / 15 хвилин реоксигенація протягом 2 годин. Виявлено, що переривчаста нормобарична гіпоксія саногенного рівня по-різному впливала на активність екзокринної і ендокринної частини підшлункової залози щурів лінії SHR. Так, за більшістю морфометричних показників можна припустити, що вплив гіпоксичної суміші знижує функціональну активність екзокринної частини залози. Про це свідчить зменшення розмірів ацинусів і висоти їх епітелію, а також зниження площі екзокриноцитів, їх ядер і цитоплазми в залозі тварин. У піддослідних щурів відзначено зменшення ширини міжчасточкових і міжацинусних прошарків сполучної тканини. Виявлено, що вплив переривчастої нормобаричної гіпоксії підвищує ознаки функціональної активності ендокринної частини залози. На це вказує збільшення кількості та розмірів острівців Лангерганса, а також зростання кількості розміщених в них ендокриноцитів.

Summary

EFFECT OF INTERMITTENT NORMOBARIC HYPOXIA ON MORPHOFUNCTIONAL STATE OF PANCREAS IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS

Yanko R. V., Plotnikova L.M., Chaka O. G.

Key words: intermittent normobaric hypoxia, pancreas.

The study of effect of intermittent normobaric hypoxia on the morphofunctional state of the pancreas in spontaneously hypertensive rats (SHR) was described in this research paper. The hypoxic gas mixture (12% oxygen in nitrogen) was given daily to the experimental animals (for 28 days) in a intermittent mode: 15 minutes deoxygenation / 15 minutes reoxygenation for 2 hours. It was revealed that the intermittent normobaric hypoxia of the sanogenic level had different effects on the activity of the exocrine and endocrine parts of the SHR pancreas. Thus, according to the majority of morphometric indices, it can be assumed that exposure to the hypoxic mixture reduces the functional activity of the exocrine part of the gland. This is evidenced by a decrease in the size of the acinus and the height of their epithelium, as well as a decrease in the area of exocrine cells, their nuclei and cytoplasm in the animals. The test rats were identified to have a decrease in the width of interlobular and interacinus layers of connective tissue. It was found out that the influence of intermittent normobaric hypoxia increases the signs of functional activity of the endocrine gland. This is indicated by an increase in the number and size of the Langerhans islets, as well as by an increase in the number of endocrinocytes housed in them.

КЛІНІЧНА ТА ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

УДК: 616.329-002-07-036.2-039

Бичков М.А., Савицький Я.М., Швидкий Я.Б., Яхницька М.М.

ГЕНДЕРНІ ТА ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОСКОПІЧНО ПОЗИТИВНОЇ ФОРМИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – одне з найбільш поширених хронічних гастроентерологічних захворювань. Має чітку тенденцію до постійного зростання захворюваності не тільки в розвинених країнах Європи і США, але й у країнах Азії. ГЕРХ характеризується високим рівнем рецидивів, суттєвим негативним впливом на якість життя пацієнтів. Не дивлячись на очевидні успіхи, досягнуті у вивченні цієї патології, діагностика й лікування ГЕРХ залишається актуальним питанням для охорони здоров'я України. Мета роботи. Вивчити гендерні та вікові особливості ендоскопічно позитивної форми ГЕРХ у пацієнтів, котрим проводилося ендоскопічне обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового каналу на базі ендоскопічного відділення Львівського обласного клінічного діагностичного центру за період 2015-2016 роки. Матеріали та методи. Ретроспективно проаналізовано журнали реєстрації ендоскопічних досліджень за 2015-2016 рр. Обстеження проводилися фіброгастроскопами фірми Olympus та Pentax. Зміни слизової оболонки стравоходу визначалися згідно Лос-Анджелеської класифікації (1997). Використовували також класифікацію вікових груп за ВООЗ (2016р.). Комп'ютерну обробку даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel. Результати дослідження. За період з 2015 по 2016 рік виконано 3479 ендоскопій, у 502 обстежених (14,4%) діагностовано ерозивний езофагіт. У 2015 році виявлено 196 пацієнтів (52 жінки та 144 чоловіки) з ерозивними змінами стравоходу: 18-44 років – 103 хворих, 45-60 років – 60 хворих, 61-75 років – 27 хворих, 76-90 років – 6 хворих. Протягом 2016 року у 306 пацієнтів (85 жінок та 221 чоловік) діагностовано ендоскопічно позитивну форму ГЕРХ: 18-44 років – 166 пацієнтів, 45-60 років – 84 пацієнтів, 61-75 років – 50 пацієнтів, 76-90 років – 6 пацієнтів. Висновки. Поширеність ендоскопічно позитивної форми ГЕРХ у Львівській області у 2015-2016 роках склала 13,2%. Частіше ГЕРХ діагностується у поєднанні з іншими патологіями ШКК (86,3% обстежених). Серед хворих із ендоскопічно позитивною формою ГЕРХ переважають особи чоловічої статі (72,7%). У молодому та середньому віці частіше зустрічаються ендоскопічні ознаки ГЕРХ (82,4 % пацієнтів).

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, поширеність, езофагіт, вік, стать.

Фрагмент НДР: «Особливості метаболічних та функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи та органів травлення у хворих на цукровий діабет», № державної реєстрації 0111U000131.

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є однією з найактуальніших патологій гастроентерології та названа, за даними ВООЗ, хворобою XXI століття. Це і викликає значну увагу науковців. У світі активно вивчається поширеність та захворюваність ГЕРХ [2]. Відмічається тенденція до зростання поширеності патології [3]. Згідно даних, які були опубліковані у 1992 році 20-40% населення земної кулі мають симптоми характерні для ГЕРХ, з них у 5% обстежених діагностовано рефлюкс-езофагіт [9]. У 2001 році поширеність ГЕРХ уже складала 50% населення світу, частота виявлення рефлюкс-езофагіту становила 7-10% [2]. За останні 10 років захворюваність на ГЕРХ збільшилась в 3 рази, щорічний приріст складає близько 5% [8]. Поширеність ГЕРХ складає від 7% у Бразилії і Китаї до 38,8% у Малайзії. У країнах Західної Європи цей показник складає від 15 до 30%, у США в 2007 році – 15%. У Східній Азії поширеність ГЕРХ є дещо нижчою, однак ріст захворюваності більш швидкий порівняно з європейсь-

ким регіоном [7,10].

У Росії було проведено два великих клінічних дослідження з вивчення гендерних особливостей ГЕРХ. Перше дослідження проводилося у межах програми ВООЗ МОНІКА (Моніторинг захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань та рівня їхніх факторів ризику), де в популяції дорослого населення Новосибірська 61,7% чоловіків та 63,6 % жінок страждали від печії, при цьому 10,3% та 15,1% відповідно відчували печію часто або постійно. Інше дослідження – МЕГРЕ (Епідеміологія ГЕРХ у Росії) показано, що поширеність ГЕРХ у цій країні становить 13,3%, від печії частіше страждають особи жіночої статі (13,9% проти 12,5% у чоловіків) [6,9].

В Україні статистичні дані щодо поширеності ГЕРХ практично відсутні. Гендерні особливості ГЕРХ вивчено у Харківській області. У 2011 році було проанкетовано 1735 жителів даного регіону. І, відповідно, встановлено, що частота печії однакова у жінок та чоловіків і зростає зі збільшенням

віку незалежно від статі. Достовірно доведено, що чоловіки у вікових категоріях 18-44 та 45-59 років частіше мають прояви ГЕРХ, на протипагу жіночій статі відповідної вікової групи [0].

У попередніх дослідженнях було встановлено поширеність ГЕРХ на рівні 13,4% в одному з районів Львівської області за 2011-2015 роки. Також було виявлено, що найбільш характерним для ерозивних уражень стравоходу був езофагіт стадії А, а найчастіше ерозивні езофагіти виявляли серед пацієнтів працездатного віку [4].

Таким чином, вивчення гендерних та вікових особливостей ГЕРХ залишається одним з актуальних питань сьогодення.

Мета роботи

Вивчити гендерні та вікові особливості ендоскопічно позитивної форми ГЕРХ у пацієнтів, котрим проводилося ендоскопічне обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового каналу на базі ендоскопічного відділення Львівського обласного клінічного діагностичного центру за період 2015-2016 роки.

Матеріали та методи

Ретроспективно проаналізовано журнали реєстрації ендоскопічних досліджень з 2015 по 2016 рік, загалом 3749 обстежень.

Обстеження проводилися фіброгастроскопами фірми Olympus та Pentax.

Зміни слизової оболонки стравоходу визначалися за Лос-Анджелеською системою класифікації (1997) [5]. А саме:

Ступінь А – один або більше дефектів слизової оболонки, обмежених складками слизової, довжина яких не перевищує 5 мм.

Ступінь В – один або більше дефектів слизової оболонки, обмежених складками слизової, довжина яких перевищує 5 мм.

Ступінь С – один або більше дефектів слизової оболонки, розміщених на складках і між ними (можуть зливатися між собою), але ураження займає менш ніж 75% периметру стравоходу.

Ступінь D – пошкодження слизової оболонки займає більш ніж 75% периметру стравоходу.

Мінімальні зміни слизової оболонки стравоходу (еритема, набряк) не враховувалися.

Використовувалась класифікація вікових норм за ВООЗ (2016 р.): 18-44 років – молодий вік; 44-60 років – середній вік; 60-75 років – похилий вік; 75-90 років – старечий вік; після 90 ро-

ків – довгожителі.

Комп'ютерну обробку даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

У 2015 році було проаналізовано 1665 ендоскопічних обстежень, з них у 11,7% пацієнтів (73,3% чоловіки) діагностовано ендоскопічно позитивну форму ГЕРХ. 103 хворих молодого віку, 45-60 років – 60 хворих, 61-75 років – 27 хворих, 76-90 років – 6 хворих. У молодому віці лише у 17 (14 чоловіків) пацієнтів діагностовано ізольоване ураження стравоходу (7 – стадія А, 9 – стадія В, 1- стадія С). Езофагіт ст. А у поєднанні з патологією шлунка та дванадцятипалої кишки зустрічався лише у чоловіків: 11 та 12 випадків відповідно. У 26 пацієнтів (19 чоловіків), окрім езофагіту, були наявні ознаки недостатності хіатуса. Пептична виразка дванадцятипалої кишки у поєднанні з езофагітом стадії В зустрічалася лише у осіб чоловічої статі (8 випадків). ГЕРХ із ураженням стравоходу стадії В у чоловіків однаково часто поєднувалася з патологією шлунка та недостатністю хіатуса (по 6 випадків).

У 9 пацієнтів (7 чоловіків), віком 44-60 років, були наявні ознаки езофагіту, без поєданого ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Патоморфологічні зміни слизової оболонки шлунка однаково часто поєднувалися із езофагітами стадії А та стадії В (по 11 випадків). Пептична виразка дванадцятипалої кишки в 2 рази частіше поєднувалася з ураженням стравоходу стадії В на протипагу поєднанню із ГЕРХ стадії А.

Недостатність хіатуса в поєднанні з езофагітом стадії А було діагностовано у 7 осіб (лише жінки) та у 5 пацієнтів з ГЕРХ стадії В (лише чоловіки).

Ендоскопічно позитивна форма ГЕРХ, у пацієнтів віком 60-75 років та одночасні зміни слизової оболонки шлунку і/або діафрагмальні кили були діагностовані у 14 пацієнтів (8 жінок). У віці понад 75 років спостерігалися поодинокі випадки ізольованого ураження стравоходу різної стадії. Поєднаних уражень ШКТ не було.

У кожній віковій категорії діагностовано по 1 випадку стравоходу Барретта.

Сумарні дані розподілу різних форм ендоскопічно позитивної форми ГЕРХ відповідно віку та статі наведені у таблиці 1.

Таблиця 1
Розподіл даних стосовно поєднання ендоскопічно позитивної форми ГЕРХ із іншим захворюваннями шлунково-кишкового тракту в 2015 році

Вікова категорія, роки	Ізольований езофагіт і/або недостатність хіатуса, n (%)	У поєднанні із патологією шлунка, n(%)	У поєднанні зі змінами слизової дванадцятипалої кишки, n(%)	У поєднанні із ознаками діафрагмальної кили, n(%)
18-44	52 (ч 78, ж 22)	17 (ч 100)	20 (ч 100)	13 (ч 84,6, ж 15,4)
45-60	14 (ч 100)	22 (ч 77,3, ж 22,7)	7 (ч 57,1, ж 42,9)	5 (ч 60, ж 40)
61-75	14 (ч 50, ж 50)	3 (ж 100)	-	9 (ч 22,2, ж 77,8)
77-80	4 (ч 50, ж 50)	-	-	2 (ж 100)

Як видно з таблиці 1, ГЕРХ найчастіше діагностували серед пацієнтів молодого віку.

Проводячи аналіз журналів реєстрації ендоскопічних обстежень за 2016 рік відібрано 306 пацієнтів (14,7%) з ерозивним езофагітом. Вивчаючи вікову категорію 18-44 роки встановлено, що у 28,3% хворих (80,9% чоловіки) були наявні ендоскопічні ознаки кили діафрагмального отвору стравоходу, при достовірно більшому поєднанні з ГЕРХ стадії В на противагу із езофагітом стадії А. Поєднання ерозивних змін стравоходу стадії А із патологією шлунка та дванадцятипалої кишки було у 28,9% пацієнтів, а відповідні поєднання з ГЕРХ стадії В спостерігались у 8,4% хворих. Пептична виразка дванадцятипалої кишки у поєднанні з ГЕРХ з однаковою частотою зустрічалась у пацієнтів із стадією А та стадією В (80,4% чоловіки). Виявлено 3 випадки ізольованого ураження стравоходу стадії С (2 чоловіки).

84 пацієнтів було середнього віку (64 чоловіки). Поєднане ураження стравоходу стадії А та/або В із ендоскопічними ознаками кили діа-

фрагмального отвору діафрагми зустрічається з однаковою частотою (11 випадків, з них 7 чоловіків). Езофагіт стадії А достовірно більше поєднувався із морфологічними змінами слизової оболонки шлунку, тоді як езофагіт стадії В із патологією дванадцятипалої кишки. Ерозивні зміни стравоходу характерні для стадії С-D діагностовано у 4 чоловіків. Виявлено один випадок стравоходу Барретта.

Проводячи аналіз пацієнтів із ендоскопічно позитивною формою ГЕРХ віком 60-75 років виявлено, що є лише поодинокі випадки ізольованого ураження стравоходу та поєданого із патологією шлунка і/або дванадцятипалої кишки. У 69,5% пацієнтів було діагностовано діафрагмальну килу (1:1 чоловіки та жінки).

7 хворих було у віці понад 75 років, з них 4 чоловіки. У даній віковій категорії не було жодного ізольованого ураження стравоходу. У 33,5% випадків, окрім езофагіту, наявні ознаки діафрагмальної кили, з перевагою у жінок.

*Таблиця 2
Розподіл даних стосовно поєднання ендоскопічно позитивної форми ГЕРХ із іншим захворюваннями шлунково-кишкового тракту в 2016 році*

Вікова категорія, роки	Ізольований езофагіт і/або недостатність хіатуса, n (%)	У поєднанні із патологією шлунка, n (%)	У поєднанні з змінами слизової дванадцятипалої кишки, n(%)	У поєднання із ознаками діафрагмальної кили, n(%)
18-44	56 (ч 76,8, ж 23,2)	37 (ч 86,5, ж 23,5)	27 (ч 48,1, ж 51,9)	61 (ч 80,8, ж 19,2)
45-60	21 (ч 71,4, ж 28,6)	16 (ч 75, ж 25)	14 (ч 85,7, ж 24,3)	21 (ч 66,7, ж 43,3)
61-75	5 (ч 60, ж 40)	8 (ч 50, ж 50)	1 (ч 100)	32 (ч 50, ж 50)
77-80	2 (ч 50, ж 50)	1 (ч 100)	1 (ч 100)	3 (ч 33,5, ж 66,5)

Як видно з таблиці 2, ГЕРХ переважно була діагностовано у молодому та середньому віці та з ендоскопічними ознаками недостатності хіатуса і /або діафрагмальної кили.

Отже, висока розповсюдженість стравохідних проявів ГЕРХ дає змогу припустити про значну кількість випадків позастравохідних уражень, які потребують швидкої, достовірної та економічно вигідної диференційної діагностики.

Висновки

1. Поширеність ендоскопічно позитивної ГЕРХ у 2015-2016 роках склала 11,7% - 14,7%.

2. Частіше ГЕРХ діагностується у поєднанні з іншими патологіями ШКТ (86,3% обстежених).

3. Серед хворих із ендоскопічно позитивною формою ГЕРХ переважають особи чоловічої статі (72,7%)

4. Ендоскопічні ознаки ГЕРХ переважають у молодому та середньому віці (82,4 % пацієнтів).

Перспективи подальших досліджень

Актуальним є вивчення патофізіологічних особливостей перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з метою покращення ранньої діагностики та ефективного лікування.

Література

1. Бабак М.О. Гендерні особливості поширеності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби / М.О. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 3. – С. 11–16.
2. Бабак О.Я. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. От теорії к практиці / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 4. – С. 38–44.
3. Бичков М.А. Стиль життя та поширеність симптомів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у студентів / М.А. Бичков, Г.М. Магльована // Acta medica leopolitensia. – 2015. – № 4. – С. 38–43.
4. Бичков М.А. Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби за даними ендоскопічних досліджень / М.А. Бичков, М.М. Яхницька // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2017. – №2. – С.38–43.
5. Крилова О. О. Ендоскопічна діагностика гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби / О. О. Крилова, Т. В. Майкова, В. М. Кутняк, С. Ю. Єршова // Сучасна гастроентерологія. – 2016. – № 6 (92). – С. 109–118.
6. Лазебник Л.Б. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) / Л.Б. Лазебник, А.А. Машарова, Д.С. Бордин [и др.] // Тер. архив. – 2011. – № 1. – С. 45-50.
7. Соломенцева Т.А. Механизмы повреждения слизистой оболочки пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с сопутствующей ишемической болезнью сердца / Т.А. Соломенцева, И. Э. Кушнир, В.М. Чернова // Сучасна гастроентерологія. – 2017. – № 1 (93). – С. 91–97.
8. Ткач С.М. Особенности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при недостаточной эффективности ингибиторов протонной помпы / С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2017. – № 1 (93). – С. 71–78.
9. Фадеенко Г.Д. Эпидемиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Г.Д. Фадеенко, И.Э. Кушнир, М.О. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 5 (43). – С. 12–16.
10. Wang H.Y. The Prevalence of gastroesophageal reflux disease and its risk factors in a community-based population in southern India / H.Y. Wang, K.B. Leena, A. Plymoth // BMC Gastroenterol. – 2016. – Vol. 15. – P. 16-36.

Реферат

ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ ФОРМЫ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Бычков Н.А., Савицкий Я.М., Швыдкий Я.Б., Яхницкая М.М.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, распространенность, эзофагит, возраст, пол.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из наиболее распространенных хронических гастроэнтерологических заболеваний. Имеет четкую тенденцию к постоянному росту заболеваемости не только в развитых странах Европы и США, но и в странах Азии. ГЭРБ характеризуется высоким уровнем рецидивов, существенным негативным влиянием на качество жизни пациентов. Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в изучении этой патологии, диагностика и лечение ГЭРБ остается актуальным вопросом для здравоохранения Украины. Цель работы: изучить гендерные и возрастные особенности эндоскопически положительной формы ГЭРБ у пациентов, которым проводилось эндоскопическое обследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта на базе эндоскопического отделения Львовского областного клинического диагностического центра в течении 2015-2016 годов. Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы журналы регистрации эндоскопических исследований с 2015-2016 гг. Обследования проводились фиброгастроскопами фирмы Olympus и Pentax. Изменения слизистой оболочки пищевода определялись согласно Лос-Анджелесской классификации (1997). Использовали также классификацию возрастных групп по ВОЗ (2016). Компьютерную обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel. Результаты исследования. За период с 2015 по 2016 год выполнено 3479 эндоскопий, в 502 обследованных (14,4%) диагностирован эрозивный эзофагит. В 2015 году выявлено 196 пациентов (52 женщины и 144 мужчины) с эрозивными изменениями пищевода 18-44 лет - 103 больных, 45-60 лет - 60 больных, 61-75 лет - 27 больных, 76-90 лет - 6 больных. В течение 2016 года на 306 пациентов (85 женщин и 221 мужчина) диагностировано эндоскопически положительную форму ГЭРБ: 18-44 лет - 166 пациентов, 45-60 лет - 84 пациентов, 61-75 лет - 50 пациентов, 76-90 лет - 6 пациентов. Выводы. Распространенность эндоскопически позитивной формы ГЭРБ во Львовской области в 2015-2016 годах составила 13,2%. Чаще ГЭРБ диагностируется в сочетании с другими патологиями ЖКК (86,3% обследованных). Среди больных с эндоскопически позитивной формой ГЭРБ преобладают лица мужского пола (72,7%). В молодом и среднем возрасте чаще встречаются эндоскопические признаки ГЭРБ (82,4% пациентов).

Summary

SEX AND AGE FEATURES OF ENDOSCOPY-POSITIVE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Bychkov M. A., Savytsky Ya. M., Shvydki Ya. B., Yakhnitska M. M.

Key words: gastroesophageal reflux disease, prevalence, esophagitis, age, sex.

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common chronic gastroenterological diseases, which is demonstrating a clear tendency to the constant increase in morbidity not only in developed countries of Europe and the USA, but also in Asian countries. GERD is characterized by a high rate of relapses, a significant negative impact on the quality of life of patients. Despite the obvious progress achieved in the study of this pathology, diagnosis and treatment of GERD remains an urgent issue for the health care professionals in Ukraine. Objectives: to study the sex- and age-related characteristics of the endoscopy-positive form of GERD in patients subjected to endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract at the endoscopic department of the Lviv Regional Clinical Diagnostic Center for the period 2015-2016. Materials and methods. We performed retrospective analysis of the journal of endoscopic research registration for 2015-2016. The endoscopic investigations were carried out by Olympus and Pentax fiber gastroscopes. Changes in the esophageal mucosa were assessed according to the Los Angeles Classification (1997). We used WHO (2016) classification of age groups. Computer processing was carried out using Microsoft Excel. Research results. During the period from 2015 to 2016, 3479 endoscopic investigation procedures were performed, and 502 of patient (14, 4%) were diagnosed to have erosive esophagitis. In 2015, there were 196 patients (52 women and 144 men) with erosive changes in the esophagus: total number of patients was 103 individuals, 45-60 year old group included 60 patients, 61-75 year old group included 27 patients, and 76-90 year old group involved 6 patients. In 2016, 306 patients (85 women and 221 men) were diagnosed to have endoscopy-positive GERD: 18-44 year group was made up of 166 patients, 45-60 year old group included 84 patients, 61-75 year old group included 50 patients, and 6 patients were 76-90 years old. Conclusions. The prevalence of endoscopy-positive GERD in the Lviv region in 2015-2016 made up 13.2%. More often, GERD is diagnosed in combination with other diseases of the gastrointestinal tract (86.3% of the patients). Among the patients with endoscopy-positive GERD men dominated (72.7%). In the young and middle age, endoscopic signs of GERD are more common (82.4% of patients with GERD).

УДК 616.12-008.46:616-097

Virstyuk NH, Ikwuka AO, Losyuk LV, Kobrynska OYa, Markiv HD

DAPAGLIFLOZIN UTILITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND ESSENTIAL HYPERTENSIVE DISEASE

SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine,
Ivano-Frankivsk Central City Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Introduction: Diabetes Mellitus Type 2 (DM2) and Essential Hypertensive Disease (EHD) are interrelated diseases that increase the risk of atherosclerotic cardiovascular disease, which requires effective treatment regimens. Aim: The purpose of this work was to study Dapagliflozin [a Sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT-2) inhibitor] utility on the clinical course of disease in patients with Diabetes Mellitus Type 2 (DM2) and Essential Hypertensive Disease (EHD). Materials and Methods: The study involved 42 patients with DM2 and EHD degree 1-2, stage II; 19 females and 23 males; average age being (58.6 ± 5.2) years. All patients were divided into two groups: 22 patients receiving Metformin at a dose of 1500 mg/day, Diabeton MR 60 mg/day and Ramipril 5-10 mg/day (Group I or G1) and 20 patients receiving Metformin at a dose of 1500 mg/day, Diabeton MR 60 mg/day, Ramipril 5-10 mg/day and Dapagliflozin 10 mg/day (Group II or G2). Patients from both groups were treated for three months. Groups were randomized by age, gender and body mass index (BMI). All patients had general clinical tests, glycosylated hemoglobin (HbA_{1C}), microalbuminuria test, glomerular filtration rate (GFR), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), blood pressure monitoring and BMI which was determined according to the Kettle formula. Results: After treatment, in group II patients HbA_{1C} was reduced to $(7.47 \pm 0.39)\%$ as against $(9.02 \pm 0.43)\%$ before treatment ($p < 0.05$); in group I patients, HbA_{1C} was reduced to $(8.23 \pm 0.64)\%$ as against $(8.85 \pm 0.41)\%$ before treatment ($p < 0.05$). Microalbuminuria (MAU) was reduced in 75.0% of patients in group II to $(16.40 \pm 0.85) \text{mg/l}$ as against $(28.13 \pm 1.90) \text{mg/l}$ before treatment ($p < 0.05$) and increased in 18.18% of patients in group I when compared to baseline ($p > 0.05$). GFR increased in 25.0% of patients in group II ($p < 0.05$) and decreased in 9.09% of patients in group I ($p < 0.05$). A significant decrease in systolic blood pressure was observed in patients of group II, which was not observed in patients of group I. The blood levels of total cholesterol and triglyceride decreased in patients of group II ($p < 0.05$), and remained unchanged in patients of group I ($p > 0.05$). Conclusion: Application of Dapagliflozin in the complex treatment of patients with diabetes mellitus type 2 and essential hypertensive disease increases the utility of treatment.

Key words: dapagliflozin, utility, diabetes mellitus type 2, essential hypertensive disease, microalbuminuria

Introduction:

Diabetes mellitus as a disease is one of the major medico-social problems and is a priority for national health systems around the world [5].

There are now over 300 million diabetes patients in the world. It is projected that in 2035 this figure will reach almost 600 million [10]. In Ukraine, there are 1,380,000 patients with diabetes mellitus. It was on the basis of these data and the rate of spread of diabetes, that the UN called the disease a non-infectious pandemic of the 21st century [3,4].

Diabetes Mellitus Type 2 (DM2) and Essential Hypertensive Disease (EHD) are interrelated diseases that increase the risk of atherosclerotic cardiovascular disease, which requires effective treatment regimens. Arterial hypertension (AH) is a major risk factor for developing cardiovascular complications in patients with diabetes mellitus type 2, increasing the incidence of coronary heart disease (CHD), stroke, retinopathy and nephrosclerosis. In the presence of diabetes mellitus type 2, cardiovascular risk factors such as central obesity, dyslipidemia, microalbuminuria, abnormalities in blood coagulation, signs of systemic inflammation appear [7].

The purpose of treatment for patients with diabetes mellitus type 2 and essential hypertensive disease is the maximum reduction in the risk of developing cardiovascular complications [6]. According to the current recommendations, all known risk factors e.g. high blood pressure and other associ-

ated diseases such as heart failure, chronic kidney disease (CKD), coronary heart disease (CHD) etc., are also subjected to treatment.

In present studies, the effectiveness of anti-diabetic drugs of the new class of sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT-2) inhibitors to inhibit the activity of SGLT-2 thereby reducing and eliminating glucose reabsorption in the kidneys, helped to reduce body weight and by reducing the amount of circulating blood, may contribute to the reduction of arterial hypertension [13].

Aim of Research:

The purpose of this work was to study Dapagliflozin [a Sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT-2) inhibitor] utility on the clinical course of disease in patients with Diabetes Mellitus Type 2 (DM2) and Essential Hypertensive Disease (EHD) [1,9].

Materials and Methods of Research:

The study involved 42 patients with DM2 and EHD degree 1-2, stage II; 19 females and 23 males; average age being (58.6 ± 5.2) years. The diagnosis of diabetes mellitus type 2 was performed according to the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1118 dated December 21, 2012 and the clinical guidelines on "Diabetes Mellitus Type 2" (2012). The diagnosis of EHD was established on the basis of the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 384 dated May 24, 2012 and the clinical guidelines on "Arterial Hypertension" (2012).

And moreover, diagnoses were established according to the consultation findings of cardiologist and endocrinologist.

All patients were divided into two groups: 22 patients receiving Metformin at a dose of 1500 mg/day, Diabeton MR 60 mg/day and Ramipril 5-10 mg/day (Group I or G1) and 20 patients receiving Metformin at a dose of 1500 mg/day, Diabeton MR 60 mg/day, Ramipril 5-10 mg/day and Dapagliflozin 10 mg/day (Group II or G2). Patients from both groups were treated for three months. Groups were randomized by age, gender and body mass index (BMI). The study did not include patients with GFR <60 ml/min/1.73 m², ketoacidosis or urinary tract infection in the history. All patients had general clinical tests, glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), microalbuminuria test, glomerular filtration rate (GFR), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), blood pressure monitoring and BMI which was determined according to the Kettle formula.

The statistical processing of the results was carried out on IBM PC Pentium-200 using the standard program package "Statistica 7 for Windows" ("Stat Soft", USA).

Results and discussion:

After a 3-month course of treatment with SGLT-2 inhibitors in group II patients, 16 patients (80.0%) were without changes and in 4 patients (20.0%) no deterioration was noted, no ketoacidosis was detected. In all Group II patients, edema syndrome was shown to reduce, polydipsia was not observed in 85.0% of patients, polyphagia was nil in 90.0% of

patients and itchy skin was also not seen in 95.0% of patients. In Group I patients, the effectiveness of treatment was lower: edema syndrome decreased in 22.73% of cases, polydipsia was not noted in 63.64%, polyphagia - in 72.73%, itchy skin - in 77.27%.

Given that diabetes mellitus type 2 is often accompanied by obesity, monitoring of BMI was important under the period of treatment [2,11]. It was found that in patients of group II, the BMI decreased by 7.69% (33.8±1.25)kg/m² to (31.2±1.19)kg/m² (p <0.05). In the comparison group I, BMI was unchanged and remained (32.9±1.22)kg/m² compared to (33.4±1.27)kg/m² before treatment (p> 0.05). To a large extent, this is apparently due to the diuretic activity of SGLT-2 inhibitors, but it was proved by the results of X-ray densitometry that under the influence of SGLT-2 inhibitors there was a decrease in both subcutaneous and visceral adipose tissue [8].

Dynamics of EHD indices in the examined patients were more pronounced under the influence of integrated treatment with SGLT-2 inhibitors when compared with baseline therapy. In particular, systolic blood pressure (SBP) decreased by 10.98% (p <0.05) from (151.90±7.04)mmHg to (135.22±4.13)mmHg, diastolic blood pressure (DBP) decreased by 7.94% (p <0.05) from (94.85±4.60)mmHg to (87.31±2.92)mmHg. These changes were not observed in the comparison group I (Table 1). These results can be explained by a decrease in the volume of circulating blood due to the diuretic effect of SGLT-2 inhibitors [9].

Table 1: Dynamics of clinical and laboratory parameters of patients with diabetes mellitus type 2 and essential hypertensive disease under complex treatment with Dapagliflozin, M ± m

Parameters	Healthy control group, n=20	Group I patients, n=22		Group II patients, n=20	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Initial blood glucose level, mmol/L	4.26 ± 0.18	9.13 ± 0.49*	7.55 ± 0.34*•	9.25 ± 0.50*	6.73 ± 0.30*•°
HbA _{1c} (%)	4.62 ± 0.25	8.85 ± 0.41*	8.23 ± 0.35*	9.02 ± 0.43*	7.47 ± 0.39*•°
SBP (mmHg)	122.40±4.33	152.41±6.53*	149.83±5.16*	151.90±7.04*	135.22±4.13*•°
DBP (mmHg)	77.52±4.60	93.55±3.72	90.65±4.23*	94.85±4.60	87.31±2.92*•°
MAU (mg/L)	7.93±0.21	27.05±1.81*	24.63±1.08*•	28.13±1.90*	16.40±0.85*•°
Proteinuria, g/L	-	0.53±0.02*	0.34±0.01*•	0.62±0.03*	0.15±0.01*•°
GFR (ml/min)	115.72±3.86	76.24±3.33*	73.28±3.65*	75.43±3.71*	82.41±4.50*•°
Urea (mmol/L)	5.53±0.37	8.27±0.55*	7.15±0.40*•	8.83±0.62*	6.46±0.31*•°
Creatinine (mmol/L)	80.4±5.6	128.3±6.2*	119.7±5.8*	130.3±7.5*	105.2±4.3*•°
Total cholesterol (mmol/L)	4.42±0.22	6.75±0.34*	6.80±0.39*	6.91±0.42*	5.74±0.28*•°
HDL (mmol/L)	1.65±0.13	1.19±0.06*	1.22±0.05*	1.15±0.05*	1.32±0.04*•°
LDL (mmol/L)	2.13±0.15	3.48±0.23*	3.50±0.26*	3.52±0.28*	2.98±0.25*
Triglyceride (mmol/L)	1.38±0.10	2.35±0.18*	2.28±0.24*	2.48±0.20*	1.95±0.17*•°

Notes: n – number of persons in a group; * – probability of difference (correlation coefficient) from the healthy group (p <0.05); • – probability of difference (correlation coefficient) before and after treatment (p <0.05); ° – probability of difference (correlation coefficient) in groups I and II (p <0.05)

Under the course of treatment, there were positive dynamics in carbohydrate metabolism rates, which were more pronounced in group II patients who received additionally SGLT-2 inhibitors when compared with group I patients. In particular, in group II patients glycemia decreased by 27.24% (p <0.05) and the HbA_{1c} index was decreased by

17.18% (p <0.05). In group I patients, glycemia decreased by 17.30% (p <0.05) and the HbA_{1c} index was decreased by 7.0% (p > 0.05) respectively.

The evaluation of lipid profiles revealed that the 3-month complex treatment with SGLT-2 inhibitors was accompanied by a decrease in the blood levels of total cholesterol in the blood by 16.93% (p

<0.05), TG by 21.37% ($p < 0.05$), an increase in HDL by 14.78% ($p < 0.05$) and without an increase of LDL ($p > 0.05$); whereas in group I patients the lipid profile values did not significantly change ($p > 0.05$) (Table 1).

One of the important criteria for the treatment of diabetes mellitus type 2 and essential hypertensive disease is the dynamics of indicators of the functional state of the kidneys [12]. It was found that the additional use of SGLT-2 inhibitors was accompanied by a decrease in microalbuminuria (MAU) in 75.0% of group II patients (16.40 ± 0.85 mg/l as compared to 28.13 ± 1.90 mg/l before treatment ($p < 0.05$) and increased in 18.18% of group I patients (33.2 ± 2.58 mg/l as compared to baseline ($p > 0.05$)). GFR increased in 25.0% of group II patients ($p < 0.05$) and decreased in 9.09% of group I patients ($p > 0.05$). In group II patients, GFR increased by 9.28% ($p < 0.05$), which was accompanied by a significant decrease in the level of creatinine in the blood by 19.19% ($p < 0.05$). This was not noted in group I patients.

Conclusion

Application of Dapagliflozin in the complex treatment of patients with diabetes mellitus type 2 and essential hypertensive disease increases the utility of treatment through positive dynamics on carbohydrate metabolism, systolic blood pressure, the reduction of body mass index and improvement of the functional state of the kidneys.

Prospects for further research

Prospects for further research are to study the effects of SGLT-2 inhibitors on the common pathogenetic links between diabetes mellitus type 2 and essential hypertensive disease.

References

1. Дорошкевич І. О. Профіль безпеки нового класу цукрознижуючих препаратів / І. О. Дорошкевич // Вісник проблем біології і медицини. - 2015. - Вип. 4(2). - С. 63-67.
2. Маньковський Б. М. Результати впровадження уніфікованого клінічного протоколу з надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет 2 типу / Б. М. Маньковський, В. І. Ткаченко // Ендокринологія. - 2014. - Т. 19, № 4. - С. 323. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/enkri_2014_19_4_92.
3. Паньків В.І. Критерії діагностики цукрового діабету [Електронний ресурс] / В.І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2013. - №8 (56). - С. 53-64. - Режим доступу: www.mif-ua.com/archive/article/37775
4. Тронько М.Д. Епідеміологія цукрового діабету в Україні [Електронний ресурс] / М.Д. Тронько // Здоров'я України. - 2016. - Режим доступу: <http://health-ua.com/articles/1149>
5. Тронько М.Д. Державна програма / М.Д. Тронько, Б.М. Маньковський // Сахарный диабет. - 2011. - №. 1. - С. 58-59.
6. Свіщенко Є.П. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / Є.П. Свіщенко, А.Е. Багрий, Л.М. Сна [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. - 2012. - №. 1 (21). - Р. 96-119.
7. Сіренко Ю.М. Метаболічний синдром у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів. / Ю.М. Сіренко, О.Л. Рековець, С.Ю. Савицький // Артеріальна гіпертензія. Клинические исследования. - 2010. - Т. 12, № 4. - С. 42-56.
8. Bolinder J. Dapagliflozin maintains glycemic control while reducing weight and body mass over 2 years in patients with diabetes mellitus type 2 inadequately controlled by metformin / J. Bolinder, Ö. Ljunggren, L. Johansson [et al.] // Diabetes Obes. Metab. - 2014. - No.16. - P. 159-169.
9. Devineni D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus. / D. Devineni, C.R. Curtin, D. Polidori [et al.] // J Clin Pharmacol. - 2013. - Vol.53. - P.603-610.
10. Global report on diabetes [Electronic resource] / Publications of the World Health Organization. - Access mode: apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_en.pdf
11. Inzucchi S.E. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse [et al.] // Diabetes care. - 2015. - № 30. - P. 140-149.
12. Mosley J.F. Sodium-Glucose Linked Transporter 2 (SGLT-2) Inhibitors in the Management of Type-2 Diabetes: A Drug Class Overview / J.F. Mosley, I.L. Smith [et al.] // A Peer-Reviewed J. for Managed Care and Hospital Formulary Management. - 2015. - Vol. 40(7). - P. 451-462.
13. Vasilakou D. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / D. Vasilakou, T. Karagiannis, E. Athanasiadou [et al.] // Ann Intern Med. - 2013. - № 159 (4). - P. 262-274.

Реферат

КОРИСНІСТЬ ДАПАГЛІФЛОЗИНУ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Вірстюк Н.Г.¹, Іквука А.О.¹, Лосюк Л.В.², Кобринська О.Я.², Марків Г.Д.²

Ключові слова: дапагліфлозин, корисність, цукровий діабет 2 типу, гіпертонічна хвороба, мікроальбумінурія

Цукровий діабет 2 типу і гіпертонічна хвороба – це взаємопов'язані захворювання, які збільшують ризик атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, що вимагає ефективних схем лікування.

Метою даної роботи було вивчення корисності дапагліфлозину [інгібітора сполучного транспортера 2 із глюкозою натрію (SGLT-2)] на клінічний перебіг захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та гіпертонічною хворобою. Матеріали та методи: У дослідженні взяли участь 42 пацієнти з ступенем цукрового діабету 2 та гіпертонічної хвороби ступеня 1-2, стадія II; 19 жінок та 23 чоловіків; середній вік ($58,6 \pm 5,2$) років. Всі пацієнти були поділені на дві групи: 22 пацієнти отримували метформін у дозі 1500 мг / добу, Diabeton MR 60 мг / добу та раміприл 5-10 мг / добу (група I або Г1) та 20 пацієнтів, які отримували метформін у дозі від 1500 мг / добу, Diabeton MR 60 мг / добу, раміприл 5-10 мг / добу і дапагліфлозин 10 мг / добу (група II або Г2). Пацієнтів з обох груп лікували протягом трьох місяців. Групи були рандомізовані за віком, статтю та індексом маси тіла. У всіх пацієнтів були загальні клінічні випробування, глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}), тест мікроальбумінурії, швидкість клубочкової фільтрації, загальний холестерин, тригліцерид, ліпопротеїни низької щільності, ліпопротеїни високої щільності, кров'яний тиск моніторинг та індекс маси тіла, який був визначений відповідно до формули Кетле. Результати. Після лікування у пацієнтів групи II HbA_{1c} до рівня лікування ($p < 0,05$) зменшився до ($7,47 \pm 0,39$)% проти ($9,02 \pm 0,43$)%. У пацієнтів групи I HbA_{1c} знижувався до ($8,23 \pm 0,64$)% проти ($8,85 \pm 0,41$)% до лікування ($p < 0,05$). Мікроальбумінурія зменшилась до 75,0% пацієнтів у групі II до ($16,40 \pm 0,85$) мг/л проти ($28,13 \pm 1,90$) мг/л перед лікуванням ($p < 0,05$) і збільшилася на 18,18% пацієнтів у групі I в порівнянні з вихідним ($p > 0,05$). Швидкість клубочкової фільтрації збільшилася на

25,0% пацієнтів у групі II ($p < 0,05$) і знизився на 9,09% пацієнтів у групі I ($p < 0,05$). Значне зниження систолического артеріального тиску спостерігалось у пацієнтів II групи, що не спостерігалось у пацієнтів групи I. У пацієнтів II групи ($p < 0,05$) знижувався рівень загального холестерину та тригліцериду, а у пацієнтів групи I залишався незмінним ($p > 0,05$).

Висновок. Застосування дапагліфлозину в комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет 2 типу та гіпертонічної хвороби підвищує корисність лікування.

Реферат

ПОЛЕЗНОСТЬ ДАПАГЛИФЛОЗИНА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
Вирстюк Н.Г., Иквука А.О., Лосюк Л.В., Кобринская О.Я., Маркив Г.Д.

Ключевые слова: дапагліфлозин, полезность, сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь, микроальбуминурия

Сахарный диабет 2 типа и гипертоническая болезнь (ГБ) - это взаимосвязанные заболевания, которые увеличивают риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, требуют эффективных схем лечения. Целью данной работы было изучение полезности дапагліфлозина (ингибитора связующего транспортера 2 с глюкозой натрия (SGLT-2)) на клиническое течение заболевания у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью. Материалы и методы: В исследовании приняли участие 42 пациента со степенью сахарного диабета 2 и гипертонической болезнью степени 1-2, стадия II; 19 женщин и 23 мужчин; средний возраст ($58,6 \pm 5,2$) лет. Все пациенты были разделены на две группы: 22 пациента получали метформин в дозе 1500 мг / сут, Diabeton MR 60 мг / сутки и рамиприл 5-10 мг / сут (группа I или Г1) и 20 пациентов, получавших метформин в дозе 1500 мг / сут, Diabeton MR 60 мг / сут, рамиприл 5-10 мг / сут и дапагліфлозин 10 мг / сут (группа II или Г2). Пациентов из обеих групп лечили в течение трех месяцев. Группы были рандомизированы по возрасту, полу и индексом массы тела (ИМТ). У всех пациентов были общие клинические испытания, гликозилированный гемоглобин (HbA1C), тест микроальбуминурии, скорость клубочковой фильтрации, общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, кровяное давление мониторинг и ИМТ, который был определен в соответствии с формулой Кетле. Результаты. После лечения у пациентов группы II HbA1C до уровня лечения ($p < 0,05$) уменьшился до ($7,47 \pm 0,39$)% против ($9,02 \pm 0,43$)%. У пациентов группы I HbA1C снижался до ($8,23 \pm 0,64$)% против ($8,85 \pm 0,41$)% до лечения ($p < 0,05$). Микроальбуминурия уменьшилась до 75,0% пациентов в группе II до ($16,40 \pm 0,85$) мг / л против ($28,13 \pm 1,90$) мг / л перед лечением ($p < 0,05$) и увеличилась на 18,18% пациентов в группе I по сравнению с исходным ($p > 0,05$). скорость клубочковой фильтрации увеличилась на 25,0% пациентов в группе II ($p < 0,05$) и снизился на 9,09% пациентов в группе I ($p < 0,05$). Значительное снижение систолического артериального давления наблюдалось у пациентов II группы, не наблюдалось у пациентов группы I. У пациентов II группы ($p < 0,05$) снижался уровень общего холестерина и триглицеридов, а у пациентов группы I оставался неизменным ($p > 0,05$). Вывод. Применение дапагліфлозина в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезни повышает полезность лечения.

УДК: 616-002.4+616.12+616-08+616.12-008-331.1+613.25

Гаман І.О.

ВПЛИВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ НА ГУМОРАЛЬНІ МАРКЕРИ СУБКЛІНІЧНОГО УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,

При виборі тактики лікування артеріальної гіпертензії особлива увага приділяється не тільки оцінці стану центральної гемодинаміки, а й виявленню ранніх ознак ураження органів-мішеней серця та нирок. Мета дослідження – оцінити вплив комплексного антигіпертензивного лікування з включенням антагоніста кальцію фелодипіну, блокатора рецепторів ангіотензину II ірбесартану та аторвастатину на гуморальні маркери субклінічного ураження органів-мішеней у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від рівня інсуліну в крові. Матеріали і методи. Обстежено 54 хворих на артеріальну гіпертензію. Проведено добове моніторування артеріального тиску, пероральний глюкозо-толерантний тест, визначення рівня глюкози (глюкозооксидазний метод) та ендогенного інсуліну, В-типу натрійуретичного пептиду, С-реактивного протеїну, фактору некрозу пухлин- α в крові (імуноферментний метод) і рівня мікроальбумінурії/протеїнурії. Результати дослідження. Для хворих на артеріальну гіпертензію в умовах інсулінорезистентності не тільки із спонтанною, а й з реактивною гіперінсулінемією характерним є низький рівень контролю артеріального тиску, переважання несприятливого добового профілю артеріального тиску «non dipper» (56%), що супроводжується порушенням функціонального кардіоренального взаємозв'язку з підвищенням рівня В-типу натрійуретичного пептиду в крові та розвитком мікроальбумінурії/протеїнурії і активацією імунного запалення. Використання комплексу фелодипіну, ірбесартану, аторвастатину дозволяє досягнути підвищення контролю артеріального тиску до 61% випадків, збільшення частоти добового профілю артеріального тиску «dipper» до 77% випадків, зменшити інтенсивність системного запалення за рівнями прозапального цитокіну фактору некрозу пухлин-альфа, С-реактивного протеїну, знизити рівень В-типу натрійуретичного пептиду та досягнути регресу рівня мікроальбумінурії/протеїнурії, зокрема у хворих із гіперінсулінемією. Висновки. 1. Рівень гуморальних маркерів субклінічного ураження органів-мішеней збільшується у міру наростання тяжкості інсулінорезистентності. Мікроальбумінурія/протеїнурія розвивається у хворих не тільки із спонтанною, а й з реактивною гіперінсулінемією. 2. Застосування фелодипіну, ірбесартану та аторвастатину сприяє досягненню контролю артеріального тиску у 61% випадків у хворих на артеріальну гіпертензію із інсулінорезистентністю, а також зменшує інтенсивність системного запалення за цитокіновим профілем (фактор некрозу пухлин- α) та за рівнем С-реактивного протеїну в крові, сприяє зниженню рівня В-типу натрійуретичного пептиду, зменшенню мікроальбумінурії/протеїнурії, що свідчить про достатній не тільки гемодинамічний, а й кардіоренальний протективний вплив такого медикаментозного поєднання.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, органи-мішені, гуморальні маркери ураження, мікроальбумінурія, лікування.

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш розповсюджена патологія серцево-судинної системи серед дорослого населення в економічно розвинених країнах і визнана неінфекційною епідемією XXI століття [2]. Відомо також, що інсулінорезистентність (ІР) є обтяжуючим чинником перебігу АГ [7].

На сучасному етапі при виборі тактики лікування АГ особлива увага приділяється виявленню ранніх ознак ураження органів-мішеней серця та нирок. Такі показники, як підвищений рівень циркулюючих в крові В-типу натрійуретичного пептиду (ВНП) та цитокінів, поява мікроальбумінурії (МАУ) вважаються інтегральним маркером кардіоренального взаємозв'язку і застосовуються в медичній практиці в якості критеріїв виявлення прогресування АГ [11].

Порушення метаболізму натрійуретичних пептидів при серцево-судинних захворюваннях свідчить не лише про ураження міокарда, а й нирок [14].

Розвиток МАУ пов'язується з ендотеліальною дисфункцією гломерул нефронів, що в цілому

корелює із системною ендотеліальною дисфункцією [5]. Показник МАУ використовується в якості «діагностичного вікна» для низки патологічних станів, зокрема, ішемічної хвороби серця (ІХС), гострого коронарного синдрому, діастолічної чи систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), серцевої недостатності та для оцінки загального серцево-судинного ризику при АГ [5].

Системне низькоінтенсивне імунне запалення із активацією прозапальних цитокінів, зокрема, зі збільшенням у крові рівня фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) та неспецифічного гострофазового реагента С-реактивного протеїну (СРП) вважаються також важливим компонентом патогенезу АГ та ІХС [8,13].

Складним завданням є вибір середників для антигіпертензивної терапії у хворих із метаболічними порушеннями, оскільки засоби повинні відповідати певним вимогам: мати позитивний або нейтральний вплив на вуглеводний, ліпідний обмін, чутливість тканин до інсуліну, володіти протекторними властивостями щодо органів-мішеней, перш за все попереджувати розвиток чи сприяти регресу гіпертрофії міокарда ЛШ і нефропатії [2].

У рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2013) [11] пропонується застосовувати для лікування хворих на АГ із метаболічними порушеннями антигіпертензивні препарати першого ряду: діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), антагоністи кальцію (АК), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), бета-адреноблокатори.

На сьогодні доцільність використання комбінації антигіпертензивних препаратів стає незаперечною, особливо при лікуванні пацієнтів високого серцево-судинного ризику.

Інтенсивне лікування із включенням засобів, що впливають на активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, сприяє зниженню серцево-судинного ризику у хворих на АГ із ІР [2,11]. Окрім того, за результатами багатоцентрових досліджень (RENAAL, IRMA 2, LIFE IDNT, ONTARGET, TRANSCEND) [10], застосування середників класу БРА II супроводжується високим рівнем контролю АТ, низькою частотою небажаних ефектів. Окрім того, ірбесартан – препарат тривалої дії, – володіє кардіо-, ренопротективними та плейотропними властивостями [4,10]. Селективно блокуючи рецептори ангіотензину II 1 типу, ірбесартан гальмує розвиток гіпертрофічних і проліферативних процесів у стінці судин і в міокарді. Його нефропротекторні властивості зумовлені зниженням фільтраційного тиску, покращенням ефективного ниркового плазматому в еферентних артеріолах ниркових клубочків, зменшенням МАУ/протеїнурії. В той же час, стимуляція рецепторів ангіотензину II 2 типу супроводжується зменшенням інтенсивності запального процесу зі зниженням рівня СРП [12,13].

Важливе місце у лікуванні хворих на АГ з ІР займають АК пролонгованої дії [18]. В основі гіпотензивної дії АК лежить механізм неконкурентної блокади повільних кальцієвих каналів в кардіоміоцитах і гладком'язових клітинах судинної стінки, в результаті чого відбувається стійке зниження тону артерій та особливо артеріол із подальшим зменшенням загального периферичного судинного опору (ЗПСО), системного АТ [18].

Фелодипін – селективний АК IIа покоління з переважною дією на судини. У дослідженні FEVER [15] доведено, що фелодипін володіє антигіпертензивним, кардіо- та ренопротективним ефектами. Зниження системного АТ відбувається за рахунок зменшення ЗПСО, помірної натрійуретичної та діуретичної дії. Завдяки зниженню навантаження на серце та блокаді навантаження кардіоміоцитів іонами кальцію, фелодипін зумовлює регрес гіпертрофії ЛШ, покращує його діастолічну функцію, а в нирках – сприяє підвищенню швидкості клубочкової фільтрації та зниженню рівня МАУ [3].

Статинотерапія, позитивно впливаючи на показники ліпідного спектру крові при дисліпідемії,

значно зменшує кардіометаболічний ризик. Аторвастатин, окрім корекції дисліпідемії, володіє ще й плейотропними властивостями, в основі яких лежить антиоксидантна і протизапальна активність [9].

Проте, недостатньо вивченим залишається питання про вплив поєднаного застосування фелодипіну, ірбесартану та аторвастатину на гуморальні маркери субклінічного ураження органів-мішеней у хворих на АГ із ІР, що й обумовило мету нашого дослідження.

Мета дослідження

Оцінити вплив комплексного антигіпертензивного лікування з включенням АК фелодипіну, БРА II ірбесартану та аторвастатину на гуморальні маркери субклінічного ураження органів-мішеней у хворих на АГ залежно від рівня інсуліну в крові.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 54 хворих (11 чоловіки, 43 жінки; середній вік 63 ± 11 роки) з ІР відповідно до критеріїв ВООЗ (1999), АТ III (2001). Наявність АГ верифікували на основі типової клінічної картини, результатів офісного вимірювання артеріального тиску (АТ) та добового моніторування АТ (ДМАТ) відповідно до рекомендацій Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування АГ (2012), Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіології (ESH/ESC, 2013).

Всім хворим було проведено пероральний глюкозотолерантний тест із паралельним визначенням рівня глюкози глюкозооксидазним методом та рівня ендogenous інсуліну (ЕІ), ВНП, СРП, ФНП- α імуноферментним методом, аналізатор PR 2100 (SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR, France), тест «Elisa», (Germany).

Наявність МАУ/протеїнурії визначали в добовій сечі за допомогою тест-смужок URISCAN (YD Diagnostics, Корея).

Залежно від рівня інсулінемії хворих було розділено на 3 групи: 1 група – 25 хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові (8-20 мкОд/мл); 2 група – 10 хворих з реактивною гіперінсулінемією (ГІ) (рівень ЕІ в крові натще в межах норми, через 2 години після навантаження глюкозою >20 мкОд/мл); 3 група – 19 хворих із спонтанною ГІ (рівень ЕІ натще та через 2 години після навантаження глюкозою >20 мкОд/мл). Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідного віку.

Хворі отримували АК фелодипін по 2,5-10 мг/добу, БРА II ірбесартан по 150-300 мг/добу, аторвастатин по 10-20 мг/добу впродовж року. Добові дози препаратів підбирали індивідуально для отримання оптимального ефекту. Хворі були обстежені на початку дослідження та через рік лікування.

Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного проце-

сора «Microsoft Excel». Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерія Стьюдента. Достовірними вважались показники при $p < 0,05$. Проводили парний факторний кореляційний аналіз із обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона – r.

Результати та їх обговорення

Виявлено відмінності базальних рівнів офісного АТ та показників ДМАТ у хворих при врахуванні рівня ЕІ в крові (табл.1). Зокрема, у хворих 1 групи середньодобовий САТ (САТ сд.) перевищував рівень у контролі на 15,15% ($p < 0,05$), середньодобовий ДАТ (ДАТ сд.) – на 21,67% ($p < 0,05$). У 2 групі рівень САТ сд. виявився підвищеним на 24,54% ($p < 0,05$), ДАТ сд. – на 23,09% ($p < 0,05$); у 3 групі – на 27,14% і 25,39% відповідно порівняно з контролем ($p < 0,05$), що свідчить про недостатній контроль АТ у всіх обстежених хворих, причому у хворих без ІР переважно за показниками ДАТ, в той час як за наявності ГІ – в рівній мірі підвищення САТ і ДАТ або з переважанням підвищення САТ.

Аналіз варіантів перебігу АГ із врахуванням добового профілю АТ за показниками САТ дозволив виявити неоднозначне їх поширення залежно від рівня ЕІ в крові. Серед всіх обстежених хворих добовий профіль «dipper» зустрічався у 17 (31,5%) випадках, переважно у 1 групі ($p < 0,05$). Варіант «over-dipper» виявлено в 2 (3,7%); профіль «night-peaker» – 5 (9,2%) випадках ($p < 0,05$). Найпоширенішим виявився добовий профіль «non-dipper» – 30 (55,6%) випадків, переважно у 2 і 3 групах ($p < 0,05$). Отже, перебіг АГ тяжчий у хворих з ІР за наявності не тільки спонтанної ГІ (3 група), а й реактивної ГІ (2 група), порівняно з хворими без інсулінорезистентності (1 група).

Серед біохімічних маркерів ураження серця у хворих із ІР важливим визнано рівень ВНП в крові [16,17]. Натрійуретичний пептид синтезується у м'язових клітинах передсердь у відповідь на підвищення АТ, приймає участь у регуляції водно-електролітного обміну шляхом зменшення концентрації натрію в судинному руслі і збільшення натрійурезу. Рівень ВНП у крові збільшується також при дисфункції ЛШ і при застійній серцевій недостатності [17].

При аналізі показників вмісту ВНП в плазмі крові було виявлено різний його рівень в залежності від рівня ЕІ. Так, у хворих 1 групи показник ВНП мав тенденцію до зростання і виявився підвищеним лише на 15,87% порівняно із показником у контролі ($p < 0,1$). У хворих 2 групи відмічено достовірне збільшення рівня ВНП на 28,90%, у хворих 3 групи – на 33,08% порівняно з контролем ($p < 0,05$). Рівень ВНП у хворих 3 групи перевищував на 14,85% відповідний показник у 1 групі ($p < 0,05$).

Підвищення ВНП в крові у міру наростання важкості ІР можна пояснити з однієї сторони як відповіддю на формування ішемії тканин, а з ін-

шої сторони – збільшенням тиску наповнення в ЛШ, що приводить до погіршення мікроциркуляції в міокарді передсердь, порушення окисно-відновних процесів [16].

Імунне запалення запускається і підтримується активацією цитокінів. Зокрема, активація прозапальних цитокінів запускається ФНП- α , який стимулює гострофазову реакцію, сприяє збільшенню продукції СРП та інших медіаторів системного запалення, а також викликає ІР шляхом пошкодження інсулінових рецепторів [1]. Нами виявлено підвищення рівня ФНП- α у всіх групах, проте різної інтенсивності. Зокрема, у хворих 1 групи показник ФНП- α перевищував рівень у контролі на 52,53% ($p < 0,05$); у 2 та 3 групах – у 1,6 і 1,8 рази відповідно ($p < 0,05$), що розцінювалось нами, як підтвердження обтяжуючого впливу ІР на перебіг АГ за рахунок активації прозапальної ланки цитокінів.

У всіх хворих відмічено збільшення в плазмі крові вмісту СРП. Зокрема, у хворих 1 групи показник СРП перевищував рівень у контролі у 5,0 разів, у 2 та 3 групах – у 6,0 – 6,5 разів ($p < 0,05$). Причому, рівень СРП у хворих 3 групи перевищував відповідний показник у 1 та 2 групах на 29,0% ($p < 0,05$) і 12,0% ($p < 0,05$) відповідно.

Отже, у хворих на АГ інтенсивність імунного запалення за показниками СРП та ФНП- α зростає уже за наявності реактивної ГІ, що підтверджує літературні дані про роль системного запалення у формуванні ендотеліальної дисфункції при АГ, особливо в умовах ІР [1,13].

Проведено кореляційний аналіз між рівнем ЕІ в крові та рівнем гуморальних маркерів субклінічного ураження органів-мішеней. Виявлено прямі кореляційні зв'язки різної сили між вмістом ЕІ натще та рівнями ВНП, ФНП- α і СРП в крові. Зокрема, у хворих без ІР (1 група) кореляційні зв'язки були помірної сили: $r = 0,4859$; $r = 0,5068$; $r = 0,4340$ ($p = 0,0001$); у хворих із ІР та реактивною ГІ (2 група) – середньої сили: $r = 0,5975$; $r = 0,6853$; $r = 0,5708$ ($p = 0,0001$); у хворих із спонтанною ГІ (3 група) – сильні кореляційні зв'язки: $r = 0,7993$; $r = 0,8256$; $r = 0,7679$ ($p = 0,0001$) відповідно. Наші результати свідчать, що для виявлення інтенсивності імунного запалення у хворих на АГ необхідно проводити глюкозо-толерантний тест, тому що його активація відбувається не тільки в умовах спонтанної ГІ, а вже на етапі реактивної ГІ.

Важливим маркером ураження нирок у хворих на АГ є наявність МАУ [3,5,6]. Аналіз показника МАУ/протеїнурії у хворих на АГ з ІР залежно від рівня ЕІ в крові показав, що МАУ/протеїнурія розвинулась у 5 (20,0%)/2 (8,0%) (1 група); 3 (30,0%)/1 (10,0%) (2 група); 8 (36,8%)/3 (15,8%) (3 група) випадках ($p < 0,05$). Отже, ймовірність розвитку МАУ/протеїнурії зростає в більшій мірі у хворих із ІР, як при спонтанній, так і при реактивній ГІ, порівняно із хворими на АГ з нормальним рівнем ЕІ (без інсулінорезистентності).

Таким чином, для хворих на АГ в умовах ІР

не тільки із спонтанною ГІ, а й з реактивною ГІ, характерним виявився низький рівень контролю АТ, переважання несприятливого добового профілю АТ «non dipper», що супроводжується порушенням функціонального кардіо-ренального взаємозв'язку з підвищенням рівня ВНП в крові та розвитком МАУ/протеїнурії і активацією імунного запалення з підвищенням рівнів ФНП-α та СРП.

Аналіз результатів дослідження через рік лікування за показниками ДМАТ (табл. 1) в цілому свідчить про позитивний антигіпертензивний

вплив комплексної терапії у всіх хворих. Зокрема, через рік терапії рівень САТ сд. у 1 групі знизився на 16,96% порівняно з базальним рівнем, у 2 групі – на 15,71%, у 3 групі – на 15,59% відповідно ($p < 0,05$). Аналогічні закономірності відмічені для рівня ДАТ сд. ($p < 0,05$). Використання впродовж року фелодипіну, ірбесартану та аторвастатину дало можливість досягти цільового рівня АТ в 61% випадків: у 16 (64%) (1 група); 6 (60%) (2 група); 11 (57,9%) (3 група) випадках ($p < 0,05$).

Таблиця 1.

Динаміка середньодобових показників АТ у хворих на АГ з ІР під впливом лікування ($M \pm m$)

Показник, одиниці виміру	Контроль (n=20)	до лікування	через 1 рік
		1 група (n=25)	
САТ сд., мм рт.ст.	119,50±5,28	143,80±9,49*	119,41±9,42**
ДАТ сд., мм рт.ст.	68,10±5,53	83,23±9,81*	67,84±5,57**
2 група (n=10)			
САТ сд., мм рт.ст.	119,50±5,28	148,83±12,62*	125,45±8,67**
ДАТ сд., мм рт.ст.	68,10±5,53	83,83±7,29*	69,61±5,21**
3 група (n=19)			
САТ сд., мм рт.ст.	119,50±5,28	151,93±9,76*	128,24±8,75**
ДАТ сд., мм рт.ст.	68,10±5,53	85,39±8,15*	72,02±4,48**

Примітки: 1. * ($p < 0,05$) – достовірність різниці порівняно з контролем;

2. ** ($p < 0,05$) – достовірність різниці порівняно з показником до лікування.

Під впливом лікування зменшилася кількість хворих із несприятливими профілями АТ. Зокрема, у процесі лікування число хворих із профілем «dipper» зросло до 77% і 66% відповідно у 2 і 3 групах.

Проведено аналіз впливу антигіпертензивного лікування з включенням аторвастатину на гуморальні маркери ураження органів-мішеней за рівнем ВНП, ФНП-α і СРП у хворих на АГ з ІР залежно від рівня ЕІ в крові (табл. 2).

При оцінці динаміки показника ВНП у процесі лікування було виявлено суттєву залежність його рівня в крові від типу інсулінемії. Під впливом лікування впродовж року рівень ВНП знизився у хворих 1 групи на 21,23% і коливався в межах контролю ($p < 0,05$); у 2 і 3 групах зменшився на 10,65% та 11,72% відповідно порівняно з базальними рівнями ($p < 0,05$). Причому, у хворих із досягнутим контролем АТ рівень ВНП нормалізувався ($p < 0,05$).

Таблиця 2.

гуморальні маркери ураження органів-мішеней у хворих на АГ з ІР під впливом лікування ($M \pm m$)

Показник, одиниці виміру	Контроль (n=20)	до лікування	через 1 рік
		1 група (n=25)	
ВНП, нг/мл	103,76±8,28	120,23±10,37	94,70±7,18**
ФНП-α, нг/мл	1,45±0,15	7,84±0,82*	5,23±0,64**
СРП, мг/л	5,14±0,41	7,42±0,75*	2,49±0,24**
2 група (n=10)			
ВНП, нг/мл	103,76±8,28	133,75±9,71*	119,51±3,34**
ФНП-α, нг/мл	1,45±0,15	8,54±0,45*	5,85±0,35**
СРП, мг/л	5,14±0,41	8,54±0,35*	4,61±0,22**
3 група (n=19)			
ВНП, нг/мл	103,76±8,28	138,08±8,14*	121,90±5,54**
ФНП-α, нг/мл	1,45±0,15	9,62±0,56*	5,58±0,62**
СРП, мг/л	5,14±0,41	9,56±0,54*	4,11±0,75**

Примітки: 1. * ($p < 0,05$) – достовірність різниці порівняно з контролем;

2. ** ($p < 0,05$) – достовірність різниці порівняно з показником до лікування.

Аналогічна направленість змін виявилась характерною для показників ФНП-α та СРП. Зокрема, рівень ФНП-α достовірно знизився на 33,29% (1 група); 31,49% (2 група); 41,99% (3 група) ($p < 0,05$), що свідчить про бажане зниження активності прозапальної ланки цитокінів [6] і що особливо важливо у хворих із ІР.

Підтвердженням протизапальної дії комплексу фелодипіну, ірбесартану та аторвастатину є позитивна динаміка показника СРП. Рівень СРП

достовірно знизився у 3,0 (1 група); 1,9 (2 група); 2,3 (3 група) рази ($p < 0,05$), що розцінювалось нами як прояв позитивних гемодинамічних впливів гіпотензивних засобів у поєднанні із плейотропним протизапальним ефектом аторвастатину [13].

Бажані зміни показників гемодинаміки та гуморальних маркерів запалення супроводжувались покращенням функціонального стану нирок. Застосування вказаного комплексу протя-

гом року сприяло зменшенню частоти виявлення МАУ/протеїнурії з 28% до 0% випадків за умови нормального рівня ЕІ (1 група) та з 93% до 54% випадків у хворих із ГІ (2 і 3 група).

Висновки

1. Для хворих на артеріальну гіпертензію в умовах ІР не тільки із спонтанною, а й з реактивною ГІ характерним є низький рівень контролю АТ, переважання несприятливого добового профілю АТ «non dipper» (56%), що супроводжується порушенням функціонального кардіоренального взаємозв'язку з підвищенням рівня ВНП в крові та розвитком МАУ/протеїнурії і активацією імунного запалення. Рівень гуморальних маркерів субклінічного ураження органів-мішеней збільшується у міру наростання тяжкості інсулінорезистентності. Мікроальбумінурія/протеїнурія розвивається у хворих не тільки із спонтанною, а й з реактивною ГІ.

2. Застосування фелодипіну, ірбесартану та аторвастатину сприяє досягненню контролю АТ у 61% випадків у хворих на АГ із ІР, а також зменшує інтенсивність системного запалення за цитокіновим профілем (ФНП-α) та за рівнем СРП в крові, сприяє зниженню рівня ВНП, зменшенню МАУ/протеїнурії, що свідчить про достатній не тільки гемодинамічний, а й кардіоренальний протективний вплив такого медикаментозного поєднання.

Література

1. Амбросова Т.Н. Взаимосвязь активности ФНО-α с развитием инсулинорезистентности у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением. // Т.Н. Амбросова, О.Н. Ковалева, Т.В. Ашеулова // Ліки України. – 2009. – № 1(127). – С. 120-123.
2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» - К., 2012. – 129 с.
3. Березин А.Е. Терапевтический потенциал фелодипина – дигидропиридинового производного блокаторов медленных кальциевых каналов – у пациентов с артериальной гипертензией / А.Е. Березин // Український медичний часопис. – 2012. – № 6. – С. 36-41.
4. Forni V. Long-term use and tolerability of irbesartan for control of hypertension / V. Forni, G. Wuerzner, M. Pruijm, M. Burnier // Integrated Blood Pressure Control. – 2011. – V.4. – P. 417-26.
5. Коркушко О.В. Патологические аспекты нарушения функционального состояния почек при гипертонической болезни – роль дисфункции сосудистого эндотелия / О.В. Коркушко, В.А. Визир, Р.Л. Кулинич // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 2. – С. 39-43.
6. Кулішов С. К. Прозапальні фактори у хворих на артеріальну гіпертензію як об'єкт медикаментозного втручання / С. К. Кулішов, Є. О. Воробйов, Л. В. Соломатіна, Н. М. Запорожська // Укр. мед. Часопис. – 2008. – № 2 (64). – III/IV – С. 51-53.
7. Купчинская Е. Г. Артериальная гипертензия у пациентов с метаболическим синдромом / Е. Г. Купчинская // Практична ангіологія. – 2012. – № 5-6. – С. 38-45.
8. Серкова В.К. С-реактивный протеин как критерий неспецифической воспалительной реакции у пациентов с гипертонической болезнью / В.К. Серкова, Амер Махмуд Салим Альзуби // Кровообіг та гемостаз. – 2010. – №3. – С. 33–37.
9. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та застосування статинів у світлі нових досліджень та рекомендацій / Ю.М. Сіренко, О.Л. Рековець // Артеріальна гіпертензія. – 2015. – № 2 (40). – С. 23-31.
10. Сіренко Ю.М. Відкрите рандомізоване порівняльне паралельне клінічне дослідження антигіпертензивної ефективності генеричного та брендового комбінованих препаратів ірбесартану та гідрохлортиазиду при гіпертонічній хворобі II-III ступеня / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, С.А. Поліщук, П.І. Сідоренко // Артеріальна гіпертензія. – 2015. – № 2 (40). – С. 70-81.
11. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
12. Addison A. Angiotensin Receptor Blockers: Pharmacology, Efficacy, and Safety / A. Addison, Helmy Siragy, Shawna Nesbitt // Journal of Clinical Hypertension. – 2011. – Vol. 13. – Issue 9. – P. 677-686.
13. Del F. A. The effect of angiotensin receptor blockers on C-reactive protein and other circulating inflammatory indices in man / F.A. Del, S. Cianchetti, A. Celi // Vasc Health Risk Manag. – 2009. – Vol. 12 – P. 5233-5242.
14. Junichiroa H. Central pulse pressure links microalbuminuria with plasma B-type natriuretic peptide elevation: causal implication for cardiorenal syndrome in hypertension / H. Junichiroa, I. Sadayoshih // Journal of Hypertension. – 2014 – Vol. 32, Issue 8. – P. 1665–1671.
15. Liu L. For the FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients / L. Liu, Y. Zhang, G. Liu // J Hypertension. – 2005. – Vol. 23. – P. 2157–2172.
16. Olsen M. H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study / M. H. Olsen, K. Wachtell, C. Tuxen // J Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P. 1597-1604.
17. Wei T. Plasma BNP levels are determined by the severity of left ventricular systolic dysfunction but not the types of underlying heart disease / T. Wei, C. Zeng, Q. Chen // Acta Cardiol. – 2005. – Vol. 60, № 3. – P. 303-306.
18. William J. Calcium Channel Blockers / J. William, C. Elliott, S. Venkata // Journal of Clinical Hypertension. – 2011. – Vol. 13. – Issue 9. – P. 687-689.

Реферат

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ГУМОРАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ
Гаман И.О.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, органы-мишени, гуморальные маркеры поражения, микроальбуминурия, лечение.

При выборе тактики лечения артериальной гипертензии особое внимание уделяется не только оценке состояния центральной гемодинамики, но и выявлению ранних признаков поражения органов-мишеней сердца и почек. Цель исследования – оценить влияние комплексного антигипертензивного лечения с включением антагониста кальция фелодипина, блокатора рецепторов ангиотензина II ирбесартана и аторвастатина на гуморальные маркеры субклинического поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в зависимости от уровня инсулина в крови. Материалы и методы. Обследовано 54 больных артериальной гипертензией. Проведено суточное мониторирование артериального давления, пероральный глюкозо-толерантный тест, определение уровня глюкозы (глюкозооксидазный метод), эндогенного инсулина, В-типа натрийуретического пептида, С-реактивного протеина, фактора некроза опухолей-α в крови (иммуноферментный метод) и уровня микроальбуминурии/протеинурии. Результаты исследования. Для больных артериальной гипертензией в условиях инсулинорезистентности не только со спонтанной, но и с реактивной гиперинсулинемией характерен низкий уровень контроля артериального давления, преобладание неблагоприятного суточного профиля артериального давления «non dipper» (56%), что сопровождается нарушением функциональной

кардио-ренальной взаимосвязи с повышением уровня В-типа натрийуретического пептида в крови и развитием микроальбуминурии/протеинурии, активацией иммунного воспаления. Использование комплекса с включением фелодипина, ирбесартана, аторвастатина позволяет достичь повышения контроля артериального давления до 61% случаев, увеличение частоты суточного профиля артериального давления «dipper» до 77% случаев, уменьшить интенсивность системного воспаления по снижению уровня провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей-альфа, С-реактивного протеина и В-типа натрийуретического пептида, а также достичь регресса уровня микроальбуминурии/протеинурии, особенно у больных с гиперинсулинемией. Выводы. 1. Уровень гуморальных маркеров субклинического поражения органов-мишеней увеличивается по мере нарастания тяжести инсулинорезистентности. Микроальбуминурия/ протеинурия развивается у больных не только со спонтанной, но и с реактивной гиперинсулинемией. 2. Применение фелодипина, ирбесартана и аторвастатина способствует достижению контроля артериального давления в 61% случаев у больных артериальной гипертензией с инсулинорезистентностью, а также уменьшает интенсивность системного воспаления по показателю цитокинового профиля (фактор некроза опухолей- α) и по уровню С-реактивного протеина в крови, способствует снижению уровня В-типа натрийуретического пептида, уменьшению микроальбуминурии/протеинурии.

Summary

INFLUENCE OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON HUMORAL MARKERS OF SUBCLINICAL TARGET ORGAN DAMAGE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND INSULIN RESISTANCE

Haman I.O.

Key words: arterial hypertension, target organ damage, humoral markers, microalbuminuria, treatment.

When choosing tactics for the treatment of arterial hypertension, special attention is paid not only to assessing the state of central hemodynamics, but also to revealing early signs of the target organ damage of the heart and kidneys. The aim of the study was to evaluate the effect of complex antihypertensive therapy with the inclusion of felodipine, a calcium antagonist, irbesartan, an angiotensin II receptors blocker, and atorvastatin, on humoral markers of subclinical target organ damage in patients with hypertension, depending on the blood insulin levels. Materials and methods. 54 patients with hypertension were examined. Daily monitoring of blood pressure, oral glucose tolerance test, glucose level (glucose oxidase method) and endogenous insulin, B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, tumor necrosis factor- α in blood (immuno assay) and microalbuminuria/proteinuria levels were measured. Results. The patients with hypertension against insulin resistance, with not only spontaneous but also with reactive hyperinsulinemia, are characterized by a low level of blood pressure control, the prevalence of unfavourable daily non-dipper blood pressure profile (56%) that is accompanied by impaired functioning of cardio-renal interrelation with an increase in the blood B-type natriuretic peptide levels and the development of microalbuminuria / proteinuria, activation of immune inflammation. The use of the complex with the inclusion of felodipine, irbesartan, atorvastatin allowed us to achieve an increase in blood pressure control to 61% of the cases, an increase in the frequency of the daily dipper blood pressure profile to 77% of the cases and to reduce the intensity of systemic inflammation by decreasing the levels of proinflammatory cytokine tumour necrosis factor-alpha, C-reactive protein and the B-type natriuretic peptide, as well as to achieve a regression of microalbuminuria / proteinuria levels, especially in the patients with hyperinsulinemia. Conclusions. 1. The level of humoral markers of subclinical target organ damage increases with an increase in the severity of insulin resistance. Microalbuminuria / proteinuria develop in the patients who have not only spontaneous, but also reactive hyperinsulinemia. 2. The use of felodipine, irbesartan and atorvastatin contributes to the control of blood pressure in 61% of the cases in hypertension with insulin resistance, and also reduces the intensity of systemic inflammation in terms of the cytokine profile (tumour necrosis factor- α) and the blood C-reactive protein levels, contributes to a decrease in B-type natriuretic peptide and microalbuminuria/proteinuria.

УДК 613.16:574.24(477.62)

Глухова О.І., Подрігало Л.В.

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ЧИННИКІВ ДОВКІЛЛЯ НА ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ ТЕХНОГЕННОГО РЕГІОНУ

Донецький національний медичний університет, м. Лиман
Харківська державна академія фізичної культури, м. Харків

Переважає більшість вчених сходяться у думці, що одним з головних критеріїв якості навколишнього середовища є рівень популяційного здоров'я населення. Метою дослідження було встановлення ключових антропогенних забруднювачів навколишнього середовища, джерел їх утворення та шляхів надходження у довкілля, а також особливостей впливу цих шкідливих речовин на здоров'я населення. Вивчення захворюваності населення Донецької області проводилось у період 1990-2013 рр. в п'яти містах та п'яти районах. Гігієнічна оцінка стану навколишнього середовища (атмосферне повітря, питна вода, ґрунт, продукти харчування) проводилася на основі аналізу даних Донецької обласної санепідстанції за період 1990-2013 рр. Було встановлено, що найбільш екологічно детермінованими показниками суспільного здоров'я є смертність і частота виникнення хвороб, особливо захворювань системи кровообігу і злоякісних новоутворень, а шкідливими хімічними речовинами, які найсильніше впливають на формування здоров'я, є забруднювачі атмосферного повітря, питної води, харчових продуктів і ґрунту. Проведений множинний кореляційний аналіз дозволив проранжувати основні об'єкти довкілля за ступенем їхнього впливу на здоров'я населення: 1-е місце за значущістю належить атмосферному повітрю, 2-е – питній воді, 3-є – продуктам харчування, останнє – ґрунту. За результатами картографічного аналізу визначено території Донецької області, пріоритетні у відношенні екологічного ризику для здоров'я населення – міста Маріуполь, Костянтинівка, Горлівка, Єнакієве, Дружківка, Дзержинськ, Краматорськ, Донецьк, Дебальцеве, Мар'їнський, Старобешівський, Володарський, Мангуський, Ясинуватський, Амвросіївський і Шахтарський сільські райони, а також території, відносно безпечні з точки зору техногенного забруднення довкілля – Краснолиманський, Великоновосілківський, Тельманівський, Новоазовський сільські райони.

Ключові слова: захворюваність, громадське здоров'я, навколишнє середовище, техногенний регіон.

Аналіз літературних джерел [1,2,3,4] переконаливо свідчить про те, що ефективне управління станом довкілля неможливе без визначення його якості. Переважає більшість вчених, як медиків, екологів, так і управлінців [5,6,7], сходяться у думці, що одним з головних критеріїв якості навколишнього середовища є рівень популяційного здоров'я населення. Це обумовлено цілою низкою причин. По-перше, такі показники суспільного здоров'я, як захворюваність, народжуваність і смертність відносяться до найчутливіших до змін екологічного середовища мешкання населення, і, таким чином, можуть вважатися об'єктивними індикаторами його стану. По-друге, економічні збитки і взагалі шкода суспільству від техногенного забруднення довкілля у значній мірі формуються за рахунок погіршення здоров'я населення: підвищення захворюваності і пов'язаних з цим витрат на медичне обслуговування, тимчасову втрату працездатності, демографічних втрат (підвищення смертності і зменшення народжуваності), які призводять до зниження трудового потенціалу суспільства - кінець кінцем до занепаду економіки і порушення сталого розвитку суспільства [9]. Окрім цього, навколишнє природне середовище є потужним фактором формування здоров'я людини, а тільки здорове суспільство здатне повноцінно здійснювати природоохоронну діяльність і співіснувати з природою в рівновазі і порозумінні.

Мета дослідження

Встановлення ключових антропогенних забруднювачів навколишнього середовища, дже-

рел їх утворення та шляхів надходження у довкілля, а також особливостей впливу цих шкідливих речовин на здоров'я населення, встановлення його показників, найбільшою мірою детермінованих екологічними факторами.

Матеріали і методи дослідження

Вивчення захворюваності населення Донецької області проводилось у період 1990-2013 рр. в п'яти містах (Донецьк, Маріуполь, Костянтинівка, Слов'янськ, Бахмут (Артемівськ) та п'яти районах (Володарський, Першотравневий, Мар'їнський, Олександрівський, Краснолиманський), контрастних за рівнем антропогенного забруднення навколишнього середовища. Були вивчені частота виникнення та поширеність наступних класів захворювань (за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду): хвороби серцево-судинної, ендокринної, нервової, травної, сечостатевої та кістково-м'язової систем, органів дихання, злоякісних новоутворень та уроджених вад розвитку. При цьому були оброблені первинні медичні документи та зведені форми, а також дані обласного управління статистики за період 1990-2013 рр. За цей же період часу проаналізовані матеріали щорічних збірників «Показатели здоровья населения и деятельности медицинских учреждений Донецкой области», що видаються Центром медичної статистики управління охорони здоров'я Донецької обласної Держадміністрації. Гігієнічна оцінка стану навколишнього середовища (атмосферне повітря, питна вода, ґрунт, продукти харчування) проводилася на основі аналізу даних Донецької

обласної санепідстанції за період 1990-2013 рр.

Усі отримані дані оброблювалися загальноприйнятим методом варіаційної статистики з визначенням відносних і середніх арифметичних величин, їх помилок (m), критерія (t) і ступеня достовірності (p) за допомогою прикладних програм StatGraph.

Результати та їх обговорення

У зв'язку з вищенаведеним, для обґрунтування принципів, напрямків, інструментів і механізмів удосконалення державного управління станом довкілля в екокризовому регіоні України необхідно спочатку встановити пріоритети природоохоронної діяльності і в подальшому саме на

них спрямувати зусилля як державних установ, так і усіх зацікавлених організацій та підприємств. Визначення пріоритетних регіональних екологічних проблем передбачає дослідження як ключових антропогенних забруднювачів навколишнього середовища, джерел їх утворення та шляхів надходження у довкілля, так і особливостей впливу цих шкідливих речовин на здоров'я населення, встановлення його показників, найбільшою мірою детермінованих екологічними факторами. Таке дослідження було проведене в декілька етапів і складалося з порівняльного, кореляційного (рангового та множинного) і картографічного аналізів.

*Таблиця 1.
Порівняльний аналіз залежності показників здоров'я населення екокризового регіону від рівня антропогенного забруднення довкілля*

Міста у групах порівняння	Питома вага аналізів об'єктів довкілля з перевищенням гігієнічних регламентів (%), M±m				Показники популяційного здоров'я (випадки на 1000 населення), M±m		
	атмосферне повітря	питна вода	ґрунт	продукти харчування	первинна захворюваність	смертність	народжуваність
1-група – максимальний рівень забруднення довкілля: міста Маріуполь, Єнакієве, Горлівка, Макіївка, Костянтинівка	71,4±5,3*	32,3±6,2*	65,8±7,2*	22,5±2,2	7653,4±495,1*	16,8±0,2*	8,8±0,1
2 група – мінімальний рівень забруднення довкілля: міста Бахмут (Артемівськ), Слов'янськ, Торез, Сніжне, Шахтарськ	20,3±4,1	18,5±2,1	31,4±2,5	21,7±2,5	4648,5±348,2	15,5±0,2	9,7±0,2

Примітка: * - розбіжність між 1 та 2 групами достовірна (p<0,05)

Як видно з таблиці 1, порівняльний аналіз залежності показників здоров'я населення екокризового регіону від рівня антропогенного забруднення довкілля показав, що первинна захворюваність і смертність мешканців 1-ої групи міст (з максимальним рівнем забруднення навколишнього середовища) достовірно (p<0,05) вище, а народжуваність, навпаки, достовірно нижче, ніж у містах 2-ої групи (з мінімальним рівнем забруднення довкілля). Особливу увагу звертає на себе розбіжність в рівнях первинної захворюваності – більше, ніж в 1,6 разів. Необхідно відмітити, що перевищення допустимих норм забруднення в першій групі міст значно більше, ніж у другій: за атмосферним повітрям - у 3,5 рази, за питною водою та ґрунтом – майже у 2,0 рази, за харчовими продуктами розбіжність несуттєва і недостовірна (p>0,05). Таким чином, порівняльний аналіз дозволив попередньо встановити, що найбільшою мірою негативні тенденції у стані здоров'я мешканців Донецької області обумовлені надмірно високим рівнем техногенного забруднення повітряного басейну, ґрунту і питної води. Цей аналіз також визначив, що показниками популяційного здоров'я, найбільш детермінованими екологічними факторами, є первинна захворюваність мешканців Донецької області і децю меншою мірою - народжуваність населення.

Для більш докладного вивчення впливу довкілля на здоров'я мешканців екокризового регіону з метою визначення пріоритетних забруднювачів навколишнього середовища і екологічно

детермінованих класів хвороб та демографічних показників був проведений ранговий кореляційний аналіз.

Його результати свідчать про те, що прямий кореляційний зв'язок існує між частотою виникнення усіх класів хвороб, а також смертністю мешканців Донецької області і рівнями антропогенного забруднення довкілля. Це означає, що з підвищенням концентрації шкідливих речовин в повітряному басейні, питній воді, ґрунті та продуктах харчування екокризового регіону закономірно й достовірно (p<0,05) зростає захворюваність і смертність населення. При цьому народжуваність його, навпаки, зменшується, про що свідчить отриманий зворотний кореляційний зв'язок (мінусові значення рангового коефіцієнту кореляції).

Встановлено, що серед усіх антропогенних забруднювачів повітряного басейну екокризового регіону найсильніше впливають на здоров'я населення такі шкідливі речовини, як фенол (1-е місце), завислі речовини (2-е місце), 3,4-бензпірен (3-є місце). Значна роль в цьому процесі належить також діоксидам азоту та сірки (4-5-е місця). Аналіз показав, що за всіма показниками популяційного здоров'я населення, зумовленим техногенним забрудненням атмосферного повітря на 1-му місці знаходиться смертність населення, захворюваність з ураженням системи кровообігу - на 2-му місці, онкологічна захворюваність посідає 3-є місце, частота виникнення хвороб органів дихання - четверте місце, а та-

кож показники народжуваності населення на п'ятому місці.

Результати дослідження довели, що серед ксенобіотиків - антропогенних забруднювачів питної води, ґрунту і продуктів харчування, провідну роль у формуванні здоров'я населення відіграють, насамперед, важкі метали - хром (1-місце), кадмій (2-е місце) та свинець (3-е місце). Досить велике значення в цьому процесі належить також нітратам (5-е місце) і пестицидам (6-е місце). Найбільш суттєво забруднення питної води, ґрунту і харчових продуктів впливає на підвищення частоти виникнення серед мешканців екокризового регіону хвороб органів травлення (1-е місце), кістково-м'язової системи (2-е місце), а також злоякісних новоутворень (3-е місце). Порівняно велике значення ці забруднення мають у формуванні смертності населення (5-е місце) і відносно мале - народжуваності (8-е місце).

З метою дослідження впливу на здоров'я населення усього комплексу екологічних факторів ранговий кореляційний аналіз був доповнений множинним.

Його результати показали, що найбільш екологічно детермінованим показником здоров'я мешканців Донецької області є захворюваність. Її територіальна варіабельність та підвищення рівнів на 68,39% обумовлені негативними наслідками надмірного антропогенного забруднення довкілля. Дещо менший, але все ж таки дуже важкий внесок належить екологічним факторам у формуванні смертності населення – 53,88%. З усіх показників популяційного здоров'я народжуваність найменш детермінована техногенним забрудненням навколишнього середовища ($D_r = 27,67\%$).

При аналізі впливу окремих об'єктів довкілля на здоров'я населення екокризового регіону звертає на себе увагу те, що по всіх його показниках перше місце за значущістю займає забруднення атмосферного повітря (26,94 – 65,45%), друге місце – хімічне забруднення питної води (21,62-58,98%), третє місце – вживання у їжу продуктів харчування, контамінованих антропогенними ксенобіотиками (17,39-52,27%) і на останньому місці – техногенне забруднення ґрунту (7,34-34,11%).

З метою доповнення даних, отриманих при порівняльному і кореляційному аналізах, для їх додаткової перевірки та остаточного закріплення, а також для визначення територій Донецької області, пріоритетних у відношенні гостроти проблеми охорони навколишнього середовища, був проведений картографічний аналіз, результати якого представлені на рис.1-3.



Рис.1 Забруднення ґрунту міст та сільських районів Донецької з перевищенням гігієнічних регламентів, (%)

Аналізуючи та співставляючи між собою виснаведені картограми, необхідно констатувати наявність щільного зворотного зв'язку між ступенем забруднення навколишнього середовища і рівнями захворюваності та смертності населення екокризового регіону. Так, звертає на себе увагу те, що частота виникнення абсолютної всіх досліджених хвороб, у тому числі найважливіших, які займають провідні місця не тільки за частотою виникнення, поширеністю, але й за тяжкими соціально-медичними наслідками, такими як смертність (це, насамперед, серцево-судинні захворювання і злоякісні новоутворення) найвища серед мешканців саме тих міст і сільських районів Донецької області, де зареєстровано максимальні рівні забруднення всіх компонентів довкілля – ґрунту та інших.

Території з стійко високими значеннями показників смертності населення майже повністю співпадають із зонами, найбільш небезпечними в екологічному відношенні: це міста Маріуполь, Костянтинівка, Горлівка, Єнакієве, Дружківка, Дзержинськ, Краматорськ, Донецьк, Дебальцеве, а також Мар'їнський, Старобешівський, Володарський, Першотравневий, Ясинуватський, Амвросіївський і Шахтарський сільські райони. Саме ці адміністративні одиниці можна з повною підставою вважати територіями, які потребують особливої уваги не тільки природоохоронних організацій всіх рівнів, але й безпосереднього втручання органів державного управління – загальнодержавних, регіональних і місцевих. Ви-

значені також території, відносно безпечні з точки зору антропогенного забруднення довкілля, які можуть використовуватися в рекреаційному відношенні, заповідній справі – це Краснолиманський, Великоновосілівський, Тельманівський, Новоазовський сільські райони. Довкілля цих адміністративних одиниць може бути своєрідним еталоном якості навколишнього середовища для техногенного регіону Донбасу, а на їх територіях доцільно проводити фоновий моніторинг за станом ґрунтів, а також повітряного басейну, водних ресурсів, харчових продуктів, що виробляються з місцевої сировини.

Висновки

За результатами порівняльного і рангового кореляційного аналізів встановлено, що найбільш екологічно детермінованими показниками суспільного здоров'я є смертність і частота виникнення хвороб, особливо захворювань системи кровообігу, органів травлення, дихання і злоякісних новоутворень, а шкідливими хімічними речовинами, які найсильніше впливають на формування здоров'я, є забруднювачі атмосферного повітря (фенол, 3,4-бензпірен, завислі речовини, діоксиди азоту і сірки), питної води, харчових продуктів і ґрунту (важкі метали – хром, кадмій, свинець, пестициди і нітрати).

Проведений множинний кореляційний аналіз дозволив проранжувати основні об'єкти довкілля за ступенем їхнього впливу на здоров'я населення: 1-е місце за значущістю належить атмосферному повітрю, 2-е – питній воді, 3-е – продуктам харчування, останнє – ґрунту.

За результатами картографічного аналізу визначено території Донецької області, пріоритетні у відношенні екологічного ризику для здоров'я населення – міста Маріуполь, Костянтинівка, Горлівка, Єнакієве, Дружківка, Дзержинськ, Краматорськ, Донецьк, Дебальцеве, Мар'їнський, Старобешівський, Володарський, Мангуський, Ясинуватський, Амвросіївський і Шахтарський сільські райони, а також території, відносно безпечні з точки зору техногенного забруднення довкілля – Краснолиманський, Великоновосілівський, Тельманівський, Новоазовський сільські райони.

Література

1. Гедгафова Ф.В. Тяжелые металлы в природных и техногенных экосистемах центрального Кавказа / Ф.В. Гедгафова, Т.С. Улигова // Экология. – 2007. - №4. – С. 317 – 320.
2. Гладков Е.А. Влияние комплексного воздействия тяжелых металлов на растения мегаполисов / Е.А. Гладков // Экология. – 2007. - №1. – С. 71 – 74.
3. Денисов Л. А. Значение социально-гигиенического мониторинга в управлении качеством окружающей среды и здоровья населения / Л.А. Денисов // Гигиена и санитария. – 2000. – № 5. – С. 3-5.
4. Курляндский Б.А. Загрязняющие вещества и их поступление в воздух населенных мест / Б.А. Курляндский, Х.Х. Хамидуллина, И.В. Замкова // Гигиена и санитария. – 2007. - №5. – С. 55 – 57.
5. Сердюк А.М. Медико-екологічні передумови демографічної кризи в Україні та шляхи їх подолання / А.М. Сердюк // Журнал АМН України. – 2007. – Т. 13, №3. – С. 486–502.
6. Тимченко О.І. Загрози для здоров'я населення від впливу антропогенних чинників та можливості їх попередження / О.І. Тимченко. – Київ: Полімед, 2005. – 265 с.
7. Трахтенберг І.М. Профілактична токсикологія та медична екологія / І.М. Трахтенберг. – Київ: Авіцена, 2011. – 120 с.
8. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / А.М. Сердюк, Э.Н. Белицкая, Н.М. Паранько, Г.Г. Шматов. – Д.: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 148 с.
9. Качанова Л.П. Створення безпечного оточення дітям - стратегія соціальної політики в Україні / Л.П. Качанова // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2003. – №3. – С. 74-77.

Реферат

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ ТЕХНОГЕННОГО РЕГИОНА.

Глухова О.И., Подригало Л.В.

Ключевые слова: заболеваемость, общественное здоровье, окружающая среда, техногенный регион.

Подавляющее большинство ученых сходятся во мнении, что одним из главных критериев качества окружающей среды является уровень популяционного здоровья населения. Целью исследования было установление ключевых антропогенных загрязнителей окружающей среды, источников их образования и путей поступления в окружающую среду, а также особенностей влияния этих вредных веществ на здоровье населения. Изучение заболеваемости населения Донецкой области проводилось в период 1990-2013 гг. в пяти городах и пяти районах. Гигиеническая оценка состояния окружающей среды (атмосферный воздух, питьевая вода, почва, продукты питания) проводилась на основе анализа данных Донецкой областной санэпидстанции за период 1990-2013 гг. Было установлено, что наиболее экологически детерминированными показателями общественного здоровья являются смертность и частота возникновения болезней, особенно заболеваний системы кровообращения и злокачественных новообразований, а вредными химическими веществами, сильно влияющими на формирование здоровья, являются загрязнители атмосферного воздуха, питьевой воды, пищевых продуктов и почвы. Множественный корреляционный анализ позволил ранжировать основные объекты окружающей среды по степени их влияния на здоровье населения: первое место по значимости принадлежит атмосферному воздуху, второе - воде, третье - продуктам питания, остальное - почве. Картографический анализ определил территории Донецкой области, приоритетные в отношении экологического риска для здоровья населения, - города Мариуполь, Константиновка, Горловка, Енакиево, Дружковка, Дзержинск, Краматорск, Донецк, Дебальцево, Мар'їнський, Старобешевский, Володарский, Мангуський, Ясиноватский, Амвросиевский и Шахтерский сельские районы, а также территории, относительно безопасные с точки зрения техногенного загрязнения окружающей среды - Краснолиманский, Великоновоселковский, Тельмановский, Новоазовский сельские районы.

Summary

HYGIENIC ASSESSMENT OF IMPACTS PRODUCED BY ENVIRONMENTAL FACTORS ON HEALTH OF POPULATION OF TECHNOGENIC REGION

Glukhova O.I., Podrigalo L.V.

Key words: morbidity, public health, environment, technogenic region.

The overwhelming majority of scientists agree that one of the main criteria of the quality of the environment is the level of population health. The aim of the study to find out key environmental anthropogenic pollutants, their sources and ways of entering the environment, as well as the impact produced by these harmful substances on the health of the population; to establish health indicators that are the most influenced by environmental factors. Materials and Methods. The study of morbidity and mortality rate of the population of the Donetsk region was carried out in the period of 1990-2013. Hygienic assessment of the environmental conditions (atmospheric air, drinking water, soil, food) was carried out on the basis of an analysis of the data provided by the Donetsk Regional Sanitary and Epidemiological Station for the period of 1990-2013. Results. A comparative analysis of the dependence of the health indicators of the population health in the environmentally challenged region on the level of anthropogenic pollution of the environment showed that the primary morbidity and mortality of the inhabitants of the first group of cities (with the maximum level of environmental pollution) is significantly higher ($p < 0.05$), while the birth rate is lower compared with the cities of the second group (with a minimum level of environmental pollution). The comparative analysis made it possible to pre-calculate that the negative tendencies in the health of Donetsk region residents are mainly due to the excessively high level of technogenic pollution of the air, soil and drinking water. The results of multiple correlation analysis have shown that the most environmentally impacted indicator of the health of Donetsk region residents is the incidence rate.

УДК 614.777:543.3 (477)

Григоренко Л.В., Шевченко О.А.

ВПЛИВ ПИТНОЇ ВОДИ НА РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ХВОРОБ КРОВІ, ОРГАНІВ КРОВОТВОРЕННЯ ТА АНЕМІЇ СЕРЕД ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ СІЛЬСЬКИХ ТАКСОНІВ ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Хвороби III класу, в тому числі анемії являються пріоритетними за розповсюдженістю в переважній більшості сільських таксонів за (2008 – 2013) роки. Показаний кореляційний зв'язок між підвищеним сольовим складом питної води з централізованих джерел, а також вмістом деяких важких металів (Zn, Cu, Mn) і хімічних речовин (Al, азотом аміаку, нітритами, залізом) із розповсюдженістю хвороб крові та органів кровотворення ($r=0,74-0,95$); анемії ($r=0,79 - 0,87$) серед дітей до 14 років у переважній більшості сільських таксонів Дніпропетровської області ($p < 0,001$).

Ключові слова: сільські таксони, розповсюдженість III класу хвороб, анемії, питна вода, дитяче населення.

Матеріали статті є фрагментом НДР кафедри гігієни та екології ДЗ "ДМА МОЗ України" "Наукове обґрунтування еколого – гігієнічних заходів щодо попередження негативного впливу техногенних факторів на довкілля та стан здоров'я населення", № державної реєстрації 0108U011276.

Вступ

Мінеральний склад питної води сприяє розвитку неспецифічних неінфекційних захворювань [1]. Зокрема, підвищена загальна жорсткість води зумовлює порушення мінерального обміну в організмі (порушення концентрації у крові кальцію, магнію, калію, стронцію, йоду, хлору, в тому числі і заліза) [2]. Підвищена мінералізація води, в основному за рахунок хлоридів та сульфатів, впливає на секреторну діяльність травної системи, порушує водно-сольовий баланс, а також є фактором, який сприяє розвитку хвороб системи кровообігу [3]. Вживання питної води з вмістом солей жорсткості вище гігієнічного нормативу може сприяти розвитку сечокам'яної хвороби, захворювань органів кровообігу, травлення внаслідок впливу на водно-сольовий, ліпідний обмін [4]. В роботах [5,6] бу-

ло вивчено вплив на здоров'я населення питної води з надлишковим вмістом заліза. Вивчення впливу високих концентрацій мікроелементів питної води на неінфекційну захворюваність серед населення проводили і інші дослідники [7]. Показано, що в результаті впливу на дитячий організм незбалансованої за мінеральним складом питної води: залізо (23 ГДК), марганець (6 ГДК), мала кількість хлоридів, сульфатів, йоду, фтору, солей жорсткості, спостерігається зростання захворюваності дітей за основними класами захворювань: хвороби ендокринної системи; крові та кровотворних органів; системи кровообігу; органів травлення, тощо [8,9]. У роботі [10] встановлено, що споживання питної води з перевищенням ГДК по загальній жорсткості, мінералізації і вмістом заліза в 1,1– 3,2 рази викликає підвищення рівня захворюваності у населення

хворобами кістково-м'язової системи, сечостатевої системи та хворобами органів травлення.

Мета дослідження

Кореляційний аналіз впливу деяких показників питної води (загальної жорсткості, сухого залишку, Cl^- , SO_4^- , солей Ca, Mg, F, Al, Fe, Zn, Cu, Mn, азоту аміаку, нітритів, рН, нітратів, окислюваності) на розповсюдженість хвороб крові і органів кровотворення, анемії серед дитячого населення в сільських таксонах Дніпропетровської області за 2008 – 2013 роки.

Об'єкт і методи дослідження

Усі види статистичної обробки виконано за допомогою стандартного пакета «STATISTICA» версія – 6.1. (серійний номер AGAR 909 R455721FA). Оцінка взаємозв'язку між ознаками проводилась за коефіцієнтами рангової кореля-

ції Спірмена (r). Методи дослідження: санітарно-токсикологічні, фізико-хімічні (для визначення показників якості питної води з різних типів джерел водопостачання); медико-статистичні (для математичної обробки отриманих кількісних показників, методи варіаційної статистики).

Результати досліджень та їх обговорення

Згідно з нашими попередніми дослідженнями [11], у деяких таксонах області виявлено найвищі темпи позитивного приросту показників розповсюдженості інфекційних і паразитарних хвороб (+17,4 %), новоутворень (+20,7 %), захворювань крові та органів кровотворення (+7,1 %), анемії (+5,9 %), хвороб системи кровообігу (+42,3 %), органів травлення (+1,4 %) за 2008 – 2013 роки (рис. 1).

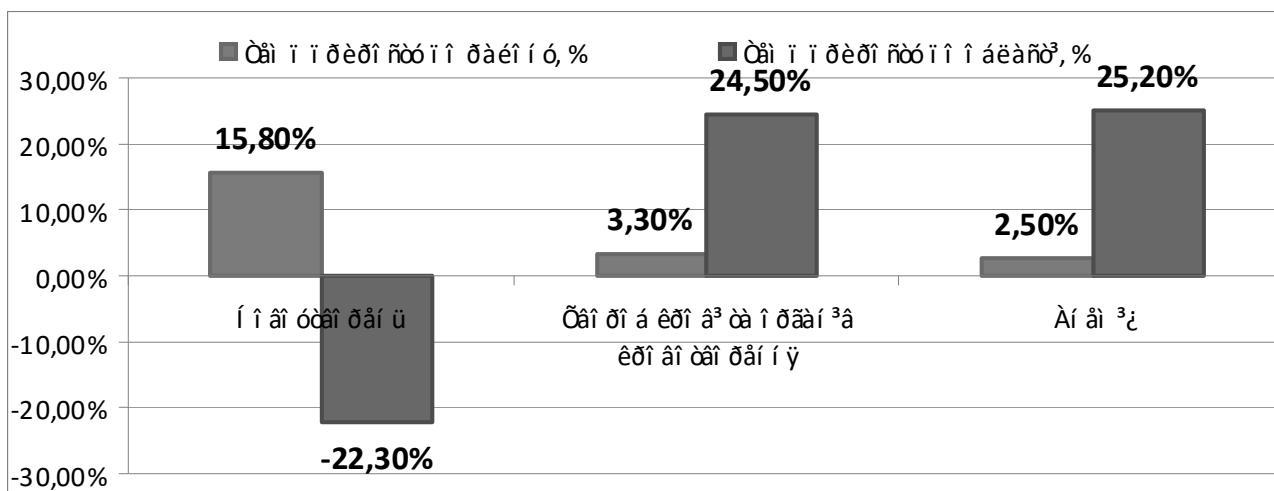


Рис. 1. Темпи приросту розповсюдженості новоутворень, хвороб крові та органів кровотворення, анемії серед дитячого населення віком до 14 років у 5 таксоні Дніпропетровської області.

Найвищий приріст розповсюдженості хвороб крові та органів кровотворення спостерігався серед сільських дітей віком до 14 років у 2 таксоні: по районах (+10,0 %), і по області (+33,1 %); у 5 таксоні: по районах (+7,1 %), по області (+29,6 %); у 6 таксоні: по районах (+15,8 %), по області (+42,7 %). Найнижча розповсюдженість цього класу хвороб вірогідно спостерігалась серед дитячого населення 4 таксону: $(361,95 \pm 12,07) \text{‰}$ ($p < 0,001$), з негативними темпами приросту як по районах (-31,3 %), так і по області (-16,8 %). Найвища розповсюдженість III класу хвороб зареєстрована серед дітей, які мешкають у 6 таксоні: $(609,82 \pm 52,40) \text{‰}$, з перевищенням середньорайонного рівня в 1,16 ра-

зів, та середньообласного – в 1,4 рази. Рівень розповсюдженості анемії був найвищим у 6 таксоні: $(600,98 \pm 52,27) \text{‰}$, з характерним позитивним темпом приросту як по районах (+16,2 %), так і по області (+42,7 %), перевищуючи при цьому середньорайонний $(517,28 \pm 10,69) \text{‰}$ та середньообласний показники $(421,22 \pm 11,97) \text{‰}$ розповсюдженості для цього класу хвороб в (1,16–1,43) рази. Розповсюдженість анемії була найнижчою в 4 таксоні і вірогідно становила $(350,23 \pm 13,83) \text{‰}$ ($p < 0,05$), маючи при цьому негативний приріст в середньому як по районах (-32,3 %), так і по Дніпропетровській області (-16,8 %) (рис. 2).

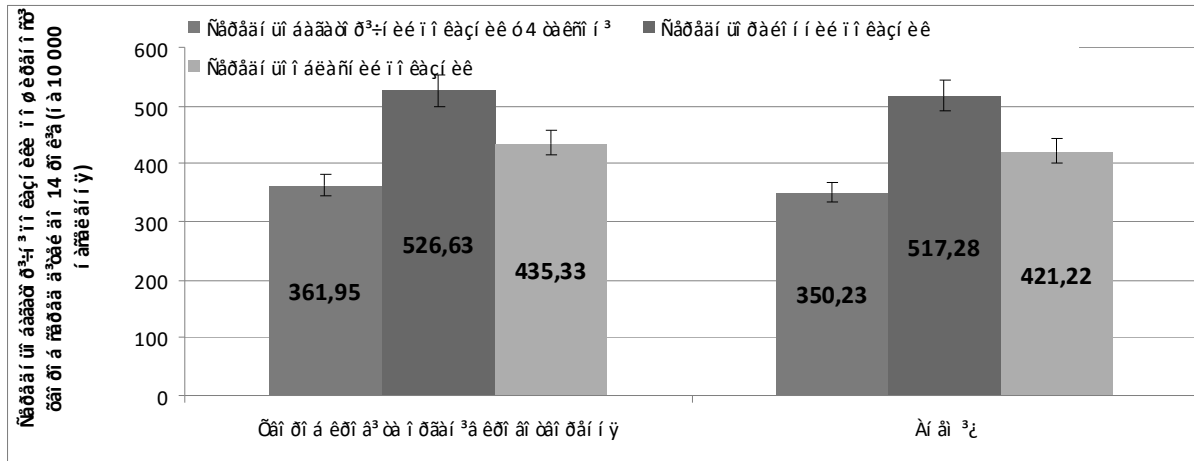


Рис. 2. Розповсюдженість анемії серед дитячого населення віком до 14 років у 4 таксоні Дніпропетровської області за 2008 – 2013 роки ($M \pm m$).

Як представлено на (рис. 3), найвища розповсюдженість IX класу хвороб вірогідно спостерігалась серед сільських мешканців віком до 14 років лише у 5 і 6 таксонах: від ($375,10 \pm 16,74$

до $346,02 \pm 16,85$) ‰ ($p < 0,05$), з перевищенням як середньорайонного показника: в 1,21 – 1,12 разів, так і середньообласного показника: в 1,43 – 1,31 разів.

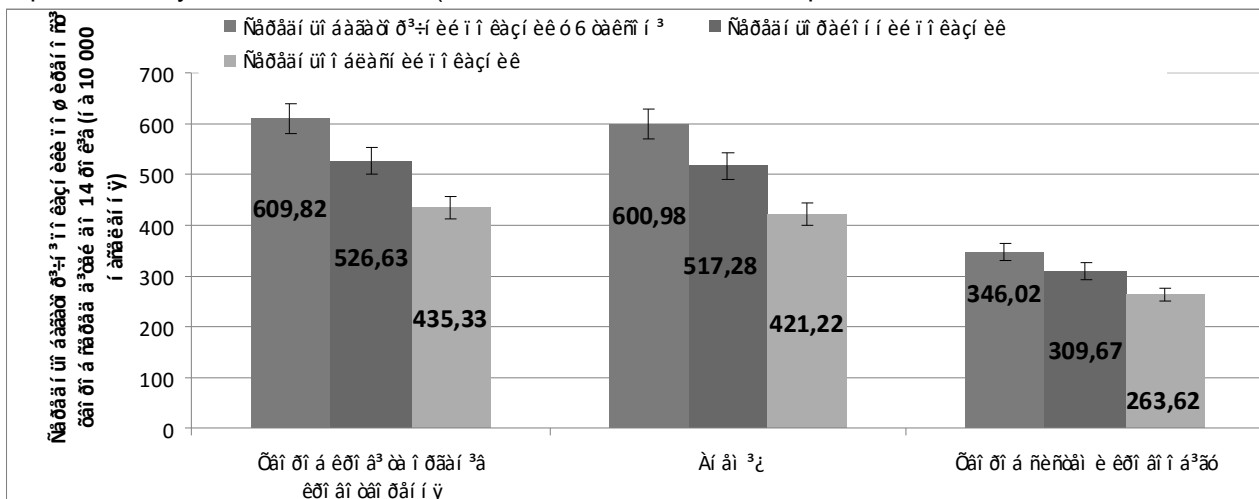


Рис. 3. Розповсюдженість хвороб III, IX класів серед дитячого населення віком до 14 років у 6 таксоні Дніпропетровської області за 2008 – 2013 роки ($M \pm m$).

Встановлено, що розповсюдженість анемії серед дітей віком до 14 років корелювала з середньою силою зв'язку із загальною жорсткістю: в 1 ($r=0,30$, $p < 0,001$), 3 ($r=0,41$, $p < 0,001$) і 6 таксонах ($r=0,35$, $p < 0,001$), та з сухим залишком, Cl^- , SO_4^{2-} : у 1 ($r=0,56$, $p < 0,001$), 3 ($r=0,65$, $p < 0,001$) та 6 таксонах ($r=0,44$, $p < 0,001$) при споживанні питної води з централізованих джерел у сільських водогонях. У 2 таксоні розповсюдженість хвороб крові і органів кровотворення ($r=0,87$, $p < 0,001$) та анемії ($r=0,95$, $p < 0,001$) вірогідно сильно корелювали з вмістом солей Ca, Mg, Fe у воді децентралізованих джерел водопостачання. Тоді як у 3–6 таксонах виявлений вірогідно сильний кореляційний зв'язок між розповсюдженістю хвороб крові і кровотворних органів ($r=0,87$, $p < 0,001$) та анеміями ($r=0,95$, $p < 0,001$) серед сільських дітей – з вмістом заліза у питній воді. Визначено, що розповсюдженість анемії серед сільських дітей 1

таксону вірогідно сильно корелювала з деякими неорганічними сполуками у питній воді: Zn, Cu, Mn, F, Al, азотом аміаку, нітритами, окрім pH, нітратів, окислюваності ($r=0,76$, $p < 0,001$); у 2, 4, 5 таксонах – з усіма цими неорганічними сполуками ($r=0,74-0,95$, $p < 0,001$); у 3 таксоні – з усіма цими показниками, окрім pH, окислюваності ($r=0,78$, $p < 0,001$). Подібну тенденцію спостерігали у 2, 4, 5, 6 таксонах, при цьому коефіцієнти кореляції становили ($r=0,87$, $p < 0,001$).

Висновки

Показаний вплив деяких неорганічних сполук у питній воді (загальної жорсткості, сухого залишку, Cl^- , SO_4^{2-} , Ca, Mg, Fe, Zn, Cu, Mn, F, Al, азоту аміаку, нітритів, pH, нітратів, окислюваності) та їх комбінацій у питній воді на стан здоров'я дитячого населення сільських таксонів Дніпропетровської області протягом 2008 – 2013 років.

Виявлений кореляційний зв'язок між показниками сольового складу в централізованих джерелах та розповсюдженістю хвороб крові і органів кровотворення, анемії серед дитячого населення майже в усіх сільських таксонах області ($r=0,30-0,65$, $p<0,001$). У воді децентралізованих джерел показаний сильний кореляційний зв'язок між захворюваннями цього класу та вмістом Zn, Cu, Mn, F, Al, Fe, азоту аміаку, нітритів у 1, 2, 4, 5, 6 таксонах ($r=0,87-0,95$, $p<0,001$).

Перспективи подальших досліджень являються підґрунтям для вивчення причинно-наслідкового зв'язку впливу водного фактору на стан здоров'я дітей, які мешкають у сільських таксонах.

Література

1. Горбась І. М. Профілактика хронічних неінфекційних захворювань – реальний шлях поліпшення демографічної ситуації в Україні [Електронний ресурс] / І. М. Горбась. - Режим доступу: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/356>.
2. Національна доповідь про якість питної води на стан питного водопостачання в Україні у 2010 році / Міністерство регіонального розвитку, будівництва та житлово-комунального господарства України. - К., 2011. - 564 с.
3. Никитин С. В. Гигиеническая оценка водоснабжения в сельском районе / С. В. Никитин, Р. П. Мубаракшин // Гигиена и санитария. - 2005. - № 4. - С. 55-58.

4. Мудрый И. В. О влиянии минерального состава питьевой воды на здоровье населения (обзор) / И. В. Мудрый // Гигиена и санитария. - 1999. - № 1. - С. 15-18.
5. Грищенко С. В. Влияние химического состава питьевой воды на частоту возникновения болезней эндокринной системы среди населения экокризисного района Украины / С. В. Грищенко, В. И. Агарков, Н. В. Гринь, Е. Н. Коваль // Матеріали XIV з'їзду гігієністів України. - Т. 1. - Дніпропетровськ, 2004. - С. 301-304.
6. Германюк Т. А. Метаболические основы профилактики хронических неинфекционных заболеваний / Т. А. Германюк // Украинский медицинский альманах. - 2008. - Т. 11, № 1 (додаток). - С. 169-171.
7. Гоголи А. А. Значение гигиенических нормативов жесткости воды в становлении и развитии атеросклеротического процесса / А. А. Гоголи // Гигиена и санитария. - 1992. - № 9. - С. 9-13.
8. Стратегія використання ресурсів питних підземних вод для водопостачання / за ред. Е. А. Ставицького, Г. І. Рудька, Є. О. Яковлева. - Т. 1. - Київ-Чернівці, 2011. - 347 с.
9. Агафонова Л. В. Региональные особенности влияния окружающей среды на формирование болезней системы кровообращения : автореф. дисс. ... к. мед. н. : специальность 14.00.07 «Гигиена» / Л. В. Агафонова. - Мытищи, 2004. - 38 с.
10. Дичка Л. В. Вплив мінеральної води різних типів при використанні як питної на стан здоров'я населення: автореф. дис. ... к. мед. н. : спеціальність 14.02.01 – «Гігієна та професійна патологія» / Л. В. Дичка. - Київ, 2008. - 20 с.
11. Григоренко Л. В. Динаміка розповсюдженості захворювань серед дитячого населення Дніпропетровської області, у зв'язку з погіршенням якості питної води в сільських таксонах / Л. В. Григоренко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. - Т. 16, Вип. 4 (56), Ч. 1. - Полтава, 2016. - С. 96 – 100.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ НА РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ БОЛЕЗНЕЙ КРОВИ, ОРГАНОВ КРОВЕТВОРЕНИЯ И АНЕМИИ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ СЕЛЬСКИХ ТАКСОНОВ ДНЕПРОПЕТРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Григоренко Л.В., Шевченко О.А.

Ключевые слова: сельские таксоны, распространённость III класса болезней, анемии, питьевая вода, детское население.

Болезни III класса, в том числе анемии являются приоритетными по распространённости в большинстве сельских таксонов за (2008–2013) годы. Показана корреляционная связь между повышенным солевым составом питьевой воды из централизованных источников, а также содержанием отдельных тяжёлых металлов (Zn, Cu, Mn) и химических веществ (Al, азотом аммиака, нитритами, железом) с распространённостью болезней крови и органов кроветворения ($r=0,74-0,95$); анемии ($r=0,79-0,87$) среди детей до 14 лет в большинстве сельских таксонов Днепропетровской области ($p<0,001$).

Summary

INFLUENCE OF DRINKING WATER ON PREVALENCE OF DISEASES OF BLOOD, BLOOD-PRODUCING ORGANS AND ANAEMIA AMONG CHILDREN OF RURAL TAXA OF DNIPROPETROVSK REGION

Grigorenko L.V., Shevchenko O.A.

Key words: rural taxa, prevalence of III class diseases, anemia, potable water.

Objectives: to investigate dynamics of prevalence of the diseases of blood, blood-producing organs and anaemia among child in the some rural taxa of Dnepropetrovsk region, and to carry out correlation analysis between some indicators of potable water quality and prevalence of the diseases. The analysis of prevalence rate of the diseases (15 classes according to ICD-X) was conducted in 22 rural districts of the Dnepropetrovsk region, which were divided into 6 types of taxa. Retrospective analysis of the prevalence rate of the diseases was carried out on the basis of official statistical documented records provided by the official state health care settings. Statistical processing and analysis of findings obtained was carried out by the medical statistical methods. Evaluation of the relationship between variables was carried out by calculating Spearman's rank correlation (r) coefficients. Critical level of statistical significance (p) was accepted at the level ($p<0.05$). Research methodology included sanitary-toxicological, physical, chemical (for detecting indicators of potable water quality from decentralized water supply sources) technique; statistical (mathematical) processing to obtain quantitative indicators, methods of variation statistics. Structure of the disease prevalence among 14 year old children in the different taxa of Dnepropetrovsk region demonstrated the different classes of diseases, and in particular, infectious and parasitic diseases; diseases of digestive organs; genitourinary; musculoskeletal and other classes of disease: diseases of blood and hematopoietic organs; anaemia; tumours; and some nosological forms as congenital anomalies. It has been found out circulatory diseases held the leading position in the prevalence rate in the majority of rural taxa during 2008 – 2013 years. It has been determined, that among the children in the 5 taxa there was the highest positive rate in the growth of prevalence of all diseases (+4.3 %), infectious and parasitic diseases (+17.4%), cancerous diseases (+20.7 %), diseases of blood and hematopoietic organs (+7.1 %), anaemia (+5.9 %), endocrine system (+2.2 %), circulatory system (+42.3 %), digestive system (+1.4 %). The paper demonstrates the correla-

tion between higher salt content of the potable water taken from decentralized sources and content of some heavy metals (Zn, Cu, Mn) and some substances (pH, F, Al, nitrogen ammonia, nitrites, nitrates, oxidability) and the prevalence of diseases among children as well as tumours ($r=0.87$); diseases of blood and hematopoietic organs ($r=0.74-0.95$); anaemia ($r=0.79-0.87$); diseases of genitourinary system ($r=0.79-0.82$); congenital anomalies ($r=0.87$), including circulatory system ($r=0.74-0.95$) in the some taxa of the Dnepropetrovsk region ($p<0.001$).

УДК 616.831-005.1-036.8

Дельва М.Ю.

ТРИВОЖНІ РОЗЛАДИ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІНСУЛЬТІВ: РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ, АСОЦІЙОВАНІ ФАКТОРИ

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

Постінсультні тривожні розлади мають значимий негативний вплив на процеси функціонального та когнітивного відновлення, на якість життя пацієнтів. Мета: вивчити розповсюдженість тривожних розладів в гострому періоді інсультів, а також фактори, асоційовані з тривожними розладами. Матеріал та методи дослідження. Нами обстежено 173 пацієнти в гострому періоді ішемічних та геморагічних інсультів. Тривожні розлади фіксували в день виписки зі стаціонару за субшкалою тривоги Госпітальної Шкали Тривоги та Депресії. Висновки. Частота виникнення тривожних розладів у пацієнтів з інсультами на момент виписки зі стаціонару становить 35,3%. Предикторами розвитку тривожних розладів є більш молодий вік пацієнтів, жіноча стать та клінічна важкість інсульту за шкалою NIHSS на момент госпіталізації. На момент виписки зі стаціонару ризик наявності у пацієнтів тривожних розладів має прямі достовірні асоціації з важкістю неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS, зі ступенем постінсультного функціонального дефекту за модифікованою шкалою Ренкіна та з підвищеною денною сонливістю.

Ключові слова: інсульт, тривожні розлади, розповсюдженість, предиктори.

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Клініко-патогенетична оптимізація діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнених розладів центральної нервової системи, а також неврологічних порушень при соматичній патології» (номер державної реєстрації 0116U004190).

Вступ

Переважаюча більшість робіт, присвячених постінсультним розладам зосереджена на рухових та когнітивних порушеннях, тоді як зміни в емоційній сфері досить часто залишаються поза увагою як науковців, так і практикуючих неврологів. Хоча, постінсультні емоційні розлади вносять суттєві незручності в діагностично-лікувальний процес, мають негативний вплив на процеси постінсультного відновлення та прямо асоціюються з показниками постінсультної смертності [1,2].

В свою чергу, до теперішнього часу вивчення постінсультних емоційних розладів зосереджено, переважно, на депресивних порушеннях, в той час як тривожним проявам приділяється порівняно недостатня увага. Разом з тим, систематичний огляд 44-х обсерваційних досліджень показав, що 18% пацієнтів після інсульту мають прояви тривоги [3], які несуть значимий негативний вплив на процеси постінсультного відновлення та якість життя пацієнтів [4].

Крім того, більшість робіт, присвячених тривожним розладам після інсульту, сконцентрована на їх вивченні у пізні терміни після розвитку захворювання (через місяці та навіть роки) [1,2,5]. Однак, для розробки своєчасних та адекватних методів профілактики і лікування тривожних порушень, необхідно вивчити їх розповсюдженість та асоційовані з ними фактори саме

протягом гострого періоду інсультів.

Мета дослідження

Вивчити розповсюдженість тривожних розладів та асоційовані з ними фактори в гострому періоді інсультів.

Матеріал та методи дослідження

Нами обстежено 173 пацієнти: 146 пацієнтів (84,4%) з ішемічними та 27 пацієнтів (15,6%) з геморагічними інсультами. Дані збиралися безпосередньо при контакті з пацієнтами та (або) з їх родичами з використанням структурованого опитувальника та історій хвороби пацієнтів.

Серед соціально-демографічних характеристик пацієнтів аналізувалися вік, стать, сімейний статус (одружений/одинокий), рівень освіти (вища/середня) та статус працюючого на момент виникнення інсульту. За показником тютюнопаління пацієнтів умовно поділяли на «некурців» (хто не палив, як найменше, 1 рік перед інсультом) та «курців» (хто палив регулярно на протязі останнього року перед інсультом). За рівнем споживання алкоголю пацієнти були поділені на тих, хто взагалі не вживає або «помірно» вживає алкогольні напої (не більше 7 дрінків для жінок та не більше 14 дрінків для чоловіків протягом одного тижня (1 дрінок відповідає 18 мл чистого етанолу)) та тих, хто «значно» вживає алкогольні напої (більше 7 дрінків для жінок та більше 14 дрінків для чоловіків протягом 1 тижня) [6]. Ная-

вність абдомінального ожиріння визначали за показником об'єму талії (порогові значення – 102 см для чоловіків та 88 см для жінок).

Серед супутніх захворювань враховували найбільш поширені патології: артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця, фібриляцію передсердь та цукровий діабет.

Серед постінсультних ускладнень, протягом перебування пацієнтів в стаціонарі фіксувалися пневмонії, інфекції сечовивідних шляхів та пірексія. Пневмонія – наявність фізикальних ознак в поєднанні хоча б з одним з наступних симптомів: температура тіла більше 38,0°C, кашель з виділенням харкотиння, рентгенологічно підтверджена вогнищева інфільтрація легеневої тканини [7]. Інфекція сечовивідних шляхів – наявність клінічних ознак дизурії (утруднений, болючий, почашений сечопуск) в поєднанні з лейкоцитурією (20 або більше лейкоцитів в полі зору) [8]. Пірексія – температура тіла >37.5°C тривалістю більше 24 годин без встановленої причини [7].

Наявність делірію досліджувалася на протязі кожного дня перебування пацієнта в стаціонарі за допомогою тесту 4-АТ (деліріозним розладам відповідають значення тесту 4 та більше балів) [9].

Тривожні розлади, когнітивні порушення, рівень денної сонливості та наявність постінсультної втоми визначали в день виписки зі стаціонару. Тривожні розлади фіксувалися при значеннях субшкали тривоги Госпітальної Шкали Тривоги та Депресії 8 та більше балів [10,11]. Когнітивний статус оцінювався за допомогою тесту МоСА (когнітивні порушення фіксувалися при значеннях МоСА менше 26 балів) [12]. Рівень денної сонливості визначався за допомогою шкали сонливості Epworth (значення ≥ 10 відповідали підвищеній денній сонливості) [13]. Постінсультна втома діагностувалася при значеннях шкали оцінки втоми FAS 22 та більше балів [14].

Важкість неврологічного дефіциту при госпіталізації та на момент виписки зі стаціонару встановлювалася за шкалою NIHSS. Ступінь постінсультної функціональної залежності визначали за модифікованою шкалою Ренкіна в день виписки зі стаціонару.

Крім того, окремо у пацієнтів з ішемічними інсультами враховували підтип інсульту за критеріями TOAST (лакунарний/нелакунарний), уражений церебральний артеріальний басейн, а у пацієнтів з інсультами в каротидному басейні визначали уражену гемісферу мозку (права-ліва).

Кількісні ознаки були представлені у вигляді середньої арифметичної та середнього квадратичного відхилення, якісні ознаки — у вигляді абсолютних показників та відсотків. При аналізі кількісних ознак перевіряли нормальність їх розподілу за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Достовірність відмінностей між кількісними ознаками проводили за допомогою непарного t-

критерію Стьюдента. Зіставлення якісних показників проводили з використанням критерію χ^2 з поправкою Йейтса. Для виявлення можливих асоціацій між наявністю тривожних розладів та факторами, що аналізувалися, застосовували однофакторний регресійний логістичний аналіз з 95% довірчим інтервалом (ДІ). В усіх випадках достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

На момент виписки зі стаціонару тривожні розлади фіксувалися у 61 (35,3%) пацієнта, що, загалом, узгоджується з літературними даними. Зокрема, згідно тестуванням за Госпітальною Шкалою Тривоги та Депресії, в період між 3-ю та 5-ю добою після інсульту, частота тривожних розладів становить 40% [15], а через 1 місяць – 45,9% [16]. Таким чином, порівняно висока розповсюдженість тривожних розладів в гострому періоді інсультів робить доцільним їх скринінг протягом періоду стаціонарного лікування.

Таким чином, предикторами постінсультних тривожних розладів на момент виписки зі стаціонару можна вважати більш молодий вік пацієнтів, жіночу стать та важкість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на момент госпіталізації. При однофакторному логістичному регресійному аналізі було виявлено, що зменшення віку пацієнтів на кожен 1 рік асоціюється з достовірним підвищенням ймовірності тривожних розладів в 1,06 разів (95% ДІ, 1,02-1,10; $p=0,002$), а збільшення неврологічного дефіциту на кожен 1 бал за шкалою NIHSS на момент госпіталізації – з достовірним збільшенням ймовірності тривожних розладів в 1,13 разів (95% ДІ, 1,01-1,26; $p=0,02$), жіноча ж стать достовірно асоціюється з підвищеним ризиком тривожних розладів в 2,20 разів (95% ДІ, 1,16-4,18; $p=0,02$).

Крім того, прояви тривоги достовірно пов'язані з певними неврологічними та функціональними особливостями пацієнтів на момент виписки зі стаціонару – з більш вираженим неврологічним дефіцитом за шкалою NIHSS, з більш важкими функціональними порушеннями за шкалою Ренкіна та з феноменом підвищеної денної сонливості. Однофакторний логістичний регресійний аналіз показав, що на момент виписки пацієнтів зі стаціонару, поглиблення неврологічного дефіциту на кожен 1 бал за шкалою NIHSS асоціюється з достовірним збільшенням ризику тривожних розладів в 1,29 разів (95% ДІ, 1,12-1,50; $p=0,001$), обтяження функціонального стану пацієнта на кожен 1 бал за модифікованою шкалою Ренкіна – з достовірним збільшенням ризику тривожних розладів в 1,58 разів (95% ДІ, 1,17-2,16; $p=0,003$), а підвищена денна сонливість – з достовірним збільшенням ймовірності тривожних розладів в 2,10 разів (95% ДІ, 1,11-3,96; $p=0,02$).

Таблиця 1

Характеристики пацієнтів та їх зв'язки з наявністю тривожних розладів

Фактори		Групи пацієнтів	
		з тривожними розладами, n=61	без тривожних розладів, n=112
вік, роки		59,5±7,9	64,1±9,0*
стать	чоловіча	22 (36,1%)	62 (55,4%)
	жіноча	39 (63,9%)	50 (44,6%)**
вища освіта		22 (36,1%)	38 (33,9%)
статус працюючого		20 (32,8%)	34 (30,4%)
тютюнопаління		17 (27,9%)	25 (22,3%)
«значне» вживання алкоголю		11 (18,0%)	17 (15,2%)
супутня патологія	артеріальна гіпертензія	51 (83,6%)	97 (86,6%)
	ішемічна хвороба серця	46 (75,4%)	76 (67,9%)
	фібриляція передсердь	14 (23,0%)	24 (21,4%)
	цукровий діабет	19 (31,1%)	29 (25,9%)
абдомінальне ожиріння		21 (34,4%)	36 (32,1%)
шкала NIHSS, бали	при госпіталізації	9,2±3,3	8,1±2,7*
	при виписці	6,7±2,6	5,4±2,0*
ускладнення	пневмонія	9 (14,8%)	19 (17,0%)
	інфекція сечовивідних шляхів	10 (16,4%)	21 (18,8%)
	пірексія	14 (23,0%)	29 (25,9%)
деліріозні розлади		15 (24,6%)	23 (20,5%)
когнітивні порушення		36 (59,0%)	57 (50,9%)
постінсультна втома		18 (29,5%)	39 (34,8%)
підвищена денна сонливість		34 (55,7%)	42 (37,5%)**
модифікована шкала Ренкіна, бали	0	5 (8,2%)	5 (4,4%)**
	1	8 (13,1%)	41 (36,6%)**
	2	13 (21,3%)	31 (27,7%)**
	3	26 (42,6%)	29 (25,9%)**
	4	9 (14,8%)	6 (5,4%)**

Підвищення частоти розвитку постінсультних тривожних розладів у пацієнтів молодого віку пояснюється, ймовірно, більш вираженими психоемоційними реакціями на гострий стрес (у вигляді інсульту) та передчуттям довготривалих негативних наслідків. Прямий зв'язок клінічної важкості інсульту з ризиком тривожних розладів, ймовірно, опосередковується як через біологічні чинники (об'єм ураження паренхіми мозку), так і через психоемоційні чинники (виражені стресові реакції на усвідомлення глобальних змін в житті після інсульту).

Збільшений ризик наявності функціональних станів «що ведуть до інвалідизації» на момент виписки зі стаціонару у пацієнтів з тривожними розладами може бути як наслідком більш вираженого неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS при госпіталізації, так і наслідком повільнішого відновлення неврологічних функцій протягом періоду стаціонарного лікування (можливо, тривожні розлади в певній мірі перешкоджають саногенетичним та реабілітаційним процесам).

Таблиця 2

Характеристики пацієнтів з ішемічними інсультами та їх зв'язки з наявністю тривожних розладів

Фактори		Групи пацієнтів	
		з тривожними розладами, n=52	без тривожних розладів, n=94
підтип інсульту	нелакунарний	38 (73,1%)	73 (77,7%)
	лакунарний	14 (26,9%)	21 (22,3%)
церебральний артеріальний басейн	каротидний	35 (67,3%)	60 (63,8%)
	вертебро-базиллярний	17 (32,7%)	34 (36,2%)
уражена гемісфера	права	25 (48,1%)	49 (52,1%)
	ліва	27 (51,9%)	45 (47,9%)

Як видно з таблиці 2, ні підтип ішемічного інсульту, ні ураження певного церебрального артеріального басейну, ні бік ураження ніяким чином не впливали на ймовірність наявності тривожних розладів в день виписки зі стаціонару. Хоча, за даними літератури, постінсультні тривожні розлади частіше фіксувалися у пацієнтів з нелакунарними інсультами [17], при ураженнях правої гемісфери мозку [18], особливо її лобної долі [19].

Висновки

1. На момент виписки зі стаціонару частота виникнення тривожних розладів у пацієнтів з інсультами становить 35,3%.
2. Предикторами розвитку тривожних розладів є більш молодий вік пацієнтів, жіноча стать, клінічна важкість інсульту за шкалою NIHSS на момент госпіталізації.
3. На момент закінчення стаціонарного лікування ризик постінсультних тривожних розладів має прямі достовірні асоціації з важкістю неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS, зі ступе-

нем функціонального дефекту за модифікованою шкалою Ренкіна та з підвищеною денною сонливістю.

Література

1. Shimoda K. Effects of anxiety disorder on impairment and recovery from stroke / K. Shimoda, R. Robinson // *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*. – 1998. – V. 10. – P. 34-40.
2. Lewis S. Negative attitudes among short-term stroke survivors predict worse long-term survival / S. Lewis, M. Dennis, S. O'Rourke [et al.] // *Stroke*. – 2001. – V. 32. – P.1640-1645.
3. Burton C. Frequency of anxiety after stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies / C. Burton, J. Murray, J. Holmes [et al.] // *International Journal of Stroke*. – 2013. – V. 8(7). – P. 545–559.
4. Donnellan C. Effect of mood symptoms on recovery one year after stroke / C. Donnellan, A. Hickey, D. Hevey [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2010. – V. 25(12). – P. 1288–1295.
5. Morrison V. Anxiety and depression 3 years following stroke: demographic, clinical, and psychological predictors / V. Morrison, B. Pollard, M. Johnston [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2005. – V. 59. – P. 209-213.
6. Moderate and Binge Drinking. [Електронний ресурс] // National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). – 2014. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking>.
7. Davenport R. Complications after acute stroke // R. Davenport, M. Dennis, I. Wellwood [et al.] // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27(3). – P.415-420.
8. Audebert H. Systemic inflammatory response depends on initial stroke severity but is attenuated by successful thrombolysis / H. Audebert, M. Rott, T. Eck [et al.] // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 2128-2133.
9. Lees R. Test accuracy of short screening tests for diagnosis of delirium or cognitive impairment in an acute stroke unit setting / R. Lees, S. Corbet, C. Johnston [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P. 3078-3083.
10. Zigmond A. The hospital anxiety and depression scale / A. Zigmond, R. Snaith // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1983. – Vol. 67 (6). – P. 361–370.
11. Broomfield N. Depression and anxiety symptoms post-stroke/TIA: Prevalence and associations in cross-sectional data from a regional stroke registry / N. Broomfield, T. Quinn, A. Abdul-Rahim [et al.] // *BMC Neurology*. – 2014. – V. 14. – P. 198.
12. Nasreddine S. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / S. Nasreddine, N. Phillip, V. Bedirian [et al.] // *Journal of the American Geriatric Society*. – 2005. – Vol. 53. – P. 695–699.
13. Johns M. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale / M. Johns // *Sleep*. – 1991. – Vol. 14(6). – P. 540-545.
14. Michielsen H. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale / H. Michielsen, J. De Vries, G. van Heck // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2003. – Vol. 54(4). – P. 345-352.
15. Vuletić V. Anxiety and depressive symptoms in acute ischemic stroke / V. Vuletić, L. Sapina, M. Lozert [et al.] // *Acta Clinica Croatia*. – 2012. – V. 51(2). – P. 243-246.
16. Shin C. Depression and anxiety one month after stroke / C. Shin, M. Sin, E. Lee [et al.] // *Asian/Pacific Island Nursing Journal*. – 2016. – V. 1(3). – P. 82-90.
17. Arba F. Lacunar Infarcts, depression, and anxiety symptoms one year after stroke / F. Arba, M. Ali, T. Quinn [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2016. – V. 25(4). – P. 831-834.
18. Astrom M. Generalized anxiety disorder in stroke patients: a 3-year longitudinal study / M. Astrom // *Stroke*. – 1996. – V. 27. – P. 270–275.
19. Tang W. Frontal infarcts and anxiety in stroke / W. Tang, Y. Chen, J. Lu [et al.] // *Stroke*. – 2012. – V. 43(5). – P. 1426-8.

Реферат

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТОВ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, АССОЦИИРОВАННЫЕ ФАКТОРЫ

Дельва М.Ю.

Ключевые слова: инсульт, тревожные расстройства, распространенность, предикторы.

Постинсультные тревожные расстройства имеют значимое негативное влияние на процессы функционального и когнитивного восстановления, на качество жизни пациентов. Цель: изучить распространенность тревожных расстройств в остром периоде инсультов, а также факторы, ассоциированные с тревожными расстройствами. Материал и методы исследования. Нами обследовано 173 пациента в остром периоде ишемических и геморрагических инсультов. Тревожные расстройства фиксировали в день выписки из стационара по субшкале тревоги Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии. Выводы. Частота возникновения тревожных расстройств у пациентов с инсультами на момент выписки из стационара составляет 35,3%. Предикторами развития тревожных расстройств являются более молодой возраст пациентов, женский пол, клиническая тяжесть инсульта по шкале NIHSS на момент госпитализации. На момент выписки из стационара риск тревожных расстройств имеет прямые достоверные ассоциации с тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS, со степенью постинсультного функционального дефекта по модифицированной шкале Рэнкина и с повышенной дневной сонливостью.

Summary

ANXIETY DISORDERS IN ACUTE PERIOD OF STROKE: PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS

Delva M.Yu.

Key words: stroke, anxiety disorders, prevalence, predictors.

Post-stroke anxiety disorders have a significant negative impact on the processes of functional and cognitive recovery, on the quality of life of patients. Purpose: to study the prevalence of anxiety disorders in the acute period of strokes, as well as the factors associated with anxiety disorders. Material and methods. We examined 173 patients in the acute period of ischemic and hemorrhagic strokes. Anxiety disorders were recorded on the day of the discharge from the hospital according to the anxiety subscale of the Hospital Scale of Anxiety and Depression. Conclusions. The incidence of anxiety disorders in the patients with strokes at the moment of discharge from hospital is 35.3%. Predictors of the development of anxiety disorders are younger age of patients, female sex, and clinical severity of stroke according to the NIHSS scale at the moment of hospitalization. At the moment of hospital discharge, the risk of anxiety disorders has direct reliable associations with the severity of the neurological deficit according to the NIHSS scale, with the degree of post-stroke functional defects according to the modified Rankin scale and with increased daytime sleepiness.

УДК 616–006.44/.446–07:616.153.922–07]–037–036.864

Дзись І.Є., Томашевська О.Я., Дзись Є.І., Томашевська Н.Я.

ХОЛЕСТЕРОЛ ЛІПОПРОТЕЇНІВ ВИСОКОЇ ЩІЛЬНОСТІ ЯК ЧИННИК ПРОГНОЗУ В ХВОРИХ НА НЕГОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ Й ХРОНІЧНУ ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З СИСТЕМНИМ ЗАПАЛЕННЯМ І ЯКІСТЮ ЖИТТЯ

Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вдосконалення прогнозування перебігу гематологічних пухлин має велике значення в клініці. Мета дослідження: встановити, як впливає рівень холестеролу ліпопротеїнів високої щільності на показники виживання хворих на В-зрілоклітинні лімфоїдні новоутвори, та виявити пов'язані з цим чинники. Обстежено 45 пацієнтів з негоджкінськими лімфомами (n=36) і хронічною лімфоцитарною лейкемією (n=9), з них 26 чоловіків і 19 жінок віком 26-80 років (медіана 60 років). Повне клінічне обстеження перед початком курсу хіміотерапії включало визначення ліпідів, маркерів запалення в крові, загального стану й якості життя пацієнтів за опитувальником EORTC-QLQ-C30. Проводилася оцінка загального й безподійного виживання хворих методом Каплана-Майєра за час спостереження 35 місяців. Знижений рівень холестеролу ліпопротеїнів високої щільності визначався в 18 хворих (40,0%). Кумулятивні частки загального й безподійного виживання у разі низького рівня показника були значущо меншими, ніж у пацієнтів з нормальним рівнем (p=0,033 і p=0,008, відповідно). Концентрація цього ліпиду обернено корелювала з показниками системного запалення та була прямо пов'язана з оцінкою якості життя пацієнтів. Низький рівень холестеролу ліпопротеїнів високої щільності в хворих на В-зрілоклітинні лімфоїдні новоутвори є несприятливим предиктивним біомаркером, пов'язаним з системним запаленням і зниженою якістю життя. Його рекомендовано враховувати як додатковий показник для оцінки прогнозу перебігу хвороби.

Ключові слова: негоджкінські лімфоми, хронічна лімфоцитарна лейкемія, холестерол ліпопротеїнів високої щільності, запалення, якість життя, прогноз.

Стаття висвітлює фрагмент планової науково-дослідної роботи відділення гематології з лабораторною групою ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» «Встановити комплекс прогностичних факторів для оцінки перебігу та стратифікації лікувальної тактики у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію» (№ державної реєстрації 0116U000176).

Вступ

Прогнозування перебігу злоякісних пухлин має велике значення для обрання лікувальної тактики, оцінки ймовірності видужання та виживання пацієнтів. Прогноз для хворих на зрілоклітинні лімфоїдні новоутвори (ЗКЛН) оснований на клінічному стадіюванні, результатах молекулярно-генетичних досліджень, визначенні міжнародних прогностичних індексів. Проте, перебіг хвороби в пацієнтів з однаковими прогностичними показниками нерідко є різним. Тому для вдосконалення прогнозування перебігу ЗКЛН опрацьовуються різні предиктивні біомаркери [17].

Відомо, що дисліпідемія сприяє розвитку атеросклеротичних змін в артеріях, а ішемічні хвороби внаслідок їх стенозування й тромбозу є одними з провідних причин смерті в світі. Зокрема, низький рівень холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), пов'язаний також з системним запаленням, сприяє атерогенезу та розвитку тромбозів [6]. ЗКЛН вирізняються високою частотою тромботичних ускладнень, які значно погіршують прогноз пацієнтів [9]. Зв'язок дисліпідемії з прогнозом щодо розвитку тромбозу, досягнення ремісії, видужання й виживання, а також з іншими прогностичними чинниками в хворих на ЗКЛН поки що не вивчено. Хоча такі пацієнти нерідко хворіють на супутні серцево-судинні хвороби, прогресуванню яких сприяють порушення ліпідного обміну.

Мета дослідження

Для покращення прогнозування перебігу таких ЗКЛН, як негоджкінські лімфоми (НГЛ) і хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ), встановити, як впливає рівень ХС-ЛПВЩ в крові на показники виживання хворих, та з чим це може бути пов'язано.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 45 пацієнтів з В-ЗКЛН – НГЛ (36 хворих) і ХЛЛ (9 осіб): 26 чоловіків і 19 жінок віком від 26 до 80 років (медіана 60 років, міжквартильний інтервал 53-65 років). Хворобу вперше діагностовано в 19 пацієнтів. Критеріями виключення з дослідження були інфекційні й інші запальні хвороби, тромбози й тромбоемболії впродовж останніх 3 місяців, лікування антикоагулянтами, хірургічні втручання або променева терапія за останні 2 тижні. Серед хворих на НГЛ більшість становили пацієнти з дифузною В-великоклітинною лімфомаю – 23 особи, в інших діагностовано лімфому з малих клітин – в 2, маргінальної зони – в 3, з клітин мантиї – в 2, фолікулярну лімфому – в 2, лімфоплазмацитарну лімфому – в 4 пацієнтів. В 30 хворих на НГЛ (після виключення 4 пацієнтів з лімфоплазмацитарною лімфомаю і 2 хворих з рецидивом) визначено такі стадії хвороби: I стадія – в 4 хворих (13,3%), II – в 8 (26,7%), III – в 4 (13,3%), IV – в 14

(46,7%); серед хворих на ХЛЛ II стадію встановлено в 1 (11,1%), III – в 3 (33,3%) і IV – в 5 (55,6%) осіб. Контрольну групу складало 19 здорових осіб – 9 чоловіків і 10 жінок, віком від 30 до 74 років (медіана 58 років, міжквартильний інтервал 49-60 років). Групи значущо не відрізнялися між собою за віком і гендерним складом.

Поряд із загальноклінічним і спеціалізованим гематологічним обстеженням хворих перед початком курсу хімотерапії визначали в сироватці крові показники ліпідного обміну: рівні загального холестеролу (ЗХС), ХС-ЛПВЩ, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) і тригліцеридів ферментативними методами. Визначали концентрацію в крові прозапальних цитокінів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) імуноферментним методом з допомогою набору реагентів А-8768 «ИНТЕРЛЕЙКИН-6-ИФА-БЕСТ» та А-8756 « α -ФНО-ИФА-БЕСТ». Проводили оцінку стану коагуляційної ланки гемостазу, зокрема визначення маркерів гіперкоагуляції: концентрації розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) ортофенантроліновим тестом реактивами фірми „Технология-Стандарт” та D-димеру імуноферментним методом за допомогою набору реагентів D-9120 «D-димер-ИФА-БЕСТ».

Для оцінки якості життя в 24 обстежених пацієнтів (20 хворих на НГЛ і 4 – на ХЛЛ, 12 чоловіків і 12 жінок віком 26-80 років, медіана 57 років, міжквартильний інтервал 53,5-64,5 років) застосовано опитувальник Європейської організації з дослідження й лікування раку – EORTC-QLQ-C30, версію 3.0. В результаті математичного опрацювання опитувальника отримано функціональні параметри якості життя та показники шкали проявів, значення яких знаходяться в межах між 0 і 100. Вищий показник для функціональних шкал (загальний стан здоров'я/якість життя, фізичне, рольове, емоційне, пізнавальне, соціальне функціонування) відповідає кращому рівню функціонування, а вище значення для окремих проявів (втома, нудота й блювання, біль, задишка, безсоння, втрата апетиту, закрепи, проноси, фінансові труднощі) – важчій симптоматиці й гіршому самопочуттю.

Оцінювали загальний функціональний стан пацієнтів як кількісне відображення їх самопочуття й повсякденної активності, використовуючи систему, опрацьовану Східною кооперативною групою з онкології – Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), яка є одним із способів оцінки якості життя. За шкалою ECOG визначають бали від 0 до 5, де 0 означає цілковите здоров'я, а 5 – смерть.

Проводилося спостереження за пацієнтами впродовж 35 місяців із визначенням їх виживання та його зв'язку з наявністю дисліпідемії на час

клініко-лабораторного обстеження. Кінцевою точкою загального виживання була смерть від будь-яких причин, а безподійного виживання – рецидив, прогресування хвороби й смерть від будь-яких причин. Виживання оцінювали за кривими Каплана-Майєра, які порівнювали з допомогою F-критерію Кокса, а також визначали кумулятивне одно- й дворічне виживання з допомогою таблиць дожиття.

Для статистичного опрацювання результатів використовували пакет програм “Statistica for Windows 6.0” (Statsoft, USA). Параметричні показники подано як медіану і міжквартильний інтервал (в дужках), їх порівнювали за допомогою U-критерію Манна-Вітні. Для з'ясування кореляційних зв'язків застосовували критерій тау (τ) Кендалла. Для порівняння якісних показників використовували точний критерій Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення

Рівень ХС-ЛПВЩ в обстежених пацієнтів з НГЛ і ХЛЛ складав 1,20 (1,06-1,50) ммоль/л та був значущо нижчим, ніж в контрольній групі – 1,50 (1,30-1,85) ммоль/л ($p=0,014$). Значення показника менше від 1,03 ммоль/л в чоловіків і 1,29 ммоль/л в жінок вважається зниженим за даними Міжнародної федерації діабету (2005). Така низька концентрація ХС-ЛПВЩ визначалася в 18 обстежених хворих (40,0%), зокрема в пацієнтів-жінок – в 8 осіб з 19 (42,1 %), а в чоловіків – в 10 з 26 (38,5%).

В 19 пацієнтів (42,2%) виявлялася гіперхолестеролемія (рівень ЗХС понад 5,2 ммоль/л). Концентрацію ХС-ЛПНЩ понад оптимальний рівень (більше 2,6 ммоль/л) мали 34 хворих (75,5%). Підвищений рівень тригліцеридів понад 1,7 ммоль/л виявлено в 14 осіб (31,1%). Таким чином, у значної кількості пацієнтів з В-ЗКЛН (всього в 40 хворих, 88,9%) спостерігалася атерогенна дисліпідемія. Слід зазначити, що хворі не отримували гіполіпідемічної терапії.

За час спостереження 35 місяців померло 16 хворих на В-ЗКЛН (35,6%), в 4 хворих (8,9%) розвинувся рецидив неоплазії і в 1 (2,2%) хвороба прогресувала. Оцінено показники виживання пацієнтів в зв'язку з рівнями ліпідів у крові. Не виявлено залежності між рівнями ЗХС, ХС-ЛПНЩ, тригліцеридів та виживанням обстежених пацієнтів. Натомість, концентрація ХС-ЛПВЩ виявилася значущо пов'язаною з прогнозом у хворих на В-ЗКЛН. Так, кумулятивні частки однорічного й дворічного загального та безподійного виживання пацієнтів із зниженим рівнем ХС-ЛПВЩ були значущо нижчими, ніж у пацієнтів з нормальним рівнем показника (табл. 1). Це узгоджується з даними літератури, за якими низький рівень ХС-ЛПВЩ асоціюється з ризиком смерті, сепсису й зляканих пухлин [12].

Таблиця 1
Загальне й безплідне виживання хворих на НГЛ і ХЛЛ залежно від рівня ХС-ЛПВЩ в крові

Предиктори	Загальне виживання			Безплідне виживання		
	КЧВ за 1 рік, %	КЧВ за 2 роки, %	p	КЧВ за 1 рік, %	КЧВ за 2 роки, %	p
ХС-ЛПВЩ ↓	53,0	39,1	0,033	47,7	29,0	0,008
ХС-ЛПВЩ N	83,5	68,1		83,5	61,9	

Примітка: КЧВ – кумулятивна частка виживання, ХС-ЛПВЩ ↓ – знижений рівень, ХС-ЛПВЩ N – нормальний рівень показника.

Для з'ясування причин погіршення прогнозу в хворих із низьким рівнем ХС-ЛПВЩ було проведено кореляційний аналіз його зв'язків з іншими вивченими клініко-лабораторними показниками. Оскільки значення концентрації ХС-ЛПВЩ, зокрема межі норми, є різними в чоловіків і жінок,

кореляційні зв'язки вивчено також окремо в пацієнтів різної статі. В таблиці 2 з результатами аналізу подано виявлені кореляції – значущі ($p < 0,05$) та з тенденцією до значущості ($p < 0,1$, але $\geq 0,05$).

Таблиця 2
Кореляційні зв'язки між рівнем ХС-ЛПВЩ в крові та іншими клініко-лабораторними показниками в пацієнтів з НГЛ і ХЛЛ

Показники	r	p
ФНП-α	-0,24	0,019
ФНП-α ¹	-0,30	0,029
D-димер ²	-0,34	0,045
ЕСОГ	-0,21	0,044
ЕСОГ ²	-0,61	0,0002
Фізичне функціонування ²	0,54	0,014
Соціальне функціонування ²	0,41	0,063
Втрата апетиту ¹	-0,48	0,030
Фінансові труднощі ¹	-0,72	0,007

Примітка: ¹ - в чоловіків; ² - в жінок.

В хворих на В-ЗКЛН нижчі рівні ХС-ЛПВЩ асоціювалися з системною запальною відповіддю організму на пухлину, на що вказувала виявлена значуща негативна кореляція між рівнями ХС-ЛПВЩ і ФНП-α. Такий зв'язок можна пояснити тим, що за даними Н.Ж. Patel, В.М. Patel [16] ФНП-α сприяє втраті жирової тканини й протеолізу, зниженню синтезу білків і ліпідів. З іншого боку, аполіпропротеїн А-I, який є основним білковим компонентом частинок ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) в плазмі, гальмує продукцію ФНП-α через блокування активації моноцитів Т-лімфоцитами [4], тобто можна припустити, що зниження рівня ЛПВЩ, а отже й ХС-ЛПВЩ, сприяє продукції моноцитами цього прозапального цитокіна.

Для детальнішого з'ясування асоційованих з низьким рівнем ХС-ЛПВЩ клініко-лабораторних показників у пацієнтів з В-ЗКЛН їх було поділено на дві групи. В 1 групу ввійшло 18 пацієнтів (10

чоловіків і 8 жінок) віком 29-80 років (медіана 51, міжквартильний інтервал 34-67 років) із зниженим рівнем ХС-ЛПВЩ у крові, в 2 групу – 27 пацієнтів (16 чоловіків і 11 жінок) віком 26-80 років (медіана 60, міжквартильний інтервал 54-70 років) з нормальним рівнем показника. Групи значущо не відрізнялися за віком і гендерним складом ($p > 0,05$). Якість життя вивчено в 24 хворих, 8 з яких входило в 1 групу (3 чоловіків і 5 жінок, вік 48-80 років, медіана 58,5 років, міжквартильний інтервал 53,5-64,5 років) і 16 хворих (9 чоловіків і 7 жінок, вік 26-80 років, медіана 56,5 років, міжквартильний інтервал 53,5-65,5 років) – в 2 групу (також без значущих відмінностей між групами за віком і статтю).

Підтверджено, що низький рівень ХС-ЛПВЩ асоціюється з системним запаленням, оскільки в пацієнтів 1 групи рівень ІЛ-6 був значущо вищим, ніж у 2 групі, а також виявлялася тенденція до вищого рівня ФНП-α (табл. 3).

Таблиця 3
Клініко-лабораторні показники в хворих на В-ЗКЛН із низьким (1 група) та нормальним (2 група) рівнем ХС-ЛПВЩ

Показники	Група 1	Група 2	p
ІЛ-6, пг/мл	5,27 (1,80-18,18)	2,02 (0,075-5,27)	0,023
ФНП-α, пг/мл	0 (0-26,29)	0 (0-0)	0,095
ЕСОГ	1 (1-3)	1 (1-1)	0,054
ФФ	43,3 (30,0-60,0)	80,0 (73,3-90,0)	0,022
СФ	66,7 (16,7-100)	100 (75,0-100)	0,062
Вт	66,7 (55,6-77,8)	33,3 (22,2-61,1)	0,038
Ап	50,0 (16,7-66,7)	0 (0-0)	0,026
Фі	66,7 (66,7-100)	33,3 (33,3-66,7)	0,029

Примітка: ФФ – фізичне функціонування, СФ – соціальне функціонування, Вт – втома, Ап – втрата апетиту, Фі – фінансові труднощі.

За даними літератури, ЛПВЩ мають протизапальну дію, яка реалізується на клітинному й молекулярному рівні [19]. Доведено, що ЛПВЩ

гальмують запальний процес, знижуючи експресію клітинних молекул адгезії, зменшуючи активацію лейкоцитів, стимулюючи ендотеліальну

синтетази оксиду азоту, блокуючи ендотеліальний екзоцитоз і гальмуючи патологічний вплив оксидизованих ліпопротеїнів низької щільності [3]. ЛПВЩ є модуляторами активності протеаз, які мають значення для розвитку запалення та атеротромбозу [4]. Знижений рівень ХС-ЛПВЩ спостерігається під час запалення та може бути патогенетичним чинником запальних хвороб [10]. Останнім часом ці два патологічні процеси, дисліпідемію та запалення, поєднують, вираховуючи відношення кількості моноцитів до рівня ХС-ЛПВЩ у крові, яке є предиктором розвитку серцево-судинних подій [14]. Тісний зв'язок цих двох показників пояснюється тим, що молекули ЛПВЩ протидіють міграції макрофагів (які походять з моноцитів) і видаляють холестерол з цих клітин. А. J. Murphy et al. [7] в експериментальному дослідженні показали, що ЛПВЩ і аполіпопротеїн А-І виявляють протизапальну дію, гальмуючи активацію антигену CD11b, експресованого на поверхні моноцитів.

В пацієнтів з НГЛ і ХЛЛ жіночої статі концентрація ХС-ЛПВЩ зворотно корелювала з рівнем D-димеру (табл. 2), відображаючи зв'язок низьких рівнів ХС-ЛПВЩ з гіперкоагуляцією. Взаємозв'язок між зниженим рівнем ХС-ЛПВЩ та системним запаленням і гіперкоагуляцією простежується у хворих на різні хвороби. Зокрема, за даними наших попередніх досліджень рівні РФМК та ХС-ЛПВЩ зворотно корелювали між собою в пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом [2]. J. Baker et al. [8] в пацієнтів з нелікованою ВІЛ-інфекцією виявили зворотну кореляцію між числом частинок ЛПВЩ та рівнями ІЛ-6, розчинних міжклітинних молекул адгезії -1 і D-димеру. Досліджено, що ЛПВЩ мають протективну щодо тромбозу дію, яка полягає в гальмуванні активації тромбоцитів і дисфункції ендотелію, сприянні ендотеліальній вазодилатації та зменшенні генерації тромбіну через посилення антикоагулянтного шляху протеїну С [20]. Популяційні дослідження демонструють обернену асоціацію між рівнем ЛПВЩ у плазмі та частотою рецидивів венозного тромбоемболізму [15].

Встановлено, що стан гіперкоагуляції може індукуватися злоскісними клітинами як безпосередньо, так і опосередковано через асоційовані з пухлинами цитокіни, які продукуються макрофагами або ендотеліальними клітинами, а ІЛ-6 визначено як ключовий регулятор паранеопластичного тромбоцитозу й гіперфібриногенемії [11]. Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що в хворих на НГЛ і ХЛЛ рівень РФМК позитивно корелює з ШОЕ, рівнем ІЛ-6, а рівень D-димеру – з рівнем ФНП-α [1], підтверджуючи взаємозв'язок гіперкоагуляції з системним запаленням.

Таким чином, дисліпідемія з низьким рівнем ХС-ЛПВЩ та системний запальний процес тісно пов'язані між собою, сприяючи розвитку атеросклерозу та тромбозу. В пацієнтів з В-ЗКЛН знижений рівень ХС-ЛПВЩ можна вважати предик-

тором тромбозу, оскільки він пов'язаний з гіперкоагуляцією (в жінок) і системним запаленням. Можна припустити, що низький рівень ХС-ЛПВЩ, потенціуючи системне запалення в судинній стінці та гіперкоагуляцію, сприяє виникненню тромбозів, що в свою чергу призводить до погіршення виживання хворих на В-ЗКЛН. В цьому зв'язку було проаналізовано протоколи патологоанатомічного дослідження 8 померлих з НГЛ і ХЛЛ. В 4 з них на секції було виявлено тромботичні ускладнення: тромбоемболію легеневої артерії в 1 випадку та артеріальні тромбози в 3 випадках. В 3 з цих 4 випадків на час нашого лабораторного обстеження було виявлено знижений рівень ХС-ЛПВЩ.

Крім того, у хворих на В-ЗКЛН простежувався зв'язок між низьким рівнем ХС-ЛПВЩ та гіршими показниками якості життя. Так, виявлено значущу зворотну кореляцію між концентрацією ХС-ЛПВЩ та балами ECOG (табл. 2). Як відомо, статус ECOG має предиктивне значення, оскільки показник понад 1 бал є одним з чинників ризику для обчислення міжнародного прогностичного індексу для агресивних НГЛ.

В жінок з рівнем ХС-ЛПВЩ корелювали функціональні параметри: бали ECOG (зворотна кореляція), фізичного й соціального функціонування (прямі кореляції), а в чоловіків – показники важкості проявів: втрати апетиту, фінансових труднощів (зворотні кореляції) (табл. 2). В 1 групі пацієнтів (із низьким рівнем ХС-ЛПВЩ) значущо нижчим було фізичне функціонування, важчими прояви втрати апетиту та більшими фінансові труднощі, ніж в 2 групі, а також виявлялася тенденція до нижчого рівня загального (за шкалою ECOG) та соціального функціонування (табл. 3). Отже, в хворих на В-ЗКЛН НГЛ і ХЛЛ з низьким рівнем ХС-ЛПВЩ асоціювалися гірший функціональний стан пацієнтів та важчі окремі прояви хвороби.

Зв'язок між зниженим рівнем ХС-ЛПВЩ та якістю життя підтверджується також в літературних джерелах. Так, С. L. Lafortuna et al. [5] встановили, що важкість симптому втрати апетиту в чоловіків з ожирінням збільшується у разі низького рівня ХС-ЛПВЩ. А втома, погіршення апетиту, якості життя, втрата маси тіла, ракова кахексія асоціюються з системним запаленням і його маркерами – рівнями ІЛ-6 і ФНП-α [16,18], які пов'язані в нашому дослідженні з низьким рівнем ХС-ЛПВЩ. За даними M. Kumar et al. [12], знижений рівень ХС-ЛПВЩ асоціюється з погіршенням фізичного функціонування держслужбовців за опитувальником SF-36. Тобто, предиктивне значення низького рівня ХС-ЛПВЩ в нашому дослідженні може опосередковуватися також його зв'язком з іншими маркерами несприятливого прогнозу, зокрема із зниженими функціональними показниками якості життя пацієнтів з В-ЗКЛН та важчим перебігом хвороби.

Таким чином, проведені дослідження встановили, що дисліпідемія з низьким рівнем ХС-

ЛПВЩ в хворих на НГЛ і ХЛЛ є несприятливим прогностичним чинником, який повинен враховуватися в клінічній практиці. Погіршення прогнозу в цьому зв'язку може опосередковуватися системним запаленням, прогресуванням атеросклерозу та гіперкоагуляцією з підвищеним ризиком тромбозу. Ці патологічні процеси асоціюються з гіршим функціональним станом пацієнтів та важкою симптоматикою хвороби, що означає низьку оцінку ними якості свого життя.

Висновки

1. В 40% хворих на НГЛ і ХЛЛ виявляється знижений рівень ХС-ЛПВЩ, який пов'язаний з системним запаленням, погіршенням загального стану й якості життя, а в жінок – і з гіперкоагуляцією.

2. Пацієнти з низькою концентрацією ХС-ЛПВЩ у крові мають гірший прогноз щодо загального й безпідйомного виживання порівняно з пацієнтами з нормальним його рівнем.

Література

1. Дзісь І.Є. Коагуляційні й запальні маркери як предиктори тромбозу в пацієнтів з лімфопроліферативними хворобами / І.Є. Дзісь, Я.І. Виговська, О.Я. Томашевська, Є.І. Дзісь // Вісн. проб. біол. мед. – 2015. – Вип.3, Т.2, №123. – С.116-121.
2. Томашевська О.Я. Асоціації маркерів запалення та активації тромбоцитарного й коагуляційного гемостазу з показниками антропометрії, ехокардіографії, вуглеводного і ліпідного обміну в пацієнтів з метаболічним синдромом / О.Я. Томашевська, Є.І. Дзісь // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 3. – С.18-23.
3. Cameron S.J. A novel anti-inflammatory effect for high density lipoprotein / S.J. Cameron, C.N. Morrell, C. Bao [et al.] // PLoS One. – 2015. – V.10, №12. – P. 143-172.
4. Hyka N. Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes / N. Hyka, J.M. Dayer, C. Modoux [et al.] // Blood. – 2001. – V.97, №8. – P.2381-2389.
5. Lafortuna C.L. Effect of mechanical and metabolic factors on motor function and fatigue in obese men and women: a cross-sectional study / C.L. Lafortuna, F. Prinelli, F. Adorni [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2013. – V.36, №11. – P.1062-1068.

6. Gordon S.M. High density lipoproteins are modulators of protease activity: Implications in inflammation, complement activation, and atherothrombosis / S.M. Gordon, A.T. Remaley // Atherosclerosis. – 2017. – V.259. – P.104-113.
7. Murphy A.J. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response / A.J. Murphy, K.J. Woollard, A. Hoang [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – V.28, №11. – P. 2071–2077.
8. Baker J. High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection / J. Baker, W. Ayenew, H. Quick [et al.] // J. Infect. Dis. – 2010. – V.201. – P. 285-292.
9. Yokoyama K. Incidence and risk factors for developing venous thromboembolism in Japanese with diffuse large B-cell lymphoma / K. Yokoyama, M. Murata, Y. Ikeda, S. Okamoto // Thromb. Res. – 2012. – V.130. – P. 7–11.
10. Kaji H. High-density lipoproteins and the immune system / H. Kaji // J. Lipids. – 2013. – V.2013. – P.684903.
11. Kolodziejczyk J. The role of fibrinogen, fibrin and fibrin(ogen) degradation products (FDPs) in tumor progression / J. Kolodziejczyk, M.B. Ponczek // Contemp. Oncol. (Pozn.). – 2013. – V.17, №2. – P.113–119.
12. Kumari M. Biological predictors of change in functioning in the Whitehall II study / M. Kumari, T. Seeman, M. Marmot // Ann. Epidemiol. – 2004. – V.14, №4. – P.250-257.
13. Shor R. Low HDL levels and the risk of death, sepsis and malignancy. / R. Shor, J. Wainstein, D. Oz [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2008. – V.97, №4. – P.227-233.
14. Kanbay M. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease / M. Kanbay, Y. Solak, H.U. Unal [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2014. – V.46, №8. – P.1619-1625.
15. Nofer J.R. HDL scavenger receptor class B type I and platelet function / J.R. Nofer, M. van Eck // Curr. Opin. Lipidol. – 2011. – V.22, №4. – P.277-282.
16. Patel H.J. TNF-α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications / H.J. Patel, B.M. Patel // Life Sci. – 2017. – V.170. – P.56-63.
17. Zhao S. Prediction of survival of diffuse large B-cell lymphoma patients via the expression of three inflammatory genes / S. Zhao, N. Bai, J. Cui [et al.] // Cancer Med. – 2016. – V.5, №8. – P.1950-1961.
18. Starkweather A. Psychologic and biologic factors associated with fatigue in patients with persistent radiculopathy / A. Starkweather // Pain Manag. Nurs. – 2013. – V.14, №1. – P.41-49.
19. Säemann M.D. The versatility of HDL: a crucial anti-inflammatory regulator / M.D. Säemann, M. Poglitsch, C. Kopecky [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2010. – V.40, №12. – P.1131-1143.
20. van der Stoep M. High-density lipoprotein as a modulator of platelet and coagulation responses / M. van der Stoep, S.J. Korpelaar, M. Van Eck // Cardiovasc. Res. – 2014. – V.103, №3. – P.362-371.

Реферат

ХОЛЕСТЕРИН ЛИПОПРОТЕИНОВ ВИСОКОЇ ПЛОТНОСТІ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ, ЕГО СВЯЗЬ С СИСТЕМНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ И КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ

Дзісь І.Є., Томашевська А.Я., Дзісь Е.І., Томашевська Н.Я.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, хроническая лимфоцитарная лейкемия, холестерин липопротеинов высокой плотности, воспаление, качество жизни, прогноз.

Совершенствование прогнозирования течения гематологических опухолей имеет большое значение в клинике. Цель исследования: установить, как влияет уровень холестерина липопротеинов высокой плотности на показатели выживаемости больных В-зрелоклеточными лимфоидными новообразованиями, и выявить связанные с этим факторы. Обследовано 45 пациентов с неходжкинскими лимфомами (n=36) и хронической лимфоцитарной лейкемией (n=9), из них 26 мужчин и 19 женщин в возрасте 26-80 лет (медиана 60 лет). Полное клиническое обследование перед началом курса химиотерапии включало определение липидов, маркеров воспаления в крови, общего состояния и качества жизни пациентов по опроснику EORTC-QLQ-C30. Проводилась оценка общей и бессобытийной выживаемости больных методом Каплана-Мейера за время наблюдения 35 месяцев. Сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности определялся у 18 больных (40,0%). Кумулятивные доли общей и бессобытийной выживаемости в случае низкого уровня показателя были достоверно меньше, чем у пациентов с нормальным уровнем (p=0,033 и p=0,008, соответственно). Концентрация этого липида обратно коррелировала с показателями системного воспаления и была прямо связана с оценкой качества жизни пациентов. Низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности у больных В-зрелоклеточными лимфоидными новообразованиями является неблагоприятным предиктивным биомаркером, связанным с системным воспалением и сниженным качеством жизни. Его рекомендуется учитывать как дополнительный показатель для оценки прогноза течения болезни.

Summary

HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL AS PROGNOSTIC FACTOR IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS AND CHRONIC LYMPHOCYtic LEUKAEMIA, ITS ASSOCIATION WITH SYSTEMIC INFLAMMATION AND QUALITY OF LIFE

Dzis I.Ye., Tomashevska O.Ya., Dzis Ye.I., Tomashevska N.Ya.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemia, high density lipoprotein cholesterol, inflammation, quality of life, prognosis.

Improving the prediction of the course of haematological tumours is very important in clinical settings. The aim of the study was to determine the influence of high-density lipoprotein cholesterol levels on the survival rates of patients with mature B-cell lymphoid neoplasms and to identify related factors. 45 patients with non-Hodgkin's lymphomas (n=36) and chronic lymphocytic leukaemia (n=9) were examined, of which 26 males and 19 females aged 26-80 years (median 60 years). A complete clinical examination before the onset of chemotherapy included the determination of lipids, markers of inflammation in the blood, the general condition and quality of life of patients using the questionnaire EORTC-QLQ-C30. Overall and event-free survival of patients was estimated with Kaplan-Meier method during the observation period of 35 months. Reduced high-density lipoprotein cholesterol levels were detected in 18 patients (40.0%). The cumulative proportions of overall and event-free survival in the case of low high-density lipoprotein cholesterol levels were significantly lower than in patients with normal levels ($p=0.033$ and $p=0.008$, respectively). Levels of this lipid were inversely correlated with systemic inflammation markers and directly correlated with patients' quality of life estimation. The low high-density lipoprotein cholesterol level in patients with mature B-cell lymphoid neoplasms is an unfavourable predictive biomarker associated with systemic inflammation and reduced quality of life. It is recommended as an additional factor for prognosis of the course of these neoplasms.

УДК: 616.34-008.87-06:(616.366-003.7+616.379-008.65)

Дяків-Корейба Н.І.

МІКРОФЛОРА ТРАВНОГО ТРАКТУ ПРИ ПОЄДНАННІ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ І ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ІІ ТИПУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

На сьогодні цукровий діабет розглядається як чинник, що провокує розвиток жовчнокам'яної хвороби. Згідно літературних повідомлень у хворих на цукровий діабет частота виявлення каменів у жовчному міхурі є в 2 рази вищою, ніж у загальній популяції. Формування жовчних каменів – тривалий патологічний процес, на який зазвичай впливає одразу кілька факторів. Є повідомлення про те, що бактерії травного тракту можуть регулювати метаболізм жовчних кислот, змінюючи їх кількість та склад. Тому актуальним є вивчення мікрофлори кишечника при поєднанні жовчнокам'яної хвороби і цукрового діабету. Мета роботи Проаналізувати мікробіоценоз кишкового каналу методом діагностики дисбактеріозу в хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з жовчнокам'яною хворобою. Матеріали та методи Проаналізовано результати спостережень за 39 хворими на цукровий діабет 2 типу поєднаний з жовчнокам'яною хворобою. Жінок було 24 (61,5%) особи, чоловіків – 15 (38,5%). Контрольна група (10 осіб) за статевим та віковим розподілом відповідала групі спостереження, але з нормальним рівнем цукру в крові. Мікробіологічне дослідження калу на дисбактеріоз проводилось стандартними методиками із врахуванням сучасних рекомендацій. Результати дослідження. При дослідженні кишкової мікрофлори у пацієнтів з поєднаною патологією у 87,2% обстежених виявлено зміни мікробіоценозу. При цьому виявлялись види бактерій, які відносились до умовно-патогенних або мали ознаки вірулентності. Бактерії – показники нормобіоценозу, у багатьох випадках не виявлялись або виявлялись у незначних кількостях. У пацієнтів найчастіше (66,7%) виділялись умовно-патогенні ентеробактерії роду *Enterobacter* та *Citrobacter*. У 38,5% обстежених виявлено патогенний вид – *S. aureus*. Гемолітичні кишкові палички виявлені у 10,2% осіб. Інші види виявлено в окремих випадках. Гриби *Candida* виявлялись у 59% обстежених. За ступенем виявлених змін виділено 4 групи мікробіоценозу кишкового каналу. У контрольній групі виражених змін мікробіоценозу не виявлено, лише в 20% обстежених виділялась *Enterobacter aerogenes* з потенційними патогенними властивостями. Висновки. У хворих з цукровим діабетом 2 типу, поєднаним із жовчнокам'яною хворобою у 87,2% випадків виявлено значні зміни мікрофлори кишкового каналу. Зміни мікробіоценозу кишкового каналу у хворих з поєднаною патологією відповідають мікробіологічним критеріям дисбактеріозу різного ступеня.

Ключові слова: цукровий діабет, жовчнокам'яна хвороба, мікрофлора кишки.

Фрагмент НДР: «Особливості метаболічних та функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи та органів травлення у хворих на цукровий діабет», № державної реєстрації 0111U000131

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) – одна з найчастіших причин операцій на черевній порожнині, яка асоціюється з високим рівнем смертності. Її поширеність залежить від регіону: в країнах Західної Європи становить у середньому 7,9% для чоловіків та 16,6% для жінок, у країнах Азії –

3-15%, у країнах Африки – менше ніж 5%. Патоморфологічним субстратом ЖКХ є наявність каменів у жовчному міхурі та/або в жовчних протоках [3].

У літературних повідомленнях останніх років вказують на нові аспекти патогенезу жовчних

каменів, що значно ускладнює ефективну профілактику ЖКХ. На сьогодні доведеним є тісний зв'язок між розвитком ЖКХ та багатьма захворюваннями (цукровий діабет, цироз печінки, метаболический синдром) [3].

Цукровий діабет (ЦД) також є однією з найбільш актуальних проблем охорони здоров'я, яка останнім часом набуває характеру глобальної епідемії [7]. Встановлена роль ЦД як фактору ризику розвитку ЖКХ. Згідно даних літератури, у хворих на ЦД частота виявлення каменів у жовчному міхурі є в 2 рази вищою, ніж у загальній популяції. При цьому холелітіаз частіше виявляється у хворих на ЦД 2 типу і асоціюється з такими чинниками ризику, як похилий вік, високий індекс маси тіла, жіноча стать, генетична схильність, зловживання алкоголем, висока концентрація тригліцеридів і холестерину, ліпопротеїдів низької щільності в плазмі крові [1,2].

Формування жовчних каменів – тривалий патологічний процес, на який зазвичай впливає одразу кілька факторів. Більшість літературних повідомлень вказують на те, що первинним патологічним дефектом у виникненні холестеринових каменів є порушення метаболізму та секреції холестерину, а також жовчних кислот. Однак дедалі більше з'являється інформації про те, що бактерії травного тракту можуть регулювати метаболізм жовчних кислот, змінюючи їх кількість та склад [3].

Власне транслокація кишкових бактерій до інших органів відбувається за допомогою макрофагів. Також можлива пряма бактеріальна транслокація крізь слизову оболонку – інтер- і трансцелюлярно. Найсприятливішим до інфікування є орган з морфологічними та функціональними порушеннями (наприклад, жовчний міхур з дискінезією та хронічним запаленням). Однак збільшення кількості бактерій у просвіті кишки не завжди означає посилення бактеріальної транслокації. Більше значення мають стан імунної системи та моторика кишечника [3].

Згідно сучасних поглядів, мікрофлора травного тракту є потужним регулятором фізіологічних процесів усього організму [9]. Аналіз досліджень останніх років, які стосуються ролі кишкової мікрофлори в розвитку ЦД II типу, опубліковані в ряді оглядових робіт [4,8,10]. Ці дослідження вказують на конкретні механізми впливу кишкової мікрофлори на розвиток ЦД II типу. До таких механізмів належить хронічне запалення, спричинене малими дозами ліпополісахаридів (LPS) грамнегативних бактерій кишкового каналу (ендотоксинами).

У людей з підвищеною масою тіла виявлено високий рівень LPS у крові, такий стан називають метаболічною ендотоксемією [5]. Встановлено, що при підвищеному рівні LPS у крові порушується толерантність до глюкози та розвивається інсулінорезистентність у мишей. Цей механізм зумовлений впливом LPS на клітини Купфера в печінці [6]. При цьому виявлені зміни у

складі мікрофлори кишечника [5]. Вплив LPS кишкової мікрофлори у людей проявлявся у розвитку інсулінорезистентності. Було показано, що LPS, взаємодіючи з рецептором TLR4, погіршують функцію в-клітин підшлункової залози, пригнічуючи секрецію інсуліну. Одним з механізмів регуляції вуглеводного обміну є синтез глюкагоноподібних пептидів ентероцитами –GLP-1 і GLP-2. У дослідженнях [5] показано, що мікрофлора кишкового каналу сприяє підвищенню синтезу цих пептидів, що у свою чергу веде до підвищення рівня глюкози в крові. Дослідження мікрофлори кишкового каналу в осіб з ЦД II типу показало розвиток дисбактеріозу, збільшення кількості умовно-патогенних видів бактерій [10]. Наведені дані літератури свідчать про можливий регуляційний вплив кишкової мікрофлори при цукровому діабеті.

Тому на сьогодні є актуальним аналіз мікрофлори кишечника для вивчення патофізіологічних особливостей поєднання ЖКХ і цукрового діабету.

Мета роботи

Дослідити мікробіоценоз травного тракту методом діагностики дисбактеріозу в хворих з поєднанням ЦД II типу і ЖКХ.

Матеріали та методи

Проаналізовано результати спостережень за 39 хворими, у яких діагностовано ЦД II типу, поєднаний з ЖКХ. Жінок було 24 (61,5%) особи, чоловіків – 15 (38,5%). Віковий склад пацієнтів був наступним: 49-55 років – 11 осіб (28,3%); 56-65 років – 10 осіб (25,6%); 66-70 років – 10 осіб (25,6%); старше 70 років – 8 осіб (20,5%). Контрольну групу склали 10 осіб, які за гендерним та віковим розподілом відповідали групі спостереження, але з нормальним рівнем цукру в крові.

Діагноз "цукровий діабет" верифікували за допомогою показників вуглеводного балансу та рівня глікозильованого гемоглобіну. Діагноз "жовчнокам'яна хвороба" за даними ехографії встановлювали за наявності конкрементів у просвіті жовчного міхура. Мікробіологічне дослідження калу на дисбактеріоз проводили стандартними методиками із врахуванням сучасних рекомендацій (Інститут мікробіологічних досліджень, м.Київ): патогенна флора – якісним методом, умовно-патогенна, біфідо- та лактобактерії – кількісним методом.

Статистична обробка отриманих даних проведена на персональному комп'ютері за допомогою стандартного пакету програм "Statistica", версія 6,0. Вірогідними вважали відмінності за рівня значимості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні кишкової мікрофлори у пацієнтів з поєднаною патологією у 87,2% обстежених виявлено зміни мікробіоценозу. При цьому виявлялись види бактерій, які відносились до

умовно-патогенних або мали ознаки вірулентності. Від одного пацієнта було виділено більше одного виду цих бактерій. Бактерії – показники нормобіоценозу, зокрема типові кишкові палички, лактобактерії, біфідобактерії, в багатьох ви-

падках не виявлялись або виявлялись у незначних кількостях.

Видовий склад умовно-патогенних мікроорганізмів наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Видовий склад умовно-патогенної мікрофлори травного тракту в хворих з поєднанням ЦД II типу та ЖКХ

№	Види	Кількість, n	% щодо всіх обстежених
1	Enterobacter cloacae	8	20,5
2	Enterobacter aerogenes	15	38,5
3	Citrobacter freundii	3	7,7
4	Klebsiella pneumoniae	2	5,1
5	S. aureus	15	38,5
6	Гемолітичні ентеробактерії	4	10,2
7	Кишкові палички зі зміненими ферментативними властивостями	1	2,6
8	Pseudomonas aureginosa	1	2,6
9	Candida	23	59,0

Таблиця 2

Характеристика мікробіоценозу кишкового каналу в хворих з поєднанням ЦД II типу та ЖКХ

№ групи	Характеристика мікробіоценозу	N	%
1	Відсутність E. coli і/або біфідобактерії, лактобактерії, наявність ентеробактерій з гемолітичним властивостями	15	38,5
2	E. coli (знижена к-сть), біфідо-лактобактерії, умовно-патогенні ентеробактерії, Enterobacter cloacae, гемолітичні ешеріхії, Pseudomonas aureginosa	10	25,6
3	S. aureus при зниженій кількості біфідо-лактобактерій, умовно-патогенні ентеробактерії	9	23,1
4	Ознак дисбіозу не виявлено	5	12,8

Як видно з табл. 1, у пацієнтів з поєднаною патологією найчастіше виділялись умовно-патогенні ентеробактерії роду Enterobacter та Citrobacter (сумарно 66,7%). У 38,5% обстежених виявлено патогенний вид – S. aureus. Гемолітичні кишкові палички виявлені у 10,2%. Інші види виявлено в окремих випадках. Гриби Candida виявлялись у 59% обстежених.

В обстежених пацієнтів вказані зміни мікрофлори проявлялись у різних комбінаціях. За ступенем змін виділено 4 групи мікробіоценозу кишкового каналу (табл. 2).

Як видно з табл.2, до першої групи віднесено пацієнтів із різко вираженими змінами мікрофлори – повна відсутність E. coli, відсутність біфідо- та лактобактерій, наявність гемолітичних кишкових паличок. У пацієнтів цієї групи виявлялись умовно-патогенні ентеробактерії: Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, клебсієли. У відсотковому відношенні ця група становила 38,5%. Зміни мікробіоценозу у цій групі відповідали мікробіологічним критеріям дисбактеріозу 2-го – 3-го ступеня.

До другої групи віднесено пацієнтів (25,6%) з помірно вираженим дисбіозом, що проявлявся зниженою кількістю E. coli, лактобактерій, біфідо-бактерій. Основна мікрофлора у пацієнтів цієї групи – Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes. Такі зміни характерні для мікробіологічних критеріїв дисбактеріозу 1-го – 2-го ступенів

До третьої групи (23,1%) виділено пацієнтів, у яких виявлявся патогенний S. aureus у великих кількостях при зниженій кількості біфідобактерій та лактобактерій, а умовно-патогенні ентеробак-

терії становили основну мікрофлору.

До четвертої групи віднесено пацієнтів без чітких проявів змін мікробіоценозу. Ця група складала 12,8% випадків.

В усіх групах процентне відношення і кількість грибів Candida істотно не відрізнялись.

У контрольній групі виражених змін мікробіоценозу не виявлено, лише в 20% обстежених виділено Enterobacter aerogenes з потенційними патогенними властивостями.

Таким чином, проведені дослідження вказують, що у хворих з поєднаною патологією виявлено значні зміни мікробіоценозу кишкового каналу, що можуть впливати на метаболічні процеси організму.

Висновки

1. У хворих з цукровим діабетом II типу, поєднаним із жовчнокам'яною хворобою, у 87,2% виявлено значні зміни мікрофлори травного тракту.

2. Зміни мікробіоценозу кишкового каналу у хворих з поєднаною патологією відповідають мікробіологічним критеріям дисбактеріозу різного ступеня.

Перспективи подальших досліджень

Актуальним є продовження вивчення патофізіологічних особливостей біліарної патології у хворих на цукровий діабет II типу з метою покращення діагностики та лікування таких пацієнтів.

Література

1. Григор'єва І.Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни / И.Н. Григор'єва // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – №6. – С. 17-21.

2. Журавльова Л.В. Функціональний стан жовчного міхура і жовчовивідних шляхів у хворих на цукровий діабет II типу з ожирінням та без нього / Л.В. Журавльова, Т.А. Моїсеєнко // Ліки України. – 2011. – №10 (156). – С. 103-108.
3. Пузир Н.В. Клінічне значення кислототвірної функції шлунка та мікрофлори травного тракту у розвитку жовчнокам'яної хвороби / Н.В. Пузир, П.В. Федорук // Сучасна гастроентерологія. – 2016. – №5. – С. 123-130.
4. Bondarenko V.M. Intestinal microflora, obesity and type 2 diabetes / V.M. Bondarenko, V.V. Maleev, V.G. Likhoded // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. – 2014. – Vol.3. – P.42-49.
5. Cani P.D. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance / P.D. Cani, J. Amar, M.A. Iglesias // Diabetes. – 2007. – Vol.56. – P.1761-1772.
6. Huang W. Depletion of liver Kupffer cells prevents the development of diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance / W. Huang, A. Metlakunta, N. Dedousis, P. Zhang // Diabetes. – 2010. – Vol. 54. – P. 1345-1350.
7. Law D.W. The worldwide diabetes epidemic / D.W. Law, D. LeRoith // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2012. – Vol. 19, №2. – P. 93-96.
8. Musso G. Obesity, Diabetes, and Gut Microbiota The hygiene hypothesis expanded? / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33 (10). – P. 2277-2282.
9. Nicholson J.K. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care / J.K. Nicholson, E. Holmes, I.D. Wilson // Nat. Rev. Microbiol. – 2005. – Vol.3. – P. 431-438.
10. Qin J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes / J. Qin, Y. Li, Z. Cai, S. Li // Nature. – 2012. – Vol. 490. – P. 55-60.

Реферат

МИКРОФЛОРА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ПРИ СОЧЕТАННІИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЇ БОЛЕЗНИ І САХАРНОГО ДІАБЕТА ІІ ТИПА
Дяків-Корейба Н.І.

Ключевые слова: сахарный диабет, желчнокаменная болезнь, микрофлора кишки.

Сегодня сахарный диабет рассматривается как фактор, провоцирующий развитие желчнокаменной болезни. Согласно литературным сообщениям, у больных сахарным диабетом частота обнаружения камней в желчном пузыре в 2 раза выше, чем в общей популяции. Формирование желчных камней – длительный патологический процесс, на который обычно влияет сразу несколько факторов. Имеются сообщения о том, что бактерии пищеварительного тракта могут регулировать метаболизм желчных кислот, изменяя их количество и состав. Поэтому актуальным является изучение микрофлоры кишечника при сочетании желчнокаменной болезни и сахарного диабета. Цель работы – проанализировать микробиоценоз кишечного тракта методом диагностики дисбактериоза у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с желчнокаменной болезнью. Материалы и методы. Проанализированы результаты наблюдений за 39 больными сахарным диабетом 2 типа, совмещенным с желчнокаменной болезнью. Женщин было 24 (61,5%), мужчин – 15 (38,5%). Контрольная группа (10 человек) по половому и возрастным распределениям отвечала группе наблюдения, но с нормальным уровнем сахара в крови. Микробиологическое исследование кала на дисбактериоз проводилось по стандартным методикам с учетом современных рекомендаций. Результаты исследования. При исследовании кишечной микрофлоры у пациентов с сочетанной патологией в 87,2% обследованных выявлены изменения микробиоценоза. При этом выявлялись виды бактерий, которые относились к условно-патогенным или имели признаки вирулентности. Бактерии – показатели нормобиоценоза, во многих случаях не выявлялись или оказывались в незначительных количествах. У пациентов чаще всего (66,7%) выделялись условно-патогенные энтеробактерии рода *Enterobacter* и *Citrobacter*. У 38,5% обследованных обнаружен патогенный вид – *S. aureus*. Гемолитические кишечные палочки обнаружены в 10,2% человек. Другие виды обнаружены в отдельных случаях. Грибы *Candida* выявлялись в 59% обследованных. По степени выявленных изменений выделено 4 группы микробиоценоза кишечного тракта. В контрольной группе выраженных изменений микробиоценоза не обнаружено, только в 20% обследованных выделялась *Enterobacter aerogenes* с потенциальными патогенными свойствами. Выводы. У больных с сахарным диабетом 2 типа, совмещенным с желчнокаменной болезнью в 87,2% случаев выявлены значительные изменения микрофлоры кишечного тракта. Изменения микробиоценоза кишечного тракта у больных с сочетанной патологией соответствуют микробиологическим критериям дисбактериоза различной степени.

Summary

MICROFLORA OF DIGESTIVE TRACT IN COMORBIDITY OF DIABETES MELLITUS TYPE II AND CHOLELITHIASIS

Dyakiv-Koreyba N.I.

Key words: diabetes mellitus, gallstone disease, intestinal microflora.

Today, diabetes is considered a factor that provokes the development of gallstone disease. According to numerous reports, patients with diabetes demonstrated double frequency of detecting stones in the gall bladder compared with the general population. The gallstones formation is a long pathological process that is typically affected by simultaneous action of several factors. There are reports that bacteria in the digestive tract can regulate the metabolism of bile acids, changing their amount and chemical composition. Therefore, the study the intestinal microflora in the comorbidity of cholelithiasis and diabetes mellitus it is relevant. The purpose of the work is to analyze the microbiocenosis of the intestinal canal by the method of diagnosis of dysbiosis in patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant cholelithiasis. Materials and methods. The results obtained by observing 39 patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant cholelithiasis have been analyzed. The study included 24 (61, 5%) female patients, and 15 (38, 5%) male patients. The control group including 10 persons was formed according to sex and age distribution corresponded to the observation group, but with normal blood sugar levels. Microbiological examination of faeces for detecting dysbiosis was performed using standard techniques, taking into account the latest recommendations. Results. The study of intestinal microflora in the patients with combined pathology demonstrated 87, 2% of them

were diagnosed to have microbiocenosis changes. Some bacteria were identified as opportunistic or those, which had virulence signs. Bacteria indicating normobiocenosis in many cases were not detected or manifested in insignificant quantities. Most of the patients (66,7%) had opportunistic enterobacteria of the genus *Enterobacter* and *Citrobacter*. 38,5% of the patients were detected to have pathogenic type – *S. aureus*. Hemolytic colon bacilli were detected in 10,2% of the patients. Other species were found in fewer cases. *Candida* fungi were detected in 59% of the patients. According to the degree of changes revealed, we distinguished 4 groups of intestinal microbiocenosis. In the control group, no pronounced changes in microbiocenosis were detected; *Etherabacter aerogenes* with potential pathogenic properties were isolated in 20% of the patients. Conclusions. 87, 2% of the patients with the comorbidity of type 2 diabetes and cholelithiasis demonstrated significant changes in the intestinal microflora. Changes in the intestinal microbiocenosis correspond to the microbiological criteria of dysbiosis of varying degrees.

УДК 616.248:616.379-008.64-056.257:612.017.1

Ерёмченко Г.В.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, СОЧЕТАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ ИЛИ В АССОЦИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Харьковский национальный медицинский университет

В статье приводятся данные по определению основных показателей клеточного иммунитета у больных бронхиальной астмой по сравнению с пациентами с бронхиальной астмой, сочетанной с ожирением или в сочетании с сахарным диабетом II типа. У больных бронхиальной астмой, а также бронхиальной астмой, совмещенной с ожирением и бронхиальной астмой в ассоциации с сахарным диабетом II типа, было обнаружено формирование индуцированной вторичной иммунной недостаточности за счет клеточного звена иммунитета. Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета II типа характеризуется наиболее выразительными негативными изменениями клеточного иммунитета среди всех исследованных больных. Несмотря на снижение количества В-лимфоцитов у больных бронхиальной астмой и бронхиальной астмой в сочетании с ожирением, их функция по продукции IgE сохраняется повышенной. При бронхиальной астме, сочетанной с сахарным диабетом II типа, концентрация IgE оказалась пониженной, что может способствовать изменению характера иммунного ответа у пациентов и повлечь за собой более скорое формирование осложнений обеих заболеваний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сахарный диабет II типа, ожирение, показатели клеточного иммунитета.

Данная работа является фрагментом НИР «Факторы формирования, прогрессирования различных клинических фенотипов бронхиальной астмы, ХОБЛ и внебольничной пневмонии: особенности течения, коморбидные состояния, их прогнозирования и профилактики», № гос. регистрации 0113U002280.

Введение

Социальная и демографическая ситуация современного мира создает условия для значительной распространенности коморбидных состояний в медицине. Сосуществуя, эти состояния накладывают отпечаток на течение каждого, затрудняя диагностику, и снижают эффективность стандартной терапии [1]. Риск смерти при наличии двух сопутствующих заболеваний составляет 5-10%, а при возрастании их количества до пяти – увеличивается до 70-80% [2]. Особого внимания заслуживает сочетание заболеваний, которые имеют общие или близкие этиологические и патогенетические факторы.

Одним из часто встречаемых видов коморбидности является сочетание бронхиальной астмы (БА) и ожирения. Бронхиальная астма значительно распространена – по современным данным от 8 до 10% населения земного шара страдают БА [11]. В свою очередь, более 30 % населения земного шара страдает ожирением, а эксперты ВОЗ прогнозируют его рост и в дальнейшем. Так, к 2015 году ожидается, что 2,3

млрд. населения всего мира будут иметь избыточную массу тела, а 700 млн. человек – ожирение [13].

По данным Vortmann M., 2008 [16] среди больных БА 28-44% пациентов имеют ожирение различной степени. Современные исследования заболеваемости БА у пациентов с различным уровнем повышения индекса массы тела (ИМТ) обнаружили прямую зависимость увеличения частоты развития БА по мере возрастания ИМТ [12]. В то же время было выявлено, что у больных БА встречаемость избыточной массы тела и ожирения вдвое выше, чем среднепопуляционная [14].

У пациентов с коморбидностью БА и ожирения остается достаточно низким показатель достижения астма-контроля [12]. В GINA 2013 года ожирение, наряду с генетическими факторами и полом пациента, обозначено как один из главных факторов риска развития БА и ухудшения контроля заболевания. Сочетание БА и ожирения может способствовать взаимному отягощению и формированию «порочного» круга, к которому присоединяются другие патогенетиче-

ские механизмы, ухудшающие течение БА [15,16]. Избыточная масса тела – составная часть метаболического синдрома, который нередко приводит к развитию сахарного диабета (СД) II типа – заболеванию, которое в настоящее время имеет характер «молчаливой» эпидемии XXI века [3,9]. У больных БА, сочетанной с ожирением, нерациональная терапия, частые обострения, пероральная глюкокортикоидная терапия – факторы, которые могут способствовать развитию коморбидности БА и СД, несмотря на отсутствие прямой патогенетической связи между ними [3].

Знание особенностей формирования патогенетических механизмов, участвующих в реализации воспаления при БА, БА и ожирении, а также БА и СД II типа, позволит не только проводить корректное лечение, но, возможно, и профилактировать прогрессию заболевания или даже изменить прогноз.

Одним из основных механизмов развития БА является дисбаланс Т- лимфоцитов хелперов (Th) с преобладанием Th II типа с формированием вторичного иммунодефицита при нарастании степени тяжести болезни [10]. Наличие коморбидного висцерального ожирения, с одной стороны, усиливает иммунные нарушения у пациентов с БА [6], что приводит к неэффективности стандартного базисного лечения и создает условия к применению дополнительных лекарственных препаратов [7]. С другой стороны, у больных ожирением выявляется усиление иммунных реакций, опосредованных Th-II под воздействием постоянного избыточного синтеза IL-6 [6]. Сопутствующий СД при БА также характеризуется негативными изменениями иммунной системы пациентов [9].

Цель работы

Изучить особенности иммунного статуса пациентов с БА, БА, сочетанной с ожирением, и БА в ассоциации с СД II типа.

Материал и методы исследования

Исследованию подлежали 160 пациентов с персистирующей БА среднетяжелой и тяжелой степени тяжести в среднем возрасте ($45 \pm 4,5$) лет, в т.ч. мужчин – 67(41,8%), женщин – 93(58,2%). Среди обследованных больных с БА и нормальной массой тела было 42 (I группа), БА, сочетанной с ожирением, – 73 (II группа), лиц с БА и СД II типа – 45 (III группа). Диагноз БА устанавливали в соответствии с приказом МОЗ Украины № 127 от 19.03.2007 г., СД – согласно рекомендациям приказа № 1118 от 21.12.2012 г., избыточную массу тела устанавливали по расчету индекса массы тела (ИМТ). ИМТ рассматривали как нормальный, если он был в пределах 18,5-25.

У всех больных, наряду с исследованием клинического анализа крови, определялись показатели клеточного иммунитета CD3+, CD4+,

CD8+, CD16+, CD22+, а также соотношение CD4/CD8 с тест-системой «Анти-СД3». «Анти-СД4». «Анти-СД8» «Анти-СД16» «Анти-СД22», ООО Гранум (Украина). Определение количества субпопуляций Т-и В-лимфоцитов проводилось с помощью реакции розеткообразования с эритроцитами, на которых адсорбированы моноклональные антитела против рецепторов СД3 (Т-лимфоциты), СД4 (Т-хелперы), СД8 (Т-супрессоры и цитотоксические лимфоциты), СД16 (НК-натуральные киллеры), СД22 (В-лимфоциты). Оценку результатов исследования проводили в световом микроскопе с иммерсионной системой. Иммуноглобулин (Ig) Е исследовали иммуноферментным методом с ИФА тест-системой Гранум (Украина). Для выработки нормативных показателей были обследованы 21 практических здоровых донора того же возраста и пола.

Исследование проведено с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964-2008 г.), а также приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г.

Статистические исследования проводились с привлечением современной компьютерной программы с вычислением медианы (Me) показателей и процентилей 25-75, для определения достоверности разницы данных в независимых выборках использовали U-критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнении основных показателей клинического анализа крови у пациентов с БА, было выявлено, что при БА, БА, ассоциированной с ожирением, и БА, сочетанной с СД II типа, существенных отличий не наблюдалось. При этом, значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у больных БА (Me=8 мм/час, 25-75=5-13,5 мм/час) были достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем в контрольной группе (Me=11 мм/час, 25-75=10-12,5 мм/час), и чем у больных БА, сочетанной с СД (Me=13 мм/час, 25-75=7-21 мм/час). У больных II группы СОЭ (Me=6 мм/час, 25-75=4-12,5 мм/час) была самой низкой среди всех обследованных лиц, достоверно ($p < 0,001$) отличаясь от аналогичной в контрольной группе и от таковой в III группе, при отсутствии отличий с больными I группы (с БА). У больных I группы значения эритроцитов и эозинофилов диагностировались выше, а уровень базофилов – ниже, чем в контроле ($p < 0,001$). У пациентов с БА и ожирением и БА с СД II типа количество эозинофилов периферической крови было выше, чем в контроле, однако, существенной разницы указанных показателей клинического анализа крови с больными БА не было. В формуле крови количество лимфоцитов в группах не отличалось от

контрольного.

Таблица 1
Состояние показателей клеточного иммунитета у исследованных пациентов с БА

Показатель, %	Контрольная группа (n=21)		БА (n=42)		БА, сочетанная с ожирением (n=73)		БА, сочетанная с СД II типа (n=45)	
	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75
CD3+	60	59/61	60	50/65	56°	54/59	36* ^Δ	33/39
CD4+	40	39/41	36*	35/37	33°	32/34	30* ^Δ	26/34
CD8+	22	21/23	20*	18/21	22°	21/23	21 ^Δ	20/23\
CD4/CD8	1,81	1,77/1,88	1,83	1,66/1,95	1,47°	1,41/1,52	1,37* ^Δ	1,21/1,55
CD16+	21	21/22	18*	16/19	23°	22/24	14 ^Δ	12/16
CD22+	20	19/21	22	18/27	19°	15/22	15 ^Δ	11/18

Примечания: * - (p<0,001) - при сравнении показателей у лиц с БА и контрольными;

° (p<0,001) - при сравнении показателей у лиц с БА и БА с ожирением;

Δ (p<0,001) - при сравнении показателей у лиц с БА и БА с СД II типа.

Определение показателей клеточного иммунитета показало, что при отсутствии отличий в количестве лимфоцитов в разных группах больных (табл. 1), у больных I группы общая популяция иммунокомпетентных клеток не отличалась от контрольных цифр (p> 0,05). Однако, у лиц II группы пул CD3 + лимфоцитов (Me = 56%, 25-75 = 54-59%) был достоверно (p <0,05) ниже аналогичного в контрольной группе (p <0,001) и соответствующего в I группе. Популяция CD3 + клеток у больных III группы оказалась самой низкой среди всех обследованных лиц, при этом их Me в 1,7 раза (p <0,001) была ниже, чем у пациентов I группы, и в 1,5 раза (p <0,01) меньше, чем у лиц II группы.

Уровень натуральных киллеров CD16 + у пациентов I группы был ниже чем в контрольной группе в 1,2 раза (p <0,001). В то же время, у больных II группы количество CD16 + клеток отмечалось повышенным по сравнению с лицами I группы в 1,3 раза (p <0,001). У больных III группы значения CD16 + лимфоцитов были достоверно в 1,5 раза ниже контрольных, в 1,3 раза (p <0,001) ниже, чем в первой группе, и в 1,6 раза (p <0,001) ниже, чем во II группе.

Показатель Т-хелперов у больных I группы оказался ниже, чем у здоровых лиц, в 1,1 раза (p <0,001). Уровень CD4+- клеток у лиц II группы был ниже контрольных значений, в 1,2 раза (p <0,001) и ниже при сравнении с аналогичным I группы (p <0,001). Значения CD4+-лимфоцитов у пациентов III группы были самыми низкими среди всех исследованных: Me - 30% по сравнению с больными I группы (Me = 36%), пациентами II группы (Me = 33%), или в соответственно достоверно ниже в 1,2 и 1,1 раза (p<0,001).

Следует отметить, что низкий уровень цитотоксических Т-лимфоцитов был выявлен у больных БА (I группы): он был достоверно ниже по сравнению не только с контрольным, но и с аналогичными у больных II и III групп. При этом содержание CD8 + клеток у больных БА в сочетании с СД II типа был достоверно (p <0,01) ниже, чем при сочетании БА и ожирения.

Однонаправленное снижение количества CD4 + - и CD8 + лимфоцитов у пациентов с БА привело к отсутствию изменений в иммунорегу-

ляторных индексах по сравнению с контрольной группой. У пациентов II и III групп соотношение CD4 / CD8 оказалось достоверно пониженным по сравнению с лицами I группы, наиболее существенно, у лиц III группы: в 1,3 раза (p <0,001).

Количество CD22 + лимфоцитов в крови больных I группы и II групп не отличалась от аналогичного в контрольной группе. При этом уровень CD22+-клеток во II группе был меньше, чем в первой группе, в 1,2 раза (p <0,001) У пациентов III группы содержание в крови CD22+-лимфоцитов было сниженным при сравнении с контрольным, в 1,3 раза, аналогичным в первой группе в 1,5 раза (p <0,001), и с соответствующим во II группе - в 1,3 раза (p <0,001).

Таким образом, несмотря на отсутствие изменений в количестве лимфоцитов периферической крови, у всех пациентов отмечались значительные сдвиги в количестве и составе иммунокомпетентных клеток. Выявленные изменения показателей клеточного иммунитета у больных БА характеризуют начальные проявления формирования вторичного иммунодефицита: при неизменном содержании общей популяции иммунокомпетентных клеток в крови больных и нормальном значении соотношения CD4/CD8, были отмечены снижение количества натуральных киллеров, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Эти данные, в основном, совпадают с характерными чертами иммунного статуса при БА, полученными в других исследованиях [4,5]. Количество В-лимфоцитов у лиц с БА сохранялось в пределах нормы.

При БА, сочетанной с ожирением, у пациентов отмечались более глубокие изменения клеточного иммунитета, характеризующиеся не только снижением пула CD3+-лимфоцитов, но и уменьшением количества CD3+CD4+- и CD3+CD8+-клеток, что привело к снижению иммунорегуляторного индекса. Показатель лимфоцитов с фенотипом CD16+выявился у пациентов с БА и ожирением повышенным, что, по-видимому, имеет патогенетическое значение: жировая ткань рассматривается как мощный источник провоспалительных медиаторов [12], а ожирение – как фактор риска возникновения БА

[15,16]. Значения CD22+-лимфоцитов были сниженными. У пациентов с сочетанием БА и СД II типа выявлялись самые глубокие изменения клеточного иммунитета со снижением всех изученных показателей и наиболее выраженным уменьшением иммунорегуляторного индекса. Несмотря на то, что патогенетической связи

между БА и СД II типа выявлено не было [3], их сосуществование привело к формированию индуцированной вторичной недостаточности клеточного иммунитета [7], что, по-видимому, служит предпосылкой для поиска путей иммунокоррекции.

Таблица 2
Содержание IgE в сыворотке крови обследованных пациентов с БА

Показатель, МЕ/мл	Контрольная группа (n=21)		БА (n=42)		БА, сочетанная с ожирением (n=73)		БА, сочетанная с СД II типа (n=45)	
	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75
IgE	60	50/65	140*	120/170	250 ^o	170/290	60 ^Δ	46/82

Примечания: * - ($p < 0,001$) при сравнении показателей у лиц с БА и контрольной группы;

^o - ($p < 0,001$) - при сравнении показателей у лиц с БА и БА с ожирением;

^Δ ($p < 0,001$) - при сравнении показателей у лиц с БА и БА с СД II типа.

При анализе концентрации IgE в крови пациентов с БА отмечалось повышение его значений (табл. 2), в среднем, в 2,3 раза по сравнению с контрольными значениями (соответственно Me 140 – МЕ/мл и 60 единицы МЕ/мл), что, при отсутствии изменений в количестве CD22+-клеток, отражает их сохраненную активность.

У больных БА, сочетанной с ожирением, концентрация IgE отмечалась самой высокой и превышала контрольные значения в 4,2 раза ($p < 0,001$). Очевидно, значительной активации В-лимфоцитов, несмотря на снижение их количества в крови пациентов, способствовала дополнительная продукция жировой тканью провоспалительных медиаторов [12,14]. При БА, сочетанной с СД II типа, значения IgE не отличались от контрольных. Следовательно, при сопутствующем СД II типа у больных БА отмечались не только клеточный иммунодефицит, что отмечено при исследованиях влияния СД как коморбидного заболевания на иммунный статус пациентов с другой патологией [9], но и угнетение продукции IgE В-лимфоцитами, что, очевидно, может способствовать изменению характера иммунного ответа при БА, о чем упоминалось и в других исследованиях [8], и повлечь более раннее формирование осложнений обоих заболеваний.

Выводы:

1. При сравнении показателей клинического анализа крови у больных БА, сочетанной с ожирением, СОЭ была самой низкой, а при БА, сочетанной с СД II типа, - самой высокой среди всех обследованных лиц при отсутствии изменений в количестве лимфоцитов среди всех групп пациентов.

2. У больных БА, БА, сочетанной с ожирением и БА в ассоциации с СД II типа отмечается формирование индуцированной вторичной иммунной недостаточности с вовлечением клеточного звена иммунитета.

3. Сопутствующий СД II типа у лиц с БА характеризуется наиболее выраженным снижением показателей клеточного иммунитета по сравнению с больными БА без коморбидности и БА,

сочетанной с ожирением.

4. Несмотря на снижение количества В-лимфоцитов, у пациентов с БА и БА, сочетанной с ожирением, концентрация IgE в крови сохраняется повышенной.

5. При БА, сочетанной с СД II типа, количество IgE в крови больных снижена, что может способствовать изменению характера иммунного ответа.

Перспективы дальнейших исследований

Дальнейшие исследования будут направлены на изучение особенностей гуморального иммунного ответа у указанных групп пациентов.

Литература

1. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности / Ф.И. Белялов – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2011. – 305 с.
2. Верткин А.Л. Коморбидность – новая патология. Технология её профилактики и лечения / А.Л. Верткин, Н.О. Ховасова // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 4. – С. 68–72.
3. Кобылянский В.И. Изучение связей между хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой и сахарным диабетом II типа / В.И. Кобылянский, Г.Ю. Бабаджанова, Ю.И. Сунцов // Клиническая медицина. – 2009. – № 12. – С. 40–43.
4. Лазуткина Е.Л. Показатели гуморального и клеточного иммунитета у больных бронхиальной астмой / Е.Л. Лазуткина, Л.Л. Лазаренко, В.С. Бардов // Сб. трудов XXVI Нац. Конгресса по болезням органов дыхания: Москва, 2016. – С. 33–34.
5. Победьонна Г.П. Показники стану імунної системи хворих на бронхіальну астму різних ступенів тяжкості / Г.П. Победьонна, Н.В.Ревунова, З.Б. Андреева [та ін.] // Матер. III Нац. Астма-конгресу: Київ, 2009. - № 1-2. - С. 67-70.
6. Приступа Л.Н. Взаємне обтяження. Сучасне уявлення про взаємозв'язок бронхіальної астми та компонентів метаболічного синдрому / Л.Н. Приступа // Ліки України. – 2005. – № 7/8 (96–97). – С. 28–30.
7. Скороходкина О.В. Характеристика синдрома вторичной иммунной недостаточности и возможности его коррекции у пациентов в многопрофильном стационаре / О.В. Скороходкина, А.В. Луццов // Практическая медицина. – 2012. – № 4 (59). – С. 132–136.
8. Скрипник Н.В. Імунологічні основи метаболічного синдрому / Н.В. Скрипник // Архів клінічної медицини. – 2009. – № 1 (15). – С. 80-84.
9. Ткаченко П.І. Стан імунологічної резистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу, які потребують хірургічної санації порожнини рота / П.І. Ткаченко // Український стоматологічний альманах: науково-практичний рецензований журнал. Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія". – Полтава. – 2009. – № 5. – С. 19–23.
10. Чернушенко К.Ф. Імунопатогенез бронхіальної астми [Текст] / К.Ф. Чернушенко // Нова медицина. – 2003. – № 1 (6). – С. 18–21.
11. Фещенко Ю.І. Бронхообструктивні захворювання: сучасний стан проблеми / Ю.І. Фещенко // Здоров'я України. – 2011. – № 4 (16). – С. 8–10.

12. Яшина Л.А. Избыточная масса тела, ожирение и патология легких: взгляд пульмонолога / Л.А. Яшина // Здоров'я України. - 2011. - Квітень. Тематичний номер. - С. 14-15.
13. Bondia-Pons, I. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity / I. Bondia-Pons, L. Ryan, J.A Martinez // J Physiol Biochem. - 2012. - Vol. 68 (4). - P. 701-711.
14. Yeh K.H. Impact of Obesity on the Severity and Therapeutic Responsiveness of Acute Episodes of Asthma / K. H. Yeh, M. E. Skowronski, A. J. Coreno, [et al.] // J Asthma. - 2011. - Vol. 48 (6). - P. 546-520.
15. Sood A. Association between leptin and asthma in adults / A. Sood, C.A. Camargo, E.S. Ford // Thorax. - 2006. - Vol. 61. - P. 300-305.
16. Vortmann M. BMI and health status among adults with asthma [Text] / M. Vortmann // Obesity (Silver Spring). - 2008. - Vol. 16 (1). - P. 146-152.

Реферат

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ ПРИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, СПОЛУЧЕНИЙ З ОЖИРІННЯМ АБО У АСОЦІАЦІЇ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ІІ ТИПУ

Єрьоменко Г.В.

Ключові слова: бронхіальна астма, цукровий діабет ІІ типу, ожиріння, показники клітинного імунітету.

В статті наводяться дані про визначення основних показників клітинного імунітету у хворих на бронхіальну астму у порівнянні з такими у пацієнтів із бронхіальною астмою, поєднаною з ожирінням або у поєднанні з цукровим діабетом ІІ типу. У хворих на бронхіальну астму, а також на бронхіальну астму, поєднану з ожирінням і бронхіальну астму в асоціації з цукровим діабетом ІІ типу було виявлене формування індукованої вторинної імунної недостатності за рахунок клітинної ланки імунітету. Сполучення бронхіальної астми і цукрового діабету ІІ типу характеризується найбільш виразними негативними змінами клітинного імунітету серед усіх досліджених хворих. Незважаючи на зниження кількості В-лімфоцитів, у хворих на бронхіальну астму та бронхіальну астму, поєднану з ожирінням, їх функція по продукції ІgЕ зберігається підвищеною. При бронхіальній астмі, поєднаній з цукровим діабетом ІІ типу, концентрація ІgЕ виявилася зниженою, що може сприяти зміні характеру імунної відповіді у пацієнтів і потягнути за собою більш швидке формування ускладнень обох захворювань.

Summary

FEATURES OF IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF BRONCHIAL ASTHMA AND OBESITY OR DIABETES TYPE II

Yeryomenko G.V.

Key words: bronchial asthma, diabetes mellitus type II, obesity, cellular immunity indices.

This article presents the data on identifying key parameters of cell immunity in patients with asthma compared to those patients, who had comorbidity of asthma and obesity or asthma and type II diabetes mellitus (DM). The patients with asthma, as well as those with asthma and obesity or asthma and DM were revealed to develop induced secondary immune deficiency due to cellular level of immunity. The comorbidity of asthma and type II diabetes is characterized by the most expressive negative changes in cellular immunity among all the patients studied. Despite the decrease in the number of B-lymphocytes, the patients with asthma, comorbidities of asthma and obesity as well as asthma and DM, their function by IgE production is kept high. In asthma, combined with type II DM, IgE concentration is reduced that can contribute to the change in the nature of the immune response in the patients and lead to more rapid formation of complications of both diseases.

УДК 618.14 – 089 + 618.14 + 618.14-006

Жураківський В. М.

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ МАТКИ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ ТА ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В ДИНАМІЦІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Фіброміома матки у жінок із ожирінням і соматичною патологією поєднується із гіперплазією ендометрію, серед якої найбільш часто діагностується комплексна неатипова залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію (71,6%). Застосування комплексного лікування упродовж 3 місяців призводить до зменшення об'ємів маток від 33% до 40%, фіброматозних вузлів від 51% до 67%, нормалізації структури функціонального і базального ендометрію, як на гістологічному, так і на ультроструктурному рівнях. Проте, упродовж всього періоду лікування в підгрупі 1а середні об'єми матки і фіброматозних вузлів були меншими, ніж у підгрупі 1б. Через 6 місяців від початку лікування в підгрупі 1б вони зросли на 13% і 25%. Така різниця в об'ємах маток і фіброматозних вузлів у досліджуваних підгрупах пов'язана, на нашу думку, із застосуванням аторвастатину у підгрупі 1а, який призводить до зменшення маси тіла та зниження кількості жирової тканини. Таким чином, аторвастатин пролонгує терапевтичний ефект дії агоніста гонадотропін-релізін гормону через 3 місяці після його останньої ін'єкції.

Ключові слова: фіброміома матки, гіперпластичні процеси ендометрію, статини.

У статті використано матеріал дисертаційного дослідження, яке виконувалось відповідно до плану ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» і є частиною науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового «Клінічне і медико-соціальне обґрунтування ефективних методів прогнозування патологічних станів, діагностики і лікування захворювань вагітних та жінок в інші періоди їхнього життя», № держ. реєстрації 0104U008431.

Вступ

Гіперпластичні процеси матки (ГППМ) утримують лідерство в структурі гінекологічної захворюваності. За даними літератури, гіперплазія ендометрію зустрічається у 50% , а фіброміома матки – у 20% усіх гінекологічно хворих жінок репродуктивного віку [2,4]. ГППМ є однією із головних причин втрати репродуктивної функції та зниження працездатності жінок віком 35-45 років [1,3]. Відомо що розвиток гіперпластичних процесів матки суттєво зростає на фоні метаболічних порушень [5], роль яких у стимуляції проліферативних і пухлинних захворювань остаточно не визначена. Проте, вагому роль у цьому відіграє ожиріння, яке супроводжується накопиченням естрогенів у жировій тканині і призводить до збільшення «естрогенного пулу» в організмі і таким чином може стимулювати розвиток гіперпластичних процесів ендометрію.

Мета дослідження

Тому метою даного дослідження було провести комплексне клініко-морфологічне дослідження ГППМ у жінок дітородного віку з фіброміомою матки і ожирінням в динаміці комплексного лікування із застосуванням аналогів гонадотропін-релізінг гормонів і аторвастатинів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідну групу склали 60 хворих з екстрагенітальною патологією. У всіх жінок наявне ожиріння І-II ступеня, індекс маси тіла (ІМТ) становить $36,31 \pm 1,82 \text{ кг/м}^2$. Дослідна група поділялась на 2 підгрупи: 1а підгрупу склали 40 хворих з фіброміомою матки і екстрагенітальною патологією (ожиріння і гіпертонічна хвороба), призначали базову терапію (агоністи гонадотропін-релізінг гормону (3,6 мг x 3 рази через 28 днів), гепатоп-

ротектори (1к x 3 рази), седативні (1к x 3 рази)) в поєднанні з аторвастатином по 20 мг на добу впродовж 6 місяців, 1б підгрупу - 20 – хворих з тією ж патологією, які отримували тільки базову терапію.

Контрольну групу склали 30 жінок, у яких на момент обстеження гінекологічна та соматична патології були відсутні. Вік обстежених хворих коливався від 30-ти до 45-ти років.

Обстеження і лікування хворих здійснювали в гінекологічних відділеннях Івано-Франківського міського пологового будинку та на базі приватної клініки «Екстрамед». Від кожної людини отримано письмову згоду на проведення дослідження згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Усім жінкам до- та в динаміці лікування проводили клінічне обстеження, тривалість менструальних кровотеч. Розміри матки визначали за допомогою УЗД – дослідження, застосовуючи математичну формулу $V = D \times S \times W \times 0,521$, де V – об'єм, D – довжина, S – ширина, W – передньозадній розмір.

Використовували гістологічний (забарвлення гематоксилін-еозином) та електронно-мікроскопічний методи дослідження. Для гістологічного дослідження шматочки ендометрію фіксували в нейтральному формаліні, виготовляли парафінові блоки, зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином. Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки матеріалу фіксували у 2% розчині чотириокису осмію, проводили та контрастували за загальноприйнятим методом. Виготовляли ультратонкі зрізи, які

вивчали під електронним мікроскопом ПЭМ-125 К, при прискорюючій напрузі 75 кВ, з наступним фотографуванням при збільшеннях від 1200 до 12000 разів.

Гістологічні препарати вивчали під світловим мікроскопом МС 300 (ТХР) та фотографували за допомогою цифрової ССD – камери (Industrial digital camera UHCCD05100KPA-U-NA-N-C-SQ-NA). Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакету Stat.Soft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6.

Результати дослідження та їх обговорення

При бімануальному дослідженні у всіх жінок виявлялась збільшена, щільної консистенції матка, нерідко з горбистою поверхнею, розміри якої у 28 (46,67%) жінок відповідали 5-8 тижням вагітності, у 32 (53,33%) – 9-12 тижням вагітності (табл. 1). Збільшені придатки матки виявлялись у 12 (20%) пацієнток. Спайковий процес органів малого тазу при гінекологічному обстеженні запідозрений у 14 (23,33%) хворих і проявлявся одно- або двобічним ущільненням додатків та обмеженою рухомістю матки.

*Таблиця 1
Розміри матки і додатків при бімануальному обстеженні*

Показники	Групи хворих			
	1 а (n=40)		1 б (n=20)	
	абс. к.	відн. %	абс. к.	відн. %
Розміри матки:				
5-8 тижнів	23	57,5	4	20
9-12 тижнів	17	42,5	16	80
Збільшення додатків	9	22,5	5	25

З метою виявлення патології ендо- і міометрію всім жінкам проведено трансабдомінальне ультразвукове дослідження.

При ультразвуковому дослідженні діагностувалась збільшених розмірів матка з неоднорідною ехоструктурою. При цьому форма матки була незмінною. В дні та тілі діагностувались від одного до трьох утворень округлої форми із чітким рівним контуром, частіше гіпоехогенної структури, розмірами від 0,5 до 6,0 см у діаметрі. Іноді вузли мали однорідну гіперехогенну структуру або гіпо- і анехогенні зони в центрі утворення, що свідчить про наявність дегенеративних і регресивних змін у патологічному осередку внаслідок переважаючого сполучнотканинного компоненту.

У досліджуваній групі жінок середній об'єм матки склав $186,4 \pm 5,48 \text{ см}^3$ (контроль $71,01 \pm 2,68 \text{ см}^3$, $p < 0,0002$). Найчастіше у 65% випадків діагностувались інтрамуральні вузли із центрипетальним ростом, М-ехо яких було відхилене до протилежної стінки матки. У 25% випадків виявлялися субсерозні вузли на ніжці, проте їх було досить складно диференціювати, оскільки вони розташовуються за загальним контуром матки. Середній об'єм вузлів склав $31,4 \pm 2,06 \text{ см}^3$. Початкові форми фіброміоми найбільш чітко діагностуються при трансвагінальному скануванні.

У 18 (30%) хворих із фіброміомою матки виявлялись ехографічні ознаки полікістозних змін у яєчниках (збільшення за рахунок довжини розмірів яєчників, численні гіпоехогенні включення діаметром від 2 до 12 мм по периферії, гіперплазія стромального компоненту, незважаючи на наявність домінантного фолікула або жовтого тіла).

У 52 (86,67%) жінок під час ультразвукового дослідження діагностувався патологічно змінений ендометрій, який характеризувався підвищенням ехогенності та наявністю дрібних ан- та гіпоехогених включень діаметром до 5 мм (кістозно розширені залози), контури базального шару

були нерівними, місцями переривчасті. Товщина ендометрію в жінок 1а підгрупи у I-шу фазу менструального циклу становила $12,74 \pm 1,35 \text{ мм}$ (контроль $4,32 \pm 0,56 \text{ мм}$, $p < 0,003$), у II фазу менструального циклу – $18,56 \pm 1,24 \text{ мм}$ (контроль $7,26 \pm 1,56 \text{ мм}$, $p < 0,001$). Товщина ендометрію в жінок 1 б підгрупи також статистично достовірно була збільшеною і відповідно становила $11,73 \pm 2,15 \text{ мм}$ ($p < 0,001$) та $18,23 \pm 1,18 \text{ мм}$ ($p < 0,01$).

Всім жінкам проведено лікувально-діагностичне вишкрібання порожнини матки. За результатами гістологічного дослідження, у 43 (71,67%) випадках відмічалась комплексна неатипова залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію (у 1а підгрупі – 32 жінок, у 1б – 11), у 9 (15%) – проста залозиста гіперплазія ендометрію (у 1а підгрупі – 5 жінок, у 1б – 4), у 8 (13,33%) – проста кістозна гіперплазія ендометрія (у 1а підгрупі – 3 жінок, у 1б – 5).

На гістологічних препаратах комплексна залозисто-кістозна гіперплазія ендометрія характеризується наявністю китичкоподібно розширених залоз, які хаотично розподіляються в стромі (рис. 1). Ці залози у вигляді дрібних пухирців можна розрізнити на препаратах макроскопічно. Відсутній поділ ендометрію на щільний та губчастий шари. Слід відмітити, що у 14 жінок виявляється залозисто-кістозна гіперплазія неактивної форми (рис. 1 б). Вона виникає в умовах тривалої дії на ендометрій низьких рівнів естрогенів. Ендометрій при ній нагадує нефункціонуючий. Ядра епітеліоцитів темні, цитоплазма базофільна. Строма склеротично змінена, компактна, багата аргірофільними волокнами. У 18 жінок (30%) спостерігається залозисто-кістозна гіперплазія активної форми (рис. 1 а). Цитоплазма та ядра епітеліальних клітин слабо зафарбовуються. У залозах можна виявити світлі клітини, які розміщуються групами. В стромі багато молодих клітин, які знаходяться у стані мітозу.

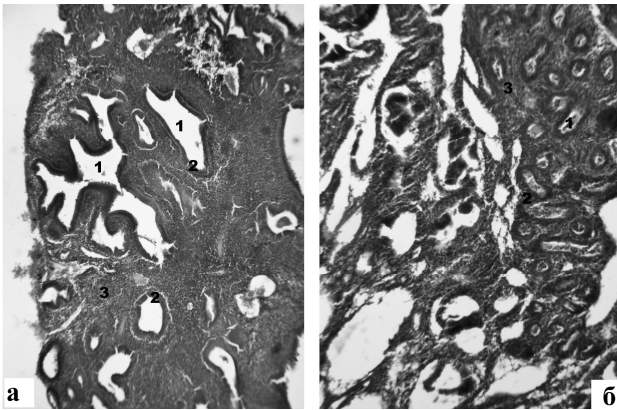


Рис. 1. Залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: а, б) ок. 10, об. 20.

Позначення: 1 – просвіт залози, 2 – епітелій, 3 – строма

На ультраструктурному рівні найбільш виражених змін зазнають епітеліальні клітини. Ядра їх неправильної форми мають матрикс помірної електроннооптичної щільності, інколи містять одне ядерце. Цитоплазма гомогенна, помірної електроннооптичної щільності, клітинні органели слабо диференціюються. У мітохондріях відмічається руйнування крист. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, на їх поверхні прикріплені поодинокі рибосоми. Базальна мембрана потовщена. Строма набрякла та розпушена. Мезенхімальні клітини мають полігональну форму. Каріоплазма помірної електронно-оптичної щільності містить 1-2 ядерця. У пухкій сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки зустрічаються тканинні базофіли. Значних морфологічних змін зазнають артеріоли. У їхньому просвіті наявні еритроцитарні складжі. Місцями відмічається десквамація ендотеліоцитів та оголення внутрішньої еластичної мембрани. В цитоплазмі ендотеліоцитів виявляється велика кількість середнього розміру вакуолей, підвищується рухливість люменальної поверхні плазмолеми з розвитком ознак мікроклазматозу. Ядра міоцитів збільшуються за розмірами, їхня каріоплазма є помірної електронно-оптичної щільності, у цитоплазмі відмічаються від 5 до 8 електронно-щільних лізосом з негомогенним вмістом. Периваскулярний просвіт розширений.

Через 3 місяці лікування, за даними ультразвукового дослідження товщина ендометрію статистично достовірно зменшується, порівняно з показниками до лікування і становить у 1а підгрупі $4,31 \pm 0,26$ мм ($p < 0,001$), у 1б – $4,56 \pm 0,42$ мм ($p < 0,001$), що відповідає нормальним показникам для постменопаузи і є свідченням атрофічних змін. М-ехо характеризується однорідною структурою з чіткими рівними контурами базального шару і рівномірно підвищеною ехогенністю. Спостерігається статистично значуще зменшення об'єму матки у 1а підгрупі до $113,48 \pm 2,23$ см³ ($p < 0,001$), у 1б – до $123,76 \pm 3,84$ см³ ($p < 0,003$), порівняно з показниками до лікування. Зменшу-

ються і об'єми фіброматозних вузлів у 1а підгрупі до $10,24 \pm 0,12$ см³ ($p < 0,001$), у 1б – до $5,3 \pm 0,14$ см³ ($p < 0,003$). При аспіраційній біопсії у жінок досліджуваної групи спостерігається перехідний ендометрій, який характеризується ознаками помірно вираженої залозистої гіперплазії, що виникає під впливом низьких доз естрогенів. Спостерігається нерівномірне розташування залози в стромі (рис. 2), деякі з них кістозно-розширені. Ядра епітелію в залозах розташовуються в один або декілька рядів. Щільність стромі в різних ділянках є різною.

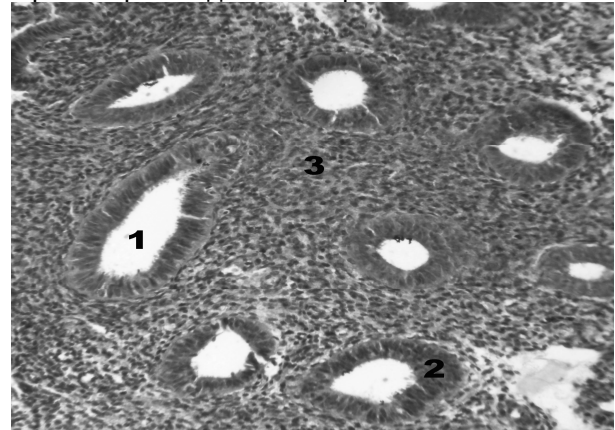


Рис. 2. Гістологічна структура ендометрію через три місяці від початку лікування. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок. 10, об. 40.

Позначення: 1 – просвіт залози, 2 – епітелій, 3 – строма

На субмікроскопічному рівні спостерігаються невеликі овальної форми епітеліальні клітини які з'єднуються між собою за допомогою десмосом. Ядра їхні світлі за рахунок маргінально розміщеного хроматину містить 1-2 ядерця. Цитоплазма помірної електронно-оптичної щільності вузьким обідком оточує ядро та містить мало органел.

Через шість місяців від початку лікування М-ехо характеризується однорідною структурою за винятком ділянок, де наявні фіброматозні вузли. Товщина ендометрію в жінок 1а (1б) підгрупі в I фазу менструального циклу складає $4,16 \pm 0,51$ мм ($5,36 \pm 0,32$ мм) ($p < 0,001$), у II фазу менструального циклу – $6,14 \pm 0,71$ мм ($8,23 \pm 0,42$ мм) ($p < 0,001$), що є статистично достовірно менше у порівнянні з показниками до лікування та не відрізняються від контрольних показників. У жінок 1а підгрупі об'єми матки і фіброматозних вузлів, порівняно з попереднім терміном не змінилися і відповідно становили $114,34 \pm 5,12$ см³ ($p > 0,05$) та $10,82 \pm 0,08$ см³ ($p > 0,05$). Натомість у підгрупі 1б вище вказані показники статистично достовірно зросли, порівняно з попереднім терміном, і відповідно становили $138,07 \pm 6,35$ см³ ($p < 0,01$) та $19,42 \pm 0,62$ см³ ($p < 0,01$).

При аспіраційній біопсії ендометрій має типову будову в різні фази менструального циклу. У функціональному шарі ендометрію чітко розмежовується глибокий губчастий шар, де залози розміщуються більш щільно, і поверхневий ком-

пактний, у якому переважає цитогенна строма.

На ультраструктурному рівні епітеліальні клітини (рис. 3 а) у фолікуліновій фазі мають витягнену призматичну форму і розміщуються на базальній мембрані в один ряд. На випуклій апікальній поверхні цих клітин, оберненій в просвіт залози, спостерігаються мікрворсинки. В цитоплазмі цих клітин наявні органели загального призначення, серед яких найбільше молодих мітохондрій. Останні розміщуються дифузно по всій цитоплазмі клітини, або у вигляді скупчень біля її базального полюса. Вони мають різну форму: овальну, круглу або подовгувату, темний матрикс у якому слабо диференціюються поздовжньо- і поперечно розміщені кристи.

У лютеїновій фазі кількість мітохондрій у епітеліальних клітинах зменшується, а розміри їх

збільшуються. У цитоплазмі появляється велика кількість гранул глікогену (рис. 3 б), які подекуди утворюють скупчення у базальному відділі клітини, що провокує переміщення ядер у апікальну ділянку. Значного розвитку досягає гранулярна ендоплазматична сітка, її цистерни густо вкриті рибосомами. Комплекс Гольджі представлений диктіосомами і пухирцями.

Спостерігається відновлення ультраструктури капілярів. Їхня стінка представлена ендотеліоцитами з щільними контактами, трьохшаровою базальною мембраною. У дублікатурі базальної мембрани розміщуються веретеноподібної форми відростки перицитів, які, проникаючи через клітинний компонент базальної мембрани, контактують з ендотеліоцитами.

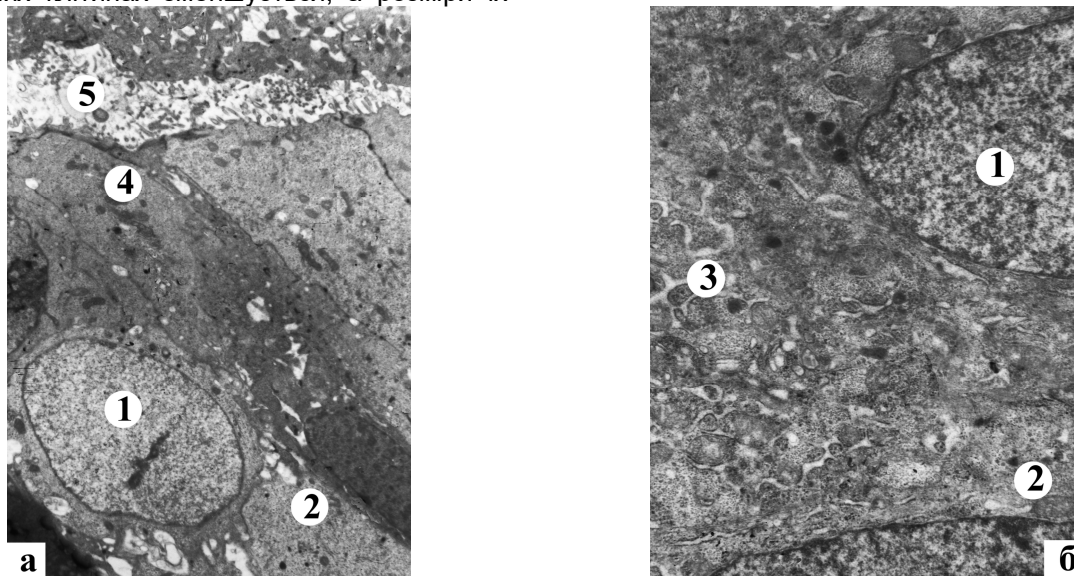


Рис. 3. Ультраструктурні зміни ендометрію (а – фолікулінова фаза, б – лютеїнова фаза) у досліджуваній групі жінок через 6 місяців від початку лікування. Електроннограми. Зб.: а) 4000; б) 8000.

Позначення: 1 – ядро епітеліальної клітини, 2 – гранули глікогену, 3 – гранулярна ендоплазматична сітка, 4 – мітохондрії, 5 – просвіт залози

Таким чином, фіброміома матки у жінок із ожирінням і соматичною патологією поєднується із гіперплазією ендометрію, серед якої найбільш часто діагностується комплексна неатипова залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію (71,6%).

Застосування комплексного лікування приводить до зменшення об'ємів маток від 33% до 40%, фіброматозних вузлів від 51% до 67%, нормалізації структури функціонального і базального ендометрію як на гістологічному, так і на ультраструктурному рівнях. Проте, упродовж всього періоду лікування в підгрупі 1а середні об'єми матки і фіброматозних вузлів були меншими, ніж у підгрупі 1б. Через 6 місяців від початку лікування вони зросли на 13% і 25% у підгрупі 1б. Така різниця в об'ємах маток і фіброматозних вузлів у досліджуваних підгрупах пов'язана, на нашу думку, із застосуванням аторвастатину, який призводить до зменшення маси тіла та зниження кількості жирової тканини, яка є депо

естрогенів в організмі жінки.

Висновок

Застосування статинів у комплексному лікуванні ГППМ у жінок з ожирінням є доцільним, оскільки сприятливо впливає у них на цілу низку супутньої соматичної патології, зменшує явища штучної менопаузи, сприяє відновленню гістологічної і ультраструктурної будови ендометрію у різні фази менструального циклу та пролонгує терапевтичний ефект дії агоніста гонадотропін-релізін гормону через три місяці після його останньої ін'єкції.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є подальші дослідження гормонального обміну, об'єму матки і фіброматозних вузлів у більш віддалені терміни після лікування, що в свою чергу дозволить вчасно діагностувати і запобігати рецидивам захворювання.

Література

1. Венціківська І. Б. Диференційне лікування гіперпластичних процесів ендометрію на фоні внутрішнього ендометріозу / І. Б. Венціківська, Л. П. Кузьмук // Здоровье женщины. – 2010. – № 9. – С. 129–131.
2. Куричева Н. Ю. Дифференцированный подход к терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде / Н. Ю. Куричева // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 1. – С. 28–32.
3. Scheurig-Muenkler C. Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: long-term changes in disease-specific symptoms and quality of life / C. Scheurig-Muenkler, A. Lembcke, V. Froeling [et al.] // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 23, № 7. – P 74–79.
4. Voogt M. J. Uterine Fibroid Embolisation for Symptomatic Uterine Fibroids: A Survey of Clinical Practice in Europe / M. J. Voogt, M. J. Arntz, P. N. Lohle [et al.] // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2010. – Vol. 29, № 12. – P. 395–399.
5. Csatlós E Uterine leiomyoma / E. Csatlós, J. Rigó Jr, I. Szabó [et al.] // Orv. Hetil. – 2010. – Vol. 151, № 42. – P. 1734–1741.

Реферат

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ МАТКИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В ДИНАМИКЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Журакивский В. М.

Ключевые слова: фибромиома матки, гиперпластические процессы эндометрия, статины.

Фибромиома матки у женщин с ожирением и соматической патологией сочетается с гиперплазией эндометрия, среди которой наиболее часто диагностируется комплексная неатипичная железистокистозная гиперплазия эндометрия (71,6%). Применение комплексного лечения в течение 3 месяцев приводит к уменьшению объема матки от 33% до 40%, фиброматозных узлов от 51% до 67%, нормализации структуры функционального и базального эндометрия как на гистологическом, так и на ультраструктурном уровнях. Однако на протяжении всего периода лечения в подгруппе 1а средние объемы матки и фиброматозных узлов были меньше, чем в подгруппе 1б. Через 6 месяцев от начала лечения в подгруппе 1б они выросли на 13% и 25%. Такая разница в объемах маток и фиброматозных узлов в исследуемых подгруппах связана, по нашему мнению, с применением аторвастатина в подгруппе 1а, который приводит к уменьшению массы тела и снижению количества жировой ткани. Таким образом, аторвастатин пролонгирует терапевтический эффект действия агониста гонадотропин-релизин гормона через 3 месяца после его последней инъекции.

Summary

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HYPERPLASTIC UTERINE PROCESSES IN WOMEN WITH OBESITY AND EXTRAGENITAL PATHOLOGY IN DYNAMICS OF INTEGRATED TREATMENT

Zhurakivsky V. M.

Key words: uterine fibroids, hyperplastic endometrial processes, statins.

Uterine fibroids in women with obesity and somatic pathologies are typically associated with endometrial hyperplasia, among which complex non-atypical glandular-cystic endometrial hyperplasia (71.6%) is the most commonly diagnosed. The use of integrated treatment for 3 months leads to a decrease in the size of the uterus from 33% to 40%, decrease in sizes of fibroids from 51% to 67%, and results in the normalization of the functional and basal endometrial structures both at the histological and ultrastructural levels. However, throughout the treatment period in the subgroup 1a, the average size of the uterus and fibroids were smaller than in the subgroup 1b. After 6 months from the start of the treatment in the subgroup 1b, they increased by 13% and 25%. Such a difference in the sizes of the uterus and fibroids in the subgroups under study is associated, in our opinion, with the use of atorvastatin in the subgroup 1a that leads to a decrease in body weight and a decrease in the amount of adipose tissue. Thus, atorvastatin prolongs the therapeutic effect of the action of the gonadotropin-releasing hormone agonist 3 months after its last injection.

УДК: [616.12-008.331.1+616.36-003.826]-085.225.2-008.9-078:57.088.7:577.175.853

Зайцева М.М.

ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ТЕЛМІСАРТАНУ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФНОГО ЛОКУСУ A1166C ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНА II ПЕРШОГО ТИПУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Харківський національний медичний університет

У статті оцінено вплив лікування з використанням телмісартану на метаболічні показники в залежності від генотипів поліморфного локусу A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки шляхом спостереження за 55 хворими з зазначеними коморбідними патологіями. За результатами дослідження у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки носіїв С/С генотипу поліморфного локусу A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу відбулися більш значущі зміни показників вуглеводного обміну, так рівень глюкози був на 4,17 % нижче; рівень інсуліну – на 11,88 % і 9,23 %, а НОМА – на 11,75 % і 8,88 %, ніж у носіїв А/А і А/С генотипів ($p < 0,05$). Динаміка показників ліпідного обміну у обстежених хворих залежно від генотипу поліморфного локусу (A1166C) гена рецептора ангіотензину II першого типу оцінена наступним чином – найбільших змін досягли носії С/С генотипу: рівень тригліцеридів був нижче на 8,72 % і 10,34 %, ніж у носіїв А/А і А/С генотипів відповідно, рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності – на 5,73 % і 10,87 %, а рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності, навпаки, збільшився на 3,67 % і 5,31 % ($p < 0,05$).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, неалкогольна жирова хвороба печінки, поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу, телмісартан.

Робота виконана в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету МОЗ України «Оптимізувати лікування неалкогольної хвороби печінки та тлі гіпертонічної хвороби з урахуванням метаболічних, судинних аспектів та поліморфізму гена AGTR1», № державної реєстрації 0115U000236, строк виконання 01.2015-12.2017 рр.

Вступ

Поєднаний перебіг найбільш поширених та соціально значущих захворювань внутрішніх органів, таких як артеріальна гіпертензія (АГ) і неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), може призводити до змін у патогенетичних ланках захворювань [1].

У даний час перераховані вище стани все частіше зустрічаються в медичній практиці і є міждисциплінарною проблемою. Тому своєчасна діагностика метаболічних порушень, виявлення патології печінки та серця на початкових стадіях дозволяють здійснювати призначення необхідних лікарських препаратів в максимально ранні терміни, що покращує результати лікування.

Вивчення ефективності лікування антигіпертензивними засобами в залежності від носійства конкретного генотипу гена рецептора ангіотензину II першого типу (AGTR1) проводилось лише у хворих на АГ без супутньої НАЖХП.

Враховуючи вплив A1166C поліморфізму гена AGTR1 на характер зв'язування ангіотензину II з власними рецепторами першого типу, автори вивчали цей поліморфізм в аспекті ефективності використання блокувальних рецепторів ангіотензину II (БРА II) [2,4,5,6]. Таким чином, виходячи із сучасних уявлень про патогенез і лікування АГ, можна припустити, що поліморфізм гена AGTR1 здатен ідентифікувати потенційну ефективність застосування БРА II у тих чи інших специфічних когортах хворих на АГ із супутньою НАЖХП.

Однак одержані дані мали суперечливий ха-

рактер, що визначило необхідність проведення подальших досліджень.

Мета дослідження

Оцінити вплив лікування з використанням телмісартану на метаболічні показники в залежності від генотипів поліморфного локусу A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки.

Матеріали та методи дослідження

У нашому дослідженні спостерігалися 55 хворих на АГ і НАЖХП, котрі у якості антигіпертензивної терапії отримували БРА II телмісартан. Для проведення гіпотензивної терапії хворим призначали телмісартан в початковій дозі 40 мг, за необхідності корегували дозу препарату до 80 мг на добу, одноразово.

Загальна тривалість терапії склала 12 місяців. Контрольне обстеження проводилось 1 раз на місяць, при якому коригувалася індивідуально підібрана терапія. У випадках погіршення стану хворих здійснювалася їх повторна госпіталізація. Проте, слід зазначити, що погіршення клінічного стану та побічної дії від застосування телмісартану в межах нашого дослідження встановлено не було, що, можливо, пов'язано з малою вибіркою хворих.

Вміст глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом у відповідності до інструкції до набору реагентів (кат. № НР009.02, виробництво ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика»,

Україна). Вимірювання оптичної щільності проводили на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі СЕМ-7 (зав. № 7913, 2013 р. вип.).

Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом із використанням комерційної тест-системи INSULIN ELISA KIT виробництва фірми «Monobind» (США). Використовували індекс інсулінорезистентності (IP) НОМА (Homeostasis Model Assessment), який розраховували за формулою: інсулін (мОД/мл) × глюкоза натще (ммоль/л)/22,5.

Біохімічне дослідження включало визначення рівня загального холестерину (ЗХС) й ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), що проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованою гепарином на біохімічному аналізаторі «Humalyzer» (№ 2106-1709). Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою Клімова А.М.: $КА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$. Вміст холестерину у складі ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою Friedewald W.T.: $ХС ЛПНЩ = ЗХС - (ХС ЛПВЩ + ТГ/2,22)$, (ммоль/л). Концентрація холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за значенням співвідношення: $ХС ЛДПНЩ = ТГ/2,2$, (ммоль/л).

Дослідження алельного поліморфізму А1166С гена рецептора ангіотензину II першого типу проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). Виділення ДНК з цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кровь» 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.

Математична комп'ютерна обробка результатів проведена за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StatSoft Inc, США). Для порівняльного аналізу вибірок використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: $M+m$, вірогідності й рівню достовірності (р). Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r).

Результати дослідження та їх обговорення

Вплив лікування з використанням телмісартану на метаболічні показники у хворих на АГ і НАЖХП у залежності від генотипу поліморфного локусу А1166С гена АGTR1 представлено в таблиці 1.

*Таблиця 1
Вплив лікування з використанням телмісартану на метаболічні показники у хворих на АГ і НАЖХП у залежності від генотипу поліморфного локусу А1166С гена АGTR1 (M±m)*

Показники	До лікування			Після лікування телмісартаном, Δ %		
	С/С (n=10)	А/С (n=29)	А/А (n=16)	А/А (n=16)	А/С (n=29)	С/С (n=10)
Глюкоза крові, ммоль/л	5,07±0,26	5,89±0,31	5,24±0,58	-5,31*	-7,16*	-9,48#
Інсулін, мкОД /мл	21,81±1,26	16,17±0,71	12,43±0,96	-16,91*	-19,56*	-28,79##
НОМА, од.	6,38±0,54	4,01±0,72	2,20±0,62	-17,46*	-20,33*	-29,21##

Примітка: * – вірогідність відмінностей до та після лікування у пацієнтів з однаковими генотипами (p<0,05),
 ° – вірогідність відмінностей після лікування між хворими з А/С і С/С генотипами (p<0,05),
 # – вірогідність відмінностей після лікування між хворими з А/А і С/С генотипами (p<0,05).

Вивчення впливу лікування з використанням телмісартану на показники вуглеводного обміну у хворих на АГ і НАЖХП показало, що незалежно від генотипу досліджуваного гена відбувалось вірогідне зниження рівнів глюкози, інсуліну та НОМА (p<0,05). Так само у роботі Сіренко Ю.М. та співавторів [3] було встановлено, що призначення телмісартану як монотерапії може бути раціональним у пацієнтів із м'якою та помірною АГ та клінічними ознаками метаболічного синдрому без цукрового діабету з проявами ІР. У ході цього дослідження встановлено, що на фоні лікування телмісартаном відбувалось найбільш виражене та достовірне зменшення як рівня глюкози натще (на 2,91 %; p<0,001), так і площі під кривою глюкози (на 7,67 %; p<0,001); рівень інсуліну натще зменшився на 28,19 % (p<0,001),

площа під кривою інсуліну зменшилася на 30,09 % (p<0,001); рівень НОМА зменшився на 31,64 % (p<0,001).

Аналіз динаміки метаболічних показників у залежності від генотипів поліморфного локусу А1166С гена АGTR1 на тлі лікування телмісартаном продемонстрував, що у носіїв А/А генотипу вірогідно знизився рівень глюкози на 5,31 %, інсуліну – на 16,91 %, НОМА – на 17,46 %; носії А/С і С/С генотипів зазнали таких самих змін: зменшення рівня глюкози на 7,16 % і 9,48 %, інсуліну на 19,56 % і 28,79 %, НОМА на 20,33 % і 29,21 % відповідно (p<0,05).

Порівняльний аналіз визначив, що більш значущих змін щодо динаміки показників вуглеводного обміну зазнали носії С/С генотипу поліморфного локусу А1166С гена АGTR1. Так, після лі-

кування телмісартаном у зазначених хворих рівень глюкози був на 4,17 % нижче, ніж у носіїв A/A генотипу; рівень інсуліну – на 11,88 %, а НОМА – на 11,75 % ($p < 0,05$). Так само носії C/C генотипу досягли найбільших змін у порівнянні з носіями A/C генотипу: рівень інсуліну був менший на 9,23 %, а НОМА – на 8,88 % ($p < 0,05$).

Тобто, за результатами нашого дослідження у пацієнтів з АГ і НАЖХП поліморфізм (A1166C) гена AGTR1 робить істотний вплив на ефектив-

ність антигіпертензивної терапії, а лікування АГ з застосуванням телмісартану у носіїв патологічного алеля С, на відміну від нормальних гомозигот, забезпечує виразну позитивну динаміку показників вуглеводного обміну.

Динаміка показників ліпідного профілю у хворих на АГ у поєднанні з НАЖХП у залежності від генотипів поліморфного локусу (A1166C) гена AGTR1 представлена на рис. 1.

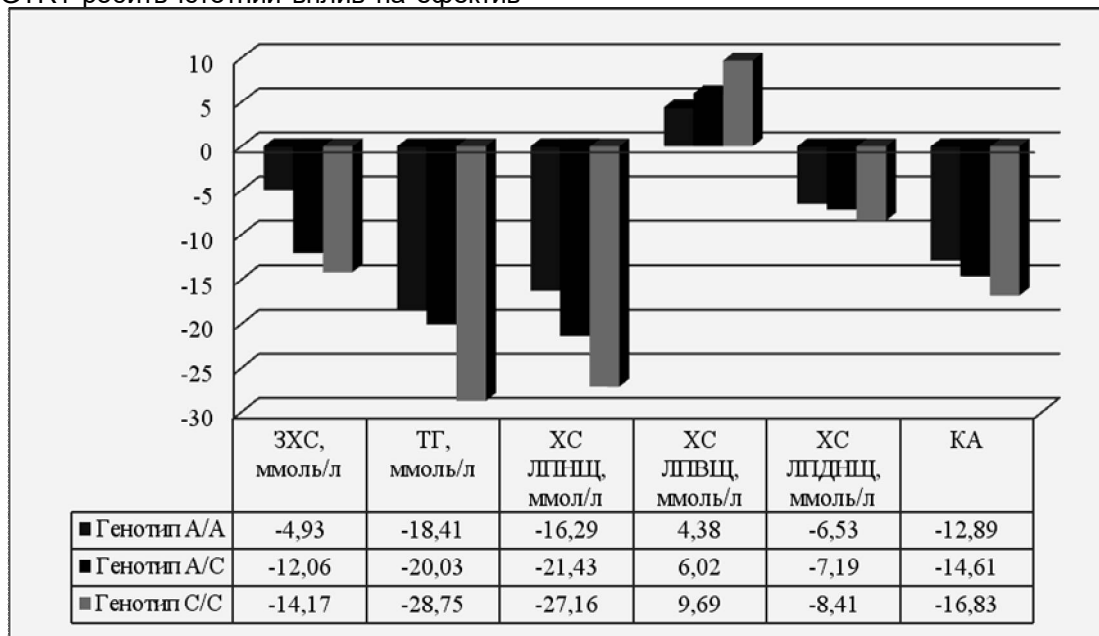


Рис. 1. Динаміка показників ліпідного профілю у хворих на АГ у поєднанні з НАЖХП у залежності від генотипів поліморфного локусу (A1166C) гена AGTR1

Незалежно від генотипу поліморфного локусу (A1166C) гена AGTR1 лікування телмісартаном мало позитивний вплив на показники ліпідного обміну. Численні клінічні дослідження доводять позитивні метаболічні ефекти телмісартану. Так, телмісартан у дозі 80 мг мав позитивний ефект на ІР порівняно з валсартаном 160 мг у пацієнтів з ожирінням, АГ та порушеною толерантністю до глюкози протягом 19 тижнів спостереження, при цьому маса тіла та показники ліпідного спектра не змінилися на кінець спостереження [8]. Однорічне дослідження в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які лікувалися телмісартаном або епросартаном, показало, що телмісартан поліпшував ліпідний профіль крові, не впливаючи на рівень глікемії та ІР [7]. У наведеному дослідженні використовувалася доза телмісартану 40 мг на добу, тому телмісартан як частковий агоніст PPAR-гамма-рецепторів не виявив повної дії на показники інсулінової чутливості. Телмісартан позитивно впливав на рівень ЗХС та ХС ЛПНЩ порівняно з ніфедипіном у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та м'якою АГ протягом 12 місяців лікування [9]. Крім того, в німецькому дослідженні у пацієнтів з АГ та цукровим діабетом 2 типу під дією телмісартану зменшилася концентрація глюкози та ТГ у плазмі крові після 6 місяців лікування [10].

За результатами нашого дослідження, показники ліпідного обміну у хворих на АГ і НАЖХП носіїв A/A генотипу поліморфного локусу (A1166C) гена AGTR1 зазнали наступних змін на тлі лікування телмісартаном: рівень ЗХС знизився на 4,93 %, ТГ – на 18,41 %, ХС ЛПНЩ – на 16,29 %, ХС ЛПДНЩ – на 6,53 %, КА – на 12,89 %, а рівень ХС ЛПВЩ підвищився на 4,38 %. У носіїв A/C генотипу рівень ЗХС став меншим на 12,06 %, ТГ – на 20,03 %, ХС ЛПНЩ – на 21,43 %, ХС ЛПДНЩ – на 7,19 %, КА – на 14,61 %, а рівень ХС ЛПВЩ став вищим на 6,02 %. У носіїв C/C генотипу рівень ЗХС зменшився на 14,17 %, ТГ – на 28,75 %, ХС ЛПНЩ – на 27,16 %, ХС ЛПДНЩ – на 8,41 %, КА – на 16,83 %, а рівень ХС ЛПВЩ збільшився на 9,69 %.

Оцінка динаміки показників ліпідограми залежно від генотипу поліморфного локусу (A1166C) гена AGTR1 у хворих на АГ у поєднанні з НАЖХП показала, що найбільших змін досягли носії C/C генотипу: рівень ТГ був нижче на 8,72 % і 10,34 %, ніж у носіїв A/A і A/C генотипів відповідно, рівень ХС ЛПНЩ – на 5,73 % і 10,87 %, а рівень ХС ЛПВЩ, навпаки, збільшився на 3,67 % і 5,31 % ($p < 0,05$).

Таким чином, визначено, що хворі з генотипами A/C і C/C більш чутливі до телмісартану, що, ймовірно, обумовлено наявністю карбокси-

льного кінця в хімічній структурі телмісартану, що виявляє найбільшу ефективність у зв'язуванні трансмембранного домену 6AT1P у носіїв генотипів A/C і C/C.

Висновки

1. У хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки, носіїв C/C генотипу поліморфного локусу A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу, відбулися більш значущі зміни показників вуглеводного обміну, так рівень глюкози був на 4,17 % нижче; рівень інсуліну – на 11,88 % і 9,23 %, а НОМА – на 11,75 % і 8,88 %, ніж у носіїв A/A і A/C генотипів ($p < 0,05$).

2. Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від генотипу поліморфного локусу (A1166C) гена рецептора ангіотензину II першого типу оцінена наступним чином – найбільших змін досягли носії C/C генотипу: рівень тригліцеридів був нижче на 8,72 % і 10,34 %, ніж у носіїв A/A і A/C генотипів відповідно, рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності – на 5,73 % і 10,87 %, а рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності, навпаки, збільшився на 3,67 % і 5,31 % ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень

У подальших дослідженнях планується визначити вплив терапії телмісартаном на структурно-функціональні параметри серця у хворих

на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки в залежності від генотипів поліморфного локусу A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу.

Література

1. Пасієшвілі Л.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки та артеріальна гіпертензія: патогенетичні чинники формування та прогресування / Л.М. Пасієшвілі, Н.М. Железнякова, Т.М. Пасієшвілі // Гастроентерологія. – 2014. – № 2 (52). – С. 46–49.
2. Сидорчук Л.П. Комплексне лікування хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму генів: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.01.11 «Кардіологія» / Л.П. Сидорчук; МОЗУ, ХНМУ. - Харків, 2009. - 40с.
3. Сіренко Ю.М. Метаболічний синдром у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів / Ю.М. Сіренко, О.Л. Рековець, С.Ю. Савицький, Є.А. Павлюк // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – №4(12). – С. 42–56.
4. Шевченко О.В. Влияние генетических полиморфизмов на эффективность лозартана у больных эссенциальной артериальной гипертензией / О.В. Шевченко, О.В. Решетько, А.Р. Киселев, О.М. Посненкова // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2012. – № 2, 8. – P. 598–600.
5. Baudin B. Angiotensin II receptor polymorphisms in hypertension. Pharmacogenomic considerations / B. Baudin // Pharmacogenomics. – 2002. – Vol. 13, № 1. – P. 65–73.
6. De Denus S. Effects of AGTR1 A1166C gene polymorphism in patients with heart failure treated with candesartan / S. De Denus [et al.] // Ann. Pharmacotherapy. – 2008. – Vol. 42, № 7. – P. 925–932.
7. Kurtz T.W. Antidiabetic mechanisms of ACE inhibitors and AII receptor antagonists: beyond the rennin-angiotensin system / T.W. Kurtz, M. Pravenec // Journal of Hypertension. – 2004. – Vol. 22. – P. 1-9.
8. Kurtz T.W. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator / T.W. Kurtz // Acta Diabetologica. – 2005. – Vol. 42. – S9-S16.
9. Michel M.C. Safety of telmisartan in patients with arterial hypertension: an open-label observational study / M.C. Michel, H. Bohner, J. Koster [et al.] // Drug Safety. – 2004. – Vol. 27. – P. 335-344.
10. Rippin J. Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study / J. Rippin, S.C. Bain, A.H. Barnett // J. Diabetes Complications. – 2002. – Vol. 16. – P. 195-200.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕЛМИСАРТАНА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА A1166C ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГИОТЕНЗИНА II ПЕРВОГО ТИПА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Зайцева Н.Н.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, полиморфизм гена рецептора ангиотензина II первого типа, телмисартан.

В статье оценено влияние лечения с использованием телмисартана на метаболические показатели в зависимости от генотипов полиморфного локуса A1166C гена рецептора ангиотензина II первого типа у больных артериальной гипертензией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени путем наблюдения за 55 больными с указанными коморбидными патологиями. По результатам исследования у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени, носителей C/C генотипа полиморфного локуса A1166C гена рецептора ангиотензина II первого типа, произошли более значимые изменения показателей углеводного обмена, так уровень глюкозы был на 4,17 % ниже; уровень инсулина – на 11,88 % и 9,23 %, а НОМА – на 11,75 % и 8,88 %, чем у носителей A/A и A/C генотипов ($p < 0,05$). Динамика показателей липидного обмена у обследованных больных в зависимости от генотипа полиморфного локуса (A1166C) гена рецептора ангиотензина II первого типа определена следующим образом – наибольшие изменения достигли носители C/C генотипа: уровень триглицеридов был ниже на 8,72 % и 10,34 %, чем у носителей A/A и A/C генотипов соответственно, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности – на 5,73 % и 10,87 %, а уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, наоборот, увеличился на 3,67 % и 5,31 % ($p < 0,05$).

Summary

EFFECT OF THERAPY WITH TELMISARTAN ON METABOLIC INDICATORS DEPENDING ON GENOTYPE OF POLYMORPHIC LOCUS A1166C OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR TYPE I IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CONCOMITANT NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Zaitseva N.N.

Key words: arterial hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, angiotensin II receptor first type polymorphism, telmisartan.

This article presents the evaluation of the effect of telmisartan therapy on metabolic parameters depending on the genotypes of the polymorphic A1166C locus of angiotensin II type I receptor in patients with arterial hypertension and comorbid non-alcoholic fatty liver disease by monitoring 55 patients with these comorbid pathologies. According to the results of the study, the patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease, who are carriers of the C / C genotype of the polymorphic locus A1166C of angiotensin II receptor type I demonstrated more significant changes in carbohydrate metabolism values, for instance, the glucose level was by 4.17% lower; insulin levels were by 11.88% and 9.2% 3% lower, and HOMA was by 11.75% and 8.88% lower than in carriers of A / A and A / C genotypes ($p < 0.05$). The dynamics of lipid metabolism in the examined patients, depending on the genotype of the polymorphic locus (A1166C) of angiotensin II receptor type I, was determined as follows: the greatest changes were reached by carriers of the C / C genotype: the triglyceride level was lower by 8.72% and 10.34% than in carriers of A / A and A / C genotypes, respectively, low-density lipoprotein cholesterol was lower by 5.73% and 10.87%, and the level of high-density lipoprotein cholesterol, on the contrary, increased by 3.67% and 5.31% ($p < 0.05$).

УДК 617.7:616-084(1-22):001.8

Ковтун М.І.

МЕТОДИЧНИЙ ПІДХІД ДО ОЦІНЮВАННЯ СТАНУ СИСТЕМИ НАДАННЯ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ УКРАЇНИ

КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №14 ім. проф. Л.Л. Гіршмана»

Метою дослідження було наукове обґрунтування методичного підходу до оцінювання стану системи надання офтальмологічної допомоги населенню України. Запропонований методичний підхід включає формування сукупності часткових показників стану системи надання офтальмологічної допомоги; розрахунок комплексних показників стану компонент складових системи; розрахунок інтегральних показників складових системи; кластеризацію регіонів України за компонентами та складовими оцінки стану системи; аналіз стійкості визначених кластерів регіонів України у часі та взаємозв'язків між ними; виявлення взаємозв'язків між складовими оцінки стану системи. Проведені з використанням запропонованого методичного підходу дослідження стану системи надання офтальмологічної допомоги населенню у 2005 та 2014 роках показали відсутність стійких взаємозв'язків між її складовими, що вказує на наявність низки проблем майже у всіх регіонах України.

Ключові слова: методичний підхід, оцінювання, система надання офтальмологічної допомоги населенню.

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

За даними Міністерства охорони здоров'я України на офтальмологічну допомогу існує значний попит серед населення України. Так, щорічно у понад 15 млн. населення країни (люди, віком понад 40 років і старше) формується потреба у корекції зору [12,13,14,15,16]. За статистичними даними, у 2012-2014 роках середня захворюваність на катаракту осіб працездатного віку в Україні склала 22805 чоловік (90 на 100 тис. населення), а поширеність 367302 чоловіка (3357,9 на 100 тис. населення) [1,3,9,10,18]

Система надання офтальмологічної допомоги населенню (ОДН) України сьогодні стикається з рядом проблем, пов'язаних як з об'єктивними процесами перебігу загальнонаціональної медичної реформи, так і з низкою внутрішніх проблем, накопичених протягом останніх 25 років [2,4,5,6,7,8,11]. Серед проблем державного рівня, що негативно позначаються на якості та дос-

тупності ОДН, можна виділити головні: відсутність або неповнота результатів систематичних досліджень щодо оцінки рівня захворюваності на окремі види хвороб ока та придаткового апарату; недосконалість системи досліджень якості офтальмологічної допомоги, зокрема за такими пріоритетними напрямками, як забезпеченість населення допомогою та інтенсивність її надання; відсутність ефективного перерозподілу пацієнтів в рамках загальних рівнів системи охорони здоров'я: первинного, вторинного, третинного та екстреного.

До внутрішніх проблем системи надання ОДН України можна віднести значні обсяги надання тіньових послуг, що важко врахувати та оцінити; незадовільні рівні фінансування потреб медичних закладів – стаціонарів та амбулаторно-поліклінічних; високий рівень зносу медичного обладнання; зростання незадоволеності населення доступністю та якістю медичної допомоги

[4,7,10,11].

Ці проблеми не дозволяють одержати об'єктивну оцінку системи надання ОДН України й знижують ефективність управлінських рішень, що приймаються в рамках медичної реформи, яка здійснюється в країні.

Мета дослідження

Наукове обґрунтування методичного підходу до оцінювання стану системи надання офтальмологічної допомоги населенню України.

Матеріали та методи дослідження

Для подолання зовнішніх та внутрішніх проблем системи надання ОДН України потрібно провести їх об'єктивну оцінку, що було здійснено нами з використанням комплексного підходу, логіка якого наведена на рис. 1.

На першому етапі запропонованого методичного підходу здійснюється формування вихідної сукупності часткових показників, які дозволяють оцінити стан системи надання ОДН України. До такої сукупності часткових показників висуваються наступні вимоги:

– мають відображати усі найважливіші сфери функціонування системи офтальмологічної до-

помоги;

– бути доступними в статистичних джерелах та дозволяти здійснювати оцінку в динаміці;

– між частковими показниками повинні бути відсутні (або незначні) мультиколінеарні зв'язки.

Найважливішими складовими функціонування системи ОДН України є такі:

– захворюваність населення (характеризує рівень захворюваності населення країни на найбільш розповсюджені хвороби ока та придаткового апарату);

– забезпеченість населення допомогою (характеризує забезпеченість дорослих та дітей офтальмологами, укомплектованість посад, тощо);

– інтенсивність надання допомоги (характеризує тривалість лікування, кількість проведених операцій та ін.).

На другому етапі запропонованого методичного підходу відбувається групування часткових показників оцінювання системи надання ОДН у відповідні компоненти (рис. 2), а на третьому етапі - зведення одержаних компонент в інтегральні показники.



Рис. 1. Методичний підхід до оцінки стану системи надання офтальмологічної допомоги населенню України



Рис. 2. Компонентний склад інтегральних показників оцінювання системи надання офтальмологічної допомоги населенню.

На рис. 2 використані такі умовні позначення: Для інтегральних показників: $I_{Зах}$ - інтегральний показник, що характеризує складову «Захворюваність населення на хвороби ока та додаткового апарату»; $I_{Заб}$ - інтегральний показник, що характеризує складову «Забезпеченість населення офтальмологічною допомогою»; $I_{Інт}$ - інтегральний показник, що характеризує складову «Інтенсивність надання офтальмологічної допомоги»;

Для компонент інтегральних показників:

$K_{Інт}$ - компонента, що характеризує захворюваність населення на нетравматичні хвороби ока та додаткового апарату; $K_{Інв}$ - інвалідність внаслідок захворювань ока та додаткового апарату (наслідки захворюваності); $K_{офт}$ - забезпеченість населення дорослими та дитячими офтальмологами; $K_{ук}$ - укомплектованість штатних посад зайнятими працівниками; $K_{л}$ - забезпеченість офтальмологічними ліжками; $K_{об}$ - обіг ліжка; $K_{амб}$ - інтенсивність надання офтальмологічної допомоги в амбулаторно-поліклінічних закладах; $K_{стац}$ - інтенсивність надання офтальмологічної допомоги в стаціонарах.

Розрахунок інтегральних показників оцінювання системи надання ОДН в регіонах країни та їх компонент здійснювався за допомогою методу ентропії, який дозволяє врахувати нестабільний характер функціонування цієї системи [17]:

$$I = \sum_{j=1}^n H_j b_{ij}, i = \overline{1, m}$$

, де I - інтегральний показник оцінювання системи надання офтальмологічної допомоги; H_j - ентропія j -ї ознаки; b_{ij} - кількісна оцінка j -ї ознаки для i -го об'єкта; m - кількість об'єктів; n - кількість ознак.

Для визначення рівня зв'язків між парами інтегральних показників оцінки стану системи офтальмологічної допомоги населенню України використано коефіцієнт кореляції Спірмена.

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 наведено перелік запропонованих часткових показників в рамках компонент та складових оцінювання системи надання офтальмологічної допомоги населенню України.

Аналіз динаміки часткових показників оцінювання системи надання ОДН за регіонами України в 2005 та 2014 рр. показав, що в різних регіонах України в досліджуваному періоді тенденції їх змінювання були неоднорідними, що унеможливує наукове обґрунтування рекомендацій щодо визначення основних напрямів реформування досліджуваної системи. В цій ситуації було доцільно провести структуризацію вихідної сукупності показників у відповідності з обґрунтованими складовими.

Таблиця 1
Компоненти і часткові показники оцінювання стану системи надання офтальмологічної допомоги населенню України за її складовими

Компонента	Показник
Складова «Захворюваність населення»	
$K_{нт}$	Захворюваність на катаракту населення працездатного віку, на 100 тис. населення
	Захворюваність кон'юнктивітом та іншими захворюваннями кон'юнктиви дітей віком 0-17 включно, на 1000 населення
	Захворюваність на міопію дітей віком 0-17 років включно, на 1000 населення
	Захворюваність на злоякісні новоутворення ока та придаткового апарату населення віком 0-100 років на 100 тис. населення
	Захворюваність на туберкульоз ока населення віком 0-100 років і старші на 100 тис. населення
$K_{т}$	Зареєстровано опіків ока у населення віком 0-100 років і старші на 10 тис. населення
	Зареєстровано травм ока та орбіти у населення віком 0-100 років і старші на 10 тис. населення
$K_{нев}$	Первинна інвалідність внаслідок хвороб ока та придаткового апарату серед дітей віком 0-17 років включно на 10 тис. населення
	Інвалідність внаслідок хвороб ока та придаткового апарату серед дітей віком 0-17 років на 10 тис. населення
Складова «Забезпеченість населення допомогою»	
$K_{офт}$	Забезпеченість офтальмологами за територією розміщення закладів на 10 тис. населення
	Забезпеченість дитячими офтальмологами за територією розміщення закладів на 10 тис. населення
$K_{ук}$	Укомплектованість основними працівниками штатних посад офтальмологів у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України
	Укомплектованість основними працівниками штатних посад дитячих офтальмологів у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України
$K_{л}$	Забезпеченість офтальмологічними ліжками для дорослих на 10 000 населення
	Забезпеченість офтальмологічними ліжками для дітей на 10 000 населення
Складова «Інтенсивність надання допомоги»	
$K_{об}$	Обіг ліжка для дорослих у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ
	Обіг ліжка для дітей у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ
$K_{стац}$	Середня тривалість лікування дорослих у стаціонарах закладів охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України, хворих з хворобами ока та придаткового апарату
	Середня тривалість лікування дітей у стаціонарах закладів охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України, хворих з хворобами ока та придаткового апарату
	Проведено операцій дорослим на органі зору у стаціонарах закладів охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України, на 10 тис. населення
	Проведено операцій дітям на органі зору у стаціонарах закладів охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України, на 10 тис. населення
	Проведено мікрохірургічних операцій на органі зору у стаціонарах закладів охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України, на 10 тис. населення
$K_{амб}$	Проведено операцій дорослим на органі зору у амбулаторно-поліклінічних закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України, на 10 тис. населення
	Проведено мікрохірургічних операцій на органі зору у амбулаторно-поліклінічних закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України, на 10 тис. населення

У табл. 2 наведено розрахункові значення інтегрального показника складової «Захворюваність населення» ($I_{зах}$) для регіонів України у 2005 р. та 2014 р. Відповідно до розрахованих інтегральних показників до регіонів з високим рівнем захворюваності населення на хвороби ока та придаткового апарату у 2005 р. належали Дніпропетровська, Рівненська, Донецька області та м. Севастополь. Найнижчі рівні захворювано-

сті, як свідчать значення інтегральних показників та їх компонент, були у Миколаївській, Тернопільській, Чернігівській областях та АР Крим.

Як свідчать наведені дані, картина із захворюваністю населення на хвороби ока та придаткового апарату у 2014 р., порівняно з 2005 р., дещо змінилася. Лідерами за захворюваністю у цьому році були Рівненська, Сумська, Дніпропетровська, Вінницька області.

Таблиця 2
Значення інтегрального показника складової «Захворюваність населення» ($I_{зах}$) у регіонах України в 2005 та 2014 рр.

Регіон	Складова «Захворюваність населення»			
	2005 рік		2014 рік	
	$I_{зах}$		$I_{зах}$	
	Значення	Ранг	Значення	Ранг
АР Крим	0,2578	23	-	-
Вінницька	0,4313	11	0,6439	4
Волинська	0,2488	24	0,5765	7
Дніпропетровська	0,8459	1	0,7068	3
Донецька	0,5783	4	0,0515	24
Житомирська	0,2828	22	0,5177	12
Закарпатська	0,3180	20	0,5473	11
Запорізька	0,4844	9	0,5702	9
Івано-Франківська	0,5106	7	0,6399	5
Київська	0,3039	21	0,5082	14
Кіровоградська	0,4427	10	0,5840	6
Луганська	0,5264	6	0,0046	25
Львівська	0,3504	17	0,5026	15

Продовження таблиці 2

Миколаївська	0,1530	27	0,4526	19
Одеська	0,3601	16	0,5097	13
Полтавська	0,3980	14	0,3477	23
Рівненська	0,7691	2	0,8399	1
Сумська	0,3988	13	0,8067	2
Тернопільська	0,1717	25	0,4874	16
Харківська	0,4897	8	0,5695	10
Херсонська	0,4284	12	0,4063	21
Хмельницька	0,3669	15	0,5724	8
Черкаська	0,3368	18	0,4672	17
Чернівецька	0,5592	5	0,4082	20
Чернігівська	0,1672	26	0,4531	18
м. Київ	0,3353	19	0,3634	22
м. Севастополь	0,6900	3	-	-

Найнижчі рівні захворюваності спостерігалися у Луганській, Донецькій (пов'язано із зменшенням підконтрольної Україні території), Полтавській областях та м. Києві.

Результати кластеризації регіонів України за компонентами інтегрального показника складової «Захворюваність населення» у 2005 та 2014 рр. наведені у табл. 3.

Дані табл. 3 дозволяють зробити висновок, що в досліджуваному періоді достовірних змін в розмірах кластерів не виявлено. Серед позитив-

них тенденцій можна відмітити незначне скорочення розміру кластеру, який характеризується високим рівнем захворюваності населення хворобами ока та придаткового апарату. Як негативну тенденцію можна відмітити зростання кількості регіонів з середнім рівнем захворюваності поряд із скороченням чисельності кластеру з низьким рівнем захворюваності.

Таким чином, склад кластерів за компонентами інтегрального показника складової «Захворюваність населення» є неусталеним у часі.

Таблиця 3
Склад кластерів, виділених за компонентами інтегрального показника складової «Захворюваність населення» ($I_{зах}$) у 2005 та 2014 рр.

Кластер 1 (висока захворюваність)		Кластер 2 (середня захворюваність)		Кластер 3 (низька захворюваність)	
2005	2014	2005	2014	2005	2014
Вінницька Закарпатська Івано-Франківська Львівська Полтавська Рівненська Хмельницька Черкаська Чернівецька	Вінницька Дніпропетровська Закарпатська Кіровоградська Рівненська Сумська Хмельницька	Дніпропетровська Донецька Запорізька Кіровоградська Луганська Сумська Херсонська м.Севастополь	Волинська Житомирська Запорізька Івано-Франківська Київська Львівська Миколаївська Одеська Тернопільська Харківська Херсонська Черкаська Чернівецька	АР Крим Волинська Житомирська Київська Миколаївська Одеська Тернопільська Харківська Чернігівська м. Київ	Донецька Луганська Полтавська Чернігівська м. Київ

Таблиця 4
Значення інтегрального показника складової «Забезпеченість населення допомогою» ($I_{заб}$) у регіонах України в 2005 та 2014 рр.

Регіон	Складові «Забезпеченість населення допомогою»			
	2005 рік		2014 рік	
	$I_{заб}$		$I_{заб}$	
	Значення	Ранг	Значення	Ранг
АР Крим	0,4499	11	-	-
Вінницька	0,4292	13	0,5236	15
Волинська	0,2316	23	0,5003	17
Дніпропетровська	0,5671	3	0,5084	16
Донецька	0,4625	9	0,1914	24
Житомирська	0,1464	25	0,4893	18
Закарпатська	0,4354	12	0,6264	9
Запорізька	0,4634	8	0,6629	5
Івано-Франківська	0,5586	4	0,6715	4
Київська	0,0204	27	0,3042	23
Кіровоградська	0,3165	17	0,4132	21
Луганська	0,3961	14	0	25
Львівська	0,4557	10	0,7547	2
Миколаївська	0,1457	26	0,4491	20
Одеська	0,2166	24	0,3959	22

Продовження таблиці 4

Полтавська	0,2924	20	0,5862	11
Рівненська	0,2558	22	0,5701	13
Сумська	0,4723	7	0,6081	10
Тернопільська	0,3697	15	0,6430	8
Харківська	0,5180	6	0,6531	6
Херсонська	0,2989	19	0,5258	14
Хмельницька	0,3076	18	0,5768	12
Черкаська	0,2568	21	0,4803	19
Чернівецька	0,3608	16	0,6882	3
Чернігівська	0,5370	5	0,6438	7
м. Київ	0,7858	1	0,8093	1
м. Севастополь	0,7323	2	-	-

Значення інтегрального показника складової «Забезпеченість населення допомогою» та її компонент у 2005 та 2014 рр. наведено в табл. 4.

З табл. 4 видно, що до регіонів з низьким рівнем забезпеченості населення офтальмологічною допомогою в 2005 р. потрапили Київська, Миколаївська, Житомирська, Одеська, Волинська області. Зокрема для Київської області був притаманний дуже низький рівень забезпеченості населення дорослими та дитячим офтальмологами, що призвело до того, що дана компонента отримала значення 0 за методом ентропії в системі регіонів України. Високий рівень забезпеченості населення послугами в 2005 р. визначався для міст Києва, Севастополя, Дніпропетровської, Івано-Франківської, Чернігівської областей.

Наведені у табл. 4 значення інтегрального показника складової «Забезпеченість населення допомогою» та її компонент у 2014 р. свідчить про певні зміни.

Лідером за рівнем забезпеченості населення допомогою залишилося м. Київ. Покращили свої позиції Львівська та Чернівецька області. Іванов-Франківська область у 2014 р., як і в 2005 р., займала четверте місце.

Найнижчі рівні забезпеченості населення допомогою у 2014 р. визначені у Донецькій, Луган-

ській, Київській, Одеській областях.

Результати кластеризації регіонів України за показником «Забезпеченість населення допомогою» в 2005 та 2014 рр. свідчить про дуже нестійкий характер утворених кластерів (табл. 4).

Так у 2005 р. до кластеру з високим рівнем забезпеченості населення допомогою потрапили тільки 2 міста - Київ та Севастополь. Найбільш численним був кластер з середнім рівнем забезпеченості.

У 2014 р. ситуація кардинально змінилася. Велика кількість регіонів потрапила до кластеру з високим рівнем забезпеченості допомогою (11 регіонів окрім м. Києва), а кількість регіонів у кластері з низькою забезпеченістю скоротилася до 4. Такі зміни пояснюються наступними факторами:

- скорочення території Донецької та Луганської областей (остання мала такі низькі значення часткових показників, що одержала нульові оцінки за всіма компонентами та інтегральним показником у системі регіонів України);

- незбалансованим розвитком системи забезпеченості населення офтальмологічною допомогою в цілому, що призвело до зниження розбіжностей між кластерами регіонів за його компонентами.

Таблиця 5
Склад кластерів, виділених за компонентами інтегрального показника складової «Забезпеченість населення допомогою» (I_{заб}) у 2005 та 2014 рр.

Кластер 1 (висока забезпеченість)		Кластер 2 (середня забезпеченість)		Кластер 3 (низька забезпеченість)	
2005	2014	2005	2014	2005	2014
м. Київ м. Севастополь	Вінницька Закарпатська Запорізька Івано-Франківська Львівська Полтавська Рівненська Тернопільська Харківська Хмельницька Чернівецька м. Київ	АР Крим Вінницька Закарпатська Запорізька Івано-Франківська Львівська Одеська Тернопільська Харківська Херсонська Хмельницька Черкаська Чернівецька	Волинська Дніпропетровська Житомирська Кіровоградська Миколаївська Сумська Херсонська Черкаська Чернігівська	Волинська Дніпропетровська Донецька Житомирська Кіровоградська Луганська Миколаївська Полтавська Рівненська Сумська Чернігівська	Донецька Київська Луганська Одеська

Значення інтегрального показника складової «Інтенсивність надання допомоги» у регіонах України в 2005 та 2014 рр.

Регіон	Складові «Інтенсивність надання допомоги»			
	2005 рік		2014 рік	
	$I_{\text{інт}}$		$I_{\text{інт}}$	
	Значення	Ранг	Значення	Ранг
АР Крим	0,4320	10	-	-
Вінницька	0,6319	4	0,4760	13
Волинська	0,7101	2	0,6626	2
Дніпропетровська	0,3602	26	0,5167	9
Донецька	0,3753	23	0,3749	23
Житомирська	0,5014	6	0,5313	6
Закарпатська	0,4142	16	0,5675	5
Запорізька	0,4159	14	0,3600	24
Івано-Франківська	0,4105	17	0,4840	12
Київська	0,3749	24	0,5755	4
Кіровоградська	0,4184	13	0,6037	3
Луганська	0,4247	12	0,3593	25
Львівська	0,3742	25	0,4583	17
Миколаївська	0,3852	22	0,4048	21
Одеська	0,3193	27	0,4534	18
Полтавська	0,4034	18	0,5190	8
Рівненська	0,5031	5	0,4878	11
Сумська	0,4955	7	0,4591	16
Тернопільська	0,4414	8	0,4274	20
Харківська	0,3987	19	0,4663	14
Херсонська	0,4263	11	0,4612	15
Хмельницька	0,4147	15	0,4019	22
Черкаська	0,4379	9	0,5076	10
Чернівецька	0,3969	20	0,8150	1
Чернігівська	0,3899	21	0,4442	19
м. Київ	0,6373	3	0,5273	7
м. Севастополь	0,7913	1	-	-

Значення інтегрального показника складової «Інтенсивність надання допомоги» та її компонент у 2005 та 2014 рр. наведені у табл. 5.

Дані табл. 5 свідчать, що у 2005 р. найвища інтенсивність надання офтальмологічної допомоги спостерігалася у містах Севастополі та Києві, а також у Волинській та Вінницькій областях. Досягненню таких високих значень інтегрального показника складової «Інтенсивність надання допомоги» в цих регіонах сприяла висока швидкість обігу ліжок та оптимальний розподіл пацієнтів між стаціонарами та амбулаторно-поліклінічними закладами.

Найнижча інтенсивність надання офтальмологічної допомоги населенню в 2005 р. була у Одеській, Дніпропетровській, Львівській, Київській областях.

Як видно з табл. 5, у 2014 р. змінився перелік лідерів за інтенсивністю надання офтальмологічної допомоги населенню: м. Київ зайняло лише 7 місце в системі регіонів України, а покращили свої позиції Чернівецька, Кіровоградська, Закарпатська області. Найнижча інтенсивність надання допомоги населенню в 2014 р. була в Луганській та Запорізькій областях, при цьому значення інтегральних показників складової «Інтенсивність надання допомоги» ($I_{\text{інт}}$) та її компонент в цих регіонах у порівнянні з 2005 р. значно знизи-

лися.

Неусталеним в досліджуваному періоді був і склад кластерів за компонентами інтегрального показника складової «Інтенсивність надання допомоги» (табл. 6).

Так, у 2005 р. до кластеру регіонів з високою інтенсивністю надання офтальмологічної допомоги населенню України потрапили міста Київ та Севастополь. До кластеру з середньою інтенсивністю надання офтальмологічної допомоги потрапили 4 регіони. Найбільша ж кількість регіонів (21 або 77,8% від їх загальної кількості) потрапили до кластеру з низькою інтенсивністю надання офтальмологічної допомоги.

У 2014 р. ситуація з розподіленням регіонів змінилася як наслідок вибуття з вибірки дослідження АР Крим та м. Севастополя, так і за рахунок скорочення надання офтальмологічної допомоги в Донецькій та Луганській областях. Внаслідок цього відбулися зміни у складі кластерів: до кластеру з високою інтенсивністю надання офтальмологічної допомоги потрапили Волинська, Одеська, Чернівецька області. Склад кластеру з середньою інтенсивністю надання офтальмологічної допомоги дещо збільшився внаслідок переходу до нього Дніпропетровської, Закарпатської, Київської та ін. областей.

Таблиця 6

Склад кластерів, виділених за компонентами інтегрального показника «Інтенсивність надання допомоги» у 2005 та 2014 рр.

Кластер 1 (висока інтенсивність)		Кластер 2 (середня інтенсивність)		Кластер 3 (низька інтенсивність)	
2005	2014	2005	2014	2005	2014
м. Київ м. Севастополь	Волинська Одеська Чернівецька	Вінницька Волинська Житомирська Сумська	Вінницька Дніпропетровська Житомирська Закарпатська Київська Кіровоградська Львівська Полтавська Сумська Харківська Херсонська Черкаська Чернігівська м. Київ	АР Крим Дніпропетровська Донецька Закарпатська Запорізька Івано-Франківська Київська Кіровоградська Луганська Львівська Миколаївська Одеська Полтавська Рівненська Тернопільська Харківська Херсонська Хмельницька Черкаська Чернівецька Чернігівська	Донецька Запорізька Івано-Франківська Луганська Миколаївська Рівненська Тернопільська Хмельницька

Таблиця 7

Склад кластерів, виділених за трьома інтегральними показниками, що характеризують складові оцінки стану системи надання офтальмологічної допомоги населенню України

Кластер 1 (високий)		Кластер 2 (середній)		Кластер 3 (низький)	
2005	2014	2005	2014	2005	2014
Вінницька Запорізька Івано-Франківська Кіровоградська Луганська Сумська Харківська Херсонська Чернівецька м. Київ	Волинська Житомирська Закарпатська Київська Кіровоградська Миколаївська Одеська Полтавська Тернопільська Херсонська Черкаська Чернівецька Чернігівська м. Київ	Дніпропетровська Донецька Рівненська м. Севастополь	Вінницька Дніпропетровська Запорізька Івано-Франківська Львівська Рівненська Сумська Харківська Хмельницька	АР Крим Волинська Житомирська Закарпатська Київська Львівська Миколаївська Одеська Полтавська Тернопільська Хмельницька Черкаська Чернігівська	Донецька Луганська

Таблиця 8

Рангова кореляція між парами інтегральних показників оцінки стану системи надання офтальмологічної допомоги населенню України у 2005 та 2014 рр. (коефіцієнт Спірмена)

Інтегральні показники	Роки	
	2005	2014
$I_{зах} \cdot I_{заб}$	0,4	0,09
$I_{заб} \cdot I_{инт}$	0,05	0,07
$I_{инт} \cdot I_{зах}$	0,04	0,2

Результати кластеризації регіонів України за трьома інтегральними показниками, що характеризують складові оцінки стану системи надання офтальмологічної допомоги населенню України, підтверджує одержані висновки (табл. 7).

Склад кластерів є нестабільним у часі внаслідок впливу політичних та економічних факторів. З досліджених регіонів тільки м. Київ, Кіровоградська, Херсонська та Чернівецька області в 2005 та 2014 рр. потрапили до кластеру з високими рівнями стану складових системи надання офтальмологічних послуг населенню. Це становить лише 14,8% від загальної кількості регіонів України й недостатньо для сталого розвитку досліджуваної системи.

На останньому етапі запропонованого методичного підходу пропонується здійснювати оцінку взаємозв'язків між складовими системи офтальмологічних послуг шляхом розрахунку коефіцієнтів рангової кореляції між інтегральними показниками оцінювання системи офтальмологічної допомоги (табл. 8).

Наведені в табл. 8 значення коефіцієнтів кореляції свідчать про відсутність достовірної залежності між парами інтегральних показників оцінки стану складових системи офтальмологічної допомоги. Така ситуація характеризується відсутністю значимої координації напрямів розвитку системи надання офтальмологічної допомоги: при зростанні захворюваності населення

має зростати забезпеченість населення офтальмологічною допомогою та інтенсивність її надання, чого не відбувалося в досліджуваному періоді в Україні.

Отже, можна зробити висновок, що у діючій системі надання офтальмологічної допомоги в Україні не забезпечено утворення стійких взаємозв'язків між її складовими, що вказує на нагальну потребу її реформування.

На основі вищевикладеного можна зробити наступні висновки:

1. Оцінка стану системи надання офтальмологічної допомоги населенню може бути проведена з використанням методичного підходу, який включає: формування сукупності часткових показників її стану; розрахунок комплексних показників стану компонент складових системи; розрахунок інтегральних показників складових системи; кластеризацію регіонів України за компонентами та складовими оцінки стану системи; аналіз стійкості визначених кластерів регіонів України у часі та взаємозв'язків між ними; виявлення взаємозв'язків між складовими оцінки стану системи.

2. Проведені з використанням запропонованого методичного підходу дослідження стану системи надання офтальмологічної допомоги населенню у 2005 та 2014 роках показали відсутність стійких взаємозв'язків між її складовими, що вказує на наявність низки проблем майже у всіх регіонах України.

Перспективою подальших досліджень є розроблення методичного забезпечення реформування системи офтальмологічної допомоги населенню України.

Література

1. Катаракта. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах [Електронний ресурс]. - 2015. — Режим доступу : URL : www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2016_49_Katarakta.doc.
2. Куц Л.И. К вопросу о реформировании системы здравоохранения Украины: правовой аспект / Л.И.Куц [Электронный ресурс] — Режим доступу : archive.nbuv.gov.ua/portal/soc_gum./Pchdu/2012_2/006.
3. Медведовська Н. В. Регіональні особливості захворюваності населення України на офтальмологічну патологію, її динаміка /

Н.В. Медведовська // Сімейна медицина. – 2013. – № 3. – С. 107–108.

4. Медицинская реформа: госпитальные округа, страховая медицина, рейтинг врачей. / Фокус. - 2017. - №13(521) - С. 17-20.
5. Медична реформа: навіщо потрібно і що це таке? [Електронний ресурс]. // Інститут економічних досліджень та політичних консультацій. Режим доступу : URL: <http://www.ier.com.ua/ua/publications/comments?pid=4201>
6. Напрямки медичної реформи в Україні 2017. [Електронний ресурс]. Режим доступу : URL: <http://syl Naukraina.com.ua/novini/napryamki-medichno%D1%97-reforma-v-ukra%D1%97ni-2017.html>
7. Національні рахунки охорони здоров'я (НРОЗ) України у 2015 році: Статистичний бюлетень [Електронний ресурс]. / Державна служба статистики України. Режим доступу : URL: <http://www.ukrstat.gov.ua/>
8. Організація офтальмологічної допомоги на сучасному етапі : довідник лікаря / за ред. С. О. Рикова. – Київ : Доктор медіа, 2008. – 357 с.
9. Офтальмологічна допомога в Україні за 2006-2011 роки (аналітично-статистичний довідник) / під ред. Р. О. Моїсеєнко. – Київ : Поліум, 2012. – 183 с.
10. Повч З. В. Урахування регіональних особливостей та динаміки захворюваності населення працездатного віку на хвороби ока та його придаткового апарату при формуванні заходів щодо їхньої профілактики на первинному рівні / З. В. Повч // Сімейна медицина. – 2014. – № 5. – С. 161–163.
11. Про систему офтальмологічної допомоги населенню України : наказ МОЗ України від 14.05.2013 р. № 372 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : URL : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130514_0372.html.
12. Риков С. О. Сучасні гендерні особливості офтальмологічної патології серед дорослого населення України / С. О. Риков, Н. В. Медведовська // Сімейна медицина. – 2012. – № 3. – С. 93–95.
13. Риков С.О. Наукове обґрунтування системи надання офтальмологічної допомоги населенню України : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора мед. наук : спец. 14.02.03 «Соціальна медицина»; 14.01.18 «Офтальмологія» / С. О. Риков; Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. - К., 2004. - 36 с.
14. Риков С.О. Організація кваліфікованої та висококваліфікованої офтальмологічної допомоги населенню України в рамках інтегративно-диференційованої моделі / С.О. Риков // Галицький лікарський вісник. - 2003. - Т. 10, № 4. - С. 108-113.
15. Рожко О.А. Управління організацією надання офтальмологічної допомоги населенню як предмет наукових досліджень / О.О. Рожко // Держ. упр. та місцеве самоврядування: зб. наук. пр. – Д. : ДРДУ НАДУ, 2014. – № 4 (23). – С. 44 – 50.
16. Рожко О.О. Організаційне забезпечення офтальмологічної допомоги в територіальних громадах України : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. наук з державного управління : спец. 25.00.04 «Місцеве самоврядування» / О.О. Рожко. - Дніпропетровськ, 2015. - 23 с.
17. Статистический анализ многомерных объектов произвольной природы / [Васильев В. И., Красильников В. В., Плаксий С. И., Тягунова Т. Н.]. – М. : Издательство ИКАР, 2004. – 382 с.
18. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Катаракта / Наказ МОЗ України від 28.01.2016р. № 49. [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160128_0049.html

Реферат

МЕТОДИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ОКАЗАНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ УКРАИНЫ

Ковтун М.И.

Ключевые слова: методический подход, оценка, система оказания офтальмологической помощи населению.

Целью исследования было научное обоснование методического подхода к оценке состояния системы оказания офтальмологической помощи населению Украины. Предложенный методический подход включает: формирование совокупности частичных показателей состояния системы оказания офтальмологической помощи населению; расчет комплексных показателей состояния составляющих компонент системы; расчет интегральных показателей состояния составляющих системы; кластеризацию регионов Украины в соответствии со значениями компонент и составляющих оценки состояния системы; анализ стойкости выявленных кластеров регионов Украины во времени и взаимосвязей между ними; выявление взаимосвязей между составляющими оценки состояния системы. Проведенные с использованием предложенного методического подхода исследования состояния системы оказания офтальмологической помощи населению в 2005 и 2014 годах показали отсутствие стойких взаимосвязей между ее составляющими, что указывает на наличие целого ряда проблем почти во всех регионах Украины.

Summary

METHODOLOGICAL APPROACH OF EVALUATING OPHTHALMOLOGICAL CARE IN UKRAINE

Kovtun M.I.

Key words: methodological approach, evaluation, system of ophthalmological care, population.

The aim of the research was to provide scientific substantiation of the methodological approach to evaluate ophthalmological care providing to the population of Ukraine. The methodological approach proposed includes: the formation of part indices of the system of ophthalmological care to the population; calculation of complex of indices reflecting the condition of system components; calculation of integral indices of system component; clustering of Ukrainian regions in accordance with indices of components and evaluation of system; analysis of resistance of the clusters of regions of Ukraine and correlation between them; calculation of correlation between definite parts of evaluation system. The investigation performed with the use of proposed methodological approach to evaluate ophthalmological care providing to population in 2005 and in 2014 showed the absence of resistant correlations between its parts that indicates the presence of a number of problems nearly in all the regions of Ukraine.

УДК:616.366-002-003.7-036.1-089.87

Кравченко Б.С., Клименко В.М., Захарчук О.В.

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ОДНОПОРТОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ПРИ ВИКОНАННІ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Запорізький державний медичний університет

Вступ. Вдосконалення ендоскопічних технологій, розробка відеокамер та спеціальних інструментальних засобів сприяли появі однопортової лапароскопічної хірургії (SILS). Мета. Оцінити технічні особливості однопортового втручання, уточнити показання та можливість їх застосування при виконанні однопортової холецистектомії у пацієнтів з хронічним калькульозним холециститом. Матеріали та методи. За період 2015 - 2017 років у 102 хворих виконали однопортову лапароскопічну (SILS) холецистектомію з приводу хронічного калькульозного холециститу. Результати. Найбільш ефективними, за даними аналізу, були два варіанти розташування інструментів: застосування одночасно вигнутого та прямого інструментів, застосування одночасно вигнутого по вісі інструмента «Cuschieri» та вигнутого по куту «Dargi». Висновки. Основними технічними особливостями однопортової холецистектомії є перехрещення інструментів 2. Для виконання однопортової лапароскопічної трансумбілікальної холецистектомії необхідно вибрати найбільш відповідний однопортовий пристрій, використовувати дві схеми розташування інструментів.

Ключові слова: однопортовий доступ, однопортова холецистектомія, хронічний калькульозний холецистит, жовчнокам'яна хвороба.

На протязі багатьох років лапароскопічна хірургія є вагомою альтернативою відкритим втручанням при захворюваннях органів черевної порожнини. Останнім часом хірурги намагаються також поліпшити й косметичні результати, прискорити післяопераційну реабілітацію пацієнтів шляхом зменшення як розмірів, так і кількості розрізів на передній черевній стінці, незважаючи на наявність поодиноких ендоскопічних операцій через природні отвори людини (NOTES), які ще не отримали широкого впровадження в клінічній практиці.

Подальше вдосконалення ендоскопічних технологій, розробка відеокамер та спеціальних інструментальних засобів сприяли появі лапароскопічної хірургії одного розрізу, що є найбільш технічно доцільним поєднанням традиційної лапароскопічної та NOTES-хірургії (не залишає зовнішніх розрізів на передній черевній стінці) [1,2].

Лапароскопічна холецистектомія з однопортового доступу (SILS) виконується через єдиний трансумбілікальний розріз [3,4]. SILS методика має переваги, що включають кращий косметичний результат, низький рівень післяопераційного

болю, більш швидке відновлення та повернення пацієнтів до повсякденної діяльності [5]. Незважаючи на те, що SILS залишається відносно новою технологією, хірурги докладають багато зусиль для застосування її в абдомінальній хірургії. Звіти про SILS холецистектомію вказують на доцільність використання однопортової методики, результати її виконання тотожні результатам стандартної лапароскопічної холецистектомії [6,7].

Встановлення ендоскопічних інструментів через трансумбілікальний доступ зменшує травму черевної стінки, покращує косметичні результати, але й створює внутрішні та зовнішні конфлікти як з інструментами між собою, так і діями хірурга. Паралельне розміщення хірургічних інструментів призводить до їх незручної установки та обмеженого руху [7,8]. Це вимагає перехресного прийому, що робить хірургічні маневри більш складними, а недостатня візуалізація утруднює саму процедуру, роблячи її менш безпечною. Використання вигнутих або гнучких інструментів значно зменшує гостроту цієї проблеми. SILS-холецистектомія проводиться переважно досвідченими хірургами у окремих пацієн-

тів за необхідними умовами [9].

Важливою є критична оцінка профілю безпеки SILS. При виконанні холецистектомії пошкодження жовчної протоки є одним з найбільш непередбачуваних ускладнень [10]. Прогнозування та профілактика можливих ускладнень є важливим при застосуванні однопортового доступу [11].

Зважаючи на особливості використання однопортової технології, залишається актуальним не тільки визначення «ідеальних» умов, але й отримання технічних можливостей виконання однопортової холецистектомії у пацієнтів з хронічним калькульозним холециститом, що створює умови для уникнення періопераційних ускладнень.

Мета дослідження

Оцінити технічні особливості однопортового втручання, уточнити показання та можливість їх застосування при виконанні однопортової холецистектомії у пацієнтів з хронічним калькульозним холециститом.

Матеріали та методи дослідження

За період 2015 - 2017 років у 102 хворих виконали однопортову лапароскопічну (SILS) холецистектомію з приводу хронічного калькульозного холециститу.

Середній вік пацієнтів склав $42,7 \pm 1,1$ років (від 42 до 76). Чоловіків було 16 (15,6%), жінок – 86 (84,3%). В усіх пацієнтів діагностовано хронічний калькульозний холецистит без перивезикальних ускладнень.

В залежності від форми та розміру складок шкіри на передній черевній стінці та наявності грижі пупкового кільця виконували розріз шкіри та підшкірної клітковини. Після входження в черевну порожнину під візуальним контролем встановлювали спеціальний пристрій для трансумбілікального доступу «ENDOCONE» та «Ендопорт ППП», «SILS-Port», використовували спеціально розроблені інструменти.

Для визначення найбільш раціонального використання однопортових пристроїв було вивчено особливості використання трьох видів портів та спеціальних інструментів при виконанні лапароскопічної однопортової холецистектомії.

Металевий порт ENDOCONE. Система була створена з розрахунком використання принципу триангуляції інструментів. Пристрій доступу має складну форму і складається з проксимальної частини (конуса), що веде в короткий циліндричний фрагмент для проведення через черевну стінку; зовнішній діаметр дорівнює 35 мм. У циліндричному фрагменті є виступаючий край достатньої ширини, що допомагає вводити пристрій ENDOCONE шляхом обертання за годинниковою стрілкою та забезпечує надійну фіксацію в черевній стінці.

Проксимальна конічна частина пристрою ENDOCONE закривається окремою кришкою з

герметизуючими клапанами для інструментів: двома великими по середній лінії (для інструментів діаметром до 15 мм) і шістьма меншими (по три на кожній стороні) для інструментів діаметром до 5 мм.

Завдяки вирізу на передньому фланці гвинта, хірург може збільшити відхилення операційних і допоміжних інструментів, перевертаючи пристрій ENDOCONE, щоб оптимально розмістити інструменти під час маніпуляцій. Пристрій ENDOCONE дозволяє вводити лапароскопи діаметром 5 або 10 мм, а також до 3 робочих прямих або коаксіальних вигнутих інструментів одночасно. Два центральних клапана діаметром 10-15 мм (верхній і нижній) дають можливість вводити кліпаплікатори та за необхідністю ендоскопічні хірургічні степлери. Вигнуті інструменти легше проводити, якщо обертати їх за годинниковою стрілкою для полегшення проходження через пристрій ENDOCONE. При цьому вигнуті інструменти повинні легко увійти в черевну порожнину. Якщо інструменти впираються в стінку пристрою ENDOCONE, їх не слід проштовхувати силою, оскільки це зашкодить їх ізоляції. Необхідно обертати інструменти за годинниковою стрілкою і назад, обережно підштовхуючи їх вперед.

Ендопорт багаторазового використання. Має зовнішній діаметр 50 мм, робочу довжину 60 мм. Складається з трьох основних частин: втулки із силіконової гуми в формі ввігнутого циліндра, фланця, на якому розміщені 3 - 4 інструментальних канали діаметром 10 мм.

Застосовується з лапароскопами діаметром 10 мм або 5 мм, призначений для роботи з інструментами діаметром 5мм і 10мм, забезпечений змінними клапанами.

Послідовно вводиться силіконова втулка, а далі герметичність досягається прикріпленням металеві насадки з клапанами. Насадка забезпечує повну герметичність пристрою та стабільно утримує дві частини порту разом. Для оптики використовується інструментальний канал, для інструментів - в залежності від діаметру (5 або 10 мм), - різні інструментальні отвори на насадці порту.

SILS-Port - одноразовий силіконовий пристрій. На поверхні розташовані три 5 мм інструментальні канали з пластиковими канюлями 5мм, 10мм, 12мм (можливість використання 10мм лапароскопу, кліпаплікатору або 12 мм зшиваючого апарату). Технічні особливості SILS порту дозволяють використовувати лише інструменти-ротікулятори. Встановлення через пластикові канюлі згинаючих інструментів неможливе, а оперувати без канюль дуже складно, втрачаються принципи триангуляції. З метою переміщення інструментів, що проходять через SILS-порт, потрібно здійснювати його ротацію безпосередньо в рані, що, в свою чергу, збільшує можливість ятрогенних пошкоджень.

В усіх випадках разом з однопортовими при-

строями використовували спеціально розроблені коаксіальні вигнуті інструменти двох модифікацій: за Cuschieri, Dapri.

Основні характеристики інструментів:

– ергономічна пряма співвісна рукоятка зі з'єднанням для монополярної коагуляції; забезпечує ергономічні маніпуляції з інструментами після введення, зменшуючи незручність для хірурга;

– дистальний та проксимальний вигини: перший спрощує внутрішні маніпуляції, другий збільшує вільний простір між руками хірурга.

Вигнута конструкція дозволяє лікарю домогтися прийнятної інтракорпоральної триангуляції та працювати в зручному ергономічному положенні, не заважаючи асистенту, що керує камерою.

Результати та обговорення

На доопераційному етапі вибір однопортової системи залежав від індексу маси пацієнта (ІМТ) та товщини підшкірної клітковини на передній черевній стінці.

Систему ENDOCONE використано у 13 (12.7%) пацієнтів з ІМТ від 30 до 35 кг/м². Головна причина: металевий корпус (надійно забезпечує фіксацію в черевній стінці), висота пристрою не дозволяє нашарування надлишку шкірної складки, можливість встановлення до 4 інструментів одночасно з метою безпечної дисекції трикутника Кало.

У 2 (1.9%) випадках використано систему SILS-Port, проте за обмеженістю використання згинаючих інструментів та одноразового використання самого пристрою - це є економічно не обґрунтованим, широкого застосування ця технологія не здобула.

У 87 (85.2%) випадках використовували систему Ендопорт. Цей пристрій дає можливість використовувати велику кількість інструментів, не призводить до пошкоджень оточуючих тканин та найбільше сприяє досягненню ергономічних показників.

Протягом оперативного втручання використовували два типи лапароскопів - стандартний 10 мм та 5мм - зі скошеною оптикою (30 °). У двох пацієнтів на етапі освоєння методики однопортової холецистектомії застосовували лапароскоп з торцевою оптикою, що, в свою чергу, значно ускладнювало виконання операції та стало підставою для відмови. Візуалізацію жовчного міхура проводили як з прямого, так і з бокового кутів огляду. Найбільш зручним був прямий кут розташування камери, коли інструменти розташовувались по обидва боки від лапароскопу, при цьому візуалізація оточуючих структур була найбільш вигідна, однак провести тракцію та здійснити рух інструментом не можливо, виникає «конфлікт» інструментів. Тому доречно перевести кут камери в бокове положення та вивести інструменти праворуч від лапароскопу. Під час виконання однопортової холецистектомії інструменти повинні знаходитись праворуч, що

більш зручно як з точки зору операційної техніки, так і з позиції кращого огляду шийки жовчного міхура (трикутник Кало).

Перехрещення інструментів між собою – це складність, яка найчастіше зустрічалась при проведенні оперативних втручань. Аналіз виконаних операцій показав, що «зовнішній конфлікт» інструментів виникає, якщо рукоятки лапароскопічних інструментів та лапароскоп розташовані на одній лінії: стикаючись один з одним це значно ускладнювало дії хірурга. У формуванні технічних складностей для проведення оперативного втручання є несумісний вибір інструментів, особливості їх вигину та взаємне розташування, що призводить до обмеження амплітуди рухів інструментів.

Для проведення однопортової холецистектомії застосовувалися різні інструменти, що відрізняються кількістю вигинів, кутом згинання, можливістю його зміни, поворотні інструменти-ротікулятори.

При використанні одночасно двох вигнутих інструментів з одним кутом згинання амплітуда рухів кожного з інструментів невелика і обмежувалася другим інструментом або лапароскопом. Діапазон рухів обмежувався також у поперечному напрямку, забезпечувалась тільки поздовжня тракція. При застосуванні інструментів з декількома кутами вигину амплітуда ефективних рухів також значно обмежувалась. Двоєковигнута форма робочої частини інструментів практично не дозволяє ефективно проводити маніпуляції та використовувати їх на близькій відстані від порту. Це створює незручності у пацієнтів з відстанню від пупкового кільця до реберної дуги по середньо-ключичній лінії менше ніж 15 см. При віддаленні робочих інструментів відносно порту амплітуда їх ефективних рухів значно збільшується.

Найбільш ефективним за даними аналізу, були є два варіанти розташування інструментів:

1). застосування одночасно вигнутого та прямого інструментів (така комбінація дає можливість уникнути конфлікту інструментів як при прямій, так і при боковій оптиці лапароскопу, дає можливість виконувати оперативні втручання на зручній відстані від жовчного міхура).

2). застосування одночасно вигнутого по вісі інструмента «Cuschieri» та вигнутого по куту «Dapri» забезпечує вільний рух інструментів з уникненням внутрішнього та зовнішнього конфліктів.

Висновки

1. Основними технічними особливостями однопортової холецистектомії є перехрещення інструментів, виникнення «зовнішнього та внутрішнього конфліктів» між інструментами, що призводить до обмеження амплітуди рухів в черевній порожнині.

2. Для виконання однопортової лапароскопічної трансумбілікальної холецистектомії необхідно вибрати найбільш відповідний однопортовий

пристрій, використовувати 2 схеми розташування інструментів:

а) оптика лапароскопу повинна перебувати в положенні бокового кута огляду.

б) оптимальним є застосування 5 мм або 10 мм лапароскопу стандартної довжини.

Література

1. Roberts K.E. Single-incision laparoscopic cholecystectomy: a surgeon's initial experience with 56 consecutive cases and a review of the literature / K.E. Roberts, D. Solomon, A.J. Duffy, R.L. Bell // *J Gastrointest Surg.* – 2010. - V.7, №14. - P.506–510.
2. Sigi Joseph B. Single-incision laparoscopic cholecystectomy: a comparison with the gold standard / Joseph B. Sigi, Todd Moore // *Surgical Endoscopy.* – 2011. - V.3, № 25. - P.3008.
3. Chang S.K. Early experience in single-site laparoscopic cholecystectomy / S.K. Chang, S.S. Tan, Y.O. Kok // *Singap Med J.* – 2012. - V 53, №6. - P.377–380.
4. Bhandarkar D. Single-incision laparoscopic cholecystectomy: How I do it? / D. Bhandarkar, G. Mittal, R. Shah, A. Katara, T.E. Udwardia // *J Minim Access Surg.* - 2011. - V7, №1. - P.17–23.
5. Sajid M.S. Single-incision laparoscopic cholecystectomy versus conventional laparoscopic cholecystectomy: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials / M.S. Sajid, N.

- Ladwa, L. [et al.] // *World J Surg.* - 2012. - V 36, №11. - P. 2644–2653.
6. Chang S.K. A case-control study of single-incision versus standard laparoscopic cholecystectomy / S.K. Chang, C.W. Tay, R.A. Bicol [et al.] // *World J Surg.* - 2011. - V35, №2. - P.289–293.
7. Mutter D. Single port laparoscopic cholecystectomy: which technique, which surgeon, for which patient? A study of the implementation in a teaching hospital. / D. Mutter, C. Callari, M. Diana [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* - 2011. - V18, №2. - P.453–457.
8. Prasad A. Postoperative pain after cholecystectomy: conventional laparoscopy versus single-incision laparoscopic surgery / A. Prasad, K.A. Mukherjee, S. Kaul, M. Kaur // *J Minim Access Surg.* - 2011. - № 7. - P.24–27.
9. Herrero Fonollosa E. / A randomised prospective comparative study between laparoscopic cholecystectomy and single-port cholecystectomy in a major outpatient surgery unit. / E. Herrero Fonollosa, Andorrà E. Cugat, Domingo M.I. García // *Cir Esp.* - 2012. - V90. - P.641–646.
10. Antoniou S.A. Single-incision laparoscopic cholecystectomy: a systematic review. / S.A. Antoniou, R. Pointner, F.A. Granderath // *SurgEndosc.* - 2010. - V25, №2. - P.367–377.
11. Pucher P.H. SAGES expert Delphi consensus: critical factors for safe surgical practice in laparoscopic cholecystectomy / P.H. Pucher, L.M. Brunt, R.D. Fanelli // *Surg Endosc.* - 2015. - V29, №11. - P.3074–3085.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОДНОПОРТОВОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ.

Кравченко Б.С., Клименко В.Н., Захарчук А.В.

Ключевые слова: однопортовый доступ, однопортовая холецистэктомия, хронический калькулезный холецистит, желчекаменная болезнь.

Введение. Совершенствование эндоскопических технологий, разработка видеокамер и специальных инструментальных средств способствовали появлению однопортовой лапароскопической хирургии (SILS). **Цель.** Оценить технические особенности однопортовых вмешательств, уточнить показания и возможность их применения при выполнении однопортовой холецистэктомии у пациентов с хроническим калькулезным холециститом. **Материалы и методы.** За период 2015-2017 годов у 102 больных выполнили однопортовую лапароскопическую (SILS) холецистэктомию по поводу хронического калькулезного холецистита. **Результаты.** Наиболее эффективными, по данным анализа, были два варианта расположения инструментов: применение одновременно изогнутого и прямого инструментов, применение одновременно изогнутого по оси «Cuschieri» и изогнутого по углу «Dapri». **Выводы.** Основной технической особенностью однопортовой холецистэктомии является пересечение инструментов 2. Для выполнения однопортовой лапароскопической холецистэктомии необходимо выбрать наиболее подходящее однопортовое устройство, использовать две схемы расположения инструментов.

Summary

PECULIARITIES OF USING SINGLE-PORT TECHNOLOGY DURING CHOLECYSTECTOMY IN PATIENTS WITH CHRONIC CALCULOUS CHOLECYSTITIS

Kravchenko B.S., KIYmenko V.N., Zakharchuk A.V.

Key words: single-port access, single-port cholecystectomy, chronic calculous cholecystitis, cholelithiasis.

The improvement of endoscopic technology, the development of video cameras and special tools contributed to single-port laparoscopic surgery (SILS). The aim of the study was to evaluate the technical features of single-port interventions, to clarify the indications and the possibility of their use in performing single-port cholecystectomy in patients with chronic calculous cholecystitis. Materials and methods. During the period from 2015 to 2017, 102 patients underwent single-port laparoscopic (SILS) cholecystectomy for chronic calculous cholecystitis. The most effective according to the analysis, there were two variants of the arrangement of tools: the application of curved and direct tools, the application of simultaneously curved on the axis "Cuschieri" and curved on the corner "Dapri". The main technical feature of single-port cholecystectomy is the intersection of instruments 2. To perform single-port laparoscopic cholecystectomy, it is necessary to choose the most suitable single-port device and to use two layouts of tools.

УДК 618-018.7:616.211-002:618.2

Кривенко Л.С.

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІТИН БУКАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІЮ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА АТОПІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ТА ЇХ СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС

Харківський національний медичний університет

Метою було вивчення морфологічних змін ядер клітин букального епітелію та стоматологічного статусу соматично здорових дітей та дітей з atopічними захворюваннями. Матеріали та методи. Всього було обстежено 60 пацієнтів у віці 6-18 років: 30 пацієнтів з atopічними захворюваннями та 30 соматично здорових пацієнтів. Результати дослідження. У дітей, хворих на atopічні захворювання, спостерігали статистично значиму різницю у показниках, які характеризують дегенеративні зміни букальних клітин. Найбільш значущою при порівнянні контрольної та дослідної групи є різниця у ступеню конденсації хроматину ($83,25 \pm 0,95$ у дослідній групі) та кількості гетерохромних ядер, а також наявність апоптозних клітин. Індекс КПУ у дослідній групі дорівнював $1,8 \pm 1,74$, у контрольній групі $1,72 \pm 1,37$, статистично значимої різниці у ступеню активності карієсу не спостерігали. Стан тканин пародонту відповідно до індексу SBI дорівнював у контрольній групі $0,56 \pm 0,6$ у дослідній групі знаходився на рівні $3,42 \pm 0,42$. Висновки. Проведене дослідження демонструє наявність цитологічних змін клітин букального епітелію у дітей з atopічними захворюваннями у порівнянні з соматично здоровими дітьми. У той же час, стоматологічний статус дітей з atopічними захворюваннями проявляється запаленням тканин пародонту, а саме гінгівіту.

Ключові слова: atopічні захворювання, гінгівіт, букальний епітелій.

Представлена робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри стоматології дитячого віку, дитячої щелепно-лицевої хірургії та імплантології Харківського національного медичного університету згідно з тематикою: «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань», державний реєстраційний номер 0116U004975.

Вступ

Питання ранньої та неінвазивної діагностики стану організму завжди були актуальними. Клітини букального епітелію є зручним об'єктом для оцінки функціонального стану організму [1] та впливу чинників довкілля [2,3]. Цитологічне дослідження даних клітин є можливим завдяки їх достатньо великому розміру та можливості вивчення ядра, яке зазвичай займає в клітинах центральне положення та близько 10 мкм в діаметрі. Клітини букального епітелію залишаються життєздатними і після перенесення в спеціальний фізіологічний розчин. До того ж для спостереження за їх ядрами потребує лише наявності мікроскопа, процес вилучення клітин букального епітелію є неінвазивним, не пов'язаний з ризиком зараження і не вимагає складної апаратури [4].

Мета дослідження

Вивчення морфологічних змін ядер клітин букального епітелію та стоматологічного статусу соматично здорових дітей та дітей з atopічними захворюваннями.

Матеріали та методи дослідження

Проведене дослідження було виконано протягом 2015-2017 рр. Його проведення було схвалено на засіданні біоетичної комісії Харківського національного медичного університету від 4 листопада 2015 (протокол №8). У всіх пацієнтів (їхніх батьків) було взято інформовану згоду. Всього було обстежено 60 пацієнтів у віці 6-18 років на базі Обласної дитячої клінічної лікарні №1 м. Харкова і Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету.

На базі Обласної дитячої клінічної лікарні №1

було обстежено 30 дітей, яким був поставлений діагноз «бронхіальна астма», «алергічний риніт», «atopічний дерматит» в алергологічному відділенні даної клініки. Пацієнти Обласної дитячої лікарні № 1 склали дослідну групу. 30 соматично здорових дітей, які були обстежені на базі Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету, склали контрольну групу. Клітини букального епітелію були отримані вранці, натщесерце, шляхом зшкрябування шпателем з внутрішньої поверхні слизової оболонки щоки. Отриманий матеріал наносився на предметне скло, висушувався та маркувався, потім фарбувався 1% розчином ацетоорсеїну та досліджувався при 400-, 1000-кратному збільшенні під іммерсійною системою мікроскопа (Zeiss). У кожному препараті оцінювалось 50 ядер за наступними критеріями: морфологічно незмінними вважалися ядра з добре оконтурованою оболонкою, світлою каріоплазмою, добре забарвленими глибокими конденсованими хроматину.

Стоматологічний статус був оцінений за допомогою індексу КПУ та SBI. Рівень запалення ясен був оцінений за допомогою індексу кровоточивості SBI (Mühlemann and Son). SBI було зафіксовано на шістьох зубних поверхнях. Результати для SBI оцінювали за наступною шкалою: 0: без кровотечі 1: кровотеча при зондуванні без зміни кольору і відсутність набряку 2: кровотеча при зондуванні із зміною кольору і відсутністю набряку або макроскопічного набряку 3: кровотеча при зондуванні зі зміною кольору і наявністю набряку 4: кровотеча при зондуванні, зміна кольору внаслідок запалення, набряк із виразками 5: спонтанна кровотеча, зміна кольору та помітний набряк з виразками. Інтенсивність ураження карієсом визначали індексом КПУ зубів. Індекс КПУ зубів - це сума

каріозних (К), запломбованих (П) і видалених внаслідок ускладнень карієсу (У) зубів у одного обстеженого.

Статистична обробка результатів проводилася методом варіаційної статистики за допомогою Microsoft Excel 2016.

Результати дослідження та їх обговорення

Відповідно до проведеного обстеження, стоматологічний статус обох груп пацієнтів був проаналізований за показниками інтенсивності карієсу та індексу кровоточивості. Згідно з результатами дослідження, індекс КПУ у дослідній групі дорівнював $1,8 \pm 1,74$, у контрольній групі $1,72 \pm 1,37$. Отже, статистично значимої різниці у ступеню активності карієсу не спостерігали. Стан тканин пародонту відповідно до індексу SBI дорівнював у контрольній групі $0,56 \pm 0,6$, у дос-

лідній групі знаходився на рівні $3,42 \pm 0,42$. Отже, за даними стоматологічного дослідження у дослідній групі відмічалася тенденція до запальних захворювань пародонту, а саме гінгівіту, що підтверджувалося такими клінічними проявами, як гіперемія та кровоточивість ясен.

За результатами цитоморфологічного дослідження букального епітелію встановлено основні відмінності у структурі клітин контрольної та дослідної груп (табл. 1). Згідно з отриманими даними, у дітей, хворих на atopічні захворювання, спостерігали статистично значиму різницю у показниках, які характеризують дегенеративні зміни букальних клітин (вакуольна дистрофія, багатоядерні клітини, різноманітні включення до цитоплазми).

Таблиця 1
Цитоморфологічні показники клітин букального епітелію у обстежених пацієнтів (%)

Досліджувані показники	Контрольна група	Дослідна група
Високий ступінь конденсації хроматину	$21,67 \pm 0,25$	$83,25 \pm 0,95^*$
Багатоядерні клітини	$0,51 \pm 0,15$	$2,29 \pm 0,32^*$
Мілкокрапельні включення в цитоплазмі	$1,42 \pm 0,35$	$2,95 \pm 0,41$
Крупнокрапельні включення в цитоплазмі	$2,27 \pm 0,22$	$7,26 \pm 0,86^*$

Примітка: * - різниця статистично значима у порівнянні з контролем $p < 0,05$

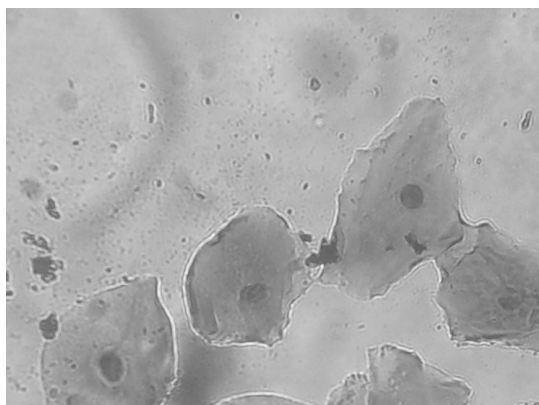


Рис. 1. Зразки контрольної групи. Букальний епітелій має незначну кількість гетерохроматинізованих ядер, незначну кількість мілкокрапельних включень. Ці зміни характерні для нормального функціонування клітин.

36. x 1000. Забарвлення 1% розчином ацетоорсеїну.

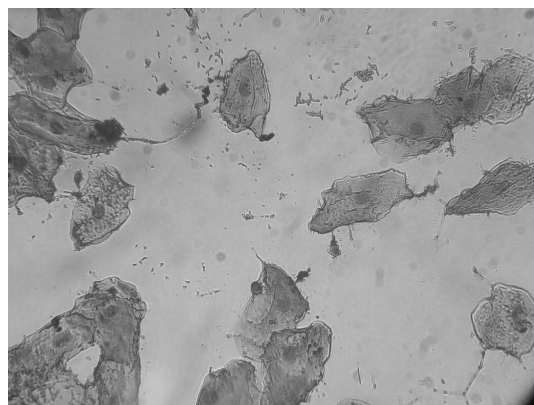


Рис. 2. Дослідна група. Характерні грубозерниста структура хроматину, гетерохроматинізовані ядра, зустрічаються також двоядерні та апоптозні клітини. 36. x 400. Забарвлення 1% розчином ацетоорсеїну.

Найбільш значущою при порівнянні контрольної та дослідної групи є різниця у ступеню конденсації хроматину ($83,25 \pm 0,95$ у дослідній групі) та кількість гетерохромних ядер, а також наявність апоптозних клітин (рис. 1). В той же час у соматично здорових дітей переважали клітини з незміненою структурою хроматину та незначною кількістю гетерохромних ядер, що характерно для нормального функціонування клітин (рис. 2).

Цитологічні зміни, виявлені у дослідній групі, свідчать про сформовані порушення функціонального стану генома внаслідок впливу факторів як екзогенного, так і ендогенного походження, що можуть призвести до загибелі клітин. Найбільш вагомим з таких факторів може бути наявність atopічного захворювання, яке є хронічним та має рекурентну природу, що не може не

впливати на імунологічну резистентність організму та на окислювально-відновні процеси [5,6]. При цьому виявлені зміни стоматологічного статусу, а саме наявність гінгівіту, свідчить про зміни мукозального місцевого імунітету, яке, скоріш за все, є наслідком впливу основного захворювання.

Висновки та перспективи подальших досліджень

Проведене дослідження демонструє наявність цитологічних змін клітин букального епітелію у дітей з atopічними захворюваннями у порівнянні з соматично здоровими дітьми. У той же час, стоматологічний статус дітей з atopічними захворюваннями проявляється запаленням тканин пародонту, а саме гінгівіту. Комплексний

аналіз цитологічних та стоматологічних показників дозволяє зробити висновок про наявність ризику для розвитку захворювань тканин пародонту у дітей з atopічними захворюваннями. Проведене дослідження демонструє можливість використання клітин буккального епітелію для проведення скринінгових неінвазивних досліджень функціонального стану організму дітей. У перспективі при поєднанні даного виду дослідження з іншими можливе покращення ранньої діагностики захворювань тканин пародонту.

Література

1. Titenko-Holland N. Micronuclei in lymphocytes and exfoliated buccal cells of postmenopausal women with dietary changes in folate / N. Titenko-Holland, R.A. Jacob, N. Shang, A. Balaraman, M.T. Smith // Mutation Research/Genetic Toxicology and

Environmental Mutagenesis. – 1998. – Vol. 417, № 2. – P. 101-114.
2. Karahalil B. The micronucleus assay in exfoliated buccal cells: application to occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons / B. Karahalil, A.E. Karakaya, S. Burgaz // Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. – 1999. – Vol. 442, № 1. – P. 29-35
3. Ramirez A. Micronucleus investigation of alcoholic patients with oral carcinomas / A. Ramirez, P.H. Saldanha // Genet Mol Res. – 2002. – Vol. 1, № 3. – P. 246-260
4. Шкорбатов Ю.Г. Структурні та електрокінетичні властивості ядер клітин буккального епітелію людини у зв'язку з дією фізико-хімічних факторів та зміною функціонального стану організму: дис. д-ра біол. наук: спец. 03.00.11 «Цитологія, клітинна біологія, гістологія» / Шкорбатов Юрій Георгійович. - Київ: Нац. унт ім. Т. Шевченка, 2005. - 349 с.
5. Татарчук Н.Ф. Ринит беременных: новые звенья патогенеза и этиопатогенетическое лечение / Н.Ф. Татарчук, Д.И. Заболотный, С.Э. Яремчук, Н.Ф. Захаренко, Г.И. Макаренко // Отоларингология. Восточная Европа. – 2012. - № 3 (08). - С. 12-15.
6. Яремчук С.Е. Вплив корекції гомеостазу статевих стероїдів на перебіг риніту вагітних / С.Е. Яремчук // Ринологія. – 2012. – № 1. – С. 19-24.

Реферат

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОК БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, И ИХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС

Кривенко Л. С.

Ключевые слова: atopические заболевания, гингивит, буккальный эпителий.

Целью исследования было изучение морфологических изменений ядер клеток буккального эпителия и стоматологического статуса соматически здоровых детей и детей с atopическим заболеванием. Материалы и методы. Всего было обследовано 60 пациентов в возрасте 6-18 лет: 30 пациентов с atopическими заболеваниями и 30 соматически здоровых пациентов. Результаты исследования. У детей, больных atopическими заболеваниями, наблюдали статистически значимую разницу в показателях, характеризующих дегенеративные изменения буккальных клеток. Наиболее значимой при сравнении контрольной и опытной группы была разница в степени конденсации хроматина ($83,25 \pm 0,95$ в опытной группе) и количестве гетерохромных ядер, а также наличие апоптозных клеток. Индекс КПУ в опытной группе был равен $1,8 \pm 1,74$, в контрольной группе $1,72 \pm 1,37$, статистически значимой разницы в степени активности кариеса не наблюдали. Состояние тканей пародонта в соответствии с индексом SBI равен в контрольной группе $0,56 \pm 0,6$ в опытной группе находился на уровне $3,42 \pm 0,42$. Выводы. Проведенное исследование демонстрирует наличие цитологических изменений клеток буккального эпителия у детей с atopическими заболеваниями по сравнению с соматически здоровыми детьми. В то же время, стоматологический статус детей с atopическими заболеваниями проявляется воспалением тканей пародонта, а именно гингивита.

Summary

CHARACTERISTICS OF BUCCAL EPITHELIUM CELLS IN CHILDREN WITH ATOPIC DISEASES AND THEIR DENTAL STATUS

Kryvenko L. S.

Key words: atopic diseases, gingivitis, buccal epithelium.

The aim of this research was to study the morphological changes of nuclei of buccal epithelium cells and the dental status in healthy children and children with atopic diseases. A total of 60 patients aged 6-18 years were examined: 30 patients were diagnosed to have atopic diseases and 30 were assessed as healthy individuals. In the children with atopic diseases, there was a statistically significant difference in the indicators that characterize the degenerative changes of buccal cells. The most significant difference between the control and the experimental group was the difference in the degree of chromatin condensation (83.25 ± 0.95 in the experimental group) and the number of heterochromic nuclei, as well as the presence of apoptosis cells. The DMF index in the experimental group was 1.8 ± 1.74 , while in the control group DMF index was 1.72 ± 1.37 , no statistically significant difference in the degree of caries activity was observed. The state of periodontal tissue according to the SBI index is equal to 0.56 ± 0.6 in the control group in the experimental group was at the level of 3.42 ± 0.42 . Conclusions. The performed research demonstrates the presence of cytological changes in buccal epithelium cells in children with atopic diseases as compared to the healthy children. At the same time, the dental status of children with atopic diseases is manifested by inflammation of periodontal tissues, namely gingivitis.

УДК 616.12-008.311.1:616.33-002.44:616.342

Курик О.Г., Ткаченко Р.П., Губар О.С., Баздирєв В.В.

ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЕПІТЕЛІЮ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ АТРОФІЧНОМУ ГАСТРИТІ

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ

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

Медична клініка «Інновация», м. Київ

У наш час не викликає сумнівів можливість прогресування хронічного хелікобактерного гастриту з атрофією слизової, розвитком метапластичних, диспластичних змін у рак шлунку. Важлива роль у прогресуванні порушень клітинного гомеостазу слизової оболонки шлунку (СОШ) належить білкам Ki-67 і Vcl-2, однак характер змін цих показників при прогресуванні хронічного гастриту вивчений недостатньо. Мета – визначити рівень експресії маркера проліферації Ki-67 і антиапоптозного білка Vcl-2 у СОШ при хронічному атрофічному хелікобактерному гастриті з кишковою метаплазією. У біоптатах 30 випадків з хелікобактерним хронічним атрофічним гастритом (ХАГ) з кишковою метаплазією і 20 з хронічним неатрофічним гастритом проведено імуногістохімічне (ІГХ) визначення маркерів проліферативної активності Ki-67 (DAKO, SP6) і інгібітора апоптозу Vcl-2 (VCL-2 alpha Ab -1). При хронічному неатрофічному гастриті відсоток імунопозитивних клітин склав в антральному відділі $28,8 \pm 7,2$; в ділянці кута – $30,6 \pm 6,4$; в тілі шлунку – $26,8 \pm 8,3$. При ХАГ- в антральному відділі – $48,6 \pm 8,4$, в ділянці кута – $44,8 \pm 7,6$, в тілі – $46,2 \pm 6,8$ ($p < 0,05$). Експресія Vcl-2 при хронічному неатрофічному гастриті становила $2,15 \pm 0,22$; в ділянці кута – $1,98 \pm 0,14$; в тілі шлунку – $1,86 \pm 0,32$. При ХАГ експресія Vcl-2 склала в антральному відділі – $18,62 \pm 2,4$, в ділянці кута – $16,86 \pm 2,60$, в тілі – $16,28 \pm 1,8$ ($p < 0,05$). Отже, при ХАГ з кишковою метаплазією виявляється вірогідне підвищення експресії протеїну Ki-67 і інгібітора апоптозу Vcl-2 в епітеліоцитах СОШ у порівнянні з хронічним неатрофічним гастритом, що вказує на порушення процесів клітинного оновлення із виникненням передракових змін в СОШ.

Ключові слова: хронічний атрофічний гастрит, кишкова метаплазія, протеїн Ki-67, протеїн Vcl-2.

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.

В наш час не викликає сумнівів можливість прогресування хронічного хелікобактерного гастриту з атрофією слизової оболонки шлунку (СОШ), розвитком метапластичних і диспластичних змін у рак шлунку [5,8,9]. Відомо, що персистенція *H. pylori* у СОШ викликає інтенсивну та тривалу запальну реакцію. Запалення слизової оболонки шлунку (СОШ), індуковане *H. pylori*, супроводжується підвищенням проліферативного потенціалу і апоптозу, у зв'язку з цим змінюється експресія білків — маркерів апоптозу та проліферації [7,9]. Важлива роль у прогресуванні порушень клітинного гомеостазу СОШ належить маркеру проліферуючих клітин Ki-67, білку Vcl-2, що виконує функцію захисту клітин від апоптозу, і білку p53, що стимулює апоптоз. В нормі індекс проліферації значно вищий за індекс апоптозу. За таких умов зберігається рівновага між новоутворенням і загибеллю клітин. Переважання апоптозу над мітозами призводить до атрофії; недостатність апоптозу може призводити до гіперплазії і злоякісного росту [7].

Порушення клітинного оновлення є одним з механізмів гастроанцирогенезу, тому визначення процесів проліферації та апоптозу у СОШ при ХАГ, зокрема при кишковій метаплазії, є важливим в плані прогнозування можливої малігнізації [1,5]. Підвищення проліферативної активності, зниження швидкості диференціації клітин шлун-

кового епітелію в процесі постійного оновлення епітеліального шару при хронічному атрофічному гастриті (ХАГ) є основою дисбалансу між сполучнотканинними та залозистими структурами СОШ [2].

Рутинні методи обстеження в більшості випадків не забезпечують ранню діагностику та виявлення передракових змін СОШ в повному обсязі, тому на даний момент пошук більш чутливих та високоспецифічних методів, що базуються на виявленні клітинних маркерів проліферації та апоптозу в СОШ є актуальною темою. Дослідження експресії маркерів Ki-67, Vcl-2, p53 представлено в ряді робіт вітчизняних [1,2,3,4] та зарубіжних авторів [6,7,10,11,12], однак ці дані не завжди співпадають, особливо це стосується маркера Vcl-2. У більшості робіт визначення показників проліферативної активності і апоптозу проводиться в слизовій антрального відділу шлунку, і лише в поодиноких роботах ці показники враховуються у слизовій фундального відділу [4,6].

Мета роботи

Визначити особливості проліферації епітелію за даними експресії маркера проліферації Ki-67 і антиапоптозного білка Vcl-2 у СОШ при ХАГ.

Матеріали і методи дослідження

Досліджували гастробіоптати 50 пацієнтів – 30 з ХАГ з кишковою метаплазією і 20 пацієнтів з хронічним неатрофічним гастритом. Для дослідження обирали пацієнтів з гастритом як антрального відділу, так і тіла шлунку. Пацієнти були віком від 27 до 56 років (середній вік $42,36 \pm 4,18$ років). Гастробіоптати отримували в процесі фіброезофагогастродуоденоскопії (ФЕГДС) по 2 біоптати з антрального відділу і тіла шлунку та 1 з ділянки кута шлунку згідно вимог модифікованої Сіднейської системи. Біопсійний матеріал фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Для проводки матеріалу після фіксації використовували гістопроцесор карусельного типу STP-120, для заливки парафінових блоків станцію EC-350, для різання парафінових блоків - ротаційний мікротом серії HM - 340E (Microm, Hamburg, Germany). Зрізи товщиною 4-5 мкм зафарбовували гематоксиліном-еозином та за Романовським-Гімзою для виявлення *H. pylori*. Використовували мікроскоп Axioskop 40 з фотокамерою AxioCam MRc5 (CarlZeiss).

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження виконували на парафінових зрізах; проводили визначення експресії маркерів проліферативної активності Ki-67 (DAKO, SP6) та інгібітора апоптозу Bcl-2 (BCL-2 alpha Ab -1), а також системи візуалізації EnVision FLEX (DAKO) з діамінобензидіном (ДАБ).

Проводили висушування парафінових зрізів при температурі + 65°C впродовж 30-40 хв., депарафінізацію у ксилолі (2-5 хв.), регідратацію і відновлення антигену в цитратному буфері (pH=6.0) з використанням РТ-модуля (20 хв. при температурі 95°C), пероксидазний блок (2 хв.),

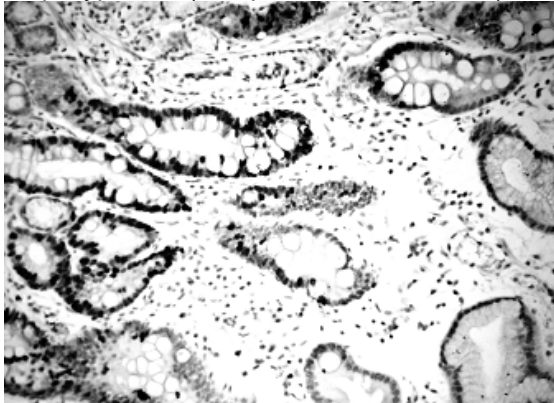


Рис. 1. Експресія ядрами епітеліальних клітин СОШ білка Ki-67. ХАГ. Імуногістохімічне дослідження. x400.

Експресія Ki-67 виявлена в ділянках шлечних відділів шлункових залоз - проліферативного компартмента. При хронічному неатрофічному гастриті відсоток імунопозитивних клітин склав в антральному відділі $28,8 \pm 7,2$; в ділянці кута – $30,6 \pm 6,4$; в тілі шлунку – $26,8 \pm 8,3$. При ХАГ з кишковою метаплазією - в антральному відділі - $48,6 \pm 8,4$; в ділянці кута – $44,8 \pm 7,6$; в тілі – $46,2 \pm 6,8$ ($p < 0,05$). Отже, проліферативна активність епітелію СОШ за даними експресії Ki-67 ві-

інкубацію з первинними антитілами (30 хв.), інкубацію з вторинними антитілами, кон'югованими з HR-полімером (20 хв.), інкубацію з DAB + хромоген (2 хв.), контрастування гематоксиліном Майера (12 с). Продуктом ІГХ реакцій є дрібні коричневі гранули в ділянках локалізації антигену. Для Ki-67 - це ядра клітин, для Bcl-2 - цитоплазма і ядра клітин.

Оцінку результатів проводили при 400-разовому збільшенні мікроскопа. Кількість Ki-67 і Bcl-2 імунопозитивних ядер клітин підраховували у 5 випадково обраних полях зору як відношення площі з імунопозитивними клітинами до загальної площі клітин в полі зору (у %).

Результати дослідження та їх обговорення

При хронічному неатрофічному гастриті з 20 досліджених випадків в 10 (50,0%) відзначалася наявність лімфоїдних фолікулів в стромі слизової шлунку; в 6 (30,0%) випадках гастрит був активним (1 ступінь активності запального процесу). У 12 пацієнтів (60,0%) був визначений слабкий ступінь колонізації, у 6 (30,0%) – середній і у 2 (10,0%) - високий ступінь колонізації *H. pylori*. У групі хронічного гастриту з метапластичною атрофією з 30 випадків в 16 (54,4%) визначалася повна (тонкокишкова) метаплазія епітелію, в 7 випадках (23,3%) - неповна (товстокишкова), в 7 випадках (23,3 %) визначалося поєднання повної та неповної кишкової метаплазії. Активними були 12 випадків (40,0%) хронічного атрофічного метапластичного гастриту. Лімфоїдні фолікули в стромі спостерігалися в 11 (36,7%) біоптатів. У 8 (26,7%) випадках був діагностований слабкий ступінь колонізації, в 12 (40,0%) середній і в 10 (33,3%) - високий ступінь колонізації *H. pylori*.

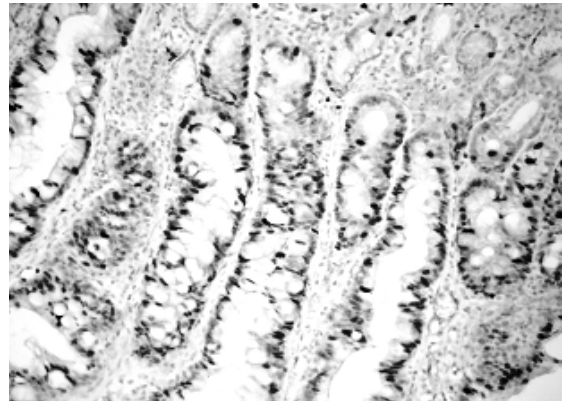


Рис. 2. Експресія інгібітора апоптозу bcl-2 в епітеліальних клітинах СОШ. Імуногістохімічне дослідження. x400.

рогідно збільшується у пацієнтів з атрофічним метапластичним гастритом у порівнянні з неатрофічним гастритом, що співпадає з даними досліджень більшості авторів [1,2,3,4,6,7,11,12].

Експресія Bcl-2 при хронічному неатрофічному гастриті становила $2,15 \pm 0,22$; в ділянці кута – $1,98 \pm 0,14$; в тілі шлунку – $1,86 \pm 0,32$. При ХАГ з кишковою метаплазією експресія Bcl-2 склала в антральному відділі - $18,62 \pm 2,4$, в ділянці кута – $16,86 \pm 2,60$, в тілі – $16,28 \pm 1,8$ ($p < 0,05$). Таким чи-

ном, при ХАГ відмічається вірогідне зростання експресії білка Bcl-2 в епітелії СОШ у порівнянні з показниками при хронічному неатрофічному гастриті. Отримані результати співпадають з даними ряду авторів [4,6] і протирічають даним авторів, які не спостерігали помітної активації антиапоптичних механізмів за експресією Bcl-2 в епітеліоцитах СОШ, що опосередковано може вказувати на відсутність посиленого апоптозу в СОШ [1,2]. Автори роблять висновок, що експресія Bcl-2 загалом не є характерною для шлункового епітелію, оскільки оновлення в СОШ відбувається досить швидко і забезпечення тривалого виживання клітин не є необхідним; вони відмічають, що маркування Bcl-2 відзначалось лише в клітинах запального інфільтрату та лімфатичних фолікулах, а не у епітелії СОШ [1,2]. Наші дані узгоджуються з даними авторів, які відмічають, що при захворюваннях шлунку, асоційованих з *H. pylori* відмічається значне збільшення вектору проліферативної і антиапоптозної активності [4] (рис. 1, 2).

Висновки

При ХАГ показники експресії маркерів проліферації Ki-67 і інгібітору апоптозу Bcl-2 вірогідно перевищували такі при хронічному неатрофічному гастриті як в антральному, так і в фундальному відділах, що свідчить про наявність порушень процесів клітинного оновлення при ХАГ, які в подальшому можуть призводити до розвитку раку шлунку.

Перспективи подальших досліджень

Отримані дані дають можливість використовувати

ти ці маркери як показники ризику розвитку передракових змін СОШ у пацієнтів з ХАГ.

Література

1. Вернигородський С. В. Клітинне оновлення в ділянках кишкової метаплазії слизової оболонки шлунку при передракових станах / С.В. Вернигородський, Л.В. Дегтярьова // Світ біології і медицини. - 2012. - №4. - С. 64-70.
2. Вернигородський С. В. Проліфераційна активність шлункового епітелію при хронічному атрофічному гастриті / С.В. Вернигородський // Biomedical and Biosocial Anthropology. - 2014. - № 23. - С. 187-191.
3. Зак М. Ю. Клітинне оновлення у слизовій оболонці шлунка у хворих на хронічний атрофічний гастрит / М.Ю. Зак // Сучасна гастроентерологія. - 2011. - №2(58). - С. 27-31.
4. Осадчук А. М. Роль маркерів клітинного оновлення (BCL-2, Ki-67) і апоптоза епітеліоцитів в возникновении опухолевых заболеваний желудка, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / А. М. Осадчук, М. А. Осадчук, И. М. Кветной // Клиническая медицина. - 2008. - Т. 86, № 5. - С. 33-38.
5. Akiyama J. Intestinal metaplasia subtype and gastric cancer risk / J. Akiyama // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2009. - № 24 (1). - P. 4-6.
6. Erkan G. Evaluation of apoptosis along with BCL-2 and Ki-67 expression in patients with intestinal metaplasia / G. Erkan, I. Gonul, U. Kandilci, A. Dursun // Pathol. Res. Pract. - 2012. - Vol. 208. - P. 89-93.
7. Hegazi A. P53 protein and Ki-67 expression in chronic gastritis patients with positive *Helicobacter pylori* infection / A. Hegazi, E. Hassan, K.A. El-Atrebi, H.T. El-Bassayoni // J. Genetic Eng. Biotechnol. - 2011. - Vol. 9 (1). - P. 73-76.
8. Konturek P.C. *Helicobacter pylori* infection in gastric cancerogenesis / P.C. Konturek, S.J. Konturek, T. Brzozowski // J. Physiol. Pharmacol. - 2009. - Vol. 60(3). - P. 3-21.
9. Penta R. *Helicobacter pylori* and gastric epithelial cells: from gastritis to cancer / R. Penta, M. De Falco, G. Iaquinio, A. De Luca // J. Exp. Clin. Cancer Res. - 2005. - Vol. 24, № 3. - P. 337-345.
10. Petersson F. Characterization of the gastric cardia in volunteers from the general population. Type of mucosa, *Helicobacter pylori* infection, inflammation, mucosal proliferative activity, p53 and p21 expression, and relations to gastritis / F. Petersson, L. E. Franzén, K. Borch // Dig Dis Sci. - 2010. - Vol. 55 (1). - P. 46-53.
11. Saf C. Assessment of p21, p53 expression, and Ki-67 proliferative activities in the gastric mucosa of children with *Helicobacter pylori* gastritis / C. Saf, E.M. Gulcan, F. Ozkan // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2015. - Vol. 27 (2). - P. 155-161.
12. Zheng Y. Expression of p53, c-erbB-2 and Ki67 in intestinal metaplasia and gastric carcinoma / Y. Zheng, L. Wang, J.P. Zhang [et al] // World J Gastroenterol. - 2010. - Vol. 16. - P. 339-344.

Реферат

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АТРОФИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ

Курик Е.Г., Ткаченко Р.П., Губар А.С., Баздырев В.В.

Ключевые слова: хронический атрофический гастрит, кишечная метаплазия, протеин Ki-67, протеин Bcl-2.

В настоящее время не вызывает сомнений возможность прогрессирования хронического хеликобактерного гастрита с атрофией слизистой, развитием метапластических, диспластических изменений в рак желудка. Важная роль в прогрессировании нарушений клеточного гомеостаза слизистой оболочки желудка (СОЖ) принадлежит белкам Ki-67 и Bcl-2, однако характер изменений этих показателей при прогрессировании хронического гастрита изучен недостаточно. Цель - определение уровня экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и антиапоптозного белка Bcl-2 в СОЖ при хроническом атрофическом хеликобактерном гастрите с кишечной метаплазией. В образцах биопсий 30 пациентов с ХАГ с метаплазией и 20 пациентов с хроническим неатрофическим гастритом проведено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) для определения уровня экспрессии маркеров пролиферации Ki-67 (DAKO, SP6) и ингибитора апоптоза Bcl-2 (BCL-2alphaAb -1). Экспрессия Ki-67 была обнаружена в отделах шеечных мукоцитов, что соответствует пролиферативному компартменту СОЖ. При хроническом неатрофическом гастрите процент иммунопозитивных клеток составил в антральном отделе 28,8±7,2; в области угла желудка - 30,6±6,4; в теле желудка - 26,8±8,3. При ХАГ - в антральном отделе - 48,6±8,4; в области угла - 44,8±7,6; в теле - 46,2±6,8 (p<0,05). Экспрессия Bcl-2 при хроническом неатрофическом гастрите составила в антральном отделе 2,15±0,22; в области угла желудка - 1,98±0,14; в теле - 1,86±0,32. При ХАГ экспрессия Bcl-2 была установлена в антральном отделе - 18,62±2,4, в области угла желудка - 16,86±2,60, в теле - 16,28±1,8 (p<0,05). Таким образом, при ХАГ с кишечной метаплазией показатели экспрессии маркеров пролиферации Ki-67 и ингибитора апоптоза и Bcl-2 достоверно превышали такие при хроническом неатрофическом гастрите, что свидетельствуют о наличии нарушений процессов клеточного обновления при ХАГ, которые в дальнейшем могут приводить к развитию рака желудка.

Summary

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF GASTRIC MUCOSA IN CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS

Kuryk O.G., Tkachenko R.P., Gubar O.S., Bazdyriev V.V.

Key words: chronic atrophic gastritis, intestinal metaplasia, protein Ki-67, protein Bcl-2.

Nowadays due to identification of *Helicobacter pylori* as a factor of precancerous condition of gastric mucosa we have a possibility to prevent the development of cancer with detection of pathological changes causing irregularity of cells renewal and development of neoplastic transformation. This transformation is associated with the nuclear protein Ki-67, an inhibitor of apoptosis Bcl-2 and apoptosis in whole. The aim of the study was to detect the level of expression of Ki-67 as a proliferation marker and Bcl-2 as an inhibitor of apoptosis in chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia. 30 biopsy specimens of gastric mucosa taken from patients with chronic helicobacter-associated gastritis with intestinal metaplasia and 20 specimens taken from patients with chronic non-atrophic gastritis were subjected to immunohistochemical investigations to detect the expression of Ki-67(DAKO, SP6) and Bcl-2(BCL-2, alpha Ab-1). In chronic gastritis without atrophy the percentage of cells expressing Ki-67 in the antral part made up $28,8 \pm 7,2$; in the angle - $30,6 \pm 6,4$; in the body of stomach - $26,8 \pm 8,3$. The percentage of cells expressing Ki-67 in chronic atrophic gastritis in the antral part made up $48,6 \pm 8,4$, in the angle - $44,8 \pm 7,6$, in the body of the stomach - $46,2 \pm 6,8$ ($p < 0,05$). The level of BCL-2 expression in non-atrophic gastritis was lower and the number of immunopositive cells in the antral part was $2,15 \pm 0,22$; in the angle - $1,98 \pm 0,14$; in the body of the stomach - $1,86 \pm 0,32$. In chronic atrophic gastritis BCL-2 expression was found in the antral part - $18,62 \pm 2,4$, in the angle - $16,86 \pm 2,60$, in the body of the stomach - $16,28 \pm 1,8$. Therefore, the raise of expression of markers of proliferation and apoptosis (Ki-67, Bcl-2 accordingly) in chronic atrophic helicobacter-associated gastritis with intestinal metaplasia confirms the impairment of cells regeneration and the presence of precancerous condition of gastric mucosa.

УДК 616.72-002.1-577.11:571.27

Маколінець К.В., Маколінець В.І., Морозенко Д.В., Глебова К.В.

БІОХІМІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА РАННІХ СТАДІЯХ ГОНАРТРОЗУ

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України»

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

У статті розглянуто питання діагностики метаболічних порушень стану сполучної тканини уражених суглобів та імунний статус хворих на I-II стадіях гонартрозу на основі лабораторних маркерів сироватки крові. За результатами дослідження біохімічних маркерів у сироватці крові хворих на I-II стадіях гонартрозу було встановлено збільшення вмісту глікопротеїнів – на 55 %, сіалових кислот – 54,7 %, хондроїтинсульфатів – у 3,3 рази, хондроїтин-6-сульфату – на 40 % порівняно із показниками у клінічно здорових осіб, що свідчить про присутність запально-деструктивних змін у колінних суглобах на ранніх стадіях хвороби. Збільшення кількості циркулюючих імунних комплексів у крові хворих на гонартроз на 97,9 % порівняно з клінічно здоровими особами вказує на активізацію компенсаторних механізмів видалення антигенів, які утворюються внаслідок дегградації хрящової тканини колінних суглобів на ранніх стадіях гонартрозу. Проаналізувавши біохімічні маркери стану сполучної тканини і імунологічні тести можна відзначити, що вони віддзеркалюють перебіг запально-деструктивних процесів в колінних суглобах у пацієнтів з гонартрозом.

Ключові слова: гонартроз, глікопротеїни, хондроїтинсульфати, сіалові кислоти, глікозаміноглікани, імуноглобуліни, циркулюючі імунні комплекси.

Дослідження проводилося в рамках науково-дослідної роботи "Вивчити вплив комплексного застосування низькоінтенсивного інфрачервоного лазерного випромінювання та медичних препаратів на перебіг остеоартрозу", № держ. реєстрації 0108U000391.

Вступ

Діагностика гонартрозу у сучасній ортопедії базується на комплексному обстеженні пацієнта, яке включає клінічні, інструментальні та лабораторні дослідження [1,2,3]. Первинний діагноз частіше за все базується на результатах клінічного дослідження та даних рентгенографії уражених суглобів. Однак рентгенографія не дозволяє встановити істинний характер ураження хряща та стан синовії, що змушує фахівців застосову-

вати більш сучасні та інформативні методи діагностики – ультразвукове дослідження, комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію і артроскопію [4,5,6]. Окрім клінічних та інструментальних методів діагностики остеоартрозу, важливе значення у діагностиці гонартрозу мають показники обміну колагену і протеогліканів [7]. Вони є важливими біохімічними маркерами стану хрящової та кісткової тканини, дозволяють оцінити ступінь, глибину та перебіг запально-деструктивних порушень у суглобах при остеоа-

ртрозі, сформувавши прогноз та встановити провідні ланки патогенезу цього захворювання [8]. Існують дослідження, присвячені використанню біохімічних методів оцінки перебігу остеоартрозу для оцінки ступеню метаболічних порушень із паралельним визначенням сонографічних симптомів гонартрозу, а також встановленням біохімічних маркерів [9,10]. Концентрація глікопротеїнів в сироватці крові залежала від кількості уражених суглобів, ступеня функціональної недостатності та рентгенологічної стадії патологічного процесу [11]. Відомо, що у механізмах розвитку патологічних процесів в суглобах найважливішу роль відіграють компоненти позаклітинного матриксу – протеоглікани, ГАГ (глікозаміноглікани) і колагенові білки [12]. Поява компонентів руйнування суглобового хряща (протеоглікани, колаген, ферменти хондроцитів), утворення кісткових фрагментів і остеофітів є пусковими факторами розвитку остеоартрозу колінних суглобів. Захворювання характеризується двома паралельними процесами: деградацією і синтезом екстрацелюлярного матриксу суглобового хряща і субхондральної кістки. Згідно з сучасними даними, екстрацелюлярний матрикс хрящової тканини містить не менше 40 нефібрілярних білків, переважно глікопротеїнів. Вони підтримують зв'язок хондроцитів із матриксом за допомогою інтегринів, стабілізують структурну організацію матриксу та його зв'язок з хондроцитами, беруть участь у енхондральній осифікації, зв'язують кальцій, гідроксиапатит і сприяють мінералізації кісток, активують процеси синтезу екстрацелюлярного матриксу, стимулюють проліферацію хондробластів і зростання хрящової тканини [13,14]. Таким чином, біохімічні та імунологічні маркери можуть бути важливими діагностичними тестами при оцінці активності запального процесу і деструктивних змін у суглобах при гонартрозі.

Мета дослідження

Визначити метаболічні порушення стану сполучної тканини уражених суглобів та імунологічний статус хворих на I–II стадіях гонартрозу на основі лабораторних маркерів сироватки крові – глікопротеїнів, сіалових кислот, хондроїтинсульфатів, фракцій ГАГ, циркулюючих імунних комплексів та імуноглобулінів.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проводились упродовж 2007–2017 років на базі консультативно-поліклінічного відділення, відділів консервативного лікування та реабілітації, лабораторної діагностики та імунології Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України». Було обстежено 80 хворих на гонартроз I та II стадій за класифікацією Kellgren і

Lawrence. Серед цих хворих жінки склали 63,8 % (51 жінка) та чоловіки 36,2 % (29 осіб), віком від 19 до 67 років, середній вік – $40,5 \pm 1,2$ років. Додатково була задіяна група волонтерів з 30 осіб. Волонтери склали контрольну групу практично здорових людей, віком від 25 до 63 років (середній вік – $38,6 \pm 1,8$). Клінічне обстеження хворих складалося зі збору анамнезу, клінічного огляду, оцінки виразності больового синдрому за шкалою ВАШ (Візуальна аналогова шкала). Біохімічне дослідження сироватки крові проводилося за вмістом глікопротеїнів, сіалових кислот, хондроїтинсульфатів і фракцій ГАГ [15]. У частини хворих було проведено також імунологічне дослідження – у крові визначали вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та імуноглобулінів [16,17]. Статистична обробка цифрових даних проводилася за допомогою комп'ютерної програми Statistica Statsoft v.10 з визначенням критерію Стьюдента з розрахунками середнього (M) та його похибки (m) [18].

Результати досліджень та їх обговорення

Біохімічні маркери стану сполучної тканини у сироватці крові хворих на ранніх стадіях гонартрозу змінювалися внаслідок початкового розвитку запально-деструктивних процесів у тканинах суглобового хряща. У хворих на I–II стадіях гонартрозу було встановлено зростання концентрації загальних глікопротеїнів у сироватці крові на 53,3 % порівняно із клінічно здоровими особами, що свідчить про наявність запального процесу в уражених суглобах. Екстрацелюлярний матрикс хрящової тканини містить значну кількість нефібрілярних білків, які за хімічною структурою відносяться до глікопротеїнів. Більшість з цих білків забезпечують структуру хрящового каркасу, їх вміст у суглобових хрящах прогресивно збільшується з віком, і особливо їх кількість зростає на початкових стадіях розвитку остеоартрозу. Важливу роль у хрящовій тканині належить зв'язуючому білку протеогліканів – глікопротеїну, який забезпечує міцність зв'язків між агреканом і гіалуроновою кислотою в утворених цими молекулами агрегата. До глікопротеїнів хрящової тканини суглобів належать білки (олігомерний білок хрящового матриксу, матриліні, хондрокальцин, білок середнього шару хряща, хондроадгерин тощо), функціональне призначення яких пов'язано із підтриманням структури хондроцитів та стабілізацією структурної організації макромолекулярного матриксу суглобового хряща (табл. 1).

На нашу думку, збільшення вмісту глікопротеїнів у сироватці крові може бути важливим біохімічним маркером дестабілізації структури хрящової тканини суглобів при розвитку запально-деструктивних захворювань вже на початкових стадіях патологічного процесу.

Таблиця 1
 Біохімічні маркери стану сполучної тканини у сироватці крові хворих на ранніх стадіях гонартрозу (M±m)

Біохімічні маркери	Клінічно здорові особи, n=30	Хворі на гонартроз, n=80
Глікопротеїни, г/л	0,60±0,06	0,93±0,06 ***
Сіалові кислоти, ммоль/л	1,92±0,15	2,97±0,07 ***
Хондроїтинсульфати, г/л	0,078±0,003	0,256±0,015 ***
Загальні ГАГ, г/л	0,123±0,009	0,120±0,003
I фракція ГАГ, г/л	0,060±0,003	0,084±0,002 ***
II фракція ГАГ, г/л	0,036±0,004	0,022±0,002 ***
III фракція ГАГ, г/л	0,027±0,003	0,014±0,002 **

Примітки: ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно із клінічно здоровими

Це підтверджується тим, що порушення організації структури суглобового хряща, наприклад, при порушенні експресії олігомерного білка хрящового матриксу (COMP) сприяє ранньому розвитку хронічних остеоартритів. Можна припустити, що у нашому дослідженні зростання у сироватці крові пацієнтів вмісту загальних глікопротеїнів непрямим чином може віддзеркалювати інтенсифікацію експресії COMP в уражених суглобах при гонартрозі. Вміст сіалових кислот також був збільшений у хворих на 54 % порівняно із показником у клінічно здорових осіб, що зумовлено запальними порушеннями у хрящовій тканині уражених суглобів. Сіалові кислоти є компонентами агрекану – основного стрижневого протеоглікану екстрацелюлярного матриксу хрящової тканини, який містить значну кількість хондроїтинсульфату. Агрекан утворює супрамолекулярні агрегати за участю гіалуронової кислоти та хрящового зв'язуючого білка, який захищає хрящову тканину від компресії. Очевидно, що вже на ранніх стадіях гонартрозу у пацієнтів відбувається компресія суглобового хряща внаслідок розвитку синовііту та підвищення внутрі-

шньосуглобового тиску. Збільшення вмісту загальних хондроїтинсульфатів у 3,3 рази за рахунок хондроїтин-6-сульфату пов'язано із порушеннями структури протеогліканів суглобового хряща (агрекану, версикану та інших), які містять значну кількість хондроїтин-6-сульфату і беруть участь у підтриманні його структури. Так, вміст хондроїтин-6-сульфату зростав на 36,7 %, а концентрація хондроїтин-4-сульфату і кератансульфату зменшилася на 36,1 і на 51,9 % відповідно. Такий перерозподіл фракційного складу ГАГ у сироватці крові можна пояснити переважанням у суглобовому хрящі саме хондроїтин-6-сульфату, концентрація якого збільшується із віком.

Дослідження імунного статусу хворих на гонартроз показало, що найбільш динамічним серед показників гуморального імунітету виявився вміст циркулюючих імунних комплексів. Кількість ЦІК у крові хворих на гонартроз була збільшена на 97,9 % порівняно з клінічно здоровими. При цьому фракційний склад імуноглобулінів у крові хворих на гонартроз не змінювався (табл. 2).

Таблиця 2
 Вміст імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів у крові хворих на ранніх стадіях гонартрозу (M±m)

Групи	Імуноглобуліни, г/л			ЦІК, ум. од.
	Ig G	Ig A	Ig M	
Клінічно здорові, n=18	10,50±0,90	2,60±0,70	1,10±0,20	53,300±6,100
I-II стадії гонартрозу, n=14	8,96±0,41	1,92±0,12	1,15±0,04	105,50±18,240 *

Примітки: * – p<0,05 порівняно із клінічно здоровими

Утворення ЦІК під час взаємодії розчинних антигенів, які утворилися на початкових стадіях гонартрозу внаслідок деградації хрящової тканини, і антитіл, є захисним компенсаторним механізмом. Завдяки цьому механізму відбувається швидке видалення антигенів шляхом фагоцитозу через ретикуло-ендотеліальну систему.

Таким чином, проаналізувавши біохімічні маркери стану сполучної тканини і імунологічні тести, які було досліджено у сироватці крові пацієнтів на ранніх стадіях гонартрозу, можна відзначити, що вони віддзеркалюють перебіг запально-деструктивних процесів в колінних суглобах у пацієнтів з гонартрозом.

Висновки

1. За результатами дослідження біохімічних маркерів у сироватці крові хворих на I–II стадіях гонартрозу було встановлено збільшення вмісту глікопротеїнів – на 55 %, сіалових кислот – 54,7 %, хондроїтинсульфатів – у 3,3 рази, хондрої-

тин-6-сульфату – на 40 % порівняно із показниками у клінічно здорових осіб, що свідчить про присутність запально-деструктивних змін у колінних суглобах на ранніх стадіях хвороби.

2. Збільшення кількості циркулюючих імунних комплексів у крові хворих на гонартроз на 97,9 % порівняно з клінічно здоровими особами вказує на активізацію компенсаторних механізмів видалення антигенів, які утворюються внаслідок деградації хрящової тканини колінних суглобів на ранніх стадіях гонартрозу.

Перспективи подальших досліджень

Планується розробка та впровадження в ортопедичну практику способу диференційної оцінки дистрофічних та запальних захворювань великих суглобів з використанням алгоритмізованої системи для ранньої діагностики, контролю та об'єктивізації ефективності лікування.

Література

- Ортопедия: национальное руководство / Под ред. С.П. Мирнова, Г.П. Котельникова. – ГОЭТАР-Медиа, 2008. – 832 с.
- Martin A.P. Symptoms. Localizations: knee, hip, hands, spine, other localizations / A.P. Martin // *Aten. Primaria.* – 2014. – Suppl. 1. – P. 11–17.
- Gu Y.J. Clinical and laboratory characteristics of patients having amyloidogenic transthyretin deposition in osteoarthritic knee joints / Y.J. Gu, P. Ge, Y. Mu [et al.] // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* – 2014. – N 15 (1). – P. 92–99.
- Guinsburg M. Usefulness, validity, and reliability of ultrasound in the diagnosis of osteoarthritis: a critical review of the literature / M. Guinsburg, L. Ventura-Rios, A. Bernal // *Gac. Med. Mex.* – 2013. – N 149 (5). – P. 509–520.
- Брюханов А.В. Комплексное применение лучевых методов диагностики при обследовании больных с травматическими повреждениями коленных суставов / А.В. Брюханов, М.А. Клыжин // *Сибирский медицинский журнал (Томск).* – 2008. – № 2, Том 23. – С. 20–24.
- Трофимова Т.Н. МРТ-диагностика травмы коленного сустава. / Т.Н. Трофимова, А.К. Карпенко – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2006. – 150 с.
- Туляков В.О. Розробка протиаартрозних препаратів з хондропротекторною, протизапальною та анальгетичною дією на основі аміноцукру глюкозаміну: автореферат дис... доктора фарм. наук: 14.03.05 – «Фармакологія» / В.О. Туляков. – Національний фармацевтичний університет. – Харків, 2012. – 36 с.
- Васильева Л.В. Определение биомаркера хрящевого метаболизма в сыворотке крови больных остеоартрозом до и после курса лазерной терапии / Л.В. Васильева, А.В. Никитин, И.А. Стародубцева [и др.] // *Лазерная медицина.* – 2009. – Т. 13, Вып. 2. – С.11–14.
- Kanis J.A. Biochemical markers of osteoporosis / J.A. Kanis // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1997. – Vol. 57, № 227. – P. 6–11.
- Garnero P. Cross-sectional association of 10 molecular markers of bone, cartilage and synovium with disease activity and radiological joint damage in patients with hip osteoarthritis: the EHODIAN cohort / P. Garnero, B.M. Mazieres, A. Gueguen // *J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32 – P. 697–703.
- Патент на корисну модель 35984 Україна, МПК (2006) А61В 5/00, G 01N 33/53. Спосіб диференційної діагностики ранніх стадій остеоартрозу великих суглобів / Філіпенко В.А., Леонтьєва Ф.С., Туляков В.О. та ін.; заявник та патентовласник ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка АМН України. – № у 2008 05921; заявл. 07.05.2008; опубл. 10.10.2008. – Бюл. № 19.
- Биохимические изменения в синовиальной жидкости при развитии дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов / [Е.Л. Матвеева, С.Н. Лунева, О.К. Чегуров и др.] // *Биохимия соединительной ткани (норма и патология): сборник научных статей, посвященный 70-летию кафедры биохимии ИГМА.* – Ижевск, 2005. – С. 120–123.
- Омельяненко Н.П. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия) / Н.П. Омельяненко, Л.И. Слуцкий. – М.: Известия, 2010. – 600 с.
- Roughley P.J. Articular cartilage and changes in arthritis. Noncollagenous proteins and proteoglycans in the extracellular matrix of the cartilage / P.J. Roughley // *Arthritis Res.* – 2001. – Vol. 3, N 6. – P. 342–347.
- Морозенко Д.В. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у клінічній та експериментальній медицині / Д.В. Морозенко, Ф.С. Леонтьєва // *Молодий вчений.* – 2016. – № 2 (29). – С. 168–172.
- Гамалея Н. Б. Сравнение двух методов определения Ig G, A, M (спектрофотометрия и радиальная иммунодиффузия) / Н. Б. Гамалея, Н. А. Мондрус // *Клин. лаб. диагностика.* – 1994. – №1. – С. 6–7.
- Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика. / А.И. Карпищенко – СПб.: Интермедика, 1999. – Т. 2. – С. 307.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. –459 с.

Реферат

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НА РАННИХ СТАДИЯХ ГОНАРТРОЗА

Маколинець К.В., Маколинець В.И., Морозенко Д.В., Глебова Е.В.

Ключевые слова: гонартроз, гликопротеины, хондроитинсульфаты, сиаловые кислоты, гликозаминогликаны, иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы.

В статье рассмотрены вопросы диагностики метаболических нарушений состояния соединительной ткани пораженных суставов и иммунный статус больных I–II стадиях гонартроза на основе лабораторных маркеров сыворотки крови. По результатам исследования биохимических маркеров в сыворотке крови больных на I–II стадиях гонартроза было установлено увеличение содержания гликопротеинов – на 55 %, сиаловых кислот – 54,7 %, хондроитинсульфатов – в 3,3 раза, хондроитин-6-сульфата – на 40 % по сравнению с показателями у клинически здоровых лиц, что свидетельствует о присутствии воспалительно-деструктивных изменений в коленных суставах на ранних стадиях болезни. Увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов в крови больных гонартрозом на 97,9 % по сравнению с клинически здоровыми лицами указывает на активизацию компенсаторных механизмов удаления антигенов, образующихся в результате деградации хрящевой ткани коленных суставов на ранних стадиях гонартроза. Проанализировав биохимические маркеры состояния соединительной ткани и иммунологические тесты, которые были исследованы в сыворотке крови пациентов на ранних стадиях гонартроза, можно отметить, что они отражают течение воспалительно-деструктивных процессов в коленных суставах у пациентов с гонартрозом.

Summary

BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL MARKERS OF BLOOD SERUM IN PATIENTS AT EARLY STAGES OF GONARTHROSIS

Makolinet K.V., Makolinet V.I., Morozenko D.V., Gliebova K.V.

Key words: gonarthrosis, glycoproteins, chondroitin sulfates, sialic acids, glycosaminoglycans, immunoglobulins, circulating immune complexes.

The article deals with the diagnosis of metabolic disorders of the connective tissue of affected joints and to identify the immune status of patients with stage I–II gonarthrosis on the basis of laboratory markers of blood serum. According to the results of the study of biochemical markers in the blood serum of the patients in the I–II stages of gonarthrosis, an increase in the content of glycoproteins was observed by 55 %, sialic acids by 54.7 %, chondroitin sulfates were as high as 3.3 times, chondroitin-6-sulfate by 40 % in comparison with the indices in clinically healthy individuals that indicates the presence of inflammatory-destructive changes in the knee joints in the early stages of the disease. An increase in the number of circulating immune complexes in the blood of patients with gonarthrosis by 97.9 % compared with clinically healthy individuals indicates the activation of the compensatory mechanisms for removal of antigens resulted from the degradation of the cartilage tissue of the knee joints in the early stages of gonarthrosis. Having analyzed the biochemical markers of the state of connective tissue and findings of immunological tests performed in the early stages of gonarthrosis, we can conclude that they reflect the course of inflammatory-destructive processes in the knee joints in patients with gonarthrosis.

УДК 616.36-003.826

Павловський С. А.

ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ДІАГНОСТИЧНОГО АЛГОРИТМУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

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

Обстежено 23 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Для ідентифікації діагнозу комплексно враховували дані клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних досліджень згідно стандартів обстеження хворих із патологією органів шлунково-кишкового тракту. До моменту обстеження хворі не отримували лікування неалкогольної жирової хвороби печінки за стандартними схемами. 14 хворим виконана ультразвукова еластометрія печінки. Встановлено, що неалкогольна жирова хвороба печінки клінічно перебігала безсимптомно з періодичними скаргами на дискомфорт у правій підреберній ділянці, загальну слабкість, головокружіння. За ультразвукової діагностики виявляється 43,5 % хворих із I стадією, 43,5% – із II стадією, 13% – із III стадією жирового гепатозу. Результати ультразвукової еластометрії (Steato Test) показали відсутність стеатозу в 21,4%, помірний – у 42,9% і виражений – у 35,7% випадків; із мінімальною активністю некрозо-запального процесу в печінці; відсутність або мінімальні прояви стеатогепатиту; відсутність фіброзу в 74,2%, портальний фіброз без утворення септ – у 12,9%, множинні порто-центральні септи – у 12,9% випадків. Комплексне використання неінвазивних методів – клінічних, біохімічних з оцінкою вмісту гострофазних білків крові та ультразвукових є позитивним і важливим діагностичним алгоритмом встановлення діагнозу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, діагностика, еластометрія.

Дослідження виконано у межах кваліфікаційної наукової роботи «Особливості перебігу, діагностики і лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі цукрового діабету 2-го типу», яка виконується в рамках ініціативної теми.

Вступ

В останній час захворюваність на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) має тенденцію до стрімкого зростання. Розповсюдженість, за даними дослідників, може досягати до 25-27 % у популяції [9,12.]. Великого значення набуває точність встановлення діагнозу НАЖХП, як стеатоз, чи його наступна стадія неалкогольний стеатогепатит, чи фіброз.

Для адекватного лікування необхідне глибоке вивчення факторів патогенезу НАЖХП, таких як посилене утворення тригліцеридів, накопичення жиру в гепатоцитах, зростання активності процесів перекисного окислення ліпідів й ослаблення механізмів антиоксидантного захисту (оксидативний стрес) [4]. Активація ліполізу призводить до надлишкового утворення вільних жовчних кислот із прямою ліпотоксичною дією на бета-інсулоцити [7]. При окисному стресі в перебіг хвороби залучаються зірчасті клітини печінки (клітини Іто), які починають продукувати надлишковий екстрацелюлярний матрикс із порушенням рівноваги процесів фіброгенезу і фібролізу, переважають процеси фіброгенезу, що призводить до фіброзу і цирозування печінки [5,10]. При цьому активується система прозапальних цитокінів і пригнічується система протизапальних [1].

Мета роботи

Вивчення діагностичних можливостей використання клінічних, біохімічних, ультразвукових методів у хворих на НАЖХП.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 23 хворих на НАЖХП. Середній вік хворих – (63,54±3,40) років (43; 84). Для ідентифікації діагнозу НАЖХП комплексно враховували дані клініко-лабораторних, біохімічних та

інструментальних досліджень згідно стандартів обстеження хворих із патологією органів шлунково-кишкового тракту. До моменту обстеження хворі не отримували лікування НАЖХП за стандартними схемами.

Біохімічне дослідження крові включало визначення показників білкового (вмісту загального білка, тимолову пробу), ліпідного (вмісту загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької і дуже низької густини), пігментного обміну (загальний білірубін), рівня глюкози в крові натще, загальний аналіз крові.

Обов'язковим діагностичним методом слугувало виконання ультразвукового дослідження з визначенням розмірів часток печінки та стадії розвитку жирового гепатозу.

14 хворим виконана ультразвукова еластометрія печінки - неінвазивний метод візуалізації фібротичних змін у печінці, яка дозволяє оцінити рівень стеатозу печінки (Steato Test), ступінь активності запального процесу в печінці (Acti Test), рівень неалкогольного стеатогепатиту (Nash Test) і визначити ступінь фіброзу за шкалою Metavir (Fibro Test). При цьому отримано дані щодо вмісту гострофазних білків – альфа-2-макроглобуліну, гептаглобіну, аполіпопротеїну А. Отримані цифрові дані опрацьовані статистично за допомогою програми Statistica 6.1.

Результати дослідження та їх обговорення

У більшості хворих на НАЖХП скарги мали загальний характер: швидка стомлюваність, слабкість, головні болі та інші. У 9% випадків пацієнти періодично відчували дискомфорт у правій підреберній ділянці. На свербіж жоден пацієнт не скаржився. Ознаки жирової дистрофії печінки вперше були виявлені при проведенні ультразвукового дослідження. На підставі дисталь-

ного затихання сигналу, дифузної гіперехогенності тканини печінки, порівняно з нирками, та нечіткості контуру судинного малюнка діагностовано стеатогепатоз. Водночас відмічено, що права частка печінки в цих хворих була збільшена на $(1,5 \pm 0,14)$ см, ліва – у межах 1,0 см у 2 хворих (8,7%). При уточненні ультрасонографічної картини печінки [6], за сукупністю ознак (незначне підвищення ехогенності, візуалізація стінки вен середнього і крупного калібру в 10 хворих (43,5%) встановлено I стадію жирового гепатозу. Помірне підвищення ехогенності печінки, візуалізація лише часткових і сегментарних вен, що відповідало II стадії гепатозу, виявлено в 10 хворих (43,5%). У 3 хворих (13,0%) ехогенність печінки була підвищена в значному ступені, стінки внутрішньопечінкових вен не візуалізувалися – III стадія жирового гепатозу.

Білковий обмін характеризувався показниками в референтних межах показника в здорових осіб: вміст білка становив $(71,00 \pm 1,39)$ г/л (60; 80). Тимолова проба - $(3,39 \pm 0,52)$ од (2,0; 6,1) – тобто порушень білкового складу крові не виявлено, інтенсивність мезенхімально-запального синдрому мінімальна. Вміст загального білірубину був у межах референтних значень нормального показника – $(14,9 \pm 0,69)$ мкмоль/л, що вказувало на відсутність порушень пігментного обміну. Рівень загального холестерину становив $(4,77 \pm 0,32)$ ммоль/л (3,6; 6,1). Вміст тригліцеридів визначався $(2,02 \pm 0,24)$ ммоль/л (1,83; 2,1), при цьому вміст ліпопротеїдів дуже низької щільності складав $(0,95 \pm 0,05)$ ммоль/л (0,83; 1,19). Ознак цитологічного синдрому не виявлено. Активність АЛТ у середньому визначалася, як $(22,18 \pm 2,10)$ мкмоль/л (0,16; 0,39), АСТ - $(19,44 \pm 0,88)$ мкмоль/л (0,17; 0,24). Це відповідає результатам, отриманим іншими дослідниками при НАЖХП [3,11]. Вміст глюкози у цих хворих не перевищував показників норми – $(5,15 \pm 0,18)$ ммоль/л, (4,1; 6,2).

Щодо особливостей показників гемограми ми звернули увагу, що у всіх хворих був підвищений показник ШОЕ – $(22,35 \pm 2,35)$ мм/год (15; 40).

Steato Test показав, що у 3 хворих стеатоз був відсутній (результат S0), у 6 хворих рівень стеатозу визначався від мінімального (1-5%) до помірного (6-32%) – S1-S2, і в 5 хворих – стеатоз виражений (більше 32%, S3).

Активність некрозо-запального процесу в печінці у 4 хворих була відсутня (A0), у 6 хворих мала схильність до мінімального показника – A0-A1, у 2 хворих характеризувалася мінімальним показником (A1) і в 2 хворих була помірною – A2.

Із 14 обстежених хворих цієї групи методом ультразвукової еластометрії Nash Test виявився позитивним (N1, пограничний стан) у 10 хворих, у 4 хворих – негативним (N0), тобто лобулярний гепатит відсутній.

Ступінь фіброзу за шкалою Metavir: у 10 хворих фіброз відсутній (F0), у 2 хворих – портальний фіброз без утворення септ або з поодино-

кими септами (F1-F2); у 2 хворих – множинні porto-центрально септи без цирозу (F3). Тобто, за клінічними і біохімічними показниками, ознаками УЗД хворих діагностували як хворих із жировою дистрофією печінки, тоді як ультразвукова еластометрія показала уточнені результати, які окреслюють подальший алгоритм дії лікаря щодо кожного хворого на НАЖХП.

Слід зауважити, що при F0 з 10 хворих некрозо-запальний процес у печінці був відсутній, у 4 хворих визначався як A0-A1; у 2 хворих – A1; у 2 хворих – A1-A2. Водночас при F1-F2 Acti Test був негативний, а при F4 – A0-A1.

Без сумніву, інтерпретацію тестів слід розглядати в комплексі з іншими показниками, тому що результати тільки тестів можуть привести до недостовірного висновку. Важливим моментом є те, що при цьому великого значення набувають непрямі показники вмісту білків гострої фази. Так, аналізуючи показник вмісту альфа-2-макроглобуліну – одного з найбільш багатофункціональних білків крові гострої фази, встановили, що його рівень найбільш підвищується у хворих із F4 [13]. Вміст гаптоглобіну й аполіпопротеїну А виявляють певну спрямованість і від F0 до F4 стають найменшими [14].

Для повної всеохоплюючої картини НАЖХП, визначення стадії захворювання, звичайно, бажано було би провести прижиттєву пункційну біопсію печінки, яка вважається "золотим стандартом" визначення ступеня фіброзу. Водночас, багато авторів указують на обмеження і недоліки цього методу. Пункційна біопсія є інвазивним методом із визначеним процентом ускладнень і прирівнюється до малого оперативного втручання на органах черевної порожнини [2]. До того ж існують протипокази до пункційної біопсії і не є винятком необхідність виконання повторних біопсій. Ці складності обумовлюють обмеження застосування цієї маніпуляції. Виходячи з цих міркувань, дослідники вважають доцільним більш широке використання неінвазивних методів діагностики, зокрема еластометрії, яка найбільш співставна з гістологічною картиною на усіх стадіях фіброзу печінки, особливо, на пізніх [8].

Таким чином, інтегруючи неінвазивні показники – клінічні, біохімічні, еластометричні, ми наближаємося до встановлення діагнозу НАЖХП, що дозволяє правильно оцінити перевагу тих чи інших факторів патогенезу цієї хвороби, розробити алгоритм лікування з впливом на ці фактори, перебачити і прогнозувати очікувані результати.

Висновки

1. НАЖХП клінічно перебігала безсимптомно з періодичними скаргами на дискомфорт у правій підреберній ділянці, загальну слабкість, голово-кружіння.

2. За ультразвукової діагностики виявляється 43,5 % хворих із I стадією, 43,5% - із II стадією, 13% - із III стадією жирового гепатозу.

3. Результаты ультразвуковой эластометрии (Steato Test) показали отсутствие стеатоза в 21,4%, помірний – у 42,9% і виражений – у 35,7% випадків; із мінімальною активністю некрозоzapального процесу в печінці; відсутність або мінімальні прояви стеатогепатиту; відсутність фіброзу в 74,2%, порталний фіброз без утворення септ - у 12,9%, множинні портоцентральні септи - у 12,9% випадків.

4. Комплексне використання неінвазивних методів – клінічних, біохімічних з оцінкою вмісту гострофазних білків крові, ультразвукових є позитивним і важливим діагностичним алгоритмом встановлення діагнозу у хворих на НАЖХП із його подальшим використанням у призначенні схеми відповідного патогенетично обґрунтованого лікування.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження з цієї проблематики повинні бути спрямовані на вивчення ефективності клінічного застосування комплексного діагностичного алгоритму неалкогольної жирової хвороби.

Література

1. Ахмедов В. А. Участие цитокинов в механизмах формирования неалкогольной жировой болезни печени / В. А. Ахмедов, А. Л. Керученко // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2012. – Том 10, Вып. 1. – С. 76–80.
2. Батаева Е. П. Фиброз печени – лабораторные методы контроля / Е. П. Батаева, И. И. Петрухина // Сб. статей Международной научно-практической конф., 1 марта 2016 г., г.Уфа. – Уфа: АЭТЕРНА. – С.139–143.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Павловский С. А.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, диагностика, эластометрия.

Обследовано 23 больных неалкогольной жировой болезнью печени. Для идентификации диагноза комплексно учитывали данные клинико-лабораторных, биохимических и инструментальных исследований, согласно стандартам исследования больных с патологией органов желудочно-кишечного тракта. До момента обследования больные не получали лечения неалкогольной жировой болезни печени по стандартным схемам. 14 больным выполнена ультразвуковая эластометрия печени. Установлено, что заболевание клинически протекало бессимптомно с периодическими жалобами на дискомфорт в правой подреберной области, общую слабость, головокружение. При ультразвуковой диагностике выявляется 43,5 % больных с I стадией, 43,5% – со II стадией, 13% – с III стадией жирового гепатоза. Результаты ультразвуковой эластометрии (Steato Test) показали отсутствие стеатоза в 21,4%, умеренный – у 42,9% и выраженный стеатоз – в 35,7% случаев; с минимальной активностью некрозовоспалительного процесса в печени; отсутствие или минимальные проявления стеатогепатита; отсутствие фиброза в 74,2%, порталный фиброз без образования септ – в 12,9%, множественные портоцентральные септы – в 12,9% случаев. Комплексное использование неинвазивных методов – клинических, биохимических с оценкой содержания острофазных белков крови и ультразвуковых является позитивным и важным диагностическим алгоритмом постановки диагноза у больных неалкогольной жировой болезнью печени.

Summary

CHARACTERISTICS OF INTEGRATED DIAGNOSTIC ALGORITHM IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
Pavlovskiy S. A.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, diagnosis, elastometry.

23 patients with non-alcoholic fatty liver disease were included into the study. To identify the diagnosis, the findings of clinical and laboratory, biochemical and instrumental studies, in accordance with the standards of examination of patients with pathology of organs of the gastrointestinal tract, were used. By the time

3. Боброннікова Л. Р. Чинники формування метаболічного синдрому в пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки / Л. Р. Боброннікова, А. К. Журавльова // Медицина транспорту України. – 2013. – №1. – С. 47–51.
4. Буеверов А.О. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита / А. О. Буеверов, М. В. Маевская // Клини. перспект. гастроэнтерол. и гепатол. – 2003. – №3. – С. 2–7.
5. Звенигородская Л. А. Особенности алкогольной и неалкогольной болезни печени / Л. А. Звенигородская, А. А. Чурикова // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2012. – №11. – С. 34–37.
6. Капустин С. В. Ультразвуковое исследование в таблицах и схемах / С. В. Капустин, С. И. Пименов. – Москва: Триада-Х. – 2003. – 62 с.
7. Кособян Е. П. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени / Е. П. Кособян, О. М. Смирнова // Диагностика, контроль и лечение. – 2010. – №1. – С. 55–64.
8. Ройтберг Г. Е. Неинвазивные методы в диагностике стеатоза и фиброза при неалкогольной жировой болезни печени / Г. Е. Ройтберг, Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2013. – №07. – С. 3–6.
9. Мехтиев С. Н. Современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение неалкогольной жировой болезни печени / С. Н. Мехтиев, Е. Н. Зиновьева, О. А. Мехтиева [и др.] // Справочник поликлинического врача. – 2009. – №4. – С. 113–117.
10. Шульпекова Ю. О. Патогенетическое значение липидов при неалкогольной жировой болезни печени / Ю. О. Шульпекова // РЖГГК. – 2012. – №1. – С. 45–56.
11. Хухліна О. С. Клінічні та патогенетичні відмінності перебігу неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння з та без гіпертонічної хвороби / О. С. Хухліна, О. Є. Мандрик, А. А. Антонів // Патологія. – 2013. – №2(28). – С.81–84.
12. Bellentani S. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / S. Bellentani, M. Marino // Ann. Hepatol. – 2009. – Vol.8, N1. – P.4–8.
13. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial / T. Poynard, F. Imbert-Bismut, V. Ratziu [et al.] / J. Viral Hep. – 2002. – Vol.9. – P. 128–133.
14. Meyers R. P. Biochemical markers of liver fibrosis: a comparison with historical features in patients with chronic hepatitis C / R. P. Meyers, V. Ratziu, F. Charlotte [et al.] / Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 2419–2425.

of the examination, the patients did not receive the treatment of non-alcoholic fatty liver disease by standard schemes. 14 patients underwent ultrasound elastometry of the liver. It was established that non-alcoholic fatty liver disease had symptom-free course with periodic complaints of discomfort in the right hypochondrium, general weakness, and dizziness. Ultrasound scan showed 43.5% of patients with stage I, 43.5% of patients with the second stage, and 13% of the patients with the third stage of fatty hepatosis. Results of ultrasound elastometry (Steato Test) showed absence of steatosis in 21.4% of patients, moderate steatosis was diagnosed in 42.9% of patients and expressed steatosis was in 35.7% of cases. Minimal activity of the necrosis-causative process in the liver, absence or minimal manifestations of steatohepatitis, or absence of fibrosis was detected in 74,2% of patients, portal fibrosis without septum formation was revealed in 12,9%, multiple portocentral septa was in 12,9% of cases. The complex use of non-invasive methods, clinical and biochemical techniques, with the evaluation of the content of acute state blood proteins and ultrasound scan is a positive and important diagnostic algorithm in diagnosis non-alcoholic fatty liver disease.

УДК 616.36–002:616.12–008.331.1+616.839-039.31]:611–018.74

Павловський С.А., Свінцицький А.С., Вірстюк Н.Г.

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СОМАТОФОРМНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАМЕНЕВИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Метою роботи було вивчення клінічних особливостей соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи у хворих на хронічний некаменевий холецистит (ХНХ) і її вплив на перебіг основного захворювання. Було обстежено 234 хворих на хронічний некаменевий холецистит, 87 (37,2%) чоловіків і 147 (62,8%) жінок віком $(47,6 \pm 6,8)$ років. Для характеристики стану вегетативної нервової системи застосували спеціальні таблиці А.М. Вейна, розраховували індекс Кердо, оцінювали порушення сну. Проводили добове моніторування артеріального тиску із використанням системи «Кардіосенс». За наявності соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи у хворих на хронічний некаменевий холецистит стан вегетативної нервової системи характеризувався дисбалансом вегетативної нервової системи з підвищенням тону симпатичного відділу, що було більш вираженим на тлі порушення циркадного ритму артеріального тиску. Виявлено взаємозв'язок між активацією симпатичної нервової системи за індексом Кердо та стінкою жовчного міхура в обстежених хворих на хронічний некаменевий холецистит ($r = -0,41$, $p < 0,05$) та між індексом Кердо та індексом співвідношення нейтрофіли/моноцити в обстежених хворих на хронічний некаменевий холецистит ($r = -0,37$, $p < 0,05$). За результатами дослідження було встановлено, що соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи у хворих на хронічний некаменевий холецистит характеризується активацією симпатичної нервової системи за індексами Вейна і Кердо та порушенням якості сну. Наявність соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи у хворих на хронічний некаменевий холецистит супроводжується більш вираженими змінами з боку жовчного міхура та вищим ступенем запального процесу.

Ключові слова: хронічний некаменевий холецистит, соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи.

Дана робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Розробка та впровадження науково обґрунтованих алгоритмів ранньої діагностики і диференційного лікування коморбідної патології органів травлення, серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату з урахуванням впливу екзогенних чинників, психологічного стану та статеві-вікового аспекту», № державної реєстрації 0115U000911.

Вступ

У світі стрімко збільшується вплив цивілізації на здоров'я суспільства, тому великої ваги набули ті хвороби, перебіг яких залежить від цього фактору. Одним із найбільш значимих захворювань цієї групи є соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи (СДВНС). У тій чи іншій мірі 60-70% населення у світі відмічають різні клінічні прояви соматоформної дисфункції [9,10].

СДВНС – це порушення вищої нервової діяльності, пов'язане з відповідальністю за збереження і підтримку сталості внутрішнього середовища організму (температури тіла, артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень, частоти дихання, потовиділення, швидкості обміну речовин тощо) і мобілізацію організму для адаптації до зміни умов навколишнього середовища [6,7,8,9].

Це дає підставу вважати, що будь-яка дисфункція вегетативної нервової системи чинить

безпосередній вплив на перебіг усіх процесів, що відбуваються в організмі людини, у тому числі й запальних.

Хронічний холецистит є найбільш розповсюдженим захворюванням серед патологічних станів гепатобіліарної зони. Зокрема, у віці від 21 до 40 років на неї страждає 3–4 % населення, від 41 до 50 років – 5%, старше 60 років – до 20%, старше 70 років – до 30%. Серед пацієнтів, які хворіють на жовчнокам'яну хворобу, переважають жінки.

Хворі на хронічний холецистит, за даними різних авторів, становлять 17–19%, а в індустріально розвинутих країнах – до 20%. Уражаючи людей працездатного віку, хронічний холецистит має схильність до рецидивів. Необхідність постійного диспансерного спостереження, частого обстеження, тривалих повторних курсів лікування обумовлює не тільки його медичне, а й соціальне значення. Крім того, спостерігається тенденція до зростання кількості ускладнень хронічного холециститу, а саме жовчнокам'яної хвороби [4,5].

Проте клінічні особливості СДВНС у хворих на ХНХ вивчені недостатньо.

Мета роботи

Вивчення клінічних особливостей СДВНС у хворих на ХНХ і її вплив на перебіг основного захворювання.

Матеріал і методи дослідження

Було обстежено 234 хворих на ХНХ. Серед обстежених було 87 (37,2%) чоловіків і 147 (62,8%) жінок працездатного віку – від 35 до 59 років, середній вік (47,6±6,8) років. Діагноз ХНХ був встановлений на основі анамнезу, клінічних даних, результатів лабораторного та інструментального обстеження, згідно протоколу МОЗ України №271 від 13.06.2005 року. Тривалість ХНХ у середньому складала (7,26±3,8) років – від 1 до 20 років.

СДВНС (F45.3 за МКХ-10) у вигляді соматоформної вегетативної дисфункції серця та серцево-судинної системи (F45.30) в обстежених хворих діагностували на основі Наказу МОЗ України №487 від 17. 08. 2007 року «Надання медичної допомоги хворим на вегетосудинну дистонію» та Закону України «Про психіатричну допомогу» № 1489-III від 22.02.2000 року. Діагноз СДВНС виставляли і виключали інші невротичні, психічні та неврологічні розлади і захворювання на основі консультацій суміжних фахівців – психіатра і невропатолога. У дослідження включали хворих із перманентним типом СДВНС. В обстежених хворих на ХНХ за виявлення соматоформної дисфункції серця та серцево-судинної системи (F45.30) виключали наявність захворювань серця на основі результатів

ЕКГ, велоергометрії, ЕхоКГ.

Усі хворі на ХНХ були поділені на 4 групи, залежно від наявності в них порушень циркадності ВСР і СДВНС: I група включала 56 осіб, хворих на ХНХ без СДВНС та порушення циркадності АТ за результатами ДМАТ; II група включала 44 особи, хворих на ХНХ, що супроводжувалося порушенням циркадності АТ за результатами ДМАТ; III група включала 82 особи, хворих на ХНХ, поєднаний із СДВНС; IV група включала 52 особи, хворих на ХНХ, асоційований із СДВНС на тлі порушення циркадності АТ за результатами ДМАТ. Контрольну групу склали 34 практично здорові особи (ПЗО) відповідного віку і статі.

Усім хворим проводили загальноклінічні та інструментальні методи дослідження, (УЗД органів черевної порожнини, фіброгастродуоденоскопію, електрокардіографію і за потреби – ехокардіоскопію, електроенцефалографію). У обстежених хворих виключали ожиріння на основі антропометричного обстеження хворих з оцінкою співвідношення – обвід талії / обвід стегон та обчислення індексу Кетле (ІМТ). Розраховували відношення кількості нейтрофілів до кількості моноцитів (ІНМ).

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили на апараті «RadmirUltimaРА». Для встановлення діагнозу ХНХ використовували УЗД критерії, такі як потовщення стінок жовчного міхура більше 0,4 см, деформацію жовчного міхура, наявність «сладжу», присутність перетинок та спайок. Об'єм міхура визначали за формулою Everson G. T.:

$V=(0,85 \cdot S) / L$, де S – площа поперечного зрізу ЖМ; L – довжина ЖМ; 0,85 – розрахунковий коефіцієнт.

Жовч отримували за допомогою дуоденального зондування, яке проводили натще одноразовим дуоденальним зондом №15. Проводили макро-, мікроскопічне дослідження осаду та біохімічне дослідження міхурової порції жовчі (порції «В») за загальноприйнятими методиками.

Для характеристики стану вегетативної нервової системи і діагностики СДВНС застосували спеціальні таблиці А.М. Вейна (2000) [2]. У процесі анкетування пацієнту пропонували заповнити таблицю, в якій питання до нього спрямовані на виявлення соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи (шифр F45.3 за МКХ-10). За умови сумарної кількості балів більше 15, за консультації психіатра, діагностували наявність СДВНС.

Вегетативний тонус оцінювали шляхом визначення індексу Кердо:

вегетативний індекс Кердо (ВІ): $ВІ = (1 - ДАТ/ЧСС) \times 100$,

де ДАТ – діастолічний АТ, ЧСС – частота серцевих скорочень.

При «вегетативній рівновазі» – ейтонії - ВІ

дорівнює 0. Позитивний знак індексу свідчить про переважання симпатичних впливів, негативний знак індексу – ознака підвищення тону парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Оцінювали наявність порушення сну за таблицями А.М. Вейна. При оцінюванні результатів приймали за норму >22 балів, легкі порушення – 18–22 бали, значні порушення сну – <18 балів, згідно А.М. Вейну [3].

В обстежених пацієнтів проводили добуве моніторування артеріального тиску (ДМАТ) із використанням системи «Кардіосенс» (Харківський

авіаційний інститут, Україна) з оцінкою добових профілів систолічного артеріального тиску (САТ).

Порушення циркадного ритму АТ спостерігали у хворих II і IV групи (табл. 1), що було критерієм розподілу хворих.

Статистичне опрацювання отриманих результатів виконували на персональному комп'ютері з використанням пакета статистичних програм "Statistica 10 Enterprise x64" ("Stat Soft", США), програм Microsoft Excel із пакета програм Microsoft Office–2010, Stata 12 та OpenEpi.

*Таблиця 1
Варіабельність циркадного ритму артеріального тиску (мм рт. ст.) в обстежених хворих на хронічний некаменевий холецистит, n (%)*

Показники	I група, n=56		II група, n=44		III група, n=82		IV група, n=52	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
"dipper"	56	100,0	-	-	82	100,0	-	-
"non-dipper"	-	-	35	79,5	-	-	35	67,3
"hyper-dipper"	-	-	8	18,2	-	-	15	28,9
"night-peaker"	-	-	1	2,3	-	-	2	3,8
P (χ^2)	p1-2=0,0001* p1-3=1,0 p1-4=0,0001*		p2-3=0,0001* p2-4=0,405		p3-4=0,0001*			

Примітки: p – достовірність відмінності між відповідними групами;

* – різниця статистично значима між відповідними групами ($p < 0,05$; оцінка за критерієм Хі-квадрат, χ^2).

Результати дослідження та їх обговорення

На основі клінічного обстеження хворих на ХНХ було встановлено порушення в них балансу вегетативної нервової системи. За суб'єктивними ознаками, переважання тону симпатичного відділу ВНС відзначалося у хворих II, III і, особливо, IV груп, порівняно з хворими I групи (табл. 2). Зокрема, це проявлялося збільшенням частоти підвищеної збудливості у хворих II, III і, особливо, IV груп, порівняно з хворими I групи на 14,12%, 27,48%, 46,29% відповідно; поверхневим чи нетривалим сном – на

39,11%, 14,06%, 57,83% відповідно; занепокоєнням – на 25,98%, 19,6%, 48,35% відповідно; зниженням апетиту і підвищеною спрагою – на 18,66%, 14,06%, 57,83% відповідно; боєм або неприємними відчуттями в ділянці грудної клітки, відчуттям дискомфорту перикардальної зони – на 16,39%, 20,16%, 34,75% відповідно; серцебиття турбувало пацієнтів II, III і, особливо, IV груп, ніж пацієнтів I групи також значно більше – на 34,57%, 33,58%, 52,06% відповідно; а стискаючий або пекучий головний біль, переважно, ввечері – на 10,07%, 18,38%, 50,28% відповідно.

*Таблиця 2
Суб'єктивні ознаки переважання тону симпатичного відділу вегетативної нервової системи в обстежених хворих на хронічний некаменевий холецистит, n (%)*

Показники	I група, n=56		II група, n=44		III група, n=82		IV група, n=52	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Занепокоєння	2	3,57	13	29,55*	19	23,17*	27	51,92*
Сльозливість, підвищена збудливість, полегшена стомлюваність	1	1,79	7	15,91*	24	29,27*	25	48,08*
Поверхневий/короткий сон	1	1,79	18	40,9*	13	15,85*	31	59,62*
Зниження апетиту і підвищена спрага	1	1,79	9	20,45*	22	26,83*	26	50,0*
Періодично озноб	1	1,79	6	13,64	20	24,39	24	46,15
Біль/неприємні відчуття в ділянці грудної клітки/відчуття дискомфорту перикардальної зони	1	1,79	8	18,18*	18	21,95*	19	36,54*
Серцебиття	1	1,79	16	36,36*	29	35,37*	28	53,85*
Стискаючий/пекучий головний біль, переважно ввечері	2	3,57	6	13,64*	18	21,95*	28	53,85*
Усього	3	5,36	38	86,36*	51	62,2*	46	88,46*

Примітки: Абс. – абсолютна кількість хворих, % – відсоток від загальної кількості хворих, n – число хворих, * – достовірність відмінності від хворих I групи, ($p < 0,05$).

Таблиця 3
Суб'єктивні ознаки переважання тонусу парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи в обстежених хворих на хронічний некаменевий холецистит, n (%)

Показники	I група, n=56		II група, n=44		III група, n=82		IV група, n=52	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пригніченість	2	3,57	1	2,27	7	8,54	2	3,85
Байдужість і зниження чутливості до подразників	3	5,36	1	2,27	6	7,32	3	5,77
Підвищена сонливість	1	1,79	2	4,55	5	6,1	3	5,77
Підвищений апетит і безперервне збільшення ваги	2	3,57	1	2,27	9	10,98	2	3,85
Періодично відчуття жару, пітливість	4	7,14	1	2,27	8	9,76	2	3,85
Загрудинний біль	3	5,36	2	4,55	6	7,32	1	1,92
Почуття «завмирання» або «зупинки» серця	4	7,14	2	4,55	6	7,32	2	3,85
Пульсуючий головний біль	3	5,36	1	2,27	7	8,54	2	3,85
Всього	7	12,50	2	4,55	13	15,85	3	5,8

Примітки: Абс. – абсолютна кількість хворих, % – відсоток від загальної кількості хворих, n – число хворих; різниця у порівнянні з I групою статистично не значима (p>0,05).

Таблиця 4
Об'єктивні ознаки переважання тонусу симпатичного відділу вегетативної нервової системи в обстежених хворих на хронічний некаменевий холецистит, n (%)

Показники	I група, n=56		II група, n=44		III група, n=82		IV група, n=52	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Блідість і сухість шкіри, сухість у роті	1	1,79	23	52,27*	29	35,37*	26	50,0*
Шкіра на дотик холодна	1	1,79	25	56,82*	25	30,49*	24	46,15*
Очні щілини і зіниці розширені	2	3,57	15	34,09*	14	17,07*	37	71,15*
Очі блищать	2	3,57	14	31,82*	15	18,29*	25	48,08*
Найчастіше тахікардія і підвищення АТ	1	1,79	35	79,55*	33	40,24*	30	57,69*
Почастішання дихання	1	1,79	24	54,55*	31	37,80*	29	55,77*
Білий дермографізм	2	3,57	35	79,55*	24	29,27*	41	78,85*
Зниження харчування (схуднення)	2	3,57	26	59,09*	16	31,7*	26	50,0*
Емоційна збудливість, підвищена рухова активність	2	3,57	27	61,36*	12	26,83*	33	63,46*
Тривога	1	1,79	26	59,09*	17	23,17*	28	53,85*
Всього	2	3,57	37	84,09*	53	64,63*	47	90,38*

Примітки: Абс. – абсолютна кількість хворих, % – відсоток від загальної кількості хворих, n – число хворих, * – достовірність відмінності від хворих I групи (p<0,05).

Таблиця 5
Об'єктивні ознаки переважання тонусу парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи в обстежених хворих на хронічний некаменевий холецистит

Показники	I група, n=56		II група, n=44		III група, n=82		IV група, n=52	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Почервоніння і сальність шкіри, гіпергідроз	3	5,36	1	2,27	15	18,29*	2	3,85
Шкіра на дотик гаряча	6	10,71	2	4,55	12	14,63	3	5,77
Очні щілини і зіниці звужені/звичайні	5	8,93	2	4,55	8	9,76	2	3,85
Очі тьмяні	2	3,57	1	2,27	6	7,32	1	1,92
Частіше брадикардія і зниження АТ	3	5,36	1	2,27	9	10,1	2	3,85
Уповільнене, глибоке утруднене дихання	4	7,14	2	4,55	10	12,2	2	3,85
Яскраво-рожевий або червоний плямистий припіднятий дермографізм	4	7,14	1	2,27	10	12,2	1	1,92
Підвищене харчування (ожиріння)	7	12,5	2	4,55	8	9,76	2	3,85
Млявість, малорухливість	7	12,5	3	6,82	13	15,85	4	7,69
Депресія	5	8,93	2	4,55	11	13,41	2	3,85
Всього	9	16,07	3	6,82	16	19,51	4	7,69

Примітки: Абс. – абсолютна кількість хворих, % – відсоток від загальної кількості хворих, n – число хворих, * – достовірність відмінності від хворих I групи (p<0,05).

Таблиця 6
Показники індексів Вейна і Кердо в обстежених хворих на хронічний некаменевий холецистит (M±t)

Показники	I група, n=56	II група, n=44	III група, n=82	IV група, n=52
Індекс Вейна	8,66±1,29	31,55±1,76	29,63±1,4	36,92±2,04
	p1-2<0,001*	p2-3=0,395	p3-4=0,004	
	p1-3<0,001*	p2-4=0,049		
	p1-4<0,001*			
Кердо (ВІ)	1,03±0,07	5,98±0,16	2,51±0,15	8,98±0,53
	p1-2<0,001*	p2-3<0,001*	p3-4<0,001*	
	p1-3<0,001*	p2-4<0,001*		
	p1-4<0,001*			

Примітки: p – достовірність відмінності між відповідними групами; * – різниця статистично значима (p<0,05) при порівнянні відповідних груп.

Достовірного переважання парасимпатичного відділу ВНС у обстежених хворих не виявлено (табл. 3), дещо частіше такі суб'єктивні ознаки було виявлено у хворих I групи – 15,85% випадків і хворих IV групи – 12,50%.

За об'єктивними ознаками, переважання тону симпатичного відділу ВНС також відзначалося у хворих II, III і, особливо, IV груп, порівняно з хворими I групи (табл. 4). Зокрема, це проявлялося збільшенням частоти тахікардії і підвищенням АТ у хворих II, III і, особливо, IV груп, порівняно з хворими I групи на 77,76%, 38,45%, 55,9% відповідно; білого дермографізму – на 75,98%, 25,7%, 75,28%, емоційної збудливості – на 57,79%, 23,26%, 59,89% відповідно.

Достовірного переважання парасимпатичного відділу ВНС в обстежених хворих за об'єктивними проявами не виявлено (табл. 5), дещо частіше такі об'єктивні ознаки було виявлено у хворих III групи – 19,51% випадків і хворих I групи – 16,07% випадків із більш частим виявленням у них яскраво-рожевого або червоного плямистого припіднятого дермографізму – у 12,2% і 7,14 відповідно.

За результатами самостійного заповнення пацієнтами опитувальника А.М. Вейна (2000), у хворих на ХНХ I групи індекс Вейна (наявність ознак вегетативної дисфункції) складав (8,66±1,29) бала, що не перевищувало 15 балів і характеризувало відсутність у них розладів вегетативної нервової системи. У хворих II, III і IV груп індекс Вейна був значно вищим від граничних 15 балів і достовірно перевищував такий показник у хворих I групи у 3,64; 3,42 і 4,23 раза ві-

повідно ($p < 0,05$).

Нами встановлено, що у хворих на ХНХ I групи індекс Кердо (вегетативний індекс – ВІ) складав (1,03±0,07), що характеризувало стан вегетативної системи в цих пацієнтів, як близький до «вегетативної рівноваги» – стану ейтонії (табл. 6).

У хворих II групи індекс Кердо перевищував такий у хворих I групи в 5,81 разу, у хворих III групи – у 2,44 разу; найвищим був індекс Кердо у хворих IV груп, який складав (1,03±0,07), і перевищував такий у пацієнтів I групи в 8,72 разу. Отже, в пацієнтів II, III і IV груп стан вегетативної системи характеризувався дисбалансом вегетативної нервової системи з підвищенням тону симпатичного відділу, що було більш вираженим в осіб IV групи.

Також виявлено взаємозв'язок між активацією симпатичної нервової системи за індексом Кердо та стінкою жовчного міхура в обстежених хворих на ХНХ ($r = -0,41$, $p < 0,05$). Ураховуючи, що дисбаланс вегетативної нервової системи із підвищенням тону симпатичного відділу характеризується гіпотонією жовчного міхура і гіпокінезією жовчовивідних шляхів, отримані нами результати можуть указувати на те, що супутня СДВНС із переважанням симпатичного відділу вегетативної нервової системи можуть бути причиною несприятливого перебігу ХНХ. Це підтверджується виявленою кореляцією між індексом Кердо та індексом співвідношення нейтрофіли/моноцити в обстежених хворих на ХНХ ($r = 0,37$, $p < 0,05$), що вказує на вищий ступінь запального процесу за наявності СДВНС.

Таблиця 7
Характеристика якості сну за таблицями А.М. Вейна (1998) в обстежених хворих на хронічний некаменевий холецистит, n (%)

	Здорові, n=34		Група I, n=56		Група II, n=44		Група III, n=82		Група IV, n=52	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
Норма	33	97,06	53	94,64	3	6,82	60	73,17	2	3,85
Легкі порушення	1	2,94	3	5,36	27	61,36	15	18,29	27	51,92
Значні порушення	0	0	0	0	14	31,82	7	8,54	23	44,23
(χ^2)			$R_{здор} = 0,409$		$R_{здор} < 0,0001^*$		$R_{здор} < 0,001^*$		$R_{здор} < 0,001^*$	
			$p_{1-2} < 0,001^*$		$p_{2-3} < 0,001^*$		$p_{3-4} < 0,001^*$			
			$p_{1-3} = 0,013^*$		$p_{2-4} < 0,001^*$					
			$p_{1-4} < 0,001^*$							

Примітки: $P(\chi^2)$ – оцінка суттєвості різниці між групами за розподілом оцінок якості сну (аналіз за критерієм Хі-квадрат);
Норма – >22 балів, легкі порушення – 18-22 бали, значні порушення – <18 балів.

За результатами підрахунку балів заповнених пацієнтами анкет А.М. Вейна (1998), для виявлення порушень сну нами встановлено, що найбільш часто порушення якості сну відзначалися в пацієнтів IV групи – 96,15%, при чому з них легкі – у 51,92%, значні – у 44,23% випадків, потім у пацієнтів II групи – 93,18%, серед яких у 61,36% випадків були виявлені легкі порушення, у 31,82 – значні, дещо рідше – у пацієнтів III групи – лише 26,83, з яких легкі – у 18,29%, значні – у 8,54% випадків, чого не виявлено у пацієнтів II групи і здорових (табл. 7).

Таким чином, результати клінічного обстеження хворих на ХНХ дозволили виявити відсут-

ність достовірного переважання парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи у всіх обстежених хворих. У хворих II, III, і особливо IV групи за наявності супутнього порушення циркадного ритму АТ і наявності СДВНС стан вегетативної системи характеризувався дисбалансом вегетативної нервової системи з підвищенням тону симпатичного відділу, що було більш вираженим в осіб IV групи. Виявлено взаємозв'язок між активацією симпатичної нервової системи за індексом Кердо та стінкою жовчного міхура в обстежених хворих на ХНХ ($r = -0,41$, $p < 0,05$) та між індексом Кердо та індексом співвідношення нейтрофіли/моноцити в обстежених

хворих на ХНХ ($r=-0,37$, $p<0,05$), що вказує на більш виражені зміни з боку жовчного міхура та вищий ступінь запального процесу за наявності СДВНС.

Висновки

1. СДВНС у хворих на ХНХ характеризується активацією симпатичної нервової системи за індексами Вейна і Кердо та порушенням якості сну.

2. Наявність СДВНС у хворих на ХНХ супроводжується більш вираженими змінами з боку жовчного міхура та вищим ступенем запального процесу.

Перспективами подальших досліджень стануть пошуки нових схем лікування ХНХ на тлі СДВНС.

Література

1. Вейн А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн. – М. : Мед. информ. агенство, 2003. – 752 с.
2. Вейн А. М. Принципы современной фармакотерапии инсомний / А. М. Вейн, Я. И. Левин // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1998. – № 5. – С. 39–43.
3. Веселова Е. Н. Место просульпина (сульпирида) в лечении психосоматической патологии / Е. Н. Веселова // Южно-Рос. мед. журнал. – 2000. – № 5/6. – С. 86–88.

4. Степанов Ю. М. Стан лікувально-діагностичної допомоги пацієнтам з жовчнокам'яною хворобою та її ускладненнями на вторинному рівні / Ю. М. Степанов, Е. В. Зигало, І. Ю. Скирда // Акт. питання мед. науки та практики : зб. наук. праць. – Запоріжжя : ЗМАПО МОЗ України, 2014. – Вип. 81, т. 1, кн. 1. – С. 102–112.
5. Фадеев Г. Д. Коморбидность функциональных заболеваний органов пищеварения и нейроциркуляторной дистонии у лиц молодого возраста / Г. Д. Фадеев, А. А. Несен, О. В. Чирва // Буков. мед. вісник. – 2013. – № 3, ч. 2. – С. 187–191.
6. Chernyak N. Economic evaluation of brief psychodynamic interpersonal therapy in patients with multisomatoform disorder / N. Chernyak, H. Sattel, M. Scheer // Source: NHS Economic Evaluation Database - NHS EED. – 2014. – Vol. 9(1). – P. 389-394.
7. Pettinati H.M. Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target / H.M. Pettinati, C. P. O'Brien, W. D. Dundon // The American J. of Psychiatry. – 2013. – Vol. 170 (1). – P. 23-30.
8. Schaefer R. Non-Specific, Functional, and Somatoform Bodily Complaints / R. Schaefer, R. C. Hausteiner-Wiehle, W. Häuser [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. – 2012. – Vol. 109 (47). – P. 803-813.
9. Torrens M. Comorbidity of substance use and mental disorders in Europe [Електронний ресурс] / M. Torrens, J. Mestre-Pintó, A. Domingo-Salvany // Luxembourg: Publications Office of the European Union. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/1988/TDXD15019ENN.pdf>.
10. Whiteford H.A. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / H. A. Whiteford, L. Degenhardt, J. Rehm [et al.] // The Lancet. – 2013. – Vol. 382 (9904). – P. 1575-1586.

Реферат

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОМАТОФОРМНОЙ ДИСФУНКЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БЕСКАМЕННЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Павловский С.А., Свинцицкий А.С., Вирстюк Н.Г.

Ключевые слова: хронический бескаменный холецистит, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы.

Целью работы было изучение клинических особенностей соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы у больных хроническим бескаменным холециститом и ее влияния на течение основного заболевания. Было обследовано 234 больных хроническим бескаменным холециститом, 87 (37,2%) мужчин и 147 (62,8%) женщин в возрасте ($47,6 \pm 6,8$) лет. Для характеристики состояния вегетативной нервной системы применили специальные таблицы А.М. Вэйна, рассчитывали индекс Кердо, оценивали нарушения сна. Проводили суточное мониторирование артериального давления с использованием системы «Кардиосенс». При наличии соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы у больных хроническим бескаменным холециститом состояние вегетативной системы характеризовалось дисбалансом вегетативной нервной системы с повышением тонуса симпатического отдела, что было более выраженным на фоне нарушения циркадного ритма артериального давления. Выявлена взаимосвязь между активацией симпатической нервной системы по индексу Кердо и стенкой желчного пузыря у обследованных больных хроническим бескаменным холециститом ($r = -0,41$, $p < 0,05$); между индексом Кердо и индексом соотношения нейтрофилы / моноциты у обследованных больных хроническим бескаменным холециститом ($r = -0,37$, $p < 0,05$). В результате исследований установлено, что соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы у больных хроническим бескаменным холециститом характеризуется активацией симпатической нервной системы по индексам Вэйна и Кердо и нарушением качества сна. Наличие соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы у больных хроническим бескаменным холециститом сопровождается более выраженными изменениями со стороны желчного пузыря и высшей степенью воспалительного процесса.

Summary

CLINICAL FEATURES OF SOMATOFORM DYSFUNCTION OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS

Pavlovskiy S.A., Svintytskyi A.S., Virstyuk N.G.

Key words: chronic non-calculous cholecystitis, somatoform dysfunction of autonomic nervous system.

The aim of this research was to study the clinical features of somatoform dysfunction of the autonomic nervous system (SDANS) in patients with chronic non-calculous cholecystitis (CNC) and its influence on the course of the underlying disease. The study involved 234 patients with CNC, 87 (37.2%) men and 147 (62.8%) women aged ($47, 6 \pm 6, 8$) years. To characterize the state of autonomic nervous system and diagnostics SDANS, we used A. Wayne tables, calculated Kerdo index, and evaluated sleep disorders. We obtained findings of blood pressure monitoring (ABPM) using the system "Cardiosens." The presence of SDANS in patients with CNC condition of autonomic nervous system was characterized by an imbalance of

the autonomic nervous system with increased tone of the sympathetic division, which was more pronounced in impaired circadian rhythm of blood pressure. There was interrelation between the activation of the sympathetic nervous system index Kerdo and gallbladder wall in patients examined at CNC ($r = -0,41$, $p < 0,05$) and between the index and the index value Kerdo neutrophils / monocytes in the patients examined at CNC ($r = -0,37$, $p < 0,05$). SDANS CNC in the patients was characterized by activation of the sympathetic nervous system and by the indices of Wayne and Kerdo as well as by sleep deterioration. The presence of SDANS in patients with CNC is accompanied by more pronounced changes in the gallbladder and higher intensity of inflammation.

УДК 616.71-007.234+616.441-002]-036-092

Пасішвілі Л.М.

ГОРМОНАЛЬНІ ВЗАЄМВІДНОСИНИ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ АУТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ ТА ОСТЕОАРТРОЗУ

Харківський національний медичний університет

Доволі часте сполучання остеоартрозу та аутоімунного тиреоїдиту було підставою для визначення впливу кожного захворювання на сукупний перебіг. Вивчали вміст олігомерного матричного протеїну хряща, який розглядають в якості маркера стану хрящової тканини, та прозапальні цитокіни - ФНО- α й ІЛ-2. Обстежено 54 пацієнти з аутоімунним тиреоїдитом, який у 35 випадках поєднувався з остеоартрозом (основна група). Функціональний стан щитоподібної залози у 79,6% пацієнтів основної групи та 77,9% групи порівняння відповідав гіпофункції; в інших випадках зберігався еутиреоїдний. Рентгенологічне дослідження суглобів визначило І-у стадію захворювання у 22,9% хворих, 2-у - у 57,1% та 3-ю - у 20,0%. В роботі встановлено збільшення в 2,6 рази рівня ФНО- α при поєднанні аутоімунного тиреоїдиту та остеоартрозу по відношенню до норми, проти 1,3 рази при ізольованому аутоімунному тиреоїдиті. Показник ІЛ-2 також перевищував контрольні результати (у 1,5 рази), однак не відрізнявся між групами. Вміст олігомерного матричного протеїну хряща у пацієнтів з поєднанням аутоімунного тиреоїдиту та остеоартрозу збільшувався в 2,3 рази і залежав від тяжкості морфологічних змін в суглобі. Однак, не встановлено його кореляції з вираженістю запальних змін в суглобах та функціональною активністю щитоподібної залози. Тобто, показники ФНО- α та ІЛ-2 можна використовувати при визначенні активності запальної реакції та виразності аутоімунних процесів, а вміст олігомерного матричного протеїну хряща – для оцінки стану хряща суглобів та ефективності терапії остеоартрозу.

Ключові слова: аутоімунний тиреоїдит, остеоартроз, прозапальні цитокіни, олігомерний матричний протеїн хряща.

Дослідження виконано в контексті науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ «Клініко-патогенетичні, біохімічні і імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними та дисметаболічними артропатіями і шляхи їх медикаментозної корекції», № держ. реєстрації 0116U004987.

Вступ

В останні роки все більше уваги приділяється аутоімунним захворюванням, які є наслідком певної послідовності гіперактивності імунного захисту організму по відношенню до власних клітин. Тобто, аутоімунні захворювання виникають внаслідок розладу імунологічної регуляції, а саме, порушення феномену «імунної толерантності», формування якого відбувається на етапі ембріонального та раннього постнатального періоду [5]. Дані зміни пояснюють однією з теорій виникнення таких хвороб, а саме, зниженням функції Т-супресорів. В нормі Т-супресори пригнічують здатність В-лімфоцитів продукувати антитіла проти власних тканин, що підтримує стан толерантності. При зниженні кількості та функції Т-супресорів потенційно автореактивні В-клітини починають реагувати на власні тканинні антигени, а автоантитіла, що з'являються, сприяють розвитку аутоімунної хвороби. Одночасно відбувається підвищення функції Т-хелперів, що провокує ініціацію відповіді з боку автореактивних В-лімфоцитів на власні антигени, чому також сприяє порушення синтезу цитокінів. Такі зміни

відбуваються на тлі генетично детермінованої схильності до розвитку імунних порушень, контроль якої здійснюють як найменш 6 генів [5].

Серед захворювань з аутоімунним механізмом розглядають аутоімунний тиреоїдит (АІТ) - захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), що обумовлено генетичним дефектом в імунній системі та морфологічними ознаками якого є лімфоїдна інфільтрація її тканини. Розповсюдженість АІТ складає від 8 до 11% і має вікову та гендерну залежність. Доволі часто означене захворювання поєднується з артропатіями, частота реєстрації яких залежить від функціонального стану ЩЗ: при її гіперфункції артропатії виникають у 6-7% пацієнтів, а при гіпофункції у 20-25% випадків [1,6].

Визначено, що, незважаючи на таку розповсюдженість, поєднання АІТ і артропатій не є випадковим. Доведено, що хондроцити мають рецептори до тиреоїдних гормонів, які, в свою чергу, контролюють метаболізм хряща як в нормі, так і при патології (Bay-Jensen A.C. et al., 2012). Зміни хрящової тканини відбуваються на клітинному рівні, відбиваючи дисбаланс ком-

понентів клітинного матриксу (колагену, протеогліанів, неколагенових протеїнів), що опосередковано їх підвищенням руйнуванням при участі тканинних металопротеїназ [3,6,8,11].

Окрім того, встановлено, що прозапальний цитокін ФНП- α , надлишок якого синтезують різні клітини організму при запальних реакціях, в тому числі артрозах, чинить пряму гальмуючу дію на секрецію тиреоїдних гормонів і діїодиназну активність ЩЗ. Тобто, поєднання АІТ та артропатій (частіше остеоартрозу – ОА) є несприятливим тандемом, в якому обидва захворювання негативно впливають один на одне.

На теперішній час в якості маркера ураження хрящової тканини розглядають олігомерний матриксний протеїн хряща (cartilage oligomeric matrix protein – СОМР), який належить до неколагенових білків матриксу. Молекули СОМР поєднують між собою колагенові волокна та тим самим сприяють стабілізації колагенової сітки тканини хряща. При ураженні хрящової тканини матриксні протеїни надходять до синовіальної рідини, а потім до крові [4,7,9]. Надходження СОМР до крові корелює з обміном в тканині хряща. Ймовірно, це обумовлено тим, що молекула СОМР відіграє провідну роль в стабільності хрящової тканини, і, таким чином, надходить до крові до морфологічно визначеного ураження хряща [7,13]. Тобто, підвищення концентрації СОМР є більш чутливим методом діагностики хрящової деструкції, ніж рентгенологічні зміни [10,12].

Мета роботи

Визначення вмісту та ролі олігомерного матриксного протеїну хряща, ФПО- α та інтерлейкіну-2 в коморбідному перебігу АІТ і ОА.

Матеріали та методи дослідження

До роботи було залучено 54 пацієнта з АІТ віком від 23 до 52 років (середній вік - $35,6 \pm 4,3$ роки) і тривалістю анамнезу захворювання від 2 до 23 років. Більша частина обстежених була жіночої статі (87,0%). До основної групи увійшло 35 пацієнтів (64,8%) з поєднаним перебігом АІТ і ОА; група порівняння - 19 осіб з ізольованим АІТ. Тривалість суглобового анамнезу коливалася в межах 2-14 років. При постанові діагнозу оцінювали скарги хворих, дані об'єктивного і рентгенологічного обстеження. Больовий синдром та виразність ранкової скутості визначали за візуальною аналоговою шкалою Хаскисона і бальною шкалою оцінки болю за Лікерттом.

При визначенні вмісту гормонів ЩЗ було встановлено, що особи з еутиреоїдним станом склали 20,4% основної групи та 21,1% - групи порівняння. У 79,6% та 77,9% пацієнтів відповідно визначали зниження функції ЩЗ легкого або середнього ступеню тяжкості.

Інтерлейкін-2 (ІЛ-2) та ФНП- α в сироватці крові визначали методом ІФА - набір реактивів «Протеїновий контур» (СПб, Росія).

Олігомерний матриксний протеїн хряща досліджували за допомогою набору COMP ELISA, який використовують для кількісного визначення даного показника у зразках сироватки методом ІФА.

Нормативні результати показників отримували при обстеженні 20 практично здорових осіб аналогічної статі та віку.

Статистична обробка матеріалів проводилася методами варіаційної статистики з використанням пакетів програм Statsoft Statistica 8.0. і програмного забезпечення Microsoft Excel 2010.

Результати дослідження та їх обговорення

Перебіг ОА у більшості випадків характеризувався ураженням суглобів нижніх кінцівок. Так, поліартрит з переважним ураженням колінних суглобів реєструвався у 18 пацієнтів (33,5 %), тазостегнових – у 9 (16,7 %), колінних і тазостегнових – у 11 (20,4 %), колінних і гомілковостопних – у 9 (16,7 %), суглобах нижніх кінцівок та кистей рук – у 7 (12,7 %). За шкалою Хаскисона інтенсивність больового синдрому в 31 випадку коливалася від 5 до 7 см (88,6 %); у 4 пацієнтів (11,4 %) мала більшу виразність - від 8 до 9 см. За шкалою Лікерта сильний біль (4 бали) був притаманний 9 особам (25,7%) та біль помірної інтенсивності (3 бали) – 26 пацієнтам (74,3%). Стартовий біль, що не перевищував 30 хвилинний рубіж, визначило 27 осіб (77,1 %), у 8 випадках (22,9 %) – був короточасним та не перевищував 10 хвилин після активних рухів.

За даними рентгенологічного дослідження суглобів І-у стадію захворювання визначили у 8 пацієнтів (22,9 %); 2-у - у 20 (57,1%) та 3-ю - у 7 осіб (20,0 %).

При дослідженні рівню окремих прозапальних цитокінів було встановлено девіацію їх вмісту щодо значень здорових осіб, що підтверджувало наявність активного запального процесу. Відзначено, що найбільш значні зміни спостерігалися у вмісті ФНП- α , який у 2,6 рази перевищував показники контролю ($p < 0,01$), що є закономірним результатом розвитку запалення в синовіальній тканині суглобів. В той же час у осіб з ізольованим АІТ вміст ФНП- α в сироватці крові також перевищував показники норми, але значно менше - 1,3 рази ($32,5 \pm 1,4$ нг/л при нормі $24,2 \pm 0,15$ нг/л) що, ймовірно, в разі ізольованого АІТ є наслідком участі імунної системи в патологічному процесі.

Рівень ІЛ-2 в обох групах пацієнтів був вищим за норму, однак не відрізнявся між собою ($18,4 \pm 0,8$ нг/л та $17,9 \pm 0,7$ нг/л відповідно, при контролі – $12,0 \pm 0,5$ нг/л). І хоча ІЛ-2 розглядають в якості протизапального інтерлейкіну, однак його поява у вогнищі запалення спостерігається короткий час. Основна дія даного медіатора – участь в імунних процесах: ІЛ-2 синтезують Т-клітини у відповідь на антигенну і мітогенну стимуляцію. Мішенями регуляторної дії ІЛ-2 є різноманітні субпопуляції Т-клітин, В-

клітини, натуральні кілерні клітини, макрофаги. ІЛ-2 посилює В-клітинний ріст й синтез імуноглобулінів. При аутоімунних процесах в організмі спостерігаються як кількісні, так і якісні зміни в показниках імунної системи та їх взаємовідносинах [2]. В такому разі можна припустити, що збільшення ІЛ-2 в сироватці крові хворих на АІТ є наслідком активації аутоімунних механізмів захворювання.

Рівні показників ФНП- α та ІЛ-2 не мали залежності від тривалості захворювання, топографічного ураження суглобів та їх кількості. В той же час, вміст ФНП- α був декілька більшим у осіб з гіпофункцією ЩЗ, що підтверджує вплив даного цитокіну на процеси секреції тиреоїдних гормонів.

При дослідженні рівня СОМР у пацієнтів з сукупним перебігом АІТ та ОА було встановлено збільшення даного показника до $21,1 \pm 1,2$ Од/л при контролі – $9,3 \pm 0,9$ Од/л. У хворих з 3-ю рентгенологічною стадією ураження суглобів цей показник був вищим, ніж в цілому по групі і складав $26,7 \pm 1,1$ Од/л, тобто визначено пряму залежність вмісту СОМР від тяжкості морфологічних змін в суглобі. При цьому необхідно визначити, що вираженість запальних змін в суглобі та його дериватах не корелювала з величиною СОМР. Також не було виявлено залежності між величиною СОМР і стадією функціональної активності щитоподібної залози.

Висновки та перспективи подальших досліджень

Активний запальний процес, що виникає в компонентах суглобів у пацієнтів на остеоартроз та АІТ, супроводжується активацією протизапального цитокіну ФНП- α , що є наслідком загальної запальної реакції. У хворих на АІТ та при його поєднанні з ОА спостерігається підвищення вмісту ІЛ-2, що, ймовірно, відбиває напруження імунної системи внаслідок аутоімунних процесів.

У хворих на АІТ, що перебігає в поєднанні з остеоартрозом, відбувається підвищення вмісту СОМР, одного з компонентів матриксу хряща,

що дозволяє використовувати даний показник в діагностиці ОА.

Вміст СОМР має пряму залежність від структурних змін хрящевої тканини, що можна використовувати при динамічному спостереженні за хворим та оцінці ефективності терапії.

Література

1. Борейко Л.Д. Особенности функционального stanu щитоподібної залози, метаболічних та імунних порушень у хворих на остеоартроз та їх корекція за допомогою ербісолу і рибоксину : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к. мед. наук : спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Л.Д. Борейко. — Івано-Франківськ : МОЗ Укр. Івано-Франківська державна медична академія, 2002. — 20 с.
2. Егорова В.Н. ИЛ-2: опыт клинического применения в педиатрической практике / В.Н. Егорова, И.В. Бабаченко, М.В. Дегтярева, А.М. Попович. - СПб, 2008. - 43 с.
3. Коваленко В.Н. Остеоартроз. Практическое руководство / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич. - К. : Марион, 2009. - 592 с.
4. Стародубцева И.А. Проблемы диагностики и лечения больных остеоартрозом: обзор литературы / И.А. Стародубцева // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. - № 2, Т. X1X. - С. 391-392.
5. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. - СпецЛит, 2015. - 656 с.
6. Nelson Amanda E. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The Chronic Osteoarthritis Management Initiative of the U.S. / Amanda E. Nelson, Kelli D. Allen, Yvonne M. Golightly et al. // Bone and Joint Initiative Seminars in Arthritis and Rheumatism. - 2014. - Vol. 43. - P. 701-712.
7. Andersson M. Diurnal variation of serum-COMP in individuals with knee pain and osteoarthritis / M. Andersson, N. Jonsson, I.F. Petersson, D. Heinegard, T. Saxne // Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 // Ann. Rheum. Dis. - 2002. - Vol. 61 (suppl. 1). - P. 47-48.
8. Galasso O. Recent findings on the role of gelatinases (matrix metalloproteinase-2 and -9) in osteoarthritis / O. Galasso, F. Familiari, M. De Gori, G. Gasparini // Adv Orthop. - 2012. - V.2012. - P. 217-230.
9. Garvican E.R. Biomarkers of cartilage turnover. Part 2: Non-collagenous markers / E.R. Garvican, A. Vaughan-Thomas, P.D. Clegg, J.F. Innes // Vet J. - 2010. - Vol. 185 (1). - P. 43-49.
10. Crakic M. Serum-COMP decreases in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept / M. Crakic, B. Mansson, P. Geborek, T. Saxne // Ann. Rheum. Dis. - 2002. - Vol. 61 (suppl.1). - P. 45.
11. Sharma A.R. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis / A.R. Sharma, S. Jagga, S.S. Lee, J.S. Nam // Int. J. Mol. Sci. - 2013. - Vol. 14 (10). - P. 19805-19830.
12. Simon L.S. Osteoarthritis: a review / L.S. Simon // Clin. Conveston. - 1999. - Vol. 2. - P. 26-37.
13. Feyertag J. Changes in clinical scorings are correlated to changes in cartilage oligomeric matrix protein (comp) levels, but not to systemic inflammation markers in patients with rheumatoid arthritis / J. Feyertag, G.F. Haberhauer, E.M. Kittl, K. Bauer, M. Skoumal, A. Dunky // Ann. Rheum. Dis. - 2002. - Vol. 61 (suppl.1). - P. 75.

Реферат

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ АУТОИМУННОГО ТИРЕОИДИТА И ОСТЕОАРТРОЗА

Пасиешвили Л.М.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, остеоартроз, провоспалительные цитокины, олигомерный матриксный протеин хряща.

Частое сочетание остеоартроза и аутоиммунного тиреоидита было основанием для установления влияния заболеваний при сочетанном течении. Изучали состояние и роль олигомерного матриксного протеина хряща, который рассматривают в качестве маркера состояния хрящевой ткани, и провоспалительных цитокинов - ФНО- α и ІЛ-2. Обследовано 54 пациента с аутоиммунным тиреоидитом, который в 35 случаях протекал на фоне остеоартроза (основная группа). Функциональное состояние щитовидной железы у 79,6% пациентов основной группы и 77,9% группы сравнения соответствовало гипопункции; в других случаях сохранялось эутиреоидное состояние. Рентгенологическое исследование суставов выявило 1-ю стадию заболевания у 24,1 % пациентов, 2-ю - у 53,7% и 3-ю - у 22,2 %. В работе установлено увеличение в 2,6 раза уровня ФНО- α при коморбидности аутоиммунного тиреоидита и остеоартроза по отношению к норме, против 1,3 раза при изолированном аутоиммунном тиреоидите. Показатель ІЛ-2 также превышал контрольные величины (в 1,5 раза), однако не имел отличий между группами. Величина олигомерного матриксного протеина хряща у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и остеоартрозом превышала контроль в 2,3 раза и зависела от тяжести морфо-

логических изменений в суставе. Однако не установлено ее зависимости от выраженности воспалительных изменений в суставах и функциональной активности щитовидной железы. Таким образом, показатели ФНО- α и ИЛ-2 можно использовать при установлении активности воспалительного процесса и выраженности аутоиммунного компонента, а содержание олигомерного матричного протеина хряща – для оценки состояния хрящевой ткани и эффективности терапии остеоартроза.

Summary

HORMONAL RELATIONSHIPS AND PATHOGENETIC LINKS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS AND OSTEOARTHRISIS

Pasiyeshvili L.M.

Key words: autoimmune thyroiditis, osteoarthritis, pro-inflammatory cytokines, cartilage oligomeric matrix protein.

The frequent combination of osteoarthritis (OA) and autoimmune thyroiditis (AIT) was the basis for studying reciprocal effects of diseases in the course of this comorbidity. The state and role of the cartilage oligomeric matrix protein (COMP), which is considered a marker of the state of cartilaginous tissue, and pro-inflammatory cytokines-TNF- α and IL-2, have been investigated. Fifty-four patients with AIT were examined, which in 35 cases occurred against OA (main group). Functional state of thyroid gland in 79.6% of the patients in the main group and 77.9% in the comparison group was assessed as hypofunction. In other cases, the euthyroid state was maintained. X-ray examination of the joints revealed the first stage of the disease in 24.1% of patients, the second stage in 53.7% patients, and the third stage in 22.2% of patients. An increase in 2.6 times of the level of TNF- α with comorbidity of AIT and OA in relation to the normal state was established in the work, against 1.3 times with isolated AIT. The IL-2 index also exceeded the control values (by 1.5 times), but did not differ between the groups. The value of COMP in the patients with AIT and OA increased in 2.3 times and depended on the severity of morphological changes in the joint. However, its dependence on the severity of inflammatory changes in the joints and functional activity of the thyroid gland was not established. Thus, the indices of TNF- α and IL-2 can be used in evaluating the activity of the inflammatory process and the expression of the autoimmune component, and the content of COMP for assessing the state of the cartilaginous tissue and the effectiveness of OA therapy.

УДК 617.3:616.72-018.3-003.84

Піонтковський В.К.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ОСТЕОХОНДРОЗ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА

КЗ «Рівненська обласна клінічна лікарня», м. Рівне

У статті було проведено визначення біохімічних маркерів стану сполучної тканини у пацієнтів різного віку при остеохондрозі поперекового відділу хребта. У першій групі пацієнтів вміст глікопротеїнів був збільшений на 36,8 %, другий – на 71,9 %, третій – на 91,2 %, четвертій – на 78,9 %. Вміст хондроїтинсульфатів у сироватці крові першої групи пацієнтів був збільшений у 2,26 рази, другої – у 3,68 рази, третьої – у 3 рази, четвертої – у 4,29 рази. Було встановлено відмінності вмісту хондроїтинсульфатів в першій та 2,3 та 4 групах хворих. Вміст в крові хондроїтинсульфатів у другій групі була збільшена на 62,3 %, у третій – на 34,4 %, у четвертій – на 89,6 %. Загальні глікозаміноглікани були збільшені лише у 3-й групі пацієнтів на 11,2 %. Вміст хондроїтин-6-сульфату в першій групі хворих був збільшений на 42,3 %, у другій – на 44,2 %, третій – на 47,1 %, четвертій – на 62,5 %. Вміст хондроїтин-4-сульфату також збільшувався з віком. Збільшення вмісту глікопротеїнів в сироватці крові відбувалося у всіх вікових групах, що свідчить про запальний процес, ступінь якого не залежала від віку. Вміст хондроїтинсульфатів в крові хворих збільшувався з віком за рахунок хондроїтин-6-сульфату, в найстаріших групах – хондроїтин-4-сульфату, що зумовлено найбільшим ступенем деструкції хрящової і кісткової тканини поперекового відділу хребта.

Ключові слова: сполучна тканина, вік, остеохондроз, глікопротеїни, хондроїтинсульфати, хондроїтин-6-сульфат, хондроїтин-4-сульфат.

Дослідження проводилося в рамках науково-дослідної роботи за 2016–2018 рр. “Дослідити структурно-метаболичні порушення у м'язовій та сполучній тканинах у хворих на дегенеративні захворювання поперекового відділу хребта та вплив на них коморбідної патології”, № держреєстрації 0116U001085.

Вступ

Питання етіології, патогенезу, діагностики та лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта є предметом пильної уваги сучасної ортопедії [1,2,3]. Особливу актуальність має проблема пошкодження хребта дистрофічного генезу, що приносять страждання найбільш численній категорії хворих. Відомо, що багато поширених захворювань хребта виникають і ро-

звиваються в результаті поєднання генетичних впливів та впливу середовища. Остеоартрози і остеохондрози хребта відносяться до числа мультифакторіальних захворювань, у генезі яких провідну роль відіграють як середовищні (стресові) фактори, так і порушення структури скелета [4]. В свою чергу, лікування патології хребта у людей похилого і старечого віку набуває все більшої актуальності з кожним десятиріччям у зв'язку з демографічними процесами, що відбу-

ваються у сучасному суспільстві, трансформуючись з проблеми медичної у проблему соціальну та етичну [5]. Суть даної проблеми полягає не тільки у важкості адекватно оцінити ситуацію, що склалася, та провести диференційну діагностику з природними інволютивними змінами, але й у виборі оптимальної лікувальної тактики для конкретного пацієнта [6,7,8,9,10].

Проведення транспедикулярної фіксації поперекового відділу хребта ускладнюється не тільки наявністю значних анатомічних змін та зміною осевих співвідношень на тлі дегенеративного процесу (дегенеративний сколіоз, кіфоз, гіперлордоз, спондилолітез), а й зміною якості самої кісткової тканини у зв'язку з остеопорозом. Саме це спонукало дослідників до створення конструктивно нових систем з поліаксіальними гвинтами та можливістю введення кісткового цементу через отвір у транспедикулярному гвинті. На сьогодні до кінця невідомо, чому у одних пацієнтів дегенеративні зміни міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта відбуваються на фоні поперекового гіперлордозу, а у інших супроводжуються явищами сегментарного кіфозування. Необхідно дослідити роль сагітального попереково-тазового балансу в цьому процесі і чи потребують ці зміни хірургічної корекції. Абсолютно невивченим залишається питання щодо ролі трансфорамінальної ендоскопії у лікуванні кил і протрузій міжхребцевих дисків у людей старшої вікової категорії. У вітчизняних джерелах нам не вдалося знайти інформації щодо використання даної методики в українських клініках, а для багатьох фахівців цього напрямку мікродискектомія залишається золотим стандартом [11]. Західні фахівці повідомляють про значні переваги трансфорамінальної ендоскопічної мікродискектомії при різних варіантах патології міжхребцевих дисків та форамінальних стенозах [12].

Таким чином, існують недосліджені питання патогенезу, діагностики кил міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта у людей похилого та старечого віку, виникають дискусійні питання на багатьох етапах лікувального процесу за оцінкою об'єму та характеру патологічних змін хребта, визначення метаболічних порушень сполучної тканини, а також у виборі оптимального методу лікування для конкретного пацієнта старшої вікової категорії.

Мета дослідження

Визначити біохімічні маркери стану сполучної тканини у пацієнтів різного віку для можливого їх застосування у діагностиці патологічних процесів при остеохондрозі поперекового відділу хребта.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проводилися упродовж 2016 – 2017 рр. на базі КЗ «Рівненська обласна клінічна лікарня» (м. Рівне) та ДУ «Інститут патології

хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» (м. Харків). Було обстежено 28 пацієнтів із остеохондрозом поперекового відділу хребта, з них 7 осіб – віком від 24 до 40 років (1 група), 5 осіб – від 42 до 49 років (2 група), 6 осіб – від 53 до 59 років (3 група), 10 осіб – віком від 62 до 69 років (4 група). Серед пацієнтів було 8 чоловіків і 20 жінок. Діагноз «остеохондроз поперекового відділу хребта» встановлювали комплексно із урахуванням даних анамнезу, проведенням клінічного дослідження, рентгенографії і комп'ютерної томографії. Хворим було проведено дослідження біохімічних маркерів у сироватці крові (глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів, активності лужної і кислої фосфатаз, фракцій глікозаміногліканів – ГАГ) за методиками, приведеними у літературі [13,14]. В якості контрольної групи були використані результати досліджень крові 20 клінічно здорових людей віком від 24 до 69 років (10 чоловіків і 10 жінок). Результати досліджень було оброблено статистично за допомогою комп'ютерної програми Statistica Statsoft v.10 з визначенням критерію Вілкоксона, медіани (Me) та процентилів [15].

Результати досліджень та їх обговорення

У першій групі пацієнтів вміст глікопротеїнів був збільшений на 36,8 %, другий – на 71,9 %, третій – на 91,2 %, четвертий – на 78,9 % порівняно з показником контрольної групи. Це свідчить про присутність в організмі хворих системного запального процесу, пов'язаного із патологічними змінами у поперековому відділі хребта при остеохондрозі, але інтенсивність цього процесу у пацієнтів різного віку не відрізнялась. Вміст хондроїтинсульфатів у сироватці крові першої групи пацієнтів був збільшений у 2,26 рази, другої – у 3,68 рази, третьої – у 3 рази, четвертої – у 4,29 рази порівняно з контрольною групою. Також було встановлено відмінності вмісту хондроїтинсульфатів у 1, 2, 3 та 4 групах хворих. Концентрація хондроїтинсульфатів у другій групі була збільшена на 62,3 %, у третій – на 34,4 %, у четвертій – на 89,6 % порівняно з показником першої групи (табл. 1).

Таким чином, вміст хондроїтинсульфатів у хворих на остеохондроз поперекового відділу хребта був підвищеним у всіх вікових групах порівняно з нормою, а також мав тенденцію до зростання з віком. Це підтверджується й фракційним складом ГАГ у крові хворих. Загальні ГАГ були збільшені лише у 3-й групі пацієнтів на 11,2 %. Вміст першої фракції ГАГ (хондроїтин-6-сульфат) у першій групі хворих був збільшений на 42,3 %, у другій – на 44,2 %, третій – на 47,1 %, четвертій – на 62,5 % порівняно з контрольною групою. Вміст другої фракції ГАГ (хондроїтин-4-сульфат) також збільшувався з віком: найвищий рівень спостерігався у 3-й та 4-й групах хворих. Це зумовлено тим, що зі збільшенням віку у хворих на остеохондроз поперекового відділу хребта відбувається втягнення у патологіч-

ний процес кісткової тканини, оскільки хондроїтин-4-сульфат переважає у кістковій тканині, хондроїтин-6-сульфат – у хрящовій тканині міжхребцевих дисків. Активність лужної фосфатази була збільшена лише у третій групі хворих: порівняно за показником контрольної групи – на 81,5 %, з показником у першій групі – у 2 рази. При цьому активність кислої фосфатази залишалася

зниженою у 1-й, 2-й та 3-й групах пацієнтів порівняно з контрольною групою, у четвертій групі – навпаки, активність ферменту була збільшена на 26,8 %. Така активність лужної і кислої фосфатази пов'язана з компенсаторними процесами у кістковій тканині: у 3-й групі хворих збільшена активність остеобластів, у та 4-й – активність остеокластів.

*Таблиця 1
Біохімічні маркери метаболізму сполучної тканини у пацієнтів різного віку із остеохондрозом поперекового відділу хребта (Ме, 25% – 75%)*

Біохімічні маркери	Контроль, n=20	Вік та кількість хворих			
		24 – 40 роки, n=7	42 – 49 роки, n=5	53 – 59 років, n=6	62 – 69 років, n=10
Глікопротеїни, г/л	0,57 0,51 – 0,59	0,78 * 0,71 – 1,14	0,98 * 0,90 – 0,99	1,09 * 0,88 – 1,24	1,02 * 0,98 – 1,06
Хондроїтинсульфати, г/л	0,068 0,047 – 0,086	0,154 * 0,137 – 0,169	0,250 * \diamond 0,183 – 0,333	0,207 * \diamond 0,176 – 0,235	0,292 * \diamond 0,232 – 0,336
Лужна фосфатаза, У/л	130,0 118,0 – 136,0	114,0 91,5 – 160,0	116,0 98,0 – 141,0	236,0 * \diamond 216,3 – 259,8	202,0 * \diamond 150,5 – 213,5
Кисла фосфатаза, У/л	4,10 3,20 – 4,50	1,40 * 1,15 – 2,15	1,50 * 0,90 – 1,60	0,20 * \diamond 0,05 – 0,73	5,20 * \diamond 4,70 – 5,30
Загальні ГАГ, мг/л	11,20 10,60 – 11,83	11,0 10,10 – 11,65	10,30 9,10 – 12,00	12,45 * \diamond 11,85 – 15,23	13,30 \diamond 12,80 – 13,88
I фракція ГАГ	5,20 5,08 – 5,35	7,40 * 7,10 – 7,75	7,50 * 5,40 – 7,60	7,65 * 7,10 – 8,43	8,45 * \diamond 7,85 – 8,65
II фракція ГАГ	3,50 3,30 – 3,65	2,10 * 1,90 – 2,35	2,50 * 2,30 – 2,90	3,35 \diamond 2,78 – 4,53	3,25 \diamond 2,58 – 3,73
III фракція ГАГ	2,35 2,18 – 2,63	1,60 * 1,20 – 1,80	1,50 * 1,10 – 1,70	2,15 1,68 – 2,48	1,75 1,63 – 2,05

Примітки: * – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з контрольною групою;
 \diamond – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з групою віком 24–40 років.

Висновки

1. Збільшення вмісту глікопротеїнів в сироватці крові пацієнтів із остеохондрозом поперекового відділу хребта відбувалося у всіх вікових групах, що свідчить про присутність запального процесу, інтенсивність якого не залежала від віку.

2. Вміст хондроїтинсульфатів в крові хворих збільшувався з віком переважно за рахунок хондроїтин-6-сульфату, у найстарших вікових групах – ще й хондроїтин-4-сульфату, що зумовлено найбільшим ступенем деструкції хрящової і кісткової тканини поперекового відділу хребта.

3. Порушення метаболізму сполучної тканини у хворих на остеохондроз поперекового відділу хребта різних вікових груп потребують лабораторного контролю за допомогою біохімічних маркерів сироватки крові – глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів, активності лужної і кислої фосфатази.

Перспективи подальших досліджень

Планується розробка алгоритму діагностики метаболічних порушень на основі біохімічних маркерів сполучної тканини у різних вікових групах хворих на дегенеративні захворювання хребта.

Література

1. Жирнов В.А. Тraction-екстензионная у пациентов с остеохондрозом поясничного отдела позвоночника / В.А. Жирнов, Д.П. Крестьянов, А.К. Василькин // Травматология и ортопедия России. – 2013. – № 1(67). – С. 51–60.

2. Боер В.А. Метод диагностики вертеброгенных нейрокомпрессионных поражений (обзор литературы) / В.А. Боер, А.В. Полищук // Український нейрохірургічний журнал. – 2003. – № 4. – С. 16–22.

3. Радченко В.А. Поясничный спондилоартроз: диагностика и лечение / В.А. Радченко; За ред. проф. Є.Т. Склярєнко. // Літопис травматології та ортопедії – К., Ленвіт, 1999. – С. 47–48.

4. Атраментова Л.А. Генетический анализ предрасположенности к остеохондрозу жителей Харьковской области / Л.А. Атраментова, Т.В. Тьжєнєнєко // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія: біологія. – 2005. – Вип. 1–2, № 709. – С. 72–76.

5. Цурко В.В. Дорсопатія у пожилых пациентов. Место ксефокама в ее лечении / В.В. Цурко // Клиническая геронтология. – 2011. – № 3–4. – С. 3–7.

6. Радченко В.О. Магнітно-резонансна томографія в плануванні ендоскопічного доступу для денервації поперекових дуговідросткових суглобів / В.О. Радченко, В.О. Куценко, А.І. Попов, О.В. Перфільєв, О.В. Кулаков // Травма. – 2016. – Т. 17, № 5. – С. 45–49.

7. Atlas S.J. Long-term outcomes of surgical and nonsurgical management of sciatica secondary to a lumbar disc herniation: 10 year results from the main lumbar spine study / S.J. Atlas, R.B. Keller, Y.A. Wu [et al.] // Spine (Phila Pa 1976). – 2005. – № 15; 30(8). – P. 927–935.

8. Haddadi K. Outcome after Surgery of Lumbar Spinal Stenosis: A Randomized Comparison of Bilateral Laminotomy, Trumpet Laminectomy, and Conventional Laminectomy / K. Haddadi, H.R. Ganjeh Qazvini // Front Surg. – 2016. – V.8;3. – P. 19.

9. Proietti L. Complications in lumbar spine surgery: A retrospective analysis / L. Proietti, L. Scaramuzzo, G.R. Schiro' [et al.] // Indian J. Orthop. – 2013. – № 47(4). – P. 340–345.

10. Shabat S. Surgical treatment of lumbar spinal stenosis in patients aged 65 years and older / S. Shabat, Y. Leitner, M. Nyska [et al.] // Arch Gerontol Geriatr. – 2002. – № 35(2). – P. 143–152.

11. Пєдачєнєко Є.Г. Нейрохірургічне лікування та вторинна профілактика компресійного рубцево-спайкового епідуриту після поперекової мікродискєтомії / Є.Г. Пєдачєнєко, О.М. Тарасєнєко // Український нейрохірургічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 39–42.

12. Lewandrowski K.U. "Outside-in" technique, clinical results, and indications with transforaminal lumbar endoscopic surgery: a retrospective study on 220 patients on applied radiographic classification of foraminal spinal stenosis / K.U. Lewandrowski // Int. J. Spine Surg. – 2014. – № 1. – P. 8.

13. Морозєнєко Д.В. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у клінічній та експериментальній медицині /

- Д.В. Морозенко, Ф.С. Леонтьева // Молодий вчений. – 2016. – № 2 (29). – С. 168–172.
14. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник. Т. 1. / В.С. Камышников. – Мн., 2003. – 495 с.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

Реферат

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОХОНДРОЗОМ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Пионтковский В.К.

Ключевые слова: соединительная ткань, возраст, остеохондроз, гликопротеины, хондроитинсульфаты, хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат.

В статье были исследованы биохимические маркеры состояния соединительной ткани у пациентов разного возраста при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника. В первой группе пациентов содержание гликопротеинов было увеличено на 36,8 %, второй – на 71,9 %, третьей – на 91,2 %, четвертой – на 78,9 %. Содержание хондроитинсульфата в сыворотке крови первой группы пациентов было увеличено в 2,26 раза, второй – в 3,68 раза, третьей – в 3 раза, четвертой – в 4,29 раза. Были установлены различия содержания хондроитинсульфатов в 1-й, 2, 3 и 4 группах больных. Содержание в крови хондроитинсульфатов во второй группе было увеличено на 62,3 %, в третьей – на 34,4 %, в четвертой – на 89,6 %. Общие гликозаминогликаны были увеличены только в 3-й группе пациентов на 11,2 %. Содержание хондроитин-6-сульфата в первой группе больных было увеличено на 42,3 %, во второй – на 44,2 %, третьей – на 47,1 %, четвертой – на 62,5 %. Содержание хондроитин-4-сульфата также увеличивался с возрастом. Увеличение гликопротеинов в крови происходило во всех возрастных группах, что говорит о воспалительном процессе, степень которого не зависела от возраста. Содержание хондроитинсульфата в крови увеличивалось с возрастом за счет хондроитин-6-сульфата, в старших группах – хондроитин-4-сульфата, что обусловлено наибольшей степенью деструкции хрящевой и костной ткани поясничного отдела позвоночника.

Summary

AGE-RELATED CHARACTERISTICS OF CONNECTIVE TISSUE METABOLISM IN PATIENTS WITH OSTEOCHONDROSIS OF LUMBAR SPINE

Piontkovsky V.K.

Key words: connective tissue, age, osteochondrosis, glycoproteins, chondroitin sulfates, chondroitin-6-sulfate, chondroitin-4-sulfate.

The article is devoted to assessing biochemical markers of the state of connective tissue in patients of all ages having pathological processes in osteochondrosis of the lumbar spine. In the first group of patients, the content of glycoproteins was increased by 36.8 %, in the second group by 71.9 %, in the third group by 91.2 %, and in the fourth group by 78.9 %. The content of chondroitin sulfates in serum of the first group of patients was increased by 2.26 times, in the second group – in 3.68 times, in the third group in 3 times, in the fourth in 4.29 times. The differences in the content of chondroitin sulfates in the 1, 2, 3 and in 4 groups of patients were determined. The content of chondroitin sulfate in the second group was increased by 62.3 %, in the third – by 34.4 %, in the fourth – by 89.6 %. General GAGs were increased only in the 3-rd group of patients by 11.2 %. The content of chondroitin-6-sulfate in the first group of patients was increased by 42.3 %, in the second – by 44.2 %, the third – by 47.1 %, the fourth – by 62.5 %. The content of chondroitin-4-sulfate also increased with age. An increase in blood serum glycoproteins occurred in all age groups, indicating an inflammatory process, the degree of which did not depend on age. The content of chondroitin sulfates in the blood of patients increased with age due to chondroitin-6-sulfate, in the oldest groups, chondroitin-4-sulfate, due to the highest degree of destruction of cartilage and bone tissue of the lumbar spine.

УДК 616.12-008.331.1:616.831-07-085-036.8

Пузік С.Г.

ЦЕРЕБРАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ. ЧИМ ДОПОМОЖУТЬ СТАТИНИ?

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя

У статті проводиться аналіз архівного матеріалу історій хвороб хворих, що госпіталізовані в неврологічне відділення з ознаками церебральних порушень на тлі артеріальної гіпертензії. Визначався характер та частота церебральних порушень в співставленні із ступенем артеріальної гіпертензії, проводилась оцінка ліпідного спектру та аналіз обґрунтованості призначення статинів для первинної та вторинної профілактики церебральних ускладнень артеріальної гіпертензії. Доведено, що артеріальна гіпертензія, незалежно від її ступеню, ускладнювалась гострими та хронічними церебральними порушеннями, що проявлялись розвитком ішемічного, геморагічного, лакунарного інсульту та транзиторної ішемічної атаки, дисциркуляторною енцефалопатією та станами після перенесеного інсульту в анамнезі. Доведено, що хворі з артеріальною гіпертензією мають дуже високий кардіоваскулярний ризик і потребують обов'язкового призначення статинів для первинної та вторинної профілактики цереброваскулярного захворювання. Дані дослідження підтверджують, що в реальній клінічній практиці велика перевага надається оцінці загального холестерину, а не кардіоваскулярного ризику і, в зв'язку з цим, необґрунтовано призначаються статини для первинної та вторинної профілактики церебральних порушень при артеріальній гіпертензії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, церебральні порушення, профілактика, лікування, дисліпідемія, статини.

Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» «Перебіг артеріальної гіпертензії в сполученні з запальними захворюваннями легень та суглобів як прояви коморбідності: традиційні та додаткові фактори ризику кардіоваскулярних подій, механізми розвитку, діагностика і лікування» № державної реєстрації 0115U000658.

Вступ

Найбільш поширеними патологіями серцево-судинної системи, які обумовлені розвитком атеросклерозу і приводять до втрати працездатності, зниження якості життя, інвалідизації та смертності є ішемічна хвороба серця (ІХС) і цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) [1]. За прогнозами експертів ЦВЗ та ІХС до 2030 року залишаються головними причинами смертності населення в усьому світі [2,3,4]. Серед факторів ризику (ФР) розвитку церебральних порушень та ураження серця перше місце займає артеріальна гіпертензія (АГ) [5,6,7,8]. Профілактика церебральних порушень на сучасному рівні потребує корекцію не тільки АГ, але і дисліпідемії, як ФР розвитку гострих та хронічних ЦВЗ. Пацієнти з ЦВЗ вимагають такої ж уваги відносно контролю ліпідів плазми крові, як і пацієнти з ІХС. Дослідження ефективності статинів у пацієнтів з серцево-судинною патологією продемонстрували значне зниження частоти ішемічних інсультів. З метою профілактики інсульту терапія статинами повинна бути розпочата у всіх пацієнтів з доведеним атеросклеротичним ураженням судин, а також у пацієнтів високого ризику для запобігання розвитку та прогресування ІХС [9]. Результати багатьох мета-аналізів свідчать про наявність у статинів механізмів впливу на процеси, що лежать в основі атеротромбозу і ендотеліальної дисфункції. Все це підтверджує їх важливу роль як при первинній, так і вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань (ССЗ). Результати досліджень свідчать, що тривалий прийом статинів сприяє уповільненню прогресування атеросклерозу аорти і сонних артерій - одного з

основних ФР розвитку ішемічного інсульту, знижуючи частоту останнього [10,11]. У дослідженні, проведеному в США, у 5858 осіб старше 65 років показано, що збільшення товщини інтими-медії (ТІМ) загальної сонної артерії на 0,2 мм асоціювалося зі зростанням ризику інсульту з 33 % до 43 %. Згідно з результатами дослідження CAPS, потовщення ТІМ є незалежним предиктором церебрального порушення. В ході дослідження було виявлено, що регрес ТІМ сонних артерій чітко корелює зі зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Статини знижують рівень ХС ЛПНЩ на 30-50 %, в залежності від препарату та дози. Мета-аналіз рандомізованих досліджень статинів, що включав 165 792 чоловік, показав, що зниження рівня ХС ЛПНЩ на кожен 1 ммоль/л супроводжувалося зменшенням ризику інсульту на 21,1 % [12]. Сприятлива дія статинів на ризик ішемічного інсульту найбільш ймовірно пов'язана з їх здатністю уповільнювати прогресування або навіть викликати регресію атеросклерозу [13]. Ці сприятливі ефекти статинів на ТІМ сонних артерій більш виражені при інтенсивній статинотерапії [14,15,16].

Вплив статинів на ризик виникнення інсульту вивчено у дослідженні 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), в якому вперше була доведена ефективність статинів у зниженні серцево-судинного ризику, встановлено значне зменшення ймовірності розвитку інсульту (на 30 %) після 5-річного періоду спостереження. Частота ішемічних інсультів і ТІА знизилась на 51 % і 35 % відповідно [17]. Мета-аналіз 164 коротких рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, 9 когортних і 58 рандомізованих досліджень ризику розвитку коронарних подій пока-

зав, що зниження ризику розвитку інсульту пов'язано з величиною зниження рівня ХС ЛПНЩ, зниження рівня ХС ЛПНЩ на 1,0 ммоль/л призводило до зменшення ризику всіх інсультів на 10 %. За даними багатьох мета-аналізів, що включали в цілому близько 20 тис. пацієнтів, частота розвитку інсульту на тлі прийому статинів зменшується на 20-30 %, причому це є прямим наслідком не тільки гіполіпідемічної дії і плейотропних ефектів цих препаратів [18]. Здатність статинів зменшувати ендотеліальну дисфункцію відіграє вагомий роль у зниженні ризику розвитку інсультів. У 2004 р. опубліковані результати мета-аналізу досліджень, присвячених вивченню впливу статинів на ризик розвитку інсульту. До моменту його проведення кількість хворих, які лікувалися статинами в контрольованих випробуваннях, перевищувало 90 тисяч. В аналіз були включені дані 26 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень з симвастатином, аторвастатином, правастатином і ловастатином. Всього в відібраних дослідженнях брали участь 49 309 хворих, які отримували активне лікування статинами. Загальна кількість інсультів у хворих, які отримували статини, склало 1332 випадків. Таким чином, застосування статинів знижує ризик розвитку інсультів на 21 % з дуже високим ступенем достовірності ($p < 0,0001$). Профілактика повторного ішемічного інсульту повинна починатися якомога раніше після розвитку першого інсульту або ТІА. Проведено велику кількість досліджень, в яких вивчався вплив статинів на ризик розвитку інсульту у хворих на ІХС та АГ [19,20,21,22,23,24,25]. Атеросклероз сонних артерій і аорти - один з ФР розвитку ішемічного інсульту. У Роттердамському епідеміологічному дослідженні було показано, що ризик розвитку інсульту наростає із потовщенням ТІМ судин [26]. Велика кількість виконаних досліджень дозволила накопичити доказову базу і показати безпеку застосування аторвастатину, в тому числі у пацієнтів із захворюваннями печінки [27]. Гіполіпідемічна терапія статинами розглядається, як довгострокова стратегія первинної та вторинної профілактики цереброваскулярних хвороб, при цьому найбільшу доказову базу має аторвастатин. У більшості досліджень по вторинній профілактиці церебральних порушень (TNT, MIRACL, GREACE) виявлено зниження смертності та ризику інсульту при прийомі аторвастатину [28,29,30,31]. Згідно з результатами дослідження ASCOT-LLA у пацієнтів з контрольованою АГ без ІХС лікування аторвастатином достовірно знижує частоту інсультів і коронарних подій. Протягом 3,3 років спостереження аторвастатин достовірно знижував ризик розвитку інсульту на 27% [32]. У дослідженні SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) вивчався вплив агресивної ліпідознижувачої терапії статинами на ризик розвитку цереброваскулярних і кардіоваскулярних ускладнень у хворих з перенесеним інсультом або ТІА в ана-

мнезі. У дослідженні брав участь 4731 хворий, який переніс інсульт або ТІА протягом 6 місяців до включення в дослідження і не мав інфаркту міокарда в анамнезі. Із них основну частку (97 %) складали хворі, що перенесли ішемічний інсульт. За 5 років спостереження встановлено, що прийом аторвастатину призводить до зниження розвитку основних коронарних подій на 35 %, всіх коронарних подій на 42 %, основних серцево-судинних подій на 20 %, потреби в реваскуляризації на 45 %, всіх серцево-судинних подій на 26 %. У цьому дослідженні вперше була доведена ефективність аторвастатину в дозі 80 мг для вторинної профілактики інсультів. У пацієнтів, які перенесли інсульт або ТІА, терапія аторвастатином призводить до зниження ризику всіх інсультів (фатального і нефатального) на 16 %, фатальних інсультів на 43 % [33].

Таким чином, на підставі численних досліджень включення статинів в комплекс заходів, спрямованих на профілактику церебральних порушень, може вважатись цілком обґрунтованим. Аторвастатин є високоефективним препаратом, що має величезну доказову базу і повинен призначатися для профілактики як першого, так і повторного ішемічного інсульту та ТІА.

Мета дослідження

Проведення аналізу призначення статинів у хворих з АГ, що ускладнилась розвитком церебральних порушень.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження включено 732 історії хвороб хворих, що проходили стаціонарне лікування в неврологічному відділенні міської лікарні м. Запоріжжя за період 2010-2011 років. Аналіз проводився у хворих з АГ, що ускладнилась гострими та хронічними формами ЦВЗ. Вік хворих коливався від 33 до 77 років. Серед хворих було 436 чоловіків (59,6 %) та жінок 296 (40,4 %).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз архівного матеріалу 732 історій хвороб виявив церебральні порушення, що були наслідком тривалої АГ: ішемічний інсульт у 155 (21,2 %) хворих, геморагічний інсульт у 31 (4,2 %), лакунарний інсульт у 50 (6,8 %), ТІА у 105 (14, 3 %), дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕП) у 248 (33,9 %), перенесений інсульт в анамнезі у 143 (19,5 %) (табл.1).

Розподіл хворих проводився розподілені в залежності від ступеню АГ (табл.2).

До першої групи увійшли 187 хворих (25,5 %) І ступеню АГ з систолічним артеріальним тиском (САТ) 140-159 мм.рт.ст. та діастолічним артеріальним тиском (ДАТ) 90-99 мм. рт.ст. В даній групі виявили наступні церебральні порушення: ТІА у 34 (18,2 %), ішемічний інсульт у 38 (20,3 %), геморагічний інсульт у 4 (2,1 %), лакунарний інсульт у 7 (3,7 %), ДЕП у 76 (40,6 %), перенесений інсульт у 28 (15 %) хворих. Другу групу

склали 193 (26,4 %) хворих II ступеню з САТ 160-179 мм.рт.ст. та ДАТ 100-109 мм.рт.ст. Серед церебральних порушень ТІА виявлена у 32 (16,6 %), ішемічний інсульт у 33 (17,1 %), геморагічний інсульт у 5 (2,6 %), лакунарний інсульт у 8 (4,1 %), ДЕП у 57 (29,5 %), перенесений інсульт у 58 (30,1 %). Третю групу складали 224 (30,6 %) хворих III ступеню з САТ \geq 180 мм.рт.ст. та ДАТ \geq 110 мм.рт.ст. та відповідними церебральними порушеннями: ТІА у 19 (8,5 %), ішемічний інсульт у 64 (28,6 %), геморагічний інсульт у 14 (6,3 %), лакунарний інсульт у 15 (6,7

%), ДЕП у 65 (29 %), перенесений інсульт у 47 (21 %) хворих. Четверту групу склали 128 (17,5 %) хворих з гострими та хронічними формами церебрального порушення на фоні контрольованої АГ з САТ \leq 140 мм.рт.ст. та ДАТ \leq 90 мм.рт.ст. При госпіталізації були виявлені наступні стани: ТІА у 9 (7,0 %), ішемічний інсульт у 28 (21,9 %), геморагічний інсульт у 6 (4,7 %), лакунарний інсульт у 4 (3,1 %), ДЕП у 68 (53,1 %), перенесений інсульт у 13 (10,2 %).

Таблиця 1
Характер та частота церебральних порушень у хворих з артеріальною гіпертензією

Церебральні порушення у хворих з АГ	n=732	%
Ішемічний інсульт	155	21,2 %
Геморагічний інсульт	31	4,2 %
Лакунарний інсульт	50	6,8 %
Транзиторна ішемічна атака	105	14,3 %
Дисциркуляторна енцефалопатія	248	33,9 %
Перенесений інсульт	143	19,5 %

Таблиця 2
Характер та частота церебральних порушень у хворих з артеріальною гіпертензією в залежності від ступеню АГ

Показник	I ступінь АГ 187 хворих (25,5 %) (перша група)	II ступінь АГ 193 (26,4 %) (друга група)	III ступінь АГ 224 (30,6 %) (третья група)	Контрольована АГ 128 (17,5 %) (четверта група)
АГ	140-159/90-99 мм.рт.ст.	160-179/100-109 мм.рт.ст.	\geq 180/ \geq 110 мм.рт.ст.	\leq 140/ \leq 90 мм.рт.ст.
Ішемічний інсульт	38 (20,3 %)	33 (17,1 %)	64 (28,6 %)	28 (21,9 %)
Геморагічний інсульт	4 (2,1 %)	5 (2,6 %)	14 (6,3 %)	6 (4,7 %)
Лакунарний інсульт	7 (3,7 %)	8 (4,1 %)	15 (6,7 %)	4 (3,1 %)
ТІА	34 (18,2 %)	32 (16,6 %)	19 (8,5 %)	9 (7,0 %)
ДЕП	76 (40,6 %)	57 (29,5 %)	65 (29 %)	68 (53,1 %)
Перенесений інсульт	28 (15 %)	58 (30,1 %)	47 (21 %)	13 (10,2 %)

Таким чином, не зважаючи на ступінь АГ у хворих, госпіталізованих до неврологічного стаціонару, АГ ускладнилась гострими та хронічними церебральними порушеннями. Кількість хворих з ТІА при III ступені АГ була найменшою 19 (18,1 %). Практично рівна кількість хворих з ТІА виявлена при АГ I та II ступеню. Розвиток ішемічного інсульту залежав від тяжкості АГ (при АГ III ступеню він був найвищий і складав 64 (41,2 %) хворих проти 38 (24,5 %) та 33 (21,3 %) при I та II ступеню АГ). Розвиток геморагічного інсульту мав також цю тенденцію: при АГ III ступеню цей показник склав 14 (45,1 %) проти 4 (13 %) та 5 (16,1 %) при I та II ступеню АГ. Розвиток лакунарного інсульту мав практично рівні співвідношення при I та II ступеню АГ - 7 (14 %) та 8 (16 %) хворих, та зростання цього показника у хворих з АГ при III ступеню до 15 (30 %) хворих. Найбільш частою хронічною формою церебрального порушення у хворих з АГ була ДЕП, що виявлялась у 76 (30,6 %), у 57 (23 %) та у 75 (30,2 %) хворих відповідно ступеню АГ.

В даному дослідженні ми провели аналіз ліпідного профілю та призначення гіполіпідемічної терапії хворим, які включались в дослідження. Аналіз 732 історій хвороб показав, що контроль ліпідного профілю призначався 655 (89,5 %) хворим. В умовах неврологічного відділення для

оцінки ліпідного спектру хворим визначали рівень загального холестерину (ХС) та бета ліпопротеїди, як показник ХС ЛПНЩ. Норми ХС складали до 5 ммоль/л та бета ліпопротеїдів - 35-55 ум.од. Всього по першій групі ліпідограма призначалась 178 хворим, що становило 95,2 %, у 9 (4,8 %) хворих рівень ліпідів не контролювався. Виявлено, що ХС < 5 ммоль/л визначався у 75 (42,1 %) хворих, ХС > 5 ммоль/л у 103 (57,9 %), бета ліпопротеїди < 35 ум.од. у 32 (18 %), бета ліпопротеїди > 55 ммоль/л у 146 (82 %). Всього по групі призначено статинів 49 (26,2 %) хворим. Із них аторвастатин одержало 40 (81,7 %) хворих, розувастатин 4 (8,2 %), симвастатин 5 (10,2 %). Друга група характеризувалась також високим показником контролю ліпідного профілю. Ліпідограма призначалась 182 хворим, що становило 94,3 %. У 11 (6,0 %) хворих ліпідний профіль не контролювався. Рівень ХС < 5 ммоль/л визначений у 60 (33 %) хворих, ХС > 5 ммоль/л у 122 (67,8 %), бета ліпопротеїди < 35 ум.од. у 16 (8,8 %), бета ліпопротеїди > 55 ммоль/л у 151 (83 %). Аналіз призначення гіполіпідемічної терапії по групі показав, що всього призначено статинів 37 (19,2 %) хворим. Із них аторвастатин приймали 30 (81,1 %), розувастатин 1 (2,7 %), симвастатин 6 (16,2 %) хворих. У 3-й групі ліпідограма призначалась 175 хворим,

Актуальні проблеми сучасної медицини

що становило 78,1%. У 49 хворих ліпідній профіль не контролювався (21,9 %). Рівень ХС <5 ммоль/л визначений у 55 (31 %) хворих, ХС > 5 ммоль/л у 120 (68,6 %), бета ліпопротеїди <35 ум.од. у 17 (9,7 %), бета ліпопротеїди > 55 ммоль/л у 158 (90, 3 %). Всього було призначено статинів 48 хворим, що становило 21,4 %. Із них аторвастатин одержувало 36 (75 %) хворих, розувастатин 4 (8,3 %), симвастатин 8 (16,7 %).

Під час проведення дослідження нас заціка-

вило обґрунтованість призначення статинів згідно з рекомендаціями ESC та EAS з дисліпідемії, 2011 року, що існували на той час [34]. Як ми бачимо, відповідно до даних рекомендацій рівень ХС ЛПНЩ є основним показником для первинної оцінки стану ліпідного обміну та розрахунку величини загального кардіоваскулярного ризику (КВР). Стратегія гіполіпідемічної терапії залежить від КВР з урахуванням рівня ЛПНЩ (табл. 3).

Таблиця 3

Стратегія гіполіпідемічної терапії згідно з рекомендаціями з дисліпідемії ESC і EAS (2011). Модифікована за роботами Z. Reiner і співавторів (2011) та J. Perk і співавторів (2012) [35].

Величина КВР, розрахованого за системою SCORE, %	Рівень ХС ЛПНЩ, ммоль/л				
	< 1,8 ммоль/л	від 1,8 до < 2,5 ммоль/л	від 2,5 до < 4,0 ммоль/л	від 4,0 до < 4,9 ммоль/л	> 4,9 ммоль/л
<1	Гіполіпідемічні препарати не рекомендовані	Гіполіпідемічні препарати не рекомендовані	Модифікація способу життя	Модифікація способу життя	Модифікація способу життя, можливе призначення лікарських засобів, якщо рівень ХС ЛПНЩ не контролюється
Від ≥1 до <5	Модифікація способу життя	Модифікація способу життя	Модифікація способу життя, можливе призначення лікарських засобів, якщо рівень ХС ЛПНЩ не контролюється	Модифікація способу життя, можливе призначення лікарських засобів, якщо рівень ХС ЛПНЩ не контролюється	Модифікація способу життя, можливе призначення лікарських засобів, якщо рівень ХС ЛПНЩ не контролюється
Від >5 до <10 чи високий КВР	Модифікація способу життя, можливе призначення лікарських засобів	Модифікація способу життя, можливе призначення лікарських засобів	Модифікація способу життя і негайне призначення гіполіпідемічних препаратів	Модифікація способу життя і негайне призначення гіполіпідемічних препаратів	Модифікація способу життя і негайне призначення гіполіпідемічних препаратів
≥10 чи дуже високий КВР	Модифікація способу життя, можливе призначення лікарських засобів	Модифікація способу життя і негайне призначення гіполіпідемічних препаратів	Модифікація способу життя і негайне призначення гіполіпідемічних препаратів	Модифікація способу життя і негайне призначення гіполіпідемічних препаратів	Модифікація способу життя і негайне призначення гіполіпідемічних препаратів

Таблиця 4

Рекомендації з лікування гіперліпідемії згідно з угодою ESC/EAS (2011). Модифіковані за роботами Z. Reiner і співавторів (2011) та J. Perk і співавторів (2012)

Рекомендації	Клас доказовості	Рівень доказовості
Призначення статинів в максимальній рекомендованій дозі чи дозі, яку переносять для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ	I	A
У разі непереносимості статинів необхідно застосовувати секвестранти жовчних кислот або препарати нікотинової кислоти	IIa	B
Інгібітори абсорбції ХС як в монотерапії, так і в комбінації з секвестрантів жовчних кислот чи препаратами нікотинової кислоти можна застосовувати в разі непереносимості статинів	IIb	C
Якщо після призначення статинів в максимальних рекомендованих дозах чи дозах, що переносяться цільовий рівень ХС ЛПНЩ не досягається, необхідно прийняти рішення про комбінації статинів з інгібіторами абсорбції ХС або з секвестрантами жовчних кислот чи препаратами нікотинової кислоти	IIb	C
Препарати нікотинової кислоти найбільш ефективні для підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і рекомендуються, якщо зниження останнього небажано	IIa	A
Статини і фібрати володіють еквівалентною ефективністю щодо підвищення рівня ХС ЛПВЩ	IIb	B
Активність фібратів щодо підвищення рівня ХС ЛПВЩ у пацієнтів з цукрового діабету II типу може бути ослабленою	IIb	B
Статини рекомендовані для зниження кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з цукровим діабетом II типу	I	A
Якщо рівень тригліцеридів не контролюється комбінацією статинів і фібратів, можна розглянути додаткове призначення ω-3-ненасичених жирних кислот	IIb	B

Відповідно до рекомендацій ESC/EAS з лікування дисліпідемії 2011 року, статини представляють основну групу гіполіпідемічних препаратів (табл.4).

Основні пункти Рекомендації ESC/EAS з лікування дисліпідемії, 2016 [36]:

оцінка КВР за шкалою SCORE у всіх асимп-

томних осіб > 40 років, які не мають хронічних ССЗ, цукрового діабету (ЦД), хронічного захворювання нирок (ХНЗ) або сімейної гіперхолестеринемії (СГХ);

високий і дуже високий КВР визначається на підставі документованих ССЗ, ЦД, помірної або тяжкої ХНЗ, дуже високих індивідуальних ФР,

СГХ або високого ризику SCORE;

ХС ЛПНЩ - основний показник ліпідного скринінгу, який використовується для оцінки КВР;

ліпопротеїди високої щільності (ХС ЛПВЩ) - незалежний ФР, включений в електронну шкалу SCORE і HeartScore;

рівень ХС ЛПНЩ рекомендований як первинна мішень гіполіпідемічної терапії;

для пацієнтів з дуже високим КВР цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл), або зниження рівня ХС ЛПНЩ не менш, ніж на 50 %, якщо вихідний рівень був від 1,8 до 3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл);

для пацієнтів з високим КВР, метою терапії має бути рівень ХС ЛПНЩ < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), або зниження рівня ХС ЛПНЩ не менш ніж на 50 %, якщо вихідний рівень становив від 2,6 до 5,1 ммоль/л (100-200 мг/дл);

статины - препарати першої лінії в лікуванні дисліпідемії і повинні призначатися у найбільш високій дозі, що добре переноситься та дозволяє досягнути цільового рівня ХС ЛПНЩ;

СГХ повинна бути запідозрена у разі розвитку хронічної серцевої недостатності у чоловіків до 55 років і жінок до 60 років, у осіб, з раннім розвитком ССЗ, що мають сухожиліні ксантоми, дорослих з підвищенням рівня ХС ЛПНЩ > 5 ммоль/л (190 мг/дл), дітей з рівнем ХС ЛПНЩ > 4 ммоль/л (150 мг/дл);

терапія статинами рекомендована як літнім пацієнтам із ССЗ, так і більш молодим особам;

статины у високій дозі повинні бути призначені як можна раніше після госпіталізації з гострим коронарним синдромом всім пацієнтам, які не мають до них протипоказань або непереносимості, незалежно від рівня ЛПНЩ.

У хворих з артеріальною гіпертензією необхідно призначити статины з метою первинної та вторинної профілактики церебральних порушень, навіть коли хворі мають нормальний ліпідний профіль. Висока вартість оригінальних препаратів і необхідність застосування статинів у високих дозах для досягнення цільових рівнів ліпідів роблять необхідним широке використання їх генеричних препаратів в умовах реальної клінічної практики. Частка генериків в США і Канаді становить 30 %, у Великобританії, Німеччині, Данії та Голландії доходить до 50% [37]. В Україні лікарі мають позитивний досвід застосування препарату Аторвакор (аторвастатин) виробництва «Фармак» (Україна), представленого у дозі 10 мг, 20 мг, 40 мг та 80 мг, що дозволяє точно титрувати дозу препарату та індивідуалізувати терапію для кожного хворого.

Доза аторвакору корелюється в залежності від КВР. У пацієнтів *дуже високого ризику аторвакор призначається в дозі 40-80 мг* в залежності від перерахованих критеріїв:

ССЗ, яке було поставлено з застосуванням інвазивних або неінвазивних методів дослідження (коронарна ангіографія, магнітно-резонансна

томографія, ехокардіографія з проведенням стрес-тестів, виявлення атеросклеротичних бляшок сонних артерій при проведенні УЗД) або наявність в анамнезі інфаркту міокарда, гострого коронарного синдрому, проведення коронарної ревазуляризації або інших процедур ревазуляризації артерій, ішемічного інсульту, захворювання периферичних артерій;

ЦД I або II типу в комбінації з одним або декількома ФР ССЗ та/або ураженням органів-мішеней (наприклад, мікроальбумінурія: 30-300 мг/добу);

важкий ступінь ХЗН (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м²);

ризик за шкалою SCORE ≥ 10 %.

У пацієнтів *високого ризику* призначається аторвакор в дозі 20-40 мг в залежності від перерахованих критеріїв:

значне підвищення рівня одного з ФР (наявність СГХ або АГ ≥180/110 мм рт.ст.);

ЦД I або II типу за умови відсутності ФР розвитку ССЗ та/або ураження органів-мішеней;

помірний ступінь ХЗН (ШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м²);

ризик за шкалою SCORE ≥5 % і ≤10 %.

Помірний ризик потребує призначення аторвакору 10-20 мг на добу особам, у яких значення за SCORE становить ≥1 % і ≤5 %. Це більшість пацієнтів середнього віку, які при наявності ФР потребують зміну дози аторвакору.

Особам *низького ризику* із SCORE ≤1 % при відсутності критеріїв помірної ризику аторвакор призначається в дозі 10 мг на добу.

Висновки

1. Аналіз доказових досліджень та співставлення з даними в реальній клінічній практиці свідчить про вплив артеріальної гіпертензії на розвиток тяжких гострих та хронічних церебральних порушень.

2. У хворих, які включені в дослідження, артеріальна гіпертензія привела до розвитку гострих церебральних порушень, що представлені ішемічним, геморагічним, лакунарним інсультами та транзиторною ішемічною атакою. Хронічні форми проявлялись дисциркуляторною енцефалопатією та станами після перенесеного інсульту.

3. В реальній клінічній практиці при призначенні статинів враховується порушення ліпідного спектру і недооцінюється кардіоваскулярний ризик хворого, що призводить до зростання церебральних порушень у хворих з артеріальною гіпертензією.

4. Аторвастатин (Аторвакор) є високоефективним препаратом, що має величезну доказову базу і повинен призначатися хворим з артеріальною гіпертензією незалежно від їх рівнів ліпідів для первинної та вторинної профілактики ішемічного інсульту та транзиторної ішемічної атаки.

5. Доза аторвакору 10мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг залежить від стратифікації кардіоваскулярного ризику і повинна бути довготривалою.

Перспективи подальших досліджень

Планується розглянути призначення аторвастатину (аторвакору) у хворих з артеріальною гіпертензією для запобігання розвитку церебральних порушень та скласти схеми лікування в залежності від стратифікації кардіоваскулярного ризику.

Література

1. Аронов Д. М. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. / Аронов Д. М., Лупанов В. П.; Изд. 2-е, переработ. - М.: Триада-Х, 2009. - 248 с.
2. Головченко Ю.М. Проявления сосудисто-мозговой недостаточности у пациентов с мягкой артериальной гипертензией / Ю.М. Головченко, М.А. Трещинская // Український неврологічний журнал. - 2011. - № 3. - С. 28-35.
3. Фоякин А.В. Статины в профилактике и лечении ишемического инсульта / А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2014. - Том 8, № 1. - С. 49-55.
4. Свищенко Е.П. Профилактика инсульта и сосудистой деменции у больных гипертонической болезнью: значение блокаторов рецепторов ангиотензина II / Е.П. Свищенко, Е.А. Ярынкина // Новости медицины и фармации. Неврология (тематический номер). - 2010. - С.339.
5. Коваленко В. М. Реалізація Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / В. М. Коваленко, Ю. М. Сиренко, Дорогой А. П. // Український кардіологічний журнал. - 2010. - № 1. - С. 3-12.
6. Mancia G. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension. European Society of Cardiology (2013) 2013 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // Hypertension. - 2013. - Vol. 25(6). - P. 1105-1187.
7. Горбась І.М. Програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні: підсумки виконання / І.М. Горбась // Здоров'я України. Тематичний номер. - 2011. - № 3. - С. 32-34.
8. Зозуля І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / І.С. Зозуля, А.І. Зозуля // Український медичний часопис. - 2011. - № 5. - С. 38-41.
9. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Профілактика серцево-судинних захворювань / за ред. М.Ю. Соколова, Т.В. Талаєвої, О.М. Ліщишиної [та ін.] ; К., 2016. - 127 с.
10. Amarenco P. Statin in stroke prevention and carotid arteriosclerosis: systematic review and meta-analysis / P. Amarenco, J. Labreuche, P. Lavallere et al. // Stroke. - 2004. - Vol. 35. - P. 2902-2909.
11. Baigent C. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins / C. Baigent, A. Keech, P.M. Kearney // Lancet. - 2005. - № 366. - P. 1267-1278.
12. Amarenco P. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention / P. Amarenco, J. Labreuche // Lancet Neurol. - 2009. - № 8. - P. 453-463.
13. Goldstein L.B. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association American Stroke Association / L.B. Goldstein, C.D. Bushnell, R.J. Adams [et al.] // Stroke. - 2011. - № 42. - P. 517-584.
14. Crouse J.R. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial / J.R. Crouse, J.S. Raichlen, W.A. Riley [et al.] // JAMA. - 2007. - № 297. - P. 1344-1353.
15. Smilde T.J. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial / T.J. Smilde, S. van Wissen, H. Wollersheim [et al.] // Lancet. - 2001. - № 357. - P. 577-581.
16. Taylor A.J. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness / A.J. Taylor, S.M. Kent, P.J. Flaherty [et al.] // Circulation. - 2002. - № 106. - P. 2055-2060.
17. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / The Scandinavian Simvastatin Survival Study group. // Lancet. - 1994. - 344. - P. 1383-1389.
18. Несукай Е.Г. Способны ли статины снижать частоту развития инсультов? Статины в клинической практике: объективно о важном / Е.Г. Несукай // Здоров'я України. Кардіологія, ревмато-

- логія, кардіохірургія (тематичний номер). - 2015. - № 4(41). - С. 40-41.
19. Colhoun H.M. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial / H.M. Colhoun, D.J. Betteridge, P.N. Durrington [et al.] // Lancet. - 2004. - 364. - P. 685-696.
20. Collins R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions / R. Collins, J. Armitage, S. Parish [et al.] for the Heart Protection Study Collaborative Group // Lancet. - 2004. - 363. - P. 757-767.
21. Downs J.R. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol level. Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study / J.R. Downs, M. Clearfield, S. Weis [et al.] // JAMA. - 1998. - V.279. - P. 1615-1622.
22. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial / Heart Protection Study Collaborative Group. // Lancet. - 2002. - V.360. - P. 8-22.
23. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland / Coronary Prevention Study (WOSCOPS) // Circulation. - 1998. - V.97. - P. 1440-1445.
24. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels / Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. // N. Eng. J. Med. - 1998. - V.339. - P. 1349-1357.
25. Schwartz G.G. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study - a randomized controlled trial / G.G. Schwartz, A.G. Olsson, M.D. Ezekowitz [et al.] // JAMA. - 2001. - V.285. - P. 1711-1718.
26. Lima J.A.C. Statin-induced Cholesterol Lowering and Plaque Regression after 6 Months of Magnetic Resonance Imaging-Monitored Therapy / J.A.C. Lima, M.Y. Desai, H. Steen [et al.] // Circulation. - 2004. - V.110. - P. 2336-2341.
27. Сусеков А. В. Доказательная база аторвастатина: международные и отечественные исследования / А. В. Сусеков, Н. Б. Горнякова // Consilium Medicum. - 2008. - № 11 (10). - С. 71-79.
28. La Rosa J. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease / J. La Rosa, S.M. Grundy, D.D. Waters [et al.] for the Treating to New Targets (TNT) Investigators // N Engl J Med. - 2005. - № 352(14). P. 1425-1434.
29. Schwartz G.G. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: a randomized controlled trial / G.G. Schwartz, A.G. Olsson, M.D. Ezekowitz [et al.] // JAMA. - 2001. - № 285. - P. 1711-1718.
30. Kinlay S. High-Dose Atorvastatin Enhances the Decline in Inflammatory Markers in Patients with Acute Coronary Syndromes in the MIRACL Study / S. Kinlay, G.G. Schwartz, A.G. Olsson [et al.] // Circulation. - 2003. - № 108. - P. 1560.
31. Athyros V.G. Treatment with atorvastatin to the National cholesterol educational program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention: The GREEK Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation Study (GREACE) / V.G. Athyros, A.A. Papageorgiou, B.R. Mercouris [et al.] // Cur Med Res Opin. - 2002. - № 18. - P. 220-228.
32. Sever P.S. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial / P.S. Sever, B. Dahlöf, N.R. Poulter [et al.] for the ASCOT investigators // Lancet. - 2003. - V.361. - P. 1149-1158.
33. Amarenco P. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes / P. Amarenco, O. Benavente, L. B. Goldstein [et al.] // Stroke. - 2009. - V.40 (4). - P. 1405-1409.
34. Reiner Z. Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / Z. Reiner, A.L. Catapano, G. De Backer [et al.] // Eur. Heart J. - 2011. - №32(14). - P. 1769-1818.
35. Perk J. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] // Eur. Heart J. - V.33(13). - P. 1635-1701.
36. Catapano Alberico L. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / Alberico L. Catapano, Ian Graham, Guy De Backer [et al.] // Eur Heart J. - 2016. - V.37. - P. 2999-3058.
37. Недогода С.В. Выбор статина для гиполипидемической терапии с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины / С.В. Недогода // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - № 1 (7). С. 17-23.

Реферат

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. ЧЕМ ПОМОГУТ СТАТИНЫ?

Пузик С.Г.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, церебральные нарушения, профилактика, лечение, дислипидемия, статины.

В статье проводится анализ архивного материала историй болезней пациентов, направленных в неврологическое отделение стационара с признаками церебральных нарушений на фоне артериальной гипертензии. Определялся характер и частота церебральных нарушений в сопоставлении со степенью артериальной гипертензии, проводилась оценка липидного спектра и анализ обоснованности назначения статинов для первичной и вторичной профилактики церебральных осложнений артериальной гипертензии. Доказано, что артериальная гипертензия, независимо от ее степени, осложнялась острыми и хроническими церебральными нарушениями, которые проявлялись развитием ишемического, геморрагического, лакунарного инсульта и транзиторной ишемической атаки, дисциркуляторной энцефалопатией и состояниями после перенесенного инсульта в анамнезе. Доказано, что больные с артериальной гипертензией имеют очень высокий кардиоваскулярный риск и требуют обязательного назначения статинов для первичной и вторичной профилактики цереброваскулярных заболеваний. Данные исследования подтверждают, что в реальной клинической практике большое преимущество предоставляется оценке общего холестерина, а не кардиоваскулярного риска и в связи с этим необоснованно назначаются статины для первичной и вторичной профилактики церебральных нарушений при артериальной гипертензии.

Summary

CEREBRAL DISORDERS IN ARTERIAL HYPERTENSION HOW CAN STATINS HELP?

Puzik S.G.

Key words: arterial hypertension, cerebral disorders, prevention, treatment, dyslipidemia, statins.

The article analyzes the archival material of the case histories of patients referred to the neurological inpatient department with signs of cerebral disturbances against arterial hypertension. The nature and frequency of cerebral disorders were compared with the degree of arterial hypertension, lipid spectrum was assessed and the rationale for prescribing statins for primary and secondary prevention of cerebral complications of arterial hypertension was evaluated. It was proven that arterial hypertension, regardless of its degree, was complicated by acute and chronic cerebral disorders, which manifested by the development of ischemic, hemorrhagic, lacunar stroke and transient ischemic attack, dyscirculatory encephalopathy and conditions after a previous history of a stroke. It has been proven that the patients with arterial hypertension have a very high cardiovascular risk and require compulsory prescription of statins for primary and secondary prevention of cerebrovascular disease. These studies confirm that in real clinical practice a great advantage is given to assessing total cholesterol, rather than cardiovascular risk, and therefore statins are unreasonably prescribed for primary and secondary prevention of cerebral disorders in hypertension.

УДК 615.244+615.272]:616.36-003.826+616.61-036.12]-056.527

Хухліна О.С., Антонів А.А., Дудка І.В., Дудка Т.В., Ляхович О.Д.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ S-АДЕНОЗИЛМЕТІОНІНУ ТА МЕЛЬДОНІУ ЗА КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ, ОЖИРІННЯ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК I-II СТАДІЙ

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

У статті наведено теоретичне узагальнення результатів клінічної ефективності S-аденозилметіоніну у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом за коморбідності з ожирінням та хронічною хворобою нирок I-II ст., який справляє потужні мембраностабілізуючі ефекти щодо уражених гепатоцитів, стабільно усуває клінічні прояви захворювання, інтенсивність цитолізу, холестазу, мезенхімально-запального синдрому, гальмує прогресування печінковоклітинної та ниркової дисфункції (підвищує альбумінсинтезувальну функцію печінки, швидкість клубочкової фільтрації) шляхом оптимізації контролю за фіброзуванням печінки та нирок. Комплексна терапія S-аденозилметіоніном та мельдонієм є вищою за ефективністю у відношенні корекції зазначених синдромів неалкогольного стеатогепатиту та хронічної хвороби нирок, оскільки вазонат вірогідно потенціює дію S-аденозилметіоніну у гострому та віддаленому періодах спостереження.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічна хвороба нирок, клінічні синдроми, S-аденозилметіонін, мельдоній.

Дана робота є фрагментом НДР «Патогенетичні механізми взаємообтяження та клінічні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок, обґрунтування диференційованого лікування», державний реєстраційний номер 0111U006303.

Вступ

Коморбідний перебіг неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та хронічної хвороби нирок (ХХН) на тлі ожиріння досить часто останнім часом звертає на себе увагу як практичних лікарів, так і дослідників [4,9,15]. Без корекції клінічних та біохімічних синдромів ураження печінки та нирок шляхом переривання каскаду реакцій взаємообтяження не може йти мова про припинення прогресування їх запалення, фіброзування обох органів та відновлення їхнього функціонального стану [1,7,8,9,19,20]. Чільне місце в патогенезі обох захворювань займають порушення вуглеводного та ліпідного гомеостазу, оксидативний та нітрозитивний стрес, ендогенна інтоксикація, які сприяють прискоренню апоптозу гепатоцитів, ендотелію, далі їх цитолізу на тлі активації аутоімунних, цитокинових механізмів прогресування запалення, фіброзувальних реакцій, що призводить до прогресуючої функціональної недостатності органів [4,9,11,13,16,20,21].

Тому серед сучасних методів лікування пацієнтів із НАСГ, ожирінням та ХХН важливе місце займає застосування коректорів декількох ланок патогенезу більшості компонентів коморбідності з ймовірною нормалізацією максимальної кількості параметрів гомеостазу [1,4,7,8,9,17,19,20]. Одним із таких препаратів є S-аденозилметіонін (SAM), який, згідно з даними літератури, володіє дезінтоксикаційними, антиоксидантними, мембрано-стабілізуючими властивостями (сприяння синтезу глутатіону), здатністю усувати внутрішньопечінковий холестази (шляхом активації ферментів, що забезпечують транспорт жовчної міцели на холангіолярному полюсі гепатоцита), справляти антидепресивний та регенераторний ефекти [1,2,3,5,10,12,14,18]. SAM може впливати на патогенез НАСГ як через його роль як попе-

редника синтезу глутатіону, так і як метилдонатора при синтезі фосфатидилхоліну, який необхідний для синтезу клітинної мембрани та експорту триацилгліцеролів (ТГ) з печінки [3,18]. Свідчення ролі метаболізму метіоніну та SAM у патогенезі НАСГ значною мірою ґрунтується на вивченні доклінічних моделей. Тривале підтримання дефіциту метіоніну, холіну в раціоні щурів сприяло виснаженню печінкового пулу SAM та розвитку гістологічно підтвердженого стеатогепатиту із фіброзом печінки [10]. При цьому було показано знижену мобілізацію накопичених ТГ з печінки, секрецію ТГ у ЛПДНГ та синтез фосфатидилхоліну за допомогою N-метилтрансферази фосфатидилетаноламіну. Крім того, автори повідомляють, що призначення SAM упродовж 7 днів було достатнім для виправлення зазначених порушень гомеостазу ліпопротеїнів [10]. Вивчаючи когорту з 15 пацієнтів з підтвердженим НАСГ та 19 здорових волонтерів, автори встановили, що при НАСГ показники реметилювання гомоцистеїну та трансметилювання метіоніну були значно знижені і автори дійшли висновку, що це може бути частково зумовлено підвищеним оксидативним стресом [10].

Доведена взаємодія між SAM та процесами апоптозу клітин. Показано, що SAM гальмує апоптоз, індукований компонентами жовчі, *in vitro*, і що SAM може захистити культивовані гепатоцити щурів від індукованого омега-кислотного апоптозу, який виникає внаслідок зменшення вивільнення цитохрому-С з мітохондрій, активації каспази-3 та розщеплення полімерази полі(АДФ-рибози) [14]. При цьому встановлена діаметрально протилежна дія SAM на пухлинні клітини, тобто SAM індукує їх апоптоз шляхом індукції мітохондріальної смерті.

SAM є попередником синтезу цистеїну і, та-

ким чином, глутатіону [1,18]. Показано, що SAM ефективно підвищує концентрацію внутрішньоклітинного глутатіону в моделях НАСГ у мишей та у пацієнтів [1,12,14]. Важливо, що SAM здатний відновити печінковий пул мітохондріального глутатіону і нормалізувати текучість внутрішньої мітохондріальної мембрани, що є важливим для забезпечення функції детоксикації та антиоксидантного захисту [5]. Ці ефекти послужили підставою для повідомлення про нормалізацію за допомогою SAM біохімічних маркерів ураження печінки, пов'язаних з поліхіміотерапією, описаних в трьох ретроспективних дослідженнях. Два найбільших дослідження, які визначали ефективність терапії SAM у цій ситуації, були проведені у пацієнтів з дифузними захворюваннями печінки (ДЗП) різної етіології із синдромом внутрішньопечінкового холестазу [10,12]. Одним з ранніх було багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, проведене у 220 пацієнтів з ДЗП (68 % страждали на цироз печінки, 26% на хронічний вірусний гепатит В або С, 6% - на первинний біліарний цироз печінки), яке продемонструвало значне зниження інтенсивності клінічних симптомів, біохімічних показників холестазу після перорального лікування SAM (1600 мг/добу). Це дослідження також показало, що значно більша частка пацієнтів, які отримували SAM, повідомляли про покращення загального самопочуття (84% проти пацієнтів групи плацебо 29%, $p < 0,01$) [14]. Ці висновки були підтверджені наступним італійським дослідженням, в якому 640 пацієнтів з ДЗП були розподілені на один з двох різних парентеральних графіків дозування (500 мг/добу в/м або 800 мг/добу в/в) упродовж 15 днів [18]. У 40% хворих був хронічний вірусний гепатит з або без супутнього надмірного вживання алкоголю, а приблизно 60% мали цироз печінки. Більше двох третин учасників повідомили про усунення суб'єктивних симптомів свербіж, астенії, використовуючи візуальну аналогову шкалу, та істотне зниження біохімічних показників холестазу [18]. Жодна парентеральна схема не мала вищої ефективності.

Водночас, в Україні дослідження ефективності SAM у хворих на НАСГ на тлі ожиріння є поодинокими [1,2,3,5], а за коморбідності з ХХН, зокрема, щодо ймовірного впливу на функціональний стан нирок – взагалі не проводились. Не встановлений також вплив мельдонію, який є метаболічним коректором, антиоксидантом, ендотелій- та кардіопротектором [6,7,8], на функціональний стан печінки та нирок за коморбідності НАСГ із ХХН, що і зумовлює актуальність проведення даного дослідження.

Метою дослідження

З'ясування ймовірного впливу S-аденозилметіоніну та мельдонію на клінічний

перебіг неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), ожиріння I ступеня та хронічної хвороби нирок (ХХН) I-II ст.

Об'єкт та методи дослідження

Обстежено 75 хворих на НАСГ із коморбідними ожирінням I ступеня та ХХН I-II ст. Для визначення ефективності лікування було сформовано 3 групи пацієнтів, які були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння, активністю цитолітичного синдрому НАСГ та стадією ХХН (хронічний неускладнений пієлонефрит із латентним перебігом у фазі стихаючого загострення). Контрольна група (1) (24 особи) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг 2 рази на день, есенціалє Н у якості гепатопротекторного препарату (по 1 капсулі 3 рази в день), канефрон (по 50 мг 3 рази на день) упродовж 90 днів. Друга група (2) (26 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг 2 рази на день, канефрон (по 50 мг 3 рази на день), аденосилметіонін (Агепта) (SAM) в якості гепатопротекторного препарату (по 200 мг 3 рази на день сублінгвально) упродовж 90 днів. Третя група (3) (25 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг 2 рази на день, канефрон (по 50 мг 3 рази на день), SAM (по 200 мг 3 рази на день сублінгвально) та мельдоній (везонат) (В) (по 250 мг 2 рази в день) у якості стабілізатора енергетичного, ліпідного, вуглеводного обміну упродовж 90 днів. Середній вік пацієнтів склав $(45,8 \pm 3,81)$ років. Протягом дослідження випадків побічної дії ліків не було встановлено.

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів УСГ обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно рекомендаціями клінічних настанов ДУ "Інститут нефрології НАМН України" (2012). Обстеження пацієнтів проводилося на базі медичного центру «Базисмед» (м. Чернівці). Аналіз клінічних проявів НАСГ та ХХН I-II стадії, біохімічних, лабораторних показників функціонального стану печінки, нирок, ендотелію, ультрасонографічних даних проводили в динаміці через 30, 90 днів лікування, а також через 3 місяці після проведеного лікування.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які

мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (M) ± стандартне відхилення (S). Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз впливу SAM та SAM із В при курсовому призначенні хворим на НАСГ із ХХН (групи 2 та 3) на перебіг захворювання у порівнянні із контрольною групою (група 1) виявив наступні результати (табл. 1). Покращення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного, інтоксикаційного синдрому, диспепсичних проявів у пацієнтів 2 та 3 груп відмічали на 3-4 день від початку лікування, тоді як у хворих 1 групи - лише з 10 дня. Через 4 тижні від початку терапії прояви астено-вегетативного синдрому у хворих 2 та 3 груп були значно меншої інтенсивності, ніж у 1 групі: відповідно у 1,3 та 1,8 рази ($p < 0,05$). Через місяць лікування пацієнти 2 та 3 груп відмітили істотне підвищення фізичної та розумової працездатності, яка перевищила показник у хворих 1 групи відповідно у 1,6 та 1,9 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 1
Інтенсивність клінічних симптомів неалкогольного стеатогепатиту (у балах) у хворих на ожиріння та ХХН I-II ст. у динаміці лікування

Клінічний симптом	Групи обстежених хворих		
	Група 1, n=24	Група 2, n=26	Група 3, n=25
Загальна слабкість (астенія)	2,6±0,17	3,5±0,19 *	4,7±0,12*/**
Працездатність (фізична, розумова)	2,4±0,11	3,9±0,12 *	4,6±0,15*/**
Депресія	1,1±0,13	4,0±0,08 *	4,7±0,09 */**
Гржота у роті	1,5±0,22	4,3±0,08 *	4,8±0,12*/**
Сухість в роті	1,7±0,12	4,1±0,16 *	4,7±0,15*/**
Нудота	1,5±0,17	4,0±0,05 *	4,6±0,10*/**
Здуття живота	1,9±0,12	4,5±0,15 *	4,6±0,17 *
Свербіж шкіри	1,6±0,08	4,6±0,07	4,9±0,02*/**
Важкість у правій підреберній ділянці	2,4±0,12	4,4±0,11*	4,9±0,09*/**
Гепатомегалія	3,2±0,13	4,1±0,10 *	4,7±0,09*/**

Примітки: 1. Шкала оцінки: 1 бал – ефект негативний;

2 бали – немає ефекту; 3 бали – задовільно; 4 бали – добре; 5 балів – дуже добре.

2. * – відмінності вірогідні порівняно з групою хворих, які лікувалися есенціале Н ($p < 0,05$);

** - відмінності вірогідні порівняно з групою хворих, які лікувалися аденозилметіоніном ($p < 0,05$)

Найявні прояви депресії у хворих 2 та 3 груп істотно зменшилися і у більшості пацієнтів зникли, що перевищило ефективність впливу традиційної терапії хворих 1 групи – відповідно у 3,6 та 4,3 рази ($p < 0,05$) (табл. 1). Порівняльна динаміка інтенсивності основних клінічних синдромів на 30-й день лікування виглядала наступним чином: загальні прояви диспепсичного синдрому зменшилися у порівнянні з показником після лікування у хворих 1 групи відповідно у 2 групі – у 2,4-2,9 рази ($p < 0,05$), 3 групі – у 2,8 – 3,2 рази, клінічні прояви холестазу – відповідно у 2,9 та 3,1 рази ($p < 0,05$), абдомінального дискомфорту (важкість, біль) – у 1,8 та 2,0 рази ($p < 0,05$), гепатомегалії – 1,3 та 1,5 рази відповідно ($p < 0,05$).

Показники біохімічних маркерів функціонального стану печінки та нирок у динаміці лікування висвітлені у табл. 2. Через 30 днів від початку лікування було зареєстровано вірогідне зниження вмісту загального білірубину в крові лише у хворих 2 та 3 груп: відповідно у 1,4 та 1,8 рази ($p < 0,05$) із досягненням нормативних меж ($p > 0,05$), у той час, як у хворих 1 групи спостерігалася лише тенденція до його зниження ($p > 0,05$). Через 90 днів лікування зниження було істотнішим: відповідно у 1,8 та 2,1 рази ($p < 0,05$)

із невірогідними змінами в 1 групі. Лише через 3 міс. після лікування у 1-й групі вміст загального білірубину знизився вірогідно, однак нормативних показників так і не досяг ($p > 0,05$), у той час, як у 2 та 3 групах показники залишалися в межах нормативних ($p > 0,05$) упродовж усього терміну спостереження.

Вміст кон'югованого білірубину на 30 день лікування у хворих 2 та 3 груп зменшився у 1,8 та 2,0 рази із нормалізацією показника ($p < 0,05$), у той час, як у 1 групі зміни були невірогідні ($p > 0,05$), що свідчить про потужні мембранопротекторні властивості сублінгвальної форми SAM та його спроможність усувати синдром цитолізу гепатоцитів та холестатичний компонент НАСГ (табл. 2). Водночас, комбінація SAM із В впливала більш ефективно щодо корекції пігментного обміну, про що свідчить вірогідна різниця між показником через 30 днів після лікування у хворих 2 та 3 груп ($p < 0,05$). Аналогічна щодо вмісту загального білірубину тенденція спостерігалася і відносно прямої його фракції через 90 днів лікування, а також через 3 міс. після лікування із стабільною нормалізацією показників лише у хворих 2 та 3 груп ($p > 0,05$).

Комплексна терапія за участі SAM та SAM із

В також вірогідно активізувала процеси кон'югації вільної фракції білірубину зі зниженням його вмісту в крові на 30 день лікування – відповідно у 1,3 та 1,6 рази ($p < 0,05$), на 90 день лікування – у 1,6 та 1,9 рази ($p < 0,05$) і продовжував знижуватись упродовж 3 міс. після лікування ($p < 0,05$), на відміну від традиційної терапії, де зменшення некон'югованого білірубину через місяць лікування склало 1,2 рази, через 3 місяці лікування – показник знизився у 1,3 рази, однак нормативних значень так і не досяг ($p < 0,05$). У хворих 2 та 3 груп нормалізація показників пігментного обміну була стала і стабільна як до закінчення курсу лікування, так і у віддалений термін (3 міс.).

Ще одним підтвердженням можливості усувати прояви цитолітичного синдрому у хворих на НАСГ впродовж одного місяця лікування є вірогідне зниження активності АсАТ у крові: відповідно на 11,2 %, 48,4 % та 60,0 % ($p < 0,05$), причому, з істотно вищою ефективністю комплексної терапії SAM із В ($p < 0,05$). При спостереженні через 90 днів лікування зниження активності АсАТ було більш суттєве, ніж у перший термін спостереження: відповідно у 1,6 рази, 3,1 та 4,2 рази ($p < 0,05$) із стабільною нормалізацією показника лише у хворих 2 та 3 групи ($p > 0,05$). Нами було встановлено також зниження активності АлАТ на 30 день лікування у хворих 2 та 3 груп: відповідно у 2,3 та 2,8 рази ($p < 0,05$) проти лише тенденції до зниження ($p > 0,05$) у 1 групі, з вірогідною міжгруповою різницею ($p < 0,05$). Слід зауважити, що активність АсАТ та АлАТ у хворих на НАСГ 1 групи в динаміці лікування залишалася вірогідно підвищеною впродовж усього терміну спостереження, що вимагало призначення додаткового курсу лікування. Застосування SAM та SAM із В також справило потужний протизапальний ефект. Так, у хворих 2 та 3 груп у динаміці лікування показник тимолової проби знизився у 1,2 та 1,3 рази ($p < 0,05$) із невірогідними змінами у 1 групі ($p > 0,05$); коефіцієнт альбуміни/глобуліни зріс у 1,3 та 1,4 рази ($p < 0,05$) проти тенденції до зростання у 1 групі ($p > 0,05$). Про вищий протизапальний ефект терапії SAM із В проти призначення лише SAM свідчить результати дослідження показника тимолової проби через 90 днів лікування: відповідно зниження у 1,3 та 1,5 рази ($p < 0,05$) та через 3 міс. після лікування зі стабільною нормалізацією показника ($p > 0,05$).

Слід також підкреслити той факт, що застосування SAM та SAM із В, на відміну від традиційної терапії, призвело до зниження інтенсивності холестатичного синдрому: зниження вмісту в крові жовчних кислот в динаміці лікування спостерігалось лише у хворих 2 та 3 групи: через 1 міс. - у 1,3 та 1,4 рази ($p < 0,05$), через 3 місяці лікування: у 1,8 та 2,1 рази ($p < 0,05$) із стабільною нормалізацією показника; зниження активності γ -ГТ відповідно на 8,9 % та 17,6 % ($p < 0,05$) – на 30 день лікування із фактичною нормалізацією по-

казників ($p > 0,05$), на 16,7% та 23,4 % - через 90 днів лікування (табл. 2).

На усунення SAM холестаза вказують суб'єктивні симптоми: зниження інтенсивності шкірного свербіжу та гіркоти в роті у хворих 2 та 3 груп (табл. 1). Підвищена до лікування активність маркерів холестаза: γ -ГТ та ЛФ після лікування не була усунута за допомогою есенціале Н у хворих 1 групи, а лише мала тенденцію до зниження ($p > 0,05$).

У динаміці лікування SAM та SAM із В було встановлено вірогідне підвищення білоксинтезувальної функції печінки (вміст альбумінів у 2 та 3 групах зріс 1,3 рази ($p < 0,05$) проти 7,7% ($p > 0,05$) у 1 групі) та вірогідне збільшення вмісту в крові загального білка, відповідно в 1,3 та 1,4 рази ($p < 0,05$) проти в 1,2 рази у 1 групі через 3 місяці після лікування ($p < 0,05$). Таким чином, SAM володіє потужними мембраностабілізуючими властивостями, стабільно усуває прояви цитолізу, холестаза, мезенхімально-запального синдрому, підсилює альбумінсинтезуючу функцію печінки у хворих на НАСГ та попереджує втрату альбумінів за умов ХХН I-II ст. Водночас, комплексна терапія SAM із В є вищою за ефективністю у відношенні корекції зазначених синдромів в силу реалізації потужних метаболічних, антиоксидантних, антигіпоксантних, енерготонічних властивостей мельдонію [6,7,8] і може бути рекомендована до впровадження в практику внутрішньої медицини та гастроентерології для лікування НАСГ на тлі ожиріння та ХХН I-II ст.

Аналізуючи показники функціонального стану нирок у обстежених хворих в динаміці лікування слід зазначити, що запропонована терапія SAM та SAM із В сприяла корекції вірогідно зниженої ШКФ (табл. 2) на 30 день лікування зі зростанням відповідно у 1,2 та 1,4 рази ($p < 0,05$). У віддалений термін спостерігали стабільну нормалізацію показників у хворих 2 та 3 груп зі зростанням відповідно у 1,3 та 1,5 рази ($p < 0,05$). Встановлені нефропротекторні властивості SAM, які вірогідно потенціюються мельдонієм, зумовлені, ймовірно, здатністю зазначених препаратів усунути ендотеліальну дисфункцію, покращити мікроциркуляцію, попередити прогресування фіброзування нирок [6,7,8]. Вміст у крові H_2S у хворих на НАСГ із ХХН до лікування був вірогідно знижений. А, як відомо, за умов низького вмісту H_2S на тлі запальних захворювань печінки, нирок можливе прогресуюче фіброзування органів, що корелює, згідно з даними літератури та наших власних досліджень, з прогресуванням функціональної недостатності печінки та нирок. Результати застосування SAM та SAM із В на 30 день лікування призвели до зростання вмісту H_2S у крові у 1,8 рази ($p < 0,05$), на 90 день - у 2,3 рази ($p < 0,05$) і через 3 міс. після лікування – відповідно у 2,5 та 2,6 рази ($p < 0,05$) із нормалізацією показників ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Біохімічні показники функціонального стану печінки та нирок у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ХХН I-II ст. у динаміці лікування (M±m)

Показник	ПЗО, n=20	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів	Через 3 міс. після лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,2±1,12	1	35,2±1,03 *	30,9±4,1*	28,9±3,8 *	25,2±3,7 */**
		2	35,6±1,08 *	24,8±1,01 **/#	20,2±0,76 **/#	19,1±0,73 **/#
		3	35,3±1,16 *	20,2±1,05 **/#***	16,9±0,83 **/#***	16,2±0,48 **/#***
Прямий білірубін, мкмоль/л	4,5±0,25	1	10,2±0,35 *	9,5±0,97 *	8,9±1,10 *	7,4±0,73 */**
		2	10,1±0,37 *	5,7±0,21 **/#	4,7±0,05 **/#	4,6±0,05 **/#
		3	10,1±0,31 *	5,0±0,13 **/#***	4,4±0,03 **/#***	4,4±0,04 **/#***
Непрямий білірубін, мкмоль/л	14,7±0,43	1	25,0±1,13 *	21,4±0,27 */**	20,0±0,45 */**	17,8±1,23 **
		2	25,5±1,08 *	19,1±0,35 ***/#	15,5±0,35 **/#	14,5±0,64 **/#
		3	25,1±1,16 *	15,2±0,21 **/#***	13,5±0,37 **/#***	11,8±0,52 ***/#***
АсАТ, мкмоль/год×л	0,39±0,01	1	1,25±0,02*	1,11±0,02 */**	0,8±0,02 */**	0,6±0,03 */**
		2	1,24±0,01 *	0,6±0,01 ***/#	0,4±0,01 **/#	0,4±0,03 **/#
		3	1,25±0,01 *	0,5±0,01 ***/#***	0,3±0,01 **/#***	0,4±0,02 **/#
АлАТ, мкмоль/год×л	0,38±0,014	1	1,4±0,02 *	1,2±0,08 *	0,8±0,03 */**	0,7±0,05 */**
		2	1,4±0,02 *	0,6±0,02 ***/#	0,5±0,02 ***/#	0,4±0,02 **/#
		3	1,4±0,01 *	0,5±0,02 ***/#***	0,4±0,01 **/#***	0,4±0,01 **/#
γ-ГТ, ммоль/год×л	5,22± 0,13	1	6,74±0,13 *	6,67±0,19 *	6,22±0,17 *	6,03±0,14 */**
		2	6,73±0,15 *	6,13±0,14 **/#	5,58±0,10 **/#	5,47±0,12 **/#
		3	6,74±0,16 *	5,52±0,15 **/#***	5,13±0,11 **/#***	5,12±0,05 **/#***
Загальний білок, г/л	76,13± 2,12	1	60,30±2,11*	65,26± 2,25 *	66,5±2,39 *	70,3±2,53 **
		2	60,31±1,92*	75,8±2,31**	78,2±2,04 **/#	81,2±2,31 **/#
		3	60,28±1,84*	80,2±2,37 **/#	82,3±2,13 **/#	82,6±2,12 **/#
Альбуміни, %	59,37±2,23	1	43,63±2,33*	45,32± 1,97 *	50,42±1,79 *	51,0±1,92 *
		2	43,62±2,34 *	54,83± 1,35**/#	59,27±1,25 **/#	59,8±1,18 **/#
		3	43,63±2,35 *	57,15± 1,42 **/#	60,42±1,34 **/#	60,1±1,24 **/#
Жовчні к-ти, ммоль/л	1,27± 0,01	1	2,83±0,06 *	2,74±0,35 *	2,72±0,53 *	2,60±0,17 *
		2	2,81±0,08 *	2,12±0,03 ***/#	1,57±0,05 **/#	1,39±0,04 **/#
		3	2,82±0,07 *	1,94±0,05 ***/#***	1,36±0,02 **/#***	1,20±0,05 **/#***
H ₂ S, мкмоль/л	65,13±1,45	1	24,8±2,52 *	26,32±2,64 *	28,44±2,58 *	32,57±2,49 *
		2	24,6±2,48 *	42,5±2,23 ***/#	54,8±2,13 ***/#	59,93±1,32 **/#
		3	24,9±2,53 *	46,3±2,18 ***/#	56,6±1,73 ***/#	62,64±1,25 **/#
Тимолова проба, у.о.	2,82±0,13	1	4,30±0,15*	4,24±0,21*	4,13±0,13*	4,01±0,21 *
		2	4,33±0,13*	3,53±0,17 ***/#	3,21±0,07 ***/#	3,09±0,08 **/#
		3	4,32±0,12*	3,41±0,10 ***/#	2,90±0,06 ***/#***	2,76±0,07 ***/#***
ШКФ, мл/хв	117,0±3,37	1	78,5± 3,26*	80,2± 3,75*	82,7± 3,14*	87,3± 3,79*
		2	78,3± 3,25*	96,5± 2,43 ***/#	100,2± 2,64 **/#	105,8± 2,28 **/#
		3	78,6± 3,28*	106,8± 2,27 ***/#***	112,5± 2,51 ***/#***	116,1± 2,39 ***/#***

Примітки: 1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб (p<0,05);

2. ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (p<0,05);

3. # – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 1 (p<0,05);

4. *** – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 2 (p<0,05).

Висновок

S-аденозилметіонін (Агепта) у дозі 600 мг су-блінгвально у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок I-II ст. справляє потужні мембраностабілізуючі ефекти щодо уражених гепатоцитів, стабільно усуває клінічні прояви захворювання, інтенсивність цитолізу, холестазу, мезенхімально-запального синдрому, гальмує прогресування печінковоклітинної та ниркової дисфункції (підвищує альбумінсинтезуючу функцію печінки, швидкість клубочкової фільтрації) шляхом оптимізації контролю за фіброзуванням печінки та нирок. Комплексна терапія S-аденозилметіоніном (Агепта) та мельдонієм (Вазонат 500 мг/добу) є вищою за ефективністю у відношенні корекції зазначених синдромів НАСГ та ХХН, оскільки вазонат вірогідно потенціює дію S-аденозилметіоніну у гострому та віддаленому періодах спостереження.

Перспективи досліджень

Перспективною подальших досліджень у даному напрямку є встановлення ймовірних механізмів впливу S-аденозилметіоніну та мельдонію на перебіг хронічної хвороби нирок та неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння, інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу, функціональний стан ендотелію та інтенсивність фіброзувальних реакцій у печінці та нирках.

Література

1. Бабак О.Я. Лечебная тактика у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с учетом уровня цитокератина-18 в плазме крови. / О.Я. Бабак, Е.А. Лапшина // Сучасна гастроентерол. - 2016. - №2 (88). - С. 15-20.
2. Барановский А.Ю. Применение S-аденозилметионина (Гептра-ла) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. / А.Ю. Барановский, К.Л. Райхельсон, Н.В. Марченко // Клин. персп. гастроентерол. гепатол. - 2010. - Т. 9., № 1. - С. 3-10.
3. Винницкая Е.В. Гепатопротекторы: рациональное применение при алкогольной болезни печени. / Е.В. Винницкая // Фарматека. - 2008. - № 2. - С. 41-45.
4. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Мет. рек. для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. - М., 2015. - 36 с.

5. Ивашкин В.Т. Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом. / В.Т. Ивашкин, А.О. Буверов // Клинический персп. гастроэнтерол., гепатол. - 2009. - № 5. - С. 17-22.
6. Паньків В.І. Изучение эффективности препарата Вазонат в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2-го типа. / В.І. Паньків // Міжнар. ендокринолог. журнал. - 2016. - №4 (76). - С. 80-84.
7. Самородская И.В. Мельдоний: обзор результатов исследования. / И.В. Самородская // РМЖ. - 2013. - №36. - С. 1818.
8. Хухліна О.С. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та ішемічну хворобу серця. / О.С. Хухліна, В.Ю. Дрозд // Ліки України. - 2016. - №9 (205). - С. 46-52.
9. Хухліна О.С. Неалкогольний стеатогепатит та гіпертонічна хвороба: особливості коморбідного перебігу, оптимізовані підходи до лікування: Монографія. / О.С. Хухліна, О.Є. Мандрик - Чернівці, 2014. - 204 с.
10. Яковенко Э.П. Роль гептрала в лечении хронических заболеваний печени с наличием внутрипеченочного холестаза. / Э.П. Яковенко, П.Я. Григорьев, А.В. Яковенко [и др.] // Гепатология. - 2003. - № 4. - С. 14-17.
11. Abenavoli L. Role of adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. / L. Abenavoli, V. Peta // Rev. Recent Clin. Trials. - 2014. - Vol. 9, Suppl 3. - P.134-140.
12. Anstee Q. M. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. / Q. M. Anstee, C.P. Day // J. of Hepatol. - 2012. - Vol. 57, Issue 5. - P. 1097-1109.
13. Castera L. Noninvasive evaluation of NAFLD. / L. Castera, V. Vilgrain, P. Angulo // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. - 2013. - Vol.10, №11. - P. 666-675.
14. Cederbaum A. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury. / A. Cederbaum // World J. Gastroenterol. - 2010. - Vol. 16, № 11. - P.1366-1376.
15. Day C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. / C.P. Day, Q.M. Anstee, G. Targher // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. - 2013. - Vol. 10. - P. 330-344.
16. Kowdley K.V. Advances in the diagnosis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. / K.V. Kowdley // Gastroenterol. Hepatol. (N Y). - 2014. - Vol.10, №3. - P. 184-186.
17. Lam B. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. / B. Lam, Z.M. Younossi // Therap. Adv. Gastroenterol. - 2010. - Vol. 3, №2. - P. 121-137.
18. Mazon N. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. / N. Mazon, J.M. Mato, C.L. Shelly // Exper. Biol. and Med. - 2015. - Vol. 240. - P. 809-820.
19. Ming L.J. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid. / L.J. Ming, A.C. Yin // Nat. Prod. Commun. - 2013. - Vol. 8, № 3. - P. 415-418.
20. Thoma C. Lifestyle interventions for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. / C. Thoma, C.P. Day, M.I. Trenell // J. Hepatol. - 2011. - Vol. 56, No.11. - P. 255-266.
21. Wiernsperger N. Treatment Strategies For Fatty Liver Diseases. / N. Wiernsperger // Rev. Recent Clin. Trials. - 2014. - Vol. 9, № 3. - P.185-194.

Реферат

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНИНА И МЕЛЬДОНИЯ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА, ОЖИРЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК I-II СТАДИИ

Хухлина А.С., Антонив А.А., Дудка И.В., Дудка Т.В., Ляхович О.Д.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хроническая болезнь почек, клинические синдромы, S-аденозилметионин, мельдоний.

В статье приведено теоретическое обобщение результатов клинической эффективности S-аденозилметионина у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом в коморбидности с ожирением и хронической болезнью почек I-II ст., который производит мощные мембраностабилизирующие эффекты по отношению к пораженным гепатоцитам, стабильно устраняет клинические проявления заболевания, интенсивность цитолиза, холестаза, мезенхимально-воспалительного синдрома, тормозит прогрессирование печеночноклеточного и почечной дисфункции (повышает альбуминсинтезирующую функцию печени, скорость клубочковой фильтрации) путем оптимизации контроля за фиброзированием печени и почек. Комплексная терапия S-аденозилметионином и мельдонием выше по эффективности в отношении коррекции указанных синдромов неалкогольного стеатогепатита и хронической болезни почек, поскольку мельдоний достоверно потенцирует действие S-аденозилметионина в остром и отдаленном периодах наблюдения.

Summary

CLINICAL EFFECTIVENESS OF S-ADENOSYLMETHIONINE AND MELDONUM IN COMORBIDITY OF NON-ALCOHOL STEATHEGATITIS, OBESITY AND CHRONIC KIDNEYS DISEASES OF 1 STAGE

Khukhlina O.S., Antoniv AA, Dudka IV, Dudka TV, Lyakhovich O.D.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, chronic kidney disease, clinical syndromes, S-adenosylmethionine, meldonium.

The article summarizes the results of the clinical efficacy of S-adenosylmethionine in patients with non-alcoholic steatohepatitis in comorbidity with obesity and chronic kidney disease of the I-II stage, which produces powerful membrane-stabilizing effects in relation to affected hepatocytes, stably eliminates clinical manifestations of the disease, cytolysis intensity, cholestasis, mesenchymal inflammatory syndrome, inhibits the progression of hepatic cell and renal dysfunction (increases albumin synthesis hepatic function of the liver, glomerular filtration rate) by optimizing control of liver and kidney fibrosis. Complex therapy with S-adenosylmethionine and meldonium is superior in efficiency with respect to the correction of these syndromes of non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease, as meldonium significantly potentiates the action of S-adenosylmethionine in acute and long-term observation periods.

EFFECT OF DISTRIBUTION PRO197LEU POLYMORPHISM OF GLUTATHIONE PEROXIDASE-1 GENE ON THE INDICES OF THE SYSTEM OF BLOOD PLASMA FIBRINOLYSIS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS

HSEE «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

This research aimed at studying peculiarities of the indices of fibrinolysis system in patients with liver cirrhosis depending on Pro197Leu glutathione peroxidase-1 gene polymorphism. Methods. 28 patients with liver cirrhosis were involved into the study. We assessed Pro197Leu polymorphism glutathione peroxidase-1 gene, total, non-enzymatic, and enzymatic fibrinolysis of blood plasma. Results. Estimation of the indices of fibrinolytic blood activity in patients with liver cirrhosis showed that total fibrinolytic activity and enzymatic fibrinolytic activity were reliably lower than that of the control indices at the same time non-enzymatic fibrinolytic activity increased and did not reveal their dependence on the distribution of Pro197Leu polymorphism of glutathione peroxidase-1 gene. Conclusions. Pro197Leu polymorphism of glutathione peroxidase-1 gene does not influence upon the indices of the system of fibrinolysis in patients with liver cirrhosis.

Key words: liver cirrhosis, polymorphism, glutathione peroxidase-1 gene, fibrinolysis.

The article is a fragment of the planned comprehensive research of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University" "Molecular-genetic and clinical-pathogenetic features of the comorbid pathology of internal organs, role of infectious, metabolic factors in its development, differentiated approaches to the treatment" (registration number 00117U002353)

Introduction

The data available concerning the components of chronic diffuse liver disease pathogenesis allow us to detect the range of genes-candidates, whose potential relations with this pathology need further investigation [6, 11]. The difference of marker allele frequency in patients with certain pathology and healthy individuals gives the evidence to draw a conclusion about the correlation between a particular allele and the pathology studied [2, 4, 6, 11]. The analysis of genetic associations plays an important role in the evaluating genetic factors involved in the development of polymorphic diseases, and liver cirrhosis in particular [6, 10, 11].

Due to recent scientific research both of Ukrainian and international scientists the concept of relations between indices of fibrinolysis and expression of various genes is beyond any doubt [1, 3, 5, 9]. Nevertheless, the dependence of the above indices upon Pro197Leu glutathione peroxidase-1 (GPX1) gene in patients with liver cirrhosis deserves more detailed study.

This research aims at studying peculiarities of the indices of the fibrinolysis in patients with liver cirrhosis depending on Pro197Leu polymorphism in GPX1 gene.

Materials and methods

30 patients with liver cirrhosis aged from 39 to 68 were examined. Depending on the distribution of GPX1 gene Pro197Leu polymorphism the patients were divided into three groups: ProPro -genotype carriers – 12 patients, ProLeu -genotype – 9, LeuLeu -genotype – 9.

The diagnoses of liver cirrhosis were verified on the basis of complaints, anamnesis, objective status, and standard laboratory techniques of examination (general clinical blood and urine analyses, biochemical blood test – general bilirubin and its fractions, sublimate and thymol tests, ionogram,

proteinogram, coagulogram). The activity of the following blood enzymes was examined: alaninaminotransferase (AlAT), aspartate amino transferase (AsAT), gamma glutamyl transferase (GGT), alkali phosphatase (AP). The levels of urea, creatinine were detected in the blood as well as serum markers of hepatitis B and C viruses. Instrumental examinations were conducted (USD of the abdominal organs, esophago-gastroduodenofibroscopy (EGDFS)).

The degree of activity of liver cirrhosis was assessed by the clinical manifestations and biochemical signs as AlAT, AcAT activity, thymol test, blood bilirubin level [8]. The degree of liver cirrhosis compensation was estimated by the criteria of C.G. Child and J.G. Turcotte (1964) modified by K.N.H. Pugh (1973). The levels of bilirubin, albumins, prothrombin were evaluated in the blood serum, the presence of ascites and encephalopathy was found [7].

The patients with decompensated liver cirrhosis (III degree of hepatic-cellular failure, hypoalbuminemia less than 30%, III-IV degree of hepatic encephalopathy, resistant ascites, systemic hypotension), chronic hepatitis of a viral aetiology, Wilson's disease, congenital α_1 -antitrypsin insufficiency (α_1 -inhibitor of proteinases), idiopathic (genetic) hemochromatosis, autoimmune hepatitis, diabetes mellitus, III-IV degree of chronic heart failure with ejection fraction of the left ventricle less than 45%, acute disorders of the cerebral circulation and acute coronary syndrome, psychic disorders, residents of the III-IV zones of radiation contamination, individuals during pregnancy or lactation period or those receiving oral contraceptives, with any acute inflammatory processes, other concomitant decompensated diseases or acute conditions able to affect the results of the study, were excluded from the investigation.

Alleles of Pro197Leu regions in GPX1 gene

were studied by means of extraction of DNA genome from leukocytes of the peripheral blood with further amplification of a polymorphic region by polymerase chain reaction (PCR) on the programmed amplificatory device "Amplify-4L" ("Biocom", Moscow) with individual temperature program for the parameters of every gene. Table 1 shows succes-

sion of oligonucleotides in primers and their calculation positions on chromosomes.

DNA extraction was performed by "DNA-sorb-B" reagents, variant 100 (Russia) according to the instruction. Purified DNA was kept under the temperature of $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Samples for PCR were prepared by using "AmplifySense – 200 – 1" (Russia).

Table 1

Succession of oligonucleotides in primers used for polymerase chain reaction (PCR) to identify Pro197Leu polymorphism of GPX1 gene

Gene name	Gene localization on chromosome	Primer	Succession of oligonucleotides in primers
GPX1	3p21	Direct	5'-TCGAAGCCCTGCTGTCTCA-3'
		Reverse	5'-CGAGACAGCAGCACTGCAA-3'

Total non-enzymatic and enzymatic fibrinolysis of citrated blood plasma was estimated by asofibrinolysis (Simko Ltd., Ukraine).

The results obtained are calculated by applying Biostat program with ranking by Student t-criterion.

Results and Discussion

Examination of blood fibrinolytic activity demonstrated a reliable decrease in total fibrinolytic activity index by 16,8% ($P < 0,001$) due to reduced enzymatic portion of fibrinolysis (on 42,1%, $P < 0,001$). The index of non-productive non-enzymatic, being by 43,1% higher ($P < 0,001$) than that of the control, increased against this ground.

Thus, the patients with liver cirrhosis demonstrate inhibition of fibrinolytic blood plasma activity occurring due to the inhibition of enzymatic fibrinolysis as well as compensatory increase in non-enzymatic fibrinolytic activity.

Thus, endothelial dysfunction caused by pathological mechanisms such as oxidant stress and increased cellular adhesion is likely to inhibit fibrinolytic blood activity in the examined patients.

Table 2 presents the results of examination of fibrinolysis in the patients with liver cirrhosis depending on the distribution of Pro197Leu polymorphism of GPX1 gene.

Examination of fibrinolytic blood activity showed that total fibrinolytic activity of the blood plasma in the patients of all the groups was reliably lower than that of the control values: in the patients with ProPro-genotype by 19,0% ($P < 0,001$), with ProLeu-genotype and LeuLeu-genotype by 16,6% ($P < 0,001$) and 14,7% ($P < 0,01$) respectively without reliable difference between the groups.

Table 2

Indices of the fibrinolysis in patients with live

r cirrhosis depending on Pro197Leu polymorphism of GPX1 gene ($M \pm m$)

Index	Control group n=20	Genotypes of GPX1 gene, n=28		
		ProPro, n=12	ProLeu, n=9	LeuLeu, n=9
Total fibrinolytic activity, mcmol azofibrin/1mL per hour	1,63±0,041	1,32±0,049 $P_1 < 0,001$	1,36±0,058 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	1,39±0,051 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$
Non-enzymatic fibrinolytic activity, mcmol azofibrin/1mL per hour	0,51±0,019	0,69±0,032 $P_1 < 0,001$	0,74±0,018 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	0,76±0,021 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$
Enzymatic fibrinolytic activity, mcmol azofibrin/1mL per hour	1,12±0,051	0,65±0,081 $P_1 < 0,001$	0,71±0,070 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	0,59±0,072 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$

Notes: n- numbers of observations; P_1 – probability of changes relating the control; P_2 – probability of changes relating the group of the patients with ProPro-genotype; P_3 – probability of changes relating the group of the patients with ProLeu-genotype.

Non-enzymatic fibrinolytic activity in the patients of all the groups elevated, and increasing of this index in comparison with the control group was indicative of the following: by 35,3% ($P < 0,001$), 45,1% ($P < 0,001$), and 49,0% ($P < 0,001$) in the carriers of ProPro-, ProLeu- and LeuLeu-genotype respectively.

Reliable decrease of enzymatic fibrinolytic activity of all the groups concerning the control values was found: for the carriers of ProPro-genotype – on 42,0% ($P_1 < 0,001$), ProLeu-genotype – on 41,3% ($P_1 < 0,001$) and 51,2% ($P_1 < 0,001$) for the patients with LeuLeu-genotype.

Thus, Pro197Leu polymorphism of GPX1 gene does not influence upon the indices of the system

of fibrinolysis in patients with liver cirrhosis.

Conclusions

Examination of the indices of fibrinolytic blood activity in patients with liver cirrhosis showed that total fibrinolytic activity and enzymatic fibrinolytic activity was reliably lower than that of the control indices at the same time non-enzymatic fibrinolytic activity increases.

Pro197Leu polymorphism of GPX1 gene does not influence upon the indices of the system of fibrinolysis in patients with liver cirrhosis.

The prospects of further investigation require in-depth studies of the pathogenetic peculiarities of liver cirrhosis in order to find out the mechanisms of

their occurrence and progression and substantiation of the improved methods to correct and prevent the disease.

References

1. Blasi A. Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool / A. Blasi // *World J Gastroenterol.* – 2015. – V.21, №35. – P. 10062-71.
2. Donadio J.L.S. Influence of Gender and SNPs in GPX1 Gene on Biomarkers of Selenium Status in Healthy Brazilians / J.L.S. Donadio, E.M. Guerra-Shinohara, M.M. Rogero [et al.] // *Nutrients.* – 2016. – V.8, №5. – P.81-90.
3. Garbuzenko D.V. Contemporary concepts of the medical therapy of portal hypertension under liver cirrhosis / D.V. Garbuzenko // *World J Gastroenterol.* – 2015. – V.21. – P.6117-6126.
4. Goveia J. Principles of targeting endothelial cell metabolism to treat angiogenesis and endothelial cell dysfunction in disease / J. Goveia, P. Stapor, P. Carmeliet // *EMBO Mol Med.* – 2014. – №6. – P. 1105–1120.
5. Kalambokis G.N. Thrombin generation measured as thrombin-antithrombin complexes predicts clinical outcomes in patients with cirrhosis / G.N. Kalambokis, A. Oikonomou, G. Baltayiannis [et al.] // *Hepatol Res.* – 2015. – V.46(3). – P. 36-44.
6. Labunskyy V.M. Selenoproteins: Molecular pathways and physiological roles / V.M. Labunskyy, D.L. Hatfield, V.N. Gladyshev // *Physiol. Rev.* – 2014. – V.94, №8. – P.739-777.
7. Potze W. Management of coagulation abnormalities in liver disease / W. Potze, R.J. Porte, T. Lisman // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – V.9, №1. – P.103-114.
8. Stephen S.C. A Summary of the 6th International Conference on Coagulation in Liver Disease: Discussion, Debate, Deliberations. / S.C. Stephen, N.C. Nicolas // *The Cl. Ann. Hepatol.* – 2017. – V.16, №1. – P.12-15.
9. Vairappan B. Endothelial Dysfunction in Cirrhosis: Role of Inflammation and Oxidative Stress / B. Vairappan // *World Journal of Hepatology.* – 2015. – V.7, №3. – P.443-459.
10. Wickremasinghe D. Case control feasibility study assessing the association between severity of coronary artery disease with Glutathione Peroxidase-1 (GPX-1) and GPX-1 polymorphism (Pro198Leu) / D. Wickremasinghe, H. Peiris, L.G. Chandrasena, Senaratne [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders.* – 2016. – V.16, №111. – P.282-285.
11. Zhang J.X. Association of glutathione peroxidase-1 (GPx-1) rs1050450 Pro181Leu and Pro1971Leu polymorphisms with cardiovascular risk: a meta-analysis of observational studies / J.X. Zhang, Z.M. Wang, J.J. Zhang [et al.] // *J Geriatr Cardiol.* – 2014. – V.11, №2. – P.141-150.

Реферат

ВПЛИВ ДИСТРИБУЦІЇ PRO197LEU ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗИ 1-ГО ТИПУ НА МАРКЕРИ СИСТЕМИ ФІБРИНОЛІЗУ ПЛАЗМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Чимпой К.А.

Ключові слова: цирроз печінки, поліморфізм, глутатионпероксидаза 1-го типу, ген, фібриноліз.

Мета дослідження. Вивчити особливості показників системи фібринолізу у хворих на цирроз печінки залежно від Pro197Leu поліморфізму гена GPX1. Матеріали та методи. Обстежено 30 хворих на цирроз печінки. Визначено Pro197Leu поліморфізм гена GPX1, загальну фібринолітичну, ферментативну та неферментативну фібринолітичну активність плазми крові. Результати. У хворих циррозом печінки встановлено порушення фібринолізу зі зниженням сумарної і ферментативної фібринолітичної активності плазми крові на тлі зростання непродуктивної неферментативної фібринолітичної активності, а також відсутність залежності показників системи фібринолізу від дистрибуції Pro197Leu поліморфізму гена GPX1. Висновки. Дистрибуція Pro197Leu поліморфізму гена GPX1 не впливає на показники системи фібринолізу у хворих на цирроз печінки.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ДИСТРИБУЦИИ PRO197LEU ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ 1-ГО ТИПА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Чимпой К.А.

Ключевые слова: цирроз печени, полиморфизм, глутатионпероксидаза 1-го типа, ген, фибринолиз.

Цель исследования. Изучить особенности показателей системы фибринолиза у больных циррозом печени в зависимости от Pro197Leu полиморфизма гена глутатионпероксидазы 1-го типа. Материалы и методы. Обследовано 30 больных с циррозом печени. Определено Pro197Leu полиморфизм гена GPX1, общая фибринолитическая, ферментативная и неферментативная фибринолитическая активность плазмы крови. Результаты. У больных циррозом печени установлено нарушение фибринолиза со снижением суммарной и ферментативной фибринолитической активности плазмы крови на фоне роста непродуктивной неферментативной фибринолитической активности, а также отсутствие зависимости показателей системы фибринолиза от дистрибуции Pro197Leu полиморфизма гена глутатионпероксидазы 1-го типа. Выводы. Дистрибуция Pro197Leu полиморфизма гена глутатионпероксидазы 1-го типа не влияет на показатели системы фибринолиза у больных циррозом печени.

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2.015-053.9

Шупер В.О., Рикова Ю.О., Трефаненко І.В., Шумко Г. І., Рева Т.В.

ОЦІНКА РІВНЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПОХИЛОГО ВІКУ

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

ВДНЗ України «Харківський національний медичний університет», м. Харків

Проблема підвищення ефективності лікування артеріальної гіпертензії у хворих похилого віку залишається надзвичайно актуальною, враховуючи загальні демографічні тенденції, високу захворюваність та фатальність ускладнень, наявність коморбідності у цієї категорії хворих. За даними статистики, однією із основних причин недостатньої ефективності терапії артеріальної гіпертензії є незадовільний комплаєнс пацієнтів. Метою роботи було визначити і дослідити основні фактори, які впливають на прихильність до антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію похилого віку. Було обстежено 54 пацієнти у віці > 65 років (середній вік 69,2 ± 1,5 року) із артеріальною гіпертензією. Використовували соціально-демографічний, клініко-діагностичний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний методи (ММАС, за методикою Спілбергера—Ханіна, за методикою «Рівень суб'єктивного контролю», дослідження самооцінки психічних станів за Г.Айзенком, дослідження рівня депресії за опитувальником Бека), математичний та статистичний методи. За результатами опитування ММАС було виділено три групи пацієнтів – з високим (22,2%), середнім (33,3%) та низьким (44,55%) рівнями прихильності до призначеної комплексної терапії артеріальної гіпертензії. Соціально-демографічні фактори у хворих із низькою прихильністю до лікування визначалися низьким рівнем освіти та відсутністю шлюбних стосунків. Клінічні характеристики включали наявність 3 ступеня важкості артеріальної гіпертензії, І стадії цього захворювання, високої частоти загострень, коморбідності у вигляді цукрового діабету II типу, хронічного обструктивного захворювання легень, ішемічної хвороби серця, тютюнопаління. За даними клініко-психопатологічного та психодіагностичного обстеження хворі із інтернальним типом особистісного контролю, низьким рівнем тривожності й депресії здебільшого демонстрували низький рівень комплаєнсу та вірогідно частішу агресивність у самооцінці психічних станів ($p < 0,05$). Таким чином, пацієнти похилого віку з артеріальною гіпертензією частіше (до 78%) демонструють недостатній рівень прихильності до лікування. Соціально-демографічні, клінічні та психопатологічні фактори істотно впливають на рівень комплаєнсу в цих пацієнтів. Підвищення ефективності терапії артеріальної гіпертензії у хворих похилого віку можливе за рахунок оптимізації схем лікування, широкого впровадження психодіагностики та психокорекції із залученням до цього процесу психологів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хворі похилого віку, комплаєнс.

Дана робота є фрагментом НДР «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія» № держ. реєстрації 0114U002475.

Проблема ефективного лікування пацієнтів похилого віку набуває надзвичайної актуальності у сучасному світі, адже за прогнозами експертів ООН, до 2050 р. кількість таких осіб становитиме третину від загальної чисельності населення планети, а чисельність населення підтримуватиметься головним чином за рахунок довгої тривалості життя. Україна за часткою населення віком понад 60 років входить до 30 найстаріших держав світу, посідаючи наразі 25-26 місце [4,10]. Також підраховано, що незабаром понад 70% медичної допомоги буде надаватися пацієнтам геріатричного профілю [4,16].

Артеріальна гіпертензія (АГ) у людей похилого та старечого віку займає перше місце серед захворювань серцево-судинної системи [1,7]. За результатами Фремінгемського дослідження серця (Framingham Heart Study), близько у 60% населення віком > 60 років розвивається АГ, при цьому в 70 років це захворювання мають 65% чоловіків і 75% жінок [16]. Поширеність АГ в Україні, згідно з даними епідеміологічних досліджень, становить 24,3 % [1], а у людей віком понад 60 років перевищує 50 % [16]. Підвищення артеріального тиску (АТ), особливо систолічного, збільшує ризик ішемічної хвороби серця

(ІХС), інсультів, серцевої та ниркової недостатності. Разом із тим, адекватна медикаментозна терапія знижує серцево-судинну захворюваність і смертність, покращує перебіг і прогноз АГ. Тому тактика лікування АГ є однією з найбільш важливих проблем сучасної кардіології [1,8,13].

Хворі на АГ потребують тривалого, часто життєвого прийому препаратів, а те, наскільки чітко вони дотримуються призначень, часто визначає перебіг захворювання та ефективність медичних заходів. Результати досліджень показують, що у всьому світі, незважаючи на наявність ефективної медикаментозної терапії, більше половини всіх хворих на АГ не отримують лікування, та серед тих, хто лікується - більше половини осіб мають АТ понад 140/90 мм рт. ст. [12,13,14].

За даними ВООЗ, невиконання лікарських рекомендацій пацієнтами, що страждають на хронічні захворювання, є глобальною медичною проблемою, яка істотно впливає на ефективність лікування, а також призводить до серйозних економічних наслідків [17,20]. Велика кількість досліджень, присвячених проблемі недотримання лікарських рекомендацій, зумовило формування цілісної концепції медичного комплаєнсу

[11,12,18]. На сьогоднішній день в якості альтернативи використовується термін «прихильність» (від англ. Adherence - дотримання, проходження) [15,17].

В сучасній літературі розглядається більше 200 факторів, які так чи інакше зумовлюють ставлення хворих до дотримання режиму терапії, призначеного лікарем. При систематизації цих факторів [3,9] порушення пацієнтами прихильності до лікування, можна виділити такі основні групи:

- психологічні особливості хворого;
- клінічні особливості захворювання;
- особливості терапевтичної програми;
- соціально-економічні фактори;
- фактори, пов'язані з організацією медичної допомоги.

За літературними даними, повністю виконують усі призначення лікаря 34 % хворих, частину призначень — 33 %, зовсім не виконують призначення 33 % пацієнтів. Позитивний комплаєнс досягається при однократному прийомі препарату (протягом доби) в 79,6 % випадків, при двократному — в 68 %, при трикратному — в 37,7 % випадків [5,11,14].

Основні причини невиконання рекомендацій лікарів в Україні зводяться до наступних: перехід на більш економічний препарат - 40%; відсутність контролю з боку лікаря - 58% [3,5,8].

Для визначення прихильності пацієнта до лікування використовують прямі (безпосереднє спостереження за прийомом препаратів; визначення вмісту активної речовини лікарського засобу в крові пацієнта; визначення біологічних маркерів у крові) та непрямі методи (анкетування або самозвіт пацієнтів; оцінка клінічної ефективності; визначення (кількісне) фізіологічних маркерів; використання електронних дозаторів ліків; облік кількості лікарських форм та виписки нових рецептів [8,12,15].

Широкого використання, враховуючи простоту виконання та достатню об'єктивність, набула удосконалена шкала оцінки прихильності пацієнтів до лікування, запропонована в 2008 р. D.E. Morisky (8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS) — 8-пунктова шкала прихильності до лікування за Morisky) [19].

Вивчення психологічних особливостей хворих на АГ показало негативний вплив медико-психологічних чинників, а саме психоемоційних, індивідуально-психологічних та психосоціальних параметрів пацієнтів на розвиток та перебіг даного захворювання [6,8,13].

Можливості підвищення комплаєнсу хворих похилого віку з АГ включають до себе активне навчання пацієнтів, призначення покращених схем дозування полікомпонентних медикаментів, а також організаційні заходи. Впроваджуються системи психологічної допомоги, орієнтовані на корекцію несприятливих типів комплаєнсу, дезадаптивних психологічних реакцій на своє захворювання та формування ефективної вза-

модії між лікарем та пацієнтом [2,6,9].

Дослідження проблеми комплаєнсу хворих на АГ похилого віку, пошук найбільш важливих факторів, що його визначають, може суттєво підвищити ефективність лікування та покращити прогноз даного захворювання [3,16,19].

Мета роботи

Визначити і дослідити основні фактори, які впливають на прихильність до антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію похилого віку.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося за умов усвідомленої інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики та деонтології. Під спостереженням знаходилися 54 пацієнти із АГ (36 жінок та 18 чоловіків), середній вік яких становив $69,2 \pm 1,5$ року. Тривалість захворювання складала від 12 до 20 років, у середньому $15,58 \pm 1,8$ року. Критеріями включення у дослідження були згода пацієнта на участь в дослідженні, вік ≥ 65 років; АГ I – III стадії, 1 - 3 ступеня важкості. Критерії виключення: вік > 80 років; хронічна серцева недостатність IIБ–III ст., тяжка аритмія, тяжка супутня патологія, у тому числі декомпенсований цукровий діабет; транзиторна ішемічна атака, інсульт в анамнезі.

Використовували такі методи дослідження: клініко-діагностичний із аналізом клінічних, анамнестичних даних, результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження, медичної документації; клініко-психопатологічний, психодіагностичний: опитування хворих за шкалою прихильності до лікування Morisky (MMAS) (висока прихильність до лікування - 8 балів, середня — 7–6 балів, низька — < 6 балів); тестування із використанням методики визначення тривожності Спілбергера —Ханіна (до 30 балів - низька тривожність; 31 - 45 - помірна тривожність; 46 і більше - висока тривожність.); опитування за методикою «Рівень суб'єктивного контролю» Шкала інтернальності у відношенні здоров'я та хвороби (питання 3, 13, 23, 34), дослідження самооцінки психічних станів за Г. Айзенком, дослідження рівня депресії за опитувальником Бека. Статистичний аналіз та опрацювання даних здійснили за допомогою програм MS Excel for Windows XP та SPSS 10.0.5 for Windows, використовували методи клінічної, описової та математичної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

На початку дослідження нами було проведено визначення рівня комплаєнсу у 54 пацієнтів з АГ, які перебували під нашим спостереженням, за шкалою прихильності до лікування Morisky (MMAS). В залежності від рівня комплаєнсу було виділено три групи пацієнтів – з високим (22,2%), середнім (33,3%) та низьким (44,55%) рівнями прихильності до призначеної комплекс-

ної терапії АГ.

Соціально-демографічна характеристика хворих з АГ в залежності від рівня комплаєнсу представлена в таблиці 1. Суттєва різниця між групами виявлена за такими показниками як рівень освіти, сімейний стан. Вищий рівень прихильності

відзначався у пацієнтів, які знаходяться у шлюбі та мають вищу або середню спеціальну освіту; одиноки з різних причин пацієнти демонстрували порівняно нижчий рівень прихильності до терапії.

Таблиця 1
Соціально-демографічні характеристики пацієнтів з АГ з різними рівнями комплаєнсу

Соціально-демографічні характеристики	Високий рівень комплаєнсу (n=12)	Середній рівень комплаєнсу (n=18)	Низький рівень комплаєнсу (n=24)
Чоловіки	3 (25,00%)	4 (22,22%)	9 (37,5%)
Жінки	9 (75,00%)	14 (77,78%)	15 (62,5%)
У шлюбі	6 (50,00%)	6 (33,33%)	5 (20,83%)
Неодружені/незаміжні	2 (16,67%)	3 (16,67%)	4 (16,67%)
Розлучені	2 (16,67%)	3 (16,67%)	6 (25,00%)
Вдівці/вдови	2 (16,67%)	6 (33,33%)	9 (37,50%)
Вища освіта	7 (58,33%)	6 (33,33%)	6 (25,00%)
Середньо-спеціальна	4 (33,33%)	4 (22,22%)	7 (29,17%)
Середня освіта	1 (8,33%)	8 (44,44%)	11 (45,83%)

При дослідженні основних клінічних характеристик АГ у досліджуваних хворих (табл. 2), виявлено, що високий рівень комплаєнсу відмічався вірогідно частіше ($p < 0,05$) у хворих із 2 ступенем важкості та II стадією АГ, низький ступінь – вірогідно частіше у хворих із 3 ступенем важкості АГ та при I стадії цього захворювання. Частота загострень вірогідно зворотно-пропорційно збільшувалася при зниженні рівня прихильності.

Аналіз клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних методів дослідження виявив наявність коморбідності у вигляді цукрового діабету II типу, ХОЗЛ, ІХС, шкідливі звички (тютюнопаління), що частіше обтяжувало перебіг захворювання пацієнтів із середнім та низьким комплаєнсом до лікування (50% та 75% відповідно).

Таблиця 2
Основні клінічні характеристики хворих з АГ з різними рівнями комплаєнсу

Клінічні характеристики	Високий рівень комплаєнсу (n=12)	Середній рівень комплаєнсу (n=18)	Низький рівень комплаєнсу (n=24)
Ступінь ГХ			
1 ступінь	2 (16,67%)	4 (22,22%)	8 (33,33%)
2 ступінь	9 (75,00%)	9 (50,00%)	6 (25,00%)
3 ступінь	1 (8,33%)	5 (27,78%)	10 (41,67%)
Стадія ГХ			
I стадія	2 (16,67%)	2 (11,11%)	12 (50,00%)
II стадія	6 (50,00%)	9 (50,00%)	5 (20,83%)
III стадія	4 (33,33%)	7 (38,89%)	7 (29,17%)
Частота загострень			
Відсутні	7 (58,33%)	2 (11,11%)	0 (0,00%)
Іноді (1-2 рази на рік)	4 (33,33%)	4 (22,22%)	8 (33,33%)
Часто (> 2 разів на рік)	1 (8,33%)	12 (66,67%)	16 (66,67%)

За даними клініко-психопатологічного та психодіагностичного обстеження (табл. 3) із використанням опитування хворих за методикою визначення тривожності Спілбергера-Ханіна, за методикою «Рівень суб'єктивного контролю», дослідження самооцінки психічних станів за Г. Айзенком, дослідження рівня депресії за опитувальником Бека виявлено, що серед пацієнтів із високим рівнем комплаєнсу переважали особи із екстернальним типом суб'єктивного контролю

($p < 0,05$), високим рівнем особистісної тривожності та високим й середнім рівнем депресії ($p < 0,05$). Середній рівень комплаєнсу корелював із ригідністю психічних станів та низьким й середнім рівнем депресії. Пацієнти із інтернальним типом особистісного контролю, низьким рівнем тривожності й депресії здебільшого демонстрували низький рівень прихильності та вірогідно частішу агресивність у самооцінці психічних станів ($p < 0,05$).

Основні індивідуально-психологічні характеристики пацієнтів з АГ з різними рівнями комплаєнсу

Індивідуально-психологічні характеристики	Високий рівень комплаєнсу (n=12)	Середній рівень комплаєнсу (n=18)	Низький рівень комплаєнсу (n=24)
Тип суб'єктивного контролю			
Екстернальний	8 (66,67%)	10 (55,56%)	9 (37,50%)
Інтернальний	4 (33,33%)	8 (44,44%)	15 (62,50%)
Рівень особистісної тривожності			
Високий	8 (66,67%)	6 (33,33%)	5 (20,83%)
Помірний	2 (16,67%)	7 (38,89%)	8 (33,33%)
Низький	2 (16,67%)	5 (27,78%)	11 (45,83%)
Показники самооцінки психічних станів			
Тривожність	9 (75,00%)	6 (33,33%)	4 (16,67%)
Фрустрація	3 (25,00%)	3 (16,67%)	3 (12,50%)
Агресивність	0 (0%)	1 (5,56%)	11 (45,83%)
Ригідність	0 (0%)	8 (44,44%)	6 (25,00%)
Рівень депресії			
Високий	7 (58,33%)	3 (16,67%)	2 (8,33%)
Середній	5 (41,67%)	7 (38,89%)	11 (45,83%)
Низький	0 (0%)	8 (44,44%)	11 (45,83%)

Також в ході дослідження встановлено, що високий рівень комплаєнтності демонстрували пацієнти, яким призначалась монотерапія АГ або полікомпонентні антигіпертензивні препарати із 1-2 кратним режимом прийому (91,67%), середній та низький рівень слідування лікарським рекомендаціям проявляли хворі із коморбідністю або із ускладненнями АГ, яким призначалося більше 5 препаратів для щоденного застосування.

Висновки та перспективи подальших досліджень

Оцінка рівня комплаєнсу до медикаментозного та немедикаментозного лікування хворих на артеріальну гіпертензію похилого віку повинна проводитися на кожному етапі надання медичної допомоги за допомогою непрямих методів дослідження із доведеною ефективністю.

Рівень прихильності до призначеної комплексної терапії артеріальної гіпертензії у хворих похилого віку залежить від соціально-демографічних, клінічних та, особливо, від індивідуально-психологічних чинників, таких, як тип суб'єктивного контролю особистості, рівень особистісної тривожності та депресії, а також показників самооцінки психічних станів.

У хворих похилого віку із артеріальною гіпертензією низький рівень комплаєнсу прямо корелює з інтернальним типом суб'єктивного контролю (у 62,5%), низькою особистісною тривожністю (у 45,83%) та агресивністю при самооцінці психічних станів (у 45,83%).

Підвищення прихильності до лікування у хворих можливе завдяки розробці та впровадженню спеціальних навчальних програм для лікарів різних ланок охорони здоров'я з метою визначення у пацієнтів індивідуально-психологічних чинників, які можуть суттєво впливати на рівень комплаєнсу, для своєчасної їх корекції.

Доцільною є співпраця лікарів терапевтичного профілю із лікарями-психологами при призначенні комплексної антигіпертензивної терапії хворим похилого віку з метою максимальної індивідуалізації програми лікування, що повинно позитивно впливати на рівень комплаєнсу в цій категорії хворих.

Література

1. Горбась І.М. Оцінка поширеності артеріальної гіпертензії серед населення України / І.М. Горбась // *Новости медицины и фармации. Спец. вып. «Артериальная гипертензия».* — 2007. — № 999. — С. 22-24.
2. Зайцев Ю. А. Стандартизація методик діагностики тривожності Спілбергера - Ханіна і Дж. Тейлора / Ю.А. Зайцев, А.А. Хван // *Психологічна діагностика.* - 2011. - № 3. - С. 19-34.
3. Калугін І.В. Комплаєнс фармакотерапії осіб похилого віку з поліморбідністю / І.В. Калугін, О.О. Хаустова // *Ліки України.* - 2015. - №4 (25). - С. 65-72.
4. Комплексний демографічний прогноз України на період до 2050 р. (колектив авторів) / за ред. чл.-кор. НАНУ, д.е.н., проф. Е.М. Лібанової. - К.: Український центр соціальних реформ, 2006. - 138 с.
5. Короткий В. М. Лікувальний комплаєнс: поняття, проблема та шляхи її вирішення / В. М. Короткий, І. В. Колосович // *Мистецтво лікування.* — 2004. - № 8(14). — С. 7-14.
6. Безруков В.В. Особливості захворюваності та споживання ліків хворими похилого та старечого віку / В.В. Безруков, Л.П. Купраш, А.Ю. Петриченко [та ін.] // *Журн. практ. лікаря.* — 2003. — № 4. — С. 5-7.
7. Ратманова А. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность — статистика по европейским странам / А. Ратманова // *A. Med. Rev.* - 2009. - №1(6). - С. 6-12.
8. Сіренко Ю. М. Прихильність до лікування як наріжний камінь сучасної терапії артеріальної гіпертензії / Ю. М. Сіренко, К. В. Міхеєва // *Артериальная гипертензия.* — 2010. — №3 (11). — С. 17-21.
9. Трачук Л.Є. Комплаєнс при лікуванні артеріальної гіпертензії: психокорекційна програма оптимізації / Л.Є. Трачук // *Ліки України.* - 2013. - №5 (171). - С. 42-45
10. Чайківська В.В. Демографічні прогнози для України / В.В. Чайківська, І.Я. Пінчук // *Новости медицины и фармации.* — 2010. — № 13-14(333-334). — С. 13-14.
11. Чугунов В.В. Особливості порушення комплаєнсу у хворих на цукровий діабет 2 типу / В. В. Чугунов, О. В. Ткаченко, Н. В. Данилевська // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* — 2017. — Т. 10, №1(23) — С. 107-111.
12. Feldman R. Adherence to pharmacologic management of hypertension / R. Feldman, M. Bacher, N. Campbell [et al.] // *Can. J. Public Health.* - 1998. — Vol. 89. — P. 116-118.

13. Parati G. Blood pressure control and treatment adherence in hypertensive patients with metabolic syndrome: protocol of a randomized controlled study based on home blood pressure telemonitoring vs. conventional management and assessment of psychological determinants of adherence (TELEBP MET Study) / G. Parati, S. Omboni, A. Compare [et al.] // *Trials*. - 2013. - Vol.14. - P. 22 - 27.
14. Bangalore S. Fixed-dose combinations improve medication compliance: A meta-analysis / S. Bangalore, G. Kamalakkannan, S. Parkar, F. H. Messerli // *Am. J. Med.* - 2007. — Vol. 120(8). — P. 713-719.
15. Hill M. N. Adherence and Persistence with Taking Medication to Control High Blood Pressure / M.N. Hill, N.H. Miller, S. DeGeest. // *The Journal of Clinical Hypertension*. - 2010. - Vol. 12 (10). - P. 757-764.
16. Chaudhry K.N. Hypertension in the elderly: some practical considerations / K.N. Chaudhry, P. Chavez, F.H. Messerli [et al.] // *Cleveland Clinic Journal Of Medicine*. - 2012. - Vol. 79 (10). - P. 694-704.
17. Osterberg L. Adherence to medication / L. Osterberg, T. Blaschke // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 353 (5). - P. 487-497.
18. DiMatteo M. R. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis / M. R. DiMatteo, P. J. Giodani, Y. S. Lepper, T. W. Croghan // *Med. Care*. - 2002. - Vol. 40 (9). - P. 794-811.
19. Morisky D.E. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D.E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. - 2008. - Vol. 10 (5). - P. 348-354.
20. World Health Statistics 2012. - WHO, 2012. - 176 p.

Реферат

ОЦЕНКА УРОВНЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Шупер В.А., Рыкова Ю.А., Трефаненко И.В., Шумко Г. И., Рева Т.В.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, больные пожилого возраста, комплаенс.

Проблема повышения эффективности лечения артериальной гипертензии у больных пожилого возраста остается чрезвычайно актуальной, учитывая общие демографические тенденции, высокую заболеваемость и фатальность осложнений, наличие коморбидности у этой категории больных. По данным статистики, одной из основных причин недостаточной эффективности терапии артериальной гипертензии является неудовлетворительный комплаенс пациентов. Целью работы было определить и исследовать основные факторы, влияющие на приверженность к антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. Под нашим наблюдением находилось 54 пациента в возрасте > 65 лет (средний возраст $69,2 \pm 1,5$ года) с артериальной гипертензией. Использовали социально-демографические, клинико-диагностический, клинико-психопатологический, психодиагностический методы (MMAS, по методике Спилбергера-Ханина, по методике «Уровень субъективного контроля», исследование самооценки психических состояний по Айзенку, уровня депрессии по опроснику Бека), математический та статистический методы. По результатам опроса MMAS было выделено три группы пациентов - с высоким (22,2%), средним (33,3%) и низким (44,55%) уровнями приверженности комплексной терапии артериальной гипертонии. Социально-демографические факторы у больных с низкой приверженностью к лечению определялись низким уровнем образования и отсутствием брачных отношений. Клинические характеристики таких больных включали наличие 3 степени тяжести артериальной гипертензии, и I стадии этого заболевания, высокой частоты обострений, коморбидности в виде сахарного диабета II типа, хронического обструктивного заболевания легких, ишемической болезни сердца, табакокурения. По данным клинико-психопатологического и психодиагностического обследования, больные с интернальным типом личностного контроля, низким уровнем тревожности и депрессии в основном демонстрировали низкий уровень комплаенса и достоверно частую агрессивность в самооценке психических состояний ($p < 0,05$). Таким образом, пациенты пожилого возраста с артериальной гипертензией чаще (до 78%) демонстрируют недостаточный уровень приверженности к лечению. Социально-демографические, клинические и психопатологические факторы существенно влияют на уровень комплаенса у этих больных. Повышение эффективности терапии артериальной гипертензии у больных пожилого возраста возможно за счет оптимизации схем лечения, широкого внедрения психодиагностики и психокоррекции с привлечением к этому процессу психологов.

Summary

ASSESSMENT OF COMPLIANCE TO TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Shuper V.A., Rykova Yu.A., Trefanenko I.V., Shumko G.I., Reva T.V.

Key words: arterial hypertension, elderly patients, compliance.

The issue on increase in the effectiveness of therapy of arterial hypertension in elderly patients is extremely relevant, taking into account the general demographic trends, the high incidence of this disease, high fatalities of complications and the presence of comorbidity in this category of patients. According to statistics, one of the main causes of inadequate effectiveness of therapy of arterial hypertension is poor compliance to therapy. The aim of the work was to identify and investigate the main factors influencing the compliance to antihypertensive therapy in elderly patients with arterial hypertension. Materials and methods. Under our supervision, there were 54 patients over 65 years (mean age 69.2 ± 1.5 years) with arterial hypertension. Socio-demographic, clinical, pathopsychological, psycho-diagnostic methods (MMAS, anxiety self-assessment scale, C. D. Spielberger - Y.L Hanin scale, the Scale of Internality in relation to health and illness, the study of the self-esteem of mental states by H.J. Eysenck, the study of depression by the Beck Depression Inventory), mathematical and statistical methods were used. According to the results of the MMAS survey, three groups of patients were selected - with high (22.2%), middle (33.3%) and low

(44.55%) levels of compliance to the combined therapy of hypertension. Socio-demographic factors in the patients with low compliance to the treatment were determined by low level of education and absence of marital relations. Clinical characteristics of patients with low compliance included the presence of 3rd degree of arterial hypertension severity, I stage of this disease, high frequency of exacerbations, comorbidity of diabetes mellitus II, chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, tobacco smoking. According to the psychopathological and psycho-diagnostic examination, patients with an internal type of personality control, low anxiety and depression showed, for the most part, a low level of compliance and more frequent aggressiveness in the self-esteem of mental states ($p < 0.05$). Thus, elderly patients with arterial hypertension very often (up to 78%) show an insufficient level of compliance to the treatment. Socio-demographic, clinical and psychopathological factors significantly affect the level of compliance in these patients. Improving the effectiveness of therapy of arterial hypertension in elderly patients is possible due to optimization of treatment regimens, wide introduction of psycho-diagnosis and psychological correction with the involvement of psychologists into this process.

УДК 616.61:616.379-008.64-085

Щербань Т.Д., Топчій І.І., Семенових П.С., Гальчінська В.Ю.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЕПЛЕРЕНОНУ

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

Метою дослідження стало вивчення ефективності застосування селективного антагоніста рецепторів альдостерону еплеренону в комбінованій терапії хворих на діабетичну нефропатію в поєднанні з гіпертонічною хворобою. Комплексно обстежено 57 хворих на діабетичну нефропатію I-III стадій (швидкість клубочкової фільтрації >60 мл/хв.) в поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії. Встановлено, що як базова так і комбінована з еплереноном терапія призводила до суттєвого зниження артеріального тиску, проте значущих відмінностей між групами не виявлено. Також вірогідно не відрізнялись рівні креатиніну та швидкість клубочкової фільтрації. Диференційована оцінка результатів лікування з використанням базової та комбінованої з еплереноном терапії показала вірогідно більш високу ефективність комбінованої терапії стосовно функціонального стану нирок за рахунок зниження рівню мікроальбумінурії.

Ключові слова: діабетична нефропатія, гіпертонічна хвороба, антагоністи рецепторів альдостерону, еплеренон.

Дослідження було проведено в рамках науково-дослідної роботи «Розробити методи профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на діабетичну нефропатію на підставі визначення змін в системі FGF23/фосфорно-кальцієвий обмін», № держ. реєстрації 0115U001028.

Вступ

Прогресування патологічних процесів, обумовлених гіпертонічною хворобою (ГХ), та приєднання до них цукрового діабету (ЦД) сприяє формуванню патологічних змін в нирках та розвитку діабетичної нефропатії (ДН), яка є однією з основних причин хронічної хвороби нирок у пацієнтів з цукровим діабетом та найчастіше призводить до термінальних стадій ниркової недостатності [1,2].

Важливе місце в розвитку і прогресуванні як ГХ, так і ДН відводиться мінералокортикоїдному гормону альдостерону. Підвищені концентрації альдостерону сприяють затримці натрію і води з розвитком набряків, збільшенню втрат калію і магнію, підвищенню симпатичної і зниженню парасимпатичної активності, порушенню барорецепторної функції, посилюванню дисфункції ендотелію, збільшенню вазомоторної реактивності і оксидантного стресу. Крім того, вторинний гіперальдостеронізм є важливим чинником, що сприяє процесам фіброзування [4,5].

Лікування ГХ та ДН включає антигіпертензивну (комбіновану) і цукрознижувальну терапію та використання статинів і антиагрегантів. Особли-

вий інтерес викликає можливість застосування в комбінованій нефро- та судиннопротекторній терапії антагоністів рецепторів альдостерону [2,6].

Рецептори альдостерону являють собою спеціалізовані протеїнові структури, розташовані на мембрані або всередині клітин дистальних каналців нефрону, фібробластів, міокардіоцитів і деяких інших [4,6].

Відомо, що антагоністи рецепторів альдостерону блокують як внутрішньоклітинні, так і мембранні рецептори альдостерону. Розрізняють неселективний (спіронолактон) і селективний (еплеренон) антагоністи рецепторів альдостерону [3,9,10]. Перший з них поряд із впливом власне на рецептори альдостерону зв'язується також з андрогеновими, прогестероновими і, меншою мірою, глюкокортикоїдними рецепторами, що може бути причиною розвитку ряду побічних ефектів; другий досить вибірково зв'язується з рецепторами альдостерону, внаслідок чого розглядається як більш безпечний.

Мета дослідження

Вивчення ефективності застосування селективного антагоніста рецепторів альдостерону

еплеренону в комбінованій терапії хворих на ДН в поєднанні з ГХ.

Матеріали та методи дослідження

Комплексно обстежено 57 хворих на ДН I-III стадій зі ШКФ > 60 мл/хв. в поєднанні з ГХ II стадії, що знаходилися на лікуванні у відділенні гіпертензії та захворювань нирок клініки ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Середній вік обстежених становив $(59,0 \pm 3,1)$ роки.

Верифікація ГХ виконана згідно Настанови та клінічного протоколу надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» від 2012 р. за наказом МОЗ України №384 від 24.05.2012 р. Стадію ХХН встановлювали згідно з класифікацією хронічних хвороб нирок, прийнятою на II Українському з'їзді нефрологів (м. Харків, 2005 р.). Діагноз і стадію ДН було встановлено відповідно до класифікації Mogensen С.Е. (1983 р.) на підставі загальноклінічних методів обстеження.

Всі хворі приймали стандартну базову терапію (інгібітор АПФ периндоприл у дозі 5-10 мг на добу, антагоніст кальцію амлодипін в дозі 5-10 мг на добу в залежності від рівню артеріального тиску, статини (аторвастатин в дозі 10-20 мг на добу) та цукрознижувальні препарати (метформін 500-2000 мг на добу). В залежності від призначеного лікування хворі були розподілені на наступні групи:

- група А – хворі, які отримували базову терапію (n=29);
- група В – хворі, які отримували базову терапію в комбінації з блокатором альдостерону еплереноном в дозі 25 мг/добу (n=27) протягом 3 місяців.

Нами не було виявлено вірогідних відмінностей між групами за розподілом пацієнтів за віком та статтю. Показники функціонального стану нирок та систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ) також не мали статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$).

Лабораторне клінічне дослідження складалось з клінічних аналізів крові і сечі, визначення добової білкової екскреції білка із сечею та загальних біохімічних досліджень. Концентрацію альбуміну у сечі визначали імуноферментним методом з використанням тест-системи («Гранум», Україна). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою СКД – EPI.

Статистичний аналіз проводили за допомогою комп'ютерної програми "SPSS 13". Отримані результати вважали вірогідними, якщо $p < 0,05$. Дані представлені як $(M \pm m)$, де M – середнє арифметичне, m - стандартне відхилення.

Результати дослідження та їх обговорення

Після проведеної терапії з використанням еплеренону поліпшення загального самопочуття

відбулося у 92,8 % хворих. Відмічено зменшення загальної слабкості та підвищеної стомлюваності у 72,2 %, головного болю у 90,3 %, серцебиття у 90,7 %, набряків гомілок у 89,5 %, сухості в роті у 85,3 %, спраги у 93,9 %, частого сечовипускання в нічний час у 70,7 % обстежених.

Ми дослідили вплив терапії на основні клініко-лабораторні показники перебігу поєднаної патології (табл. 1).

Використання як базової так і комбінованої з еплереноном терапії призводило до суттєвого зниження артеріального тиску (табл. 1). Проте значущих відмінностей між його показниками між групами А та В не виявлено. В групі А показники САТ і ДАТ зменшувались на 33 % і на 16 %, відповідно. Блокада рецепторів до альдостерону призводила до зниження на 38 % САТ і на 20 % ДАТ.

Базова терапія та комбінація з еплереноном позитивно впливали на функцію нирок. У хворих групи А рівні МАУ знижувались на 27 % ($p < 0,001$). У пацієнтів групи В відзначали зниження рівня МАУ - на 36 % ($p < 0,001$). Разом з тим ми не виявили вірогідної зміни рівнів креатиніну та ШКФ.

Враховуючи те, що при поєднанні фармакологічної блокади РААС з антагоністами рецепторів до альдостерону існує підвищений ризик гіперкаліємії, пов'язаний з початковим рівнем калію та показниками ШКФ, було проведено додатковий моніторинг пацієнтів [7]. Як показали отримані результати, в обох групах пацієнтів не було виявлено статистично значущих змін концентрації калію в крові: в групі А до лікування вона становила $(4,31 \pm 0,11)$ ммоль/л, після лікування $(4,06 \pm 0,09)$ ммоль/л; в групі В до лікування - $(3,90 \pm 0,14)$ ммоль/л, а після лікування - $(4,02 \pm 0,10)$ ммоль/л.

Диференційована оцінка результатів лікування з використанням базової та комбінованої з еплереноном терапії (табл. 2) показала вірогідно більш високу ефективність комбінованої терапії стосовно функціонального стану нирок за рахунок зниження рівню МАУ. Використання як базової так і комбінованої з еплереноном терапії призводило до суттєвого зниження артеріального тиску. Проте значущих відмінностей при диференційованій оцінці результатів лікування не виявлено, також не було статистично значущих відмінностей між групами і в показниках ліпідного обміну.

Таким чином, оцінка нефропротекторних властивостей препарату показала вірогідно більш високу ефективність комбінованої терапії стосовно функціонального стану нирок (зниження МАУ), ($p < 0,001$).

Таблиця 1
Вплив лікування із застосуванням еплеренону на клініко-лабораторні показники ($M \pm m$)

Показник	Базова терапія		Комбінована терапія (еплеренон)	
	до лікування, n=29	після лікування, n=29	до лікування, n=27	після лікування, n=27
МАУ, мг/ммоль	143,28±12,13	105,17±10,15*	150,56±12,5	95,48±7,19*
Креатинін, мкмоль/л	86,96±3,41	83,93±3,36	81,96±3,37	78,31±2,10
ШКФ, мл/хв.	71,65±3,29	74,06±3,31	78,15±3,53	83,89±3,68
САТ, мм.рт.ст.	180,00±2,11	138,62±1,91*	183,30±2,14	136,29±1,45*
ДАТ, мм.рт.ст.	105,51±1,81	89,65±1,18*	108,88±1,89	85,92±1,16*
Калій, ммоль/л	4,31±0,09	3,90±0,09	4,06±0,10	4,02±0,08
Холестерин, ммоль/л	5,30±0,15	5,04±0,14	5,65±0,16	5,11±0,13
Тригліцериди, ммоль/л	2,05±0,16	1,79±0,13	1,82±0,15	1,62±0,12
ЛПНП, ммоль/л	2,95±0,14	2,64±0,13	3,20±0,16	2,78±0,11
ЛПВП, ммоль/л	0,99±0,03	1,18±0,04	1,14±0,04	1,22±0,04

Примітка: * - вірогідно в порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 2
Диференційована оцінка результатів лікування з використанням базової (А) та комбінованої з еплереноном (В) терапії

Показники (різниця)	Група	n	Середнє	Стд. похибка середнього	t-критерій рівності середніх	Значущість
ШКФ, мл/хв.	А	29	-2,41	0,62	8,51	0,065
	В	27	-5,74	1,31		
Креатинін	А	29	3,03	0,43	-7,03	0,059
	В	27	7,85	1,18		
МАУ, мг/ммоль	А	29	38,10	1,97	-5,79	0,001
	В	27	59,07	4,96		
САТ, мм.рт.ст.	А	29	41,37	3,78	-0,98	0,330
	В	27	47,00	4,32		
ДАТ, мм.рт.ст.	А	29	15,86	1,59	-2,75	0,158
	В	27	22,96	2,05		
Холестерин, ммоль/л	А	29	0,2583	0,06734	-1,971	0,056
	В	27	0,5400	0,12607		
Тригліцериди, ммоль/л	А	29	0,2583	0,06412	0,689	0,494
	1-В	27	0,2000	0,05421		
ЛПНП, ммоль/л	1-А	29	0,3145	0,08426	-0,743	0,461
	1-В	27	0,4167	0,11024		
ЛПВП, ммоль/л	1-А	29	-0,1817	0,03848	-2,655	0,060
	1-В	27	-0,0519	0,02933		

В ряді досліджень було показано здатність блокаторів рецепторів до альдостерону знижувати протеїнурію у хворих на ДН при використанні з іншими блокаторами РААС. Зокрема, в невеликих рандомізованих дослідженнях у хворих на цукровий діабет 1 типу з нефропатією, які вже приймали інгібітори АПФ та блокатори рецепторів до ангіотензину, продемонстровано зниження альбумінурії на 30 % ($p < 0,001$) з додаванням до основної терапії спіронолактону (25 мг на добу) в порівнянні з плацебо [8]. При вивченні ефектів додавання до терапії хворих на ДН, які вже приймали лізиноприл в дозі 80 мг на добу, спіронолактону або лозартану в порівнянні з плацебо було відзначено зниження альбумінурії на 34 % зі спіронолактоном і на 17 % з лозартаном, показники артеріального тиску між групами суттєво не відрізнялись [9].

Аналіз літературних даних та отриманих нами результатів свідчить, що оптимальний рівень фармакотерапевтичного модулювання РААС у пацієнтів з ДН та ГХ (зі ШКФ > 60 мл/хв.) може досягатися при комбінації інгібіторів АПФ чи блокаторів рецепторів до ангіотензину з еплереноном та забезпечувати більш виражені нефропротекторні ефекти.

Висновки

1. Використання як базової, так і комбінованої з еплереноном терапії призводить до суттєвого зниження артеріального тиску, проте значущих відмінностей між групами не виявлено.

2. Диференційована оцінка результатів лікування з використанням базової та комбінованої з еплереноном терапії показала вірогідно більш високу ефективність комбінованої терапії стосовно функціонального стану нирок за рахунок зниження рівню МАУ.

Перспективи подальших досліджень полягають в пошуку оптимальних комбінацій нефропротекторних препаратів, що дозволить підвищити ефективність терапії пацієнтів з коморбідною патологією.

Література

- Атарбаева В.Ш. Артериальная гипертензия и сахарный диабет – глобальная проблема здравоохранения / В.Ш. Атарбаева., Д.А. Аширова, А.Х. Исабекова // Терапевтический вестник. – 2011. - № 2. - С. 13-15.
- Маньковский Б. Н. Обзор материалов ежегодного 50-го конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) / Б. Н. Маньковский // Диабет. Ожирение. Метаболический синдром. – 2014. - № 5 (3). – С. 8-12.
- Ando K. Antialbuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in non-diabetic hypertensive patients with albuminuria: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial / K. Ando, H.

- Ohtsu, S. Uchida [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2 (12). – P. 944-953.
4. Bender S.B. Mineralocorticoid receptor-mediated vascular insulin resistance: an early contributor to diabetes-related vascular disease? / S.B. Bender, A.P. McGraw, I.Z. Jaffe // *Diabetes.* – 2013. – Vol. 62 (2). – P. 313-319.
 5. Derer W. Mineralocorticoid receptor antagonists: inhibition of the renin angiotensin system / W. Derer, R. Dechend, D.N. Müller // *MMW Fortschr Med.* – 2010. – Vol. 152 (6). – P. 45-49.
 6. Hirsch J.S. Aldosterone blockade in chronic kidney disease / J.S. Hirsch, Y. Drexler, A.S. Bomback // *Semin Nephrol.* – 2014. – Vol. 34 (3). – P. 307-322.
 7. Khosla N. Predictors of Hyperkalemia Risk following Hypertension Control with Aldosterone Blockade / N. Khosla, R. Kalaitzidis, G. Bakris // *Am. J. Nephrol.* – 2009. – Vol. 30. – P. 418-424.
 8. Makhloogh A. Effect of Spironolactone on Diabetic Nephropathy Compared to the Combination of Spironolactone and Losartan / A. Makhloogh, Z. Kashi, O. Akha // *Nephrourol. Mon.* – 2014. – Vol. 6 (1). – P. 121-148.
 9. Mehdi U. Addition of Angiotensin Receptor Blocker or Mineralocorticoid Antagonism to Maximal Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Nephropathy / U. Mehdi, B. Adams-Huet // *JASN.* – 2009. – Vol. 20. – P. 2641-2650.
 10. Tam T.S. Eplerenone for hypertension / T.S. Tam, M.H. Wu, S.C. Masson // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 2. – P. 89-96.

Реферат

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭПЛЕРЕНОНА

Щербань Т.Д., Топчий И.И., Семеновых П.С., Гальчинская В.Ю.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, гипертоническая болезнь, антагонисты рецепторов альдостерона, эплеренон.

Целью исследования стало изучение эффективности применения селективного антагониста рецепторов альдостерона эплеренона в комбинированной терапии больных диабетической нефропатией в сочетании с гипертонической болезнью. Комплексно обследовано 57 больных диабетической нефропатией I-III стадий (скорость клубочковой фильтрации > 60 мл/мин.) в сочетании с гипертонической болезнью II стадии. Установлено, что как базовая, так и комбинированная с эплереноном терапия приводила к существенному снижению артериального давления, однако значимых различий между группами не выявлено. Также достоверно не отличались уровни креатинина и скорость клубочковой фильтрации. Дифференцированная оценка результатов лечения с использованием базовой и комбинированной с эплереноном терапии показала достоверно более высокую эффективность комбинированной терапии относительно функционального состояния почек за счет снижения уровня микроальбуминурии.

Summary

RESULTS OF CLINICAL INSPECTION OF PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY IN DYNAMICS OF TREATMENT WITH EPLERENONE

Shcherban T. D., Topchii I. I., Semenykh P. S., Galchinskaya V. Yu.

Key words: diabetic nephropathy, hypertensive disease, aldosterone receptor antagonists, eplerenone.

The aim of the study was to investigate the efficacy of eplerenone, a selective aldosterone receptor antagonist, in combined therapy of patients with diabetic nephropathy and hypertension. We examined 57 patients with diabetic nephropathy of stages I-III (glomerular filtration rate > 60 ml / min) with comorbid stage II hypertension. It was found out that both basic therapy and that combined with eplerenone led to a significant decrease in blood pressure, but no significant differences between the groups were found. The levels of creatinine and glomerular filtration rate were not significantly different as well. A differentiated evaluation of the results of treatment using basic therapy and that combined with eplerenone showed significantly higher efficacy of combined therapy on kidney functional state by reducing the level of microalbuminuria.

УДК 616.53-002-06:616.5-022.7]-07-08-048.34

Якубі Ранда

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ ПОКАЗАННЯ ТА МЕТОДИКА КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ВУГРОВУ ХВОРОБУ З СУПУТНЬОЮ КАНДИДОЗНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Запорізькій державний медичний університет

Мета роботи - підвищення ефективності лікування хворих на вугрову хворобу (ВХ) з супутньою кандидозною інфекцією шляхом розробки комплексної диференційованої терапії з використанням етіотропних та патогенетичних препаратів, зовнішніх засобів з урахуванням деяких регулюючих систем гомеостазу. Під спостереженням перебувало 120 хворих на ВХ, чоловіків 55 (45,8%), жінок 65 (54,2%) у віці 16-27 років. Папуло-пустульозні вугрі діагностували у 102 з 120 хворих, вузлові та кистозні – у 18. У всіх хворих на ВХ була стадія загострення. З першим ступенем тяжкості були 40 хворих (33,3%), з другим – 62 (51,7%) і з третім – 18 (15%). Маласезіоз встановлений у 100 з 120 хворих на ВХ, і у 80 пацієнтів також був виявлений кандидоз шкіри обличчя. В результаті проведених досліджень встановлені особливості клінічних проявів дерматозів та різні рівні лабораторних даних в залежності від характеру інфекції, від супутніх захворювань, що дозволило об'єднати усіх хворих у клініко-терапевтичні групи. Була розроблена методика комплексної індивідуальної терапії з використанням етіотропних та патогенетичних препаратів, зовнішніх засобів в залежності належності хворого до тієї чи іншої групи.

Ключові слова: гриби, вугрова хвороба, патогенез, кандидоз, маласезіоз, хворі, імунітет.

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 0113U00080.

Актуальність теми

Вугрова хвороба, або вульгарні вугрі, акне, представляє собою хронічне поліетіологічне захворювання системного характеру з ураженням переважно волосяних фолікулів та сальних залоз [1,3]. Зростання розповсюдженості та розширення вікових між даної патології, значний її вплив на психо-емоційну сферу, соціальний статус та громадську адаптацію хворих обумовлює актуальність цієї проблеми та необхідність обґрунтованих адекватних методів лікування (Кутасевич, 2008, Болотна Л.А., 2014).

Незважаючи на те, що існує багато досліджень, присвячених вивченню різноманітних аспектів механізмів розвитку ВХ, багато сторін її залишаються нез'ясованими [2,4]. Значне місце в механізмах розвитку ВХ займають інфекційні фактори: *P. acne*, стафілококи, стрептококи, *Demodex folliculorum*. В останні роки отримані нові дані про роль *Malassezia* та *Candida*, але ця проблема до кінця ще не з'ясована [5,6].

Відсутні високоефективні методи терапії. Довготривалість та висока ціна препаратів, наявність протипоказань та ускладнень, короточасні ремісії та неминучість рецидивів у хворих свідчить про недостатню ефективність терапії (Юцковська Я.А., Святенко Т.В., 2010).

З урахуванням цього, актуальною є розробка нових методичних підходів до терапії, особливо з супутньою інфекцією (*Candida*, *Malassezia*) [7].

Мета роботи

Підвищення ефективності лікування хворих на вугрову хворобу з супутньою кандидозною інфекцією шляхом розробки комплексної диференційованої терапії з використанням етіотропних та патогенетичних препаратів, зовнішніх засобів з урахуванням регулюючих систем гомеостазу.

Матеріал та методи дослідження

Під спостереженням знаходилось 120 хворих на ВХ, з них у 100 був виділений маласезіоз шкіри (*M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. globosa*, *M. obtuses*), у 80 – *Candida albicans*. Чоловіків було 55 (45,5%), жінок 65 (54,2%) у віці 16-27 років. Папуло-пустульозні вугрі діагностували у 102, вузлові та кистозні – у 18. У всіх хворих на ВХ була стадія загострення. 40 хворих були з першим ступенем тяжкості (33,3%), 62 – з другою (51,7%) і 18 – з третьою (15%).

Використані методики: клінічні, загальнолабораторні, себометрія, корнеометрія, рН-шкіри, вивчення мікробного пейзажу шкіри, біохімічні, імунологічні (НСТ-тест, ІL-10, ІL-12, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD22⁺, імуноглобуліни G, A, M).

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані нами результати аналізу прояву клініки та перебігу ВХ, результати клінічних та мікологічних даних, вивчення Ca²⁺ і гормонів, показників мікробіоценозу шкіри, себометрії і корнеометрії, функціональної активності фагоцитуючих клітин, кількісного складу основних популяцій і субпопуляцій лімфоцитів крові, імуноглобулінів сироватки крові, а також інтерлейкінів 10 і 12, показали, що хворі на ВХ із супутньою кандидозною інфекцією шкіри були клінічно і лабораторно різні.

Тому виникла необхідність проведення кластерного аналізу всіх отриманих даних. Підсумки цього аналізу показали, що у хворих на ВХ з кандидозною інфекцією вдалося виявити статистично достовірно різні рівні клініко-лабораторних зрушень.

Отримані нами дані дали можливість в залежності від встановлених рівнів зрушень об'єднати хворих у дві клініко-терапевтичні групи, що

проявилось відмінностями скарг, анамнезу, особливостями клінічних проявів і перебігу, виразністю змін показників імунного статусу, мікробіоценозу шкіри, себометрії, корнеометрії, рівня кальцію крові та гормонального спектру.

Ці показники в групах корелювали між собою з високим ступенем статистичної достовірності ($p < 0,01$), ніж при розподіленні груп по стадіям ВХ, що об'єктивно показує наявність виразного клініко-лабораторного взаємозв'язку і взаємообумовленості ВХ і супутньої кандидозної інфекції.

Першу групу склали 60 хворих на ВХ в основному з другою та частково третьою стадією без явищ проліферації і значною пустулізації ВХ, з незапальними поверхневими формами маласезіозу (простий пітіріаз волосистої частини голови, гнейс, себорейний дерматит, екзематид Дар'є), негнійним фолікулярним маласезіозом (комедони, негнійний фолікуліт і фолікулярний екзематид), які були обумовлені в основному *M. furfur*, *M. pachidermatis*. Вміст Ca^{2+} в плазмі склав в середньому $2,9 \pm 0,16$ 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 на 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. Мікробіоценоз шкіри обличчя був представлений дріжджіподібними грибами, асоціацією маласезій і *Candida*, коковою флорою і *P. acne* у відносно невеликих кількостях, а неураженої шкіри – дермальним стафілококом, *Malassezia*, *P. acnes*.

В імунному статусі у хворих першої групи відзначені: ФІ - $52,4 \pm 4,82$; ФЧ - $5,8 \pm 0,48$; нейтрофіли - $5,1 \pm 0,28$; НСТ – тест - $17,1 \pm 1,1\%$; лейкоцити - $5,81 \pm 0,42$, лімфоцити - $1,22 \pm 0,14$, CD3+ - $0,88 \pm 0,07 \cdot 10^9$ /л, CD4+ - $0,44 \pm 0,05 \cdot 10^9$ /л, CD8+ - $0,31 \pm 0,02 \cdot 10^9$ /л, CD16+ - $0,32 \pm 0,01 \cdot 10^9$ /л, CD22+ - $0,32 \pm 0,02 \cdot 10^9$ /л, CD4+CD8+ - $1,28 \pm 0,03$, Ig G - $16,8 \pm 1,1$ г/л та Ig M - $1,82 \pm 0,1$ г/л, ІЛ-10 - $31,4 \pm 5,8$ п²/мл, ІЛ-12 - $88,4 \pm 9,1$ п²/мл.

Друга група складалася з 40 хворих на ВХ з третьою та четвертою стадіями з яскраво виразними запальними змінами, великими пустулами, кістами та індуративними проявами, з проявами маласезіозу і кандидозу у вигляді маласезійного пустульозу, різнобарвного лишая, комедонів, екзематидів Дар'є, що обумовлені *M. globosa*, *M. obtusus*, *M. furfur*, *C. albicans*. Вміст Ca^{2+} в плазмі був в середньому - $4,14 \pm 0,28$ 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. Мікробіоценоз представлений на шкірі обличчя у вигляді комбінації *M. furfur*, *P. acnes*, *C. albicans*, грамнегативної палички, *S. aureus*, поза межами вогнища ураження - *S. aureus*, маласезій, *C. albicans*.

В імунному статусі у хворих другої клініко-терапевтичної групи спостерігалось: ФІ - $41,2 \pm 4,8$; ФЧ - $4,1 \pm 0,42$; нейтрофіли - $4,82 \pm 0,24$;

НСТ-тест - $14,8 \pm 1,83$, лейкоцити - $4,88 \pm 0,6 \cdot 10^9$ /л, лімфоцити - $0,98 \pm 0,16 \cdot 10^9$ /л, CD3+ - $0,63 \pm 0,03 \cdot 10^9$ /л, CD4+ - $0,38 \pm 0,03 \cdot 10^9$ /л, CD8+ - $0,27 \pm 0,02 \cdot 10^9$ /л, CD16+ - $0,24 \pm 0,01 \cdot 10^9$ /л, CD22+ - $0,42 \pm 0,03 \cdot 10^9$ /л, CD4+ / CD8+ - $1,11 \pm 0,01$, Ig G - $18,3 \pm 0,8$ г/л та Ig M - $2,6 \pm 1,4$ г/л, ІЛ-10 - $45,4 \pm 6,8$ п²/мл, ІЛ-12 - $138,4 \pm 13,8$ п²/мл.

Усі цифрові дані обох груп були оброблені статистично, різниця між ними була достовірною ($p < 0,05$), за винятком числа нейтрофілів, лейкоцитів, лімфоцитів та CD8+.

Таким чином, проведені порівняльні дослідження показали, що хворі на ВХ, що ускладнені кандидозною інфекцією, можуть бути науково-обґрунтовано розподілені на 2 клініко-терапевтичні групи, які статистично значимо відрізнялися за характером клінічних проявів, перебігом ВХ і мікозу шкіри, змінами рівня кальцію, гормонів, жирності і вологості шкіри, мікробного пейзажу, функції фагоцитуючих клітин, стану Т- і В-ланок лімфоцитів, рівня інтерлейкінів.

Відмінності показників цих груп визначаються особливостями клініки та перебігу ВХ і маласезіозу, що свідчить про суттєвий клініко-патогенетичний взаємозв'язок і взаємозалежність цих патологічних станів шкіри.

Основні відмінності виділених груп можуть бути встановлені лікарями практичної охорони здоров'я адекватно за допомогою уніфікованих загальнодоступних клініко-лабораторних методів дослідження. Все це необхідно враховувати при призначенні комплексного лікування, яке повинно бути диференційованим в залежності від належності хворого до тієї чи іншої клініко-терапевтичної групи.

Була розроблена оригінальна методика комплексної терапії хворих на ВХ із супутньою кандидозною інфекцією шкіри з диференційованим призначенням препаратів як етіологічної, так і патогенетичної дії, зовнішніх засобів.

Враховуючи досить складні механізми розвитку ВХ, ефект можна отримати лише при комплексному індивідуальному лікуванні з використанням сучасних засобів і методів. При цьому усували фактори ризику - побутові та професійні шкідливості, супутні захворювання, які в даному дослідженні представлені кандидозом і маласезіозом.

У комплексній терапії хворих на ВХ з супутнім маласезіозом шкіри використовувалися препарати, дія яких була націлена на усунення виявлених нами патогенетичних змін, загальних для обох дерматозів, у тому числі змін Т- і В-ланок імунітету, активності фагоцитів та ін.

Препарати призначали диференційовано, в залежності від виділених клініко-терапевтичних груп, використовуючи етіотропні і патогенетичні засоби. Для проведення терапії проводився ретельний збір анамнезу, виявлення провокуючих факторів, всебічне обстеження хворих у виділених групах. Звертали увагу на попереднє лікування і переносимість лікарських засобів.

Патогенетична терапія призначалася досліджуваним хворим у всіх групах відповідно до загальноприйнятих рекомендацій з лікування ВХ.

Вибір лікарських препаратів і методів ґрунтувався на необхідності вплинути на різні ланки патогенезу ВХ. Серед усіх медикаментозних засобів ми виділили кілька основних груп: етіотропні (антимікотики та антибактеріальні), імуномодулюючі, гепатопротектори, гіпосенсибілізуючі, вітаміни, мембраностабілізуючі і антиоксиданти.

В якості етіотропного засобу призначали ітраконазол, який має виражену фунгіцидну дію на *Candida* і маласезії, *Candida*, дерматоміцети, мікробну флору та інші мікроорганізми, оскільки він володіє широким спектром дії. Також враховувався той факт, що антимікотики групи азолів допомагають впливати на адренергічні структури, та чинять коригуючий вплив при порушеннях кровообігу і володіють імуномодулюючими властивостями на деякі показники клітинного імунітету.

Також в терапії ВХ використовувався азитроміцин, в якості імунокоректорів Аміксин ІС, тіотриазолін, субалін, цинарікс, алерон, дексаметазон, аскорбінову кислоту, тіагама-турбо, пасту «Сульсена», Азогель, УФО.

40 хворим першої клініко-терапевтичної групи рекомендували прийом ітраконазолу по 100 мг двічі на добу після їжі, протягом 14 днів, в подальшому – види пульс-терапії по 200 мг двічі на добу, 7 днів, потім інтервал 3 тижні. І в період інтервалу рекомендували прийом азитроміцину по 500 мг 1 раз на добу через добу № 6-8. Також хворим призначали тіагаму по 600 мг 1 раз на добу, протягом 1-2 місяців, аскорбінову кислоту до 2,0 г на добу, 1-1,5 місяця, Алерон 1 т. на ніч, 1 місяць. Також призначали Цинарікс по 1 т. 2 рази на день, 1-1,5 місяці.

З метою імуномодуляції рекомендували прийом двох препаратів - тіотриазоліну та субаліну. Тіотриазолін призначали по 2,0 мл 2,5 % розчину внутрішньом'язово протягом 10 днів, а потім по 1 т. 2 рази на добу - 20 днів. В подальшому рекомендували прийом субаліну: вміст флакона розчинити в 1-2 чайних ложках кип'яченої охолодженої води і приймати всередину за 30 хвилин до їжі, запиваючи водою, двічі на день, протягом 20 днів.

Зовнішня терапія полягала у втиранні 1% пасти «Сульсена» у вологу шкіру волосистої частини голови, обличчя, шиї та верхньої половини тулуба на 10-12 годин, а потім змивати водою з милом (Dove). 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, чергуючи 1% саліциловий і 1% левоміцетиновий спирти.

Всім хворим за показаннями призначали УФО, через день, № 12-15.

30 хворим другої клініко-терапевтичної групи

рекомендували прийом ітраконазолу (Спорагал) по 100 мг двічі на день після їжі, протягом 14 днів, 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 тіагаму по 600 мг 1 раз на добу, протягом 2-4 місяців, аскорбінову кислоту до 3,0 г на добу до 2 місяців, Алерон по 1 таблетці на ніч, 1-1,5 місяці, Цинарікс по 1 таблетці 3 рази на день, 2-3 місяці.

З метою імуномодуляції рекомендували тіотриазолін і аміксин ІС. Тіотриазолін призначали по 2,0 мл 2,5% розчину внутрішньом'язово протягом 15-20 днів, а потім по 1 таблетці 3 рази на день - до 20 днів.

Одночасно пацієнтам призначався аміксин в таблетках по 0,125 г на добу протягом 2 днів щодня, надалі по 0,125 г через день протягом 14 днів.

Хворим за показаннями призначали глюкокортикоїдні гормональні препарати - дексаметазон по 2,0 внутрішньом'язово через день, 5-6 ін'єкцій, а надалі – 4 таблетки вранці після їжі, потім, знижуючи дозу на 1 таблетку кожні 5 днів, продовжуючи курс до 1-1,5 місяців.

Одночасно наносили азозгель на ділянки ураження на обличчі та тулубі, а також обробляли шкіру 1% саліциловим спиртом і 1% левоміцетиновим спиртом, чергуючи їх.

Основна зовнішня терапія полягала у втиранні 1-2% пасти «Сульсена» у вологу шкіру волосистої частини голови, обличчя, шиї та верхньої частини тулуба на 10-12 годин, а потім змивали водою з милом (Dove). Перші 10-12 днів - щодня, потім 10 днів - через день, а надалі 2 рази на тиждень - 2-3 місяці.

Рекомендовано УФО (еритемні дози) через день, № 15-20.

30 хворих на ВХ із супутнім маласезіозом проліковані традиційно без урахування наявності грибкової інфекції, як і 20 хворих на ВХ без супутнього маласезіозу, які були оцінені як група порівняння, що отримувала традиційну терапію: дієта, вітаміни групи В - нейровітан по 1т. х 3 рази на добу, антибіотики: доксициклін по 100 мг на добу, до 12 тижнів; препарати ехінацеї - імунал по 8 крапель х 2 рази на день; карсил 1 т. х 3 рази на добу; зовнішньо: саліциловий і левоміцетиновий спирти, скінорен.

Лікування супутнього демодеккозу полягало в призначенні метронідазолу всередину в добовій дозі 1000 - 1500 мг в 3-4 прийоми (від 4 до 8 тижнів).

Висновки

1. При проведенні зіставного аналізу клінічних проявів, перебігу дерматозів, імунного статусу, деяких гормонів, кальцію, біоценозу та стану шкіри обличчя встановлені різні рівні патологічних зрушень, що дозволило об'єднати хворих

у дві клініко-терапевтичні груп.

2. Враховуючи різні рівні клініко-лабораторних порушень терапію рекомендували проводити диференційовано з призначенням етіотропних засобів, імуномодуляторів, гепатопротекторів, гіпосенсибілізуючих, мембраностабілізуючих препаратів, антибіотиків, вітамінів у адекватних дозах і термінах лікування.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому будуть представлені результати проведеної комплексної терапії, особливо при ускладненій ВХ маласезіозом та кандидозом. Буде досліджений вплив на перебіг ВХ при ускладненні її стафілококовою, стрептококовою інфекцією *Demodex folliculorum* та *P. acne* з розробкою раціональних науково обґрунтованих методів комплексної терапії.

Література

1. Волошина Н. О. Оцінка якості життя у хворих на вульгарні вугри (акне) / Н. О. Волошина // Буковинський мед. вісн. - 2014. - Т. 18, № 3 (71). - С. 39-42.
2. Гордиловський Н.Є. Сучасний підхід до лікування акне vulgaris / Н.Є. Гордиловський, Л.І. Бондарчук, А.Н. Гордиловський // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2009. - № 2 (33). - С. 86-87.
3. Горячкина М.В. Комбинированная терапия акне у женщин: поиск оптимальных решений / М.В. Горячкина, Т.А. Белоусова // Вестник дерматовенерологии. - 2014. - № 2. - С. 90-95.
4. Проценко Т.В. Инновационные аспекты в патогенезе и терапии акне / Т.В. Проценко, О.А. Проценко, А.С. Бутурлинова, Е.Н. Лукьянченко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2015. - № 1. - С. 29-32.
5. Карвацька Ю.П. Видовий склад, популяційний рівень та антибіотикочутливість мікрофлори пустул у хворих на вульгарні вугри – мешканців Чернівецької області / Ю.П. Карвацька // Журнал дерматовенерології та косметології ім. М. О. Торсуєва. - 2014. - № 1-2 (32). - С. 70-74.
6. Коновалова Т. С. Показники імунологічного статусу організму у чоловіків, хворих на вугрову хворобу / Т. С. Коновалова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2014. - № 2 (53). - С. 47-57.
7. Петрова К.С. Комплексный уход за кожей с помощью средств лечебной косметики у больных акне / К.С. Петрова, Л.С. Колбина // Эффективная фармакотерапия. - 2015. - № 9. - С. 10-14.

Реферат

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ И МЕТОДИКА КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ КАНДИДОЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Якуби Ранда

Ключевые слова: грибы, угревая болезнь, патогенез, кандидоз, малассезиоз, больные, иммунитет.

Цель работы - повышение эффективности лечения больных угревой болезнью (УБ) с сопутствующей кандидозной инфекцией путем разработки комплексной дифференцированной терапии с использованием этиотропных и патогенетических препаратов, наружных средств с учетом некоторых регулирующих систем гомеостаза. Под наблюдением было 120 больных УБ, мужчин 55 (45,8%), женщин 65 (54,2%) в возрасте 16 – 27 лет. Папуло-пустулезные угри диагностировали у 102 из 120 больных, узловатые и кистозные – у 18. У всех больных УБ была стадия обострения. Первая степень тяжести была у 40 больных (33,3%), вторая – у 62 (51,7%) и третья – 18 (15%). Малассезиоз установлен у 100 из 120 больных, и у 60 пациентов также был выявлен кандидоз кожи лица. В результате проведенных исследований установлены особенности клинических и проявлений дерматозов, разные уровни лабораторных данных, характера инфекции сопутствующих заболеваний, что позволило нам объединить всех больных в клинико-терапевтические группы. Была разработана методика комплексной индивидуальной терапии с использованием этиотропных и патогенетических препаратов, наружных средств в зависимости принадлежности больного к той или иной группе.

Summary

DIFFERENTIAL INDICATIONS AND METHODS OF COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH ACNE AND CONCOMITANT CANDIDAL INFECTION

Yaacoubi Randa

Key words: fungi, acne, pathogenesis, candidiasis, malassezia, patients, immunity.

Objective: to increase the effectiveness of treatment of patients with acne accompanied by candidal infection by developing an integrated differential therapy including etiotropic and pathogenesis drugs, medicines for external use taking in to account some regulatory systems of homeostasis. 120 patients with acne were monitored, 55 (45.8%) men, 65 (54.2%) women aged 16-27 years. Papule-pimples acne was diagnosed in 102 of 120 patients and 18 patients were diagnosed to have nodular and cystic acne. All the patients with acne had an exacerbation stage. 40 patients had the first degree of severity (33.3%), 62 patients had the second degree (51.7%) and 18 patients had third degree (15%) of the disease severity. Out of 120 patients, 100 were diagnosed with Malassezia, and 60 patients had candidiasis of facial skin. Different levels of clinical features, different laboratory findings, character of concomitant diseases were identified that enabled to distribute the patients into clinical groups. Depending on the group, the patients were prescribed the therapy including etiotropic and pathogenesis drugs, and topical drugs.

УДК 616.12-008.318:616.12-008.331.1-06:616.24-007.272-036.1

Яценко О.В.

ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ КОМОРБІДНОМУ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Запорізький державний медичний університет

Хронічне обструктивне захворювання легень впевнено займає один з лідируючих ступенів зі смертності та поширеності у світі. В даний час одним з частих супутніх захворювань є артеріальна гіпертензія, яку діагностують у 49,6-63,4% хворих на ХОЗЛ, тому дуже важливим є вивчення нейрорегуляторних систем при коморбідному перебігу цих захворювань. Метою дослідження стало вивчення показників варіабельності серцевого ритму при ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Було обстежено 112 хворих на ХОЗЛ 2-3 стадії у фазу загострення, які були розділені на дві групи. В першу групу включені 50 пацієнтів з ХОЗЛ без супутньої, другу групу склали 62 пацієнта з коморбідним перебігом ХОЗЛ 2-3 стадії та ГХ 2 стадії. В результаті дослідження було встановлено достовірне зниження таких показників як SDNN та TP. Однак, не було виявлено достовірних відмінностей між групами серед такого показника BCP, як RMSSD. Аналіз частотних показників BCP показав достовірні відмінності між такими показниками як LF потг, HF потг, та їх відношення LF/HF у бік збільшення LF потг. Достовірних відмінностей між стрес індексом (SI) контрольної та основної групи знайдено не було. Встановлено достовірне збільшення показників активації симпатичної системи. Виявлено зниження таких спектральних показників, як SDNN та TP в основній групі у порівнянні з контрольною.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба.

Робота проведена у рамках НДР «Патогенетичні механізми розвитку, клініко-прогностичні аспекти та стратегія медикаментозної корекції ураження серцево-судинної системи при коморбідному перебігу деяких захворювань внутрішніх органів», № державної реєстрації 0115U003876.

Вступ

У новому визначенні хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), який увійшов в основний документ по менеджменту ХОЗЛ «Глобальну стратегію діагностики, лікування та профілактики хронічної обструктивної хвороби легень» (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases, GOLD, 2016) [1], підкреслюється величезна роль супутніх захворювань із значними позалегеновими системними проявами (ожиріння, цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертонія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, дисліпідемія, остеопороз) в збільшенні тяжкості перебігу основного захворювання (вплив на якість життя і виживання пацієнтів з ХОЗЛ). В даний час, одним з частих супутніх захворювань є артеріальна гіпертензія (АГ). АГ діагностують у 49,6-63,4% хворих на ХОЗЛ [2,3,4]. А недавній аналіз поширеності супутніх захворювань у амбулаторних хворих з різними фенотипами ХОЗЛ показав, що у 75% - щонайменше, одне серцево-судинне захворювання (ССЗ), у 62% пацієнтів – артеріальна гіпертензія [5]. У той самий час, отримано мало даних стосовно показників варіабельності серцевого ритму (BCP) при коморбідному перебігу ХОЗЛ та гіпер-

тонічної хвороби (ГХ). Визначення показників варіабельності проводили за загальноприйнятою методикою [6].

Мета дослідження

Вивчення особливостей BCP у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежені 112 хворих на ХОЗЛ 2-3 стадії у фазу загострення, які були розділені на дві групи. В першу групу включено 50 пацієнтів з ХОЗЛ без супутньої патології (42 чоловіків та 8 жінок, середній вік яких 51 [46-58] рік), другу групу склали 62 пацієнта з коморбідним перебігом ХОЗЛ 2-3 ст. та ГХ 2 стадії (54 чоловік та 8 жінок, середній вік 51 [48-55] рік). Також було обстежено 30 практично здорових волонтерів (18 чоловіків та 12 жінок) віком 54 [49-55] роки. Усі групи були співставні за статтю та віком $p < 0,05$, однак, була відмічена достовірна різниця за індексом маси тіла між здоровими особами та основною групою ([24,32 [22,32 ; 24,81] vs 29,41 [26,83 ; 32,85], $p > 0,05$). Клінічна характеристика обстежених представлена у таблиці 1.

Таблиця 1
Характеристика обстежених осіб (n = 142)

Показник, одиниця вимірювання	Основна група (n = 62)	Контрольна група (n = 50)	Здорові особи (n = 30)
Медіана віку, років	51 [48; 55]	51 [46; 58]	54 [49; 55]
Чоловіки	54 (87,1 %)	42 (84 %)	18 (60 %)
Жінки	8 (12,9)	8 (16 %)	12 (40 %)
ІМТ, кг/м ²	29,41 [26,83 ; 32,85]	25,25 [22,99 ; 8,09]	24,32 [22,32 ; 24,81]

Таблиця 2
Спірографічна характеристика обстежуваних осіб

Показник/ група	Основна група (n = 62)	Контрольна група (n = 50)	Здорові (n = 30)
ФЖЄЛ	69,50 [55,00 ; 84,00]	72,00 [54,00 ; 82,00]	101,50 [88,00 ; 114,00]
p-рівень	$P_{1-2}=0,99$	$P_{2-3}=0,001$	$P_{1-3}=0,001$
ОФВ1	56,00 [46,00 ; 68,00]	58,00 [44,00 ; 68,00]	108,50 [97,00 ; 121,00]
p-рівень	$P_{1-2}=1,00$	$P_{2-3}=0,001$	$P_{1-3}=0,001$
МОС25	39,50 [27,00; 54,00]	33,00 [22,00; 58,00]	78,50 [66,00; 90,00]
p-рівень	$P_{1-2}=1,00$	$P_{2-3}=0,001$	$P_{1-3}=0,001$
МОС50	35,50 [21,00; 46,00]	26,00 [18,00; 42,00]	97,00 [85,00; 110,00]
p-рівень	$P_{1-2}=0,57$	$P_{2-3}=0,001$	$P_{1-3}=0,001$
МОС75	31,00 [23,00; 43,00]	29,00 [20,00; 40,00]	135,00 [101,00; 176,00]
p-рівень	$P_{1-2}=1,00$	$P_{2-3}=0,001$	$P_{1-3}=0,001$

Спірографічне дослідження проводили за допомогою системи «Спироком» (ХАІ медика, Харків) за стандартною методикою. Діагноз ХОЗЛ ставився згідно з рекомендаціями GOLD 2016 [1]. За основними показниками функції зовнішнього дихання основна та контрольна групи були співставні ($p>0,05$). Показники спірографічного дослідження представлені у таблиці 2.

Дослідження варіабельності серцевого ритму з визначенням частотних, спектральних показників проводили за допомогою системи Кардіолаб (ХАІ медика, Харків) за стандартною методикою. Реєструвались 5-хвилинні записи ритму серця. Перед початком дослідження хворий проходив період адаптації до навколишніх умов на протязі 5-10 хв. Запис ЕКГ проводиться в тихій кімнаті, в якій підтримується постійна температура 20-22 ° С, в один і той самий час доби (в період з 8-00 до 9-00), натще, в положенні лежачі на спині, при рівному диханні. У період дослідження ВСП пацієнтові пропонувалося дихати рівномірно та спокійно. Перед дослідженням скасовувалися медикаменти. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та північноамериканського товариства електростимуляції і електрофізіології (1996). Частотний аналіз записів RR інтервалів з розрахунком середньої частоти серцевих скорочень, середньоквадратичного відхилення інтервалів RR від їх середнього значення (SDNN, с), кореня квадратного суми квадратів різниці величин послідовних пар інтервалів NN (RMSSD, с), індексу напруги (IH, розум. од.), нормалізованого відношення високочастотних частот (HF, %), нормалізованого відношення низькочастотних частот (LF, %), та їх відношення (LF/HF), загального спектру потужності регуляторних систем (TP).

Статистична обробка отриманих даних. Всі дані представлені у вигляді медіани та міжквартильного діапазону (Me [25;75]). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості (p) нижче 0,05. Перевірку нормальності розподілу кількісних

ознак здійснювали за допомогою критеріїв Шапіро-Уїлка. При порівнянні показників декількох груп використовували метод Краске-Уолліса.

Результати досліджень та їх обговорення

Отримані дані свідчать про зниження спектральних характеристик варіабельності серцевого ритму у порівнянні основної групи з контрольною групою. Так, було достовірне зниження таких показників як: SDNN, TP (41,00 [40,00 ; 43,00] vs 44,00 [43,00 ; 45,00] ($p = 0,001$), 1633,50 [1516,00 ; 1780,00] vs 1879,50 [1755,00 ; 2005,00] ($p=0,001$). Зниження показника SDNN є незалежним предиктором раптової смертності [7]. Однак не було виявлено достовірних відмінностей між групами серед такого показника ВСП як RMSSD (19,00 [15,00 ; 23,00] vs 21,50 [16,00 ; 27,00] ($p=0,25$)). Аналіз частотних показників ВСП показав достовірні відмінності між такими показниками як LF norm, HF norm, та їх відношення LF/HF у бік збільшення LF norm, що характеризується збільшенням активності симпатичної модуляції та вагусного впливу, та як наслідок цього збільшення відношення LF/HF (80,00 [78,00 ; 84,00] vs 78,00 [72,00 ; 80,00] ($p = 0,003$), 20,00 [16,00 ; 22,00] vs 22,00 [20,00 ; 28,00] ($p = 0,002$), 4,10 [3,44 ; 5,10] vs 3,46 [2,55 ; 4,02] ($p = 0,003$)). Достовірних відмінностей між стрес індексом (SI) контрольної та основної групи знайдено не було (160,50 [138,00 ; 189,00] vs 147,00 [120,00 ; 172,00] ($p=0,13$)). Отримані дані варіабельності серцевого ритму обстежених пацієнтів представлено у таблиці 3.

При проведенні кореляційного аналізу було виявлено достовірний кореляційний зв'язок між показниками TP та ОФВ1 ($R=0,25$ $p=0,04$). Також було виявлено достовірний кореляційний зв'язок між показниками вегетативної нервової системи та систолічної функції міокарду (SDNN та кінцево-систолічним об'ємом, фракції викиду (ФВ) ($R=-0,39$ $p=0,001$ та $R=0,55$ $p=0,001$) та TP і ФВ ($R=0,38$ $p=0,001$).

Дані варіабельності серцевого ритму в обстежуваних групах

Група/ показник	Основна група N=62	Контрольна група N=50	Здорові особи
SDNN, мс	41,00 [40,00 ; 43,00]	44,00 [43,00 ; 45,00]	50,1 [49,00 ; 53,00]
p-рівень	$p_{1-2} = 0,001$	$p_{2-3} = 0,001$	$p_{1-3} = 0,001$
RMSSD, мс	19,00 [15,00 ; 23,00]	21,50 [16,00 ; 27,00]	36,00 [30,00 ; 39,40]
p-рівень	$p_{1-2} = 0,25$	$p_{2-3} = 0,001$	$p_{1-3} = 0,001$
TP	1633,50 [1516,00 ; 1780,00]	1879,50 [1755,00 ; 2005,00]	2434,85 [2357,00 ; 2756,00]
p-рівень	$p_{1-2} = 0,001$	$p_{2-3} = 0,001$	$p_{1-3} = 0,001$
LF norm %	80,00 [78,00 ; 84,00]	78,00 [72,00 ; 80,00]	61,50 [60,00 ; 67,00]
p-рівень	$p_{1-2} = 0,003$	$p_{2-3} = 0,001$	$p_{1-3} = 0,001$
HF norm %	20,00 [16,00 ; 22,00]	22,00 [20,00 ; 28,00]	37,50 [33,00 ; 40,00]
p-рівень	$p_{1-2} = 0,002$	$p_{2-3} = 0,001$	$p_{1-3} = 0,001$
LF/HF	4,10 [3,44 ; 5,10]	3,46 [2,55 ; 4,02]	1,80 [1,50 ; 1,99]
p-рівень	$p_{1-2} = 0,003$	$p_{2-3} = 0,001$	$p_{1-3} = 0,001$
SI	160,50 [138,00 ; 189,00]	147,00 [120,00 ; 172,00]	103 [86,00 ; 120,00]
p-рівень	$p_{1-2} = 0,13$	$p_{2-3} = 0,001$	$p_{1-3} = 0,001$

Висновки

1. Виявлено достовірне збільшення показників активації симпатичної системи у вигляді збільшення показників LF, у групі хворих при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень, що у свою чергу підвищує рівень співвідношення відношення LF/HF.

2. Виявлено зниження спектральних показників, таких як SDNN та TP в основній групі у порівнянні з контрольною.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується розробити предикторні маркери варіабельності серцевого ритму, задля прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень.

Література

1. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention – 2017 [Електронний ресурс] // The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). – 2017. – Режим доступу до ресурсу: <http://goldcopd.org/pocket-guide-copd-diagnosis-management-prevention-2016/>.
2. Almagro P. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. The ESMI study / P. Almagro, F.J. Cabrera, J. Diez [et al.] // Chest. - 2012. - Vol.14 2(5). - P. 1126-1133.
3. Park H. J. Comorbidities in obstructive lung disease in Korea: data from the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey / H. J. Park, A. Y. Leem, S. H. Lee [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. - 2015. - Vol. 10. - P.1571-1582.
4. Hillas G. Managing comorbidities in COPD / G. Hillas, F. Perlikos, I. Tsiligianni [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. - 2015. - Vol. 10. - P. 95-109.
5. Bigazzi F. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease / F. Bigazzi, C. Magni, V. Bonti, [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. - 2016. - Vol.11. - P. 2229-2236.
6. Яблучанский Н. И. Вариабельность сердечного ритма: в помощь практикующему врачу / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартиненко. – Харьков, 2010. - 131с.
7. Algra A. Heart rate variability from 24 hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death / A. Algra, J. G. P. Tijssen, J. R. T. S. Roeland [et al.] // Circulation. - 1991. - Vol. 88. - P. 180.

Реферат

ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ КОМОРБИДНОМ СОЧЕТАНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Яценко О. В.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, хроническое обструктивное заболевание легких, гипертоническая болезнь.

Хроническое обструктивное заболевание легких уверенно занимает одну из лидирующих позиций по смертности и распространенности в мире. Одним из частых сопутствующих заболеваний при ХОЗЛ является артериальная гипертензия, которая диагностируется в 49,6-63,4% пациентов. Поэтому очень важным является изучение нейрорегуляторных систем при коморбидном течении этих заболеваний. Целью исследования явилось изучение показателей вариабельности сердечного ритма при ХОЗЛ в сочетании с ГБ. Обследовано 112 пациентов с диагнозом ХОЗЛ 2-3 стадии в фазу обострения, которые были разделены на две группы. В первую группу включены 50 пациентов с ХОБЛ без сопутствующей патологии, вторую группу составили 62 пациента с коморбидным течением ХОЗЛ 2-3 ст. и ГБ 2 стадии. В результате исследования было выявлено достоверное снижение таких показателей как SDNN, TP. Однако не было выявлено достоверного различия между группами такого показателя как RMSSD. Анализ частотных показателей ВРС показал достоверные различия между такими показателями как LF norm, HF norm, и их отношение LF/HF в сторону увеличения низкочастотных колебаний. Достоверных различий между стресс индексом (SI) контрольной и основной групп найдено не было. Выведено достоверное увеличение показателей активации симпатической нервной системы. Обнаружено снижение таких спектральных показателей как SDNN и TP в основной группе по сравнению с контрольной.

Summary

HEART RATE VARIABILITY IN CASES OF COMORBID HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Yatsenko O. V.

Key words: heart rate variability, obstructive pulmonary disease, hypertension.

Chronic obstructive pulmonary disease is holding one of the leading positions in mortality and prevalence worldwide. One of the frequent concomitant diseases in COPD is hypertension, which is diagnosed in 49.6-63.4% of patients. Therefore, it is very important to study neurology systems in the comorbid course of these diseases. Objectives: to study of heart rate variability in COPD in combination with essential hypertension (EH). 112 patients with the diagnosis of COPD 2-3 stages in the acute phase divided into two groups were examined. The first group included 50 patients with COPD without concomitant pathology, the second group included 62 patients with a comorbid course of COPD 2-3 st. and stage 2 EH. Thus, a significant decrease in such indicators as SDNN, TP was revealed. However, there was no significant difference between the groups of such parameter as RMSSD. Analysis of HRV frequency showed significant differences between such indicators as LF norm, HF norm, and their ratio LF / HF towards increasing low-frequency oscillations. There were no significant differences between the stress index (SI) of the control and main groups. A reliable increase in the activation indices of the sympathetic nervous system was revealed. There was a decrease in such spectral displays, as SDNN and TP in the main group compared to the control group.

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК: 616/743-008:616.31-08

Аликулиев Вугар Газанфар оглы, Ахмедов Эльчин Тайяр оглы.

СТРУКТУРА АНОМАЛИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У ЛИЦ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

Азербайджанский медицинский университет

Представлены данные о стоматологическом здоровье лиц призывного возраста. Установлено, что распространённость частичной вторичной адентии составляет 27,5%, при этом показатель утраты более половины зубного ряда – 44,4%. Выявлено, что лица призывного возраста нуждаются в оказании ортодонтической помощи по поводу коррекции зубного ряда после проведённой хейлопластики и уранопластики (13,2%), наличия нижней и верхней макрогнатии (12,5% и 0,4%), нижней и верхней микрогнатии (1,6% и 8,2%), фронтальной протрузии верхней челюсти (3,5%) и других стоматологических патологий (13,9%). Эти призывники, из-за патологии прикуса и низкой жевательной эффективности, нуждаются в обязательном ортодонтическом лечении. Для улучшения качества здоровья призывников с патологией челюстно-лицевой области необходимо улучшить диагностические критерии выявляемых аномалий и патологий, оптимизировать и широко внедрять в стоматологическую практику лечебно-профилактические мероприятия, которые повысят качество жизни призывников и военнослужащих.

Ключевые слова: стоматологическое здоровье, лица призывного возраста, структура аномалий челюстно-лицевой области.

Введение

Состояние стоматологического здоровья является одним из показателей годности лиц призывного возраста к военной службе [1,7]. В последние годы количество лиц с разными формами поражения зубочелюстной системы, имеющих дефектов зубов и зубных рядов, значительно увеличилось [9]. Нарушение жевательной функции связано с наличием аномалий отдельных зубов, зубных дуг и прикуса. Количество статистических данных по анализу аномалий челюстно-лицевой области недостаточно для планирования работы медицинских комиссий по обследованию призывников, оказанию профилактической и ортодонтической помощи. При этом нуждаемость призывников и военнослужащих в своевременном оказании такой помощи оценивают как высокую [3,4,6].

В большинстве передовых стран за период последних 20 лет достигнуты большие успехи в организации структуры штата стоматологической медицинской службы Вооружённых Сил [2,5]. Государственные программы по повышению эффективности профилактических и просветительских мер, а также по рациональной организации лечебного процесса позволили снизить показатели стоматологической заболеваемости [1,7]. Не вызывает сомнения тот факт, что построение и развитие комплекса профилактических мероприятий и высококвалифицированной специализированной стоматологической помощи в структурах военно-медицинского профиля позволит не только выполнить своевременный набор призывников на военную службу, но и существенным образом повысить уровень стоматологического здоровья военно-

служащих. Исходя из этого, изучение структуры заболеваемости органов и тканей челюстно-лицевой области у лиц призывного возраста представляет научный и практический интерес для военной медицины.

Цель работы

Изучение структуры аномалий челюстно-лицевой области у лиц призывного возраста.

Материалы и методы исследования

В данном исследовании рассматриваются результаты клинического осмотра 446 мужчин призывного возраста с челюстно-лицевой патологией, направленных в челюстно-лицевое отделение КМЦ г. Баку врачебными комиссиями РВК г. Баку и регионов республики Азербайджан. Из 446 обследованных призывников 432 имели аномалии и дефекты челюстно-лицевой области, а остальные 14 призывников были отобраны в качестве контрольной группы.

Результаты обследования фиксировались в специальной «Карте обследования больного». В карте проводилась регистрация полученных данных и их обработка для соблюдения единых методических принципов изучения исходных данных по структуре стоматологических заболеваний призывников.

При сборе анамнестических данных обращали внимание на жалобы пациентов, порядок прорезывания и замены зубов, на наличие вредных привычек в детском возрасте (сосание пальца, губ, щёк, языка, различных предметов, их прикусывание и др.), перенесённых инфекционных болезней, травмы зубочелюстной области и время образования аномалии. Выясняли, какие заболевания перенёс в детском возрасте,

особенно стоматологические (травма, преждевременное удаление молочных зубов). Отдельное внимание уделялось физическому развитию и осанке больного. Уточняли наличие наследственных и хронических заболеваний, семейных особенностей строения зубочелюстного аппарата, функциональные нарушения зубочелюстного аппарата (ротовое дыхание, межзубное прокладывание языка при глотании и разговоре и др.), социальнo-бытовые условия.

Ведущим при постановке ортодонтического диагноза являлось клиническое (стоматологическое) обследование. Клиническое обследование проводилось по общепринятой методике. При объективном обследовании изучали тип лица, профиль пациента, высоту частей лица, асимметрию лица и состояние кожных покровов. Обследование полости рта сводилось к последовательному осмотру твёрдых и мягких тканей. Выявляли зубочелюстные аномалии в полости рта, осматривали мягкие ткани (оценивали величину и место прикрепления уздечек губ, языка, глубину переходных складок). Наряду с этим определяли: открытие рта, зубную формулу, жевательный эффект (по Н.И. Агапову и И.М. Оксману), тип прикуса, направление и размер щели, повреждение органов полости рта, состояние височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), функцию речи, наличие и характер проведённого хирургического лечения. В этом же разделе фиксировались сведения о нуждаемости в ортопедическом и ортодонтическом лечении и обеспеченности ним.

Осмотр призывников производили комиссионно с учётом получения заключения врача-рентгенолога на основании рентгенографии костей лицевого скелета. Призывников осматривали с использованием стоматологического зеркала. При осмотре выявляли нелеченные кариозные зубы, а также зубы с некариозными поражениями, дефекты зубного ряда, патологии слизистой оболочки полости рта и языка, которая в процессе санации не подвергалась лечению. При исследовании рентгенограмм оценивали следующие показатели: комплектность зачатков постоянных зубов (адентия или сверхкомплектные зубы), наличие зачатков третьих моляров, наличие ретенированных зубов. Отдельно изучали симметричность правой и левой половин лицевого отдела черепа: характер соотношения средних линий между верхними и нижними центральными резцами, наличие наклона корней зубов.

При осмотре во время выполнения специфической функции ВНЧС отмечали отсутствие или наличие девиации и дефлексии (отклонение нижней челюсти от прямолинейной траектории при открывании рта), ограничение открывания рта (гипомобильность), увеличение амплитуды движений (гипермобильность). Пальпаторно вы-

являли асимметрию движений мышечковых отростков нижней челюсти. При пальпации жевательных мышц и мышц шеи оценивали размер, плотность мышц, болезненность при пальпации.

Результаты и обсуждение

В 2004–2008 гг. проведён анализ выявления аномалий челюстно-лицевой области у призывников с учётом места регистрации призывников. Полученные данные приведены в таблице 1. Анализ клинических осмотров свидетельствуют о 3-кратном превышении зарегистрированных случаев челюстно-лицевой патологии, которые зарегистрированы в г. Баку в сравнении с таковыми в регионах республики Азербайджан. Число таких призывников было 324, что составляет 75,0% от общего числа обследуемых. Региональными врачебными комиссиями РВК на дополнительное обследование и лечение в челюстно-лицевое отделение КМЦ г. Баку направлены 108 призывников, то есть 25,0% от общего числа выявленных случаев. Из регионов республики наибольшее количество призывников было направлено в 2006 и 2008 гг. (25,9% и 22,2%), а районными комиссиями г. Баку в 2005 и 2007 гг. (25,9% и 22,5%).

В структуре патологий врождённые аномалии, которые в детском возрасте нуждались в хирургическом лечении по поводу несращения верхней губы и неба (хейлопластика, уранопластика), составили 56 (12,9%) случаев, по поводу других врождённых патологий (врождённые срединная киста шеи, гемифациальная микросомия лица, лимфангиома правой щёчной области, нарушающие функции жевания) 6 случаев (1,4%). Образование патологии в юношеском возрасте отмечено у 8 (1,8%) призывников.

При обследовании выявляли симптомы различных форм заболеваний ВНЧС и внесуставной патологии. Регистрировали боли в ВНЧС, шумовые явления в суставе, жевательных мышцах, верхней и нижней челюстях, уменьшение или увеличение амплитуды открывания рта, девиация, дефлексия, заложенность и шум в ушах. При наличии иррадиации боли в различные отделы головы и шеи выясняли причину таких явлений. На рентгенограммах выявлено отсутствие или наличие морфологических изменений элементов сустава.

При осмотре выявлены дефекты и деформации зубных рядов. Из таблицы 2 видно, что наибольшее число челюстно-лицевой патологии составляют разные виды адентии зубного ряда ($n=117/27,5\%$). Во всех случаях адентия была вторичной. В 3 (2,5%) случаев регистрировали полную вторичную адентию зубов. В 52 (44,4%) случаях адентия представляла собой утрату больше половины зубного ряда.

Актуальні проблеми сучасної медицини

Таблица 1.
Количество обследованных призывников по месту регистрации

Год обследования	Все обследованные (n=432)		Обследованы и зарегистрированы в Баку (n=324)		Обследованы и зарегистрированы в регионах (n=108)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2004 г	62	14,3	44	13,5	18	16,6
2005 г	100	23,0	84	25,9	16	14,8
2006 г	87	20,0	59	18,2	28	25,9
2007 г	95	21,8	73	22,5	22	20,3
2008 г	88	20,1	64	19,7	24	22,2

Таблица 2.
Распределение обследованных призывников по аномалии челюстно-лицевой области

Аномалия	Количество больных	Год обследования	Всего	
			Абс.	%
Состояние после хейлопластики, уранопластики	7	2004	56	13,2
	6	2005		
	16	2006		
	13	2007		
	14	2008		
Верхняя микрогнатия	5	2004	35	8,2
	12	2005		
	8	2006		
	5	2007		
	5	2008		
Верхняя макрогнатия	2	2005	2	0,4
Макрогнатия	14	2005	14	3,3
Нижняя макрогнатия	14	2004	53	12,5
	18	2006		
	11	2007		
	10	2008		
Нижняя микрогнатия	3	2005	7	1,6
	4	2006		
Глубокий прикус	2	2007	2	0,4
Открытый прикус	11	2004	72	16,9
	18	2005		
	19	2007		
	24	2008		
Фронтальная протрузия верхней челюсти	2	2004	15	3,5
	2	2005		
	2	2006		
	6	2007		
	3	2008		
Адензия	16	2004	117	27,5
	31	2005		
	24	2006		
	28	2007		
	18	2008		
Прочие патологии	7	2004	59	13,9
	12	2005		
	15	2006		
	11	2007		
	14	2008		
Всего			432	100,0

Таблица 3.
Распределение обследованных призывников по аномалии челюстно-лицевой области

Прикус	Абс.	%
Прикус		
Физиологический	1	0,2
Прямой	3	0,7
Ортогнатический	12	2,8
Глубокий	4	0,9
Перекрестный	5	1,1
Мезиальный	53	12,2
Дистальный	16	3,7
Открытый	116	26,8
Прочие (неопределённые)	222	51,4
Всего	432	100,0

Результати обстеження стану зубного ряду і жевальної функції порівнювалися з даними, отриманими в контрольній групі з фізіологічної оклюзією зубних рядів за той же період спостереження. Діагноз встановлювався на основі клінічного обстеження. Втрата зубів суттєво вплинула на жевальну функцію. Так, лише у 7 (1,6%) призовників рівень жевальної ефективності був 50% і більше (від 50% до 88%), у 393 (91%) жевальну ефективність оцінили в межах 5-46%, а у решти 32 (7,4%) випадків цей показник був рівний 0%.

Серед інших патологій (n=59/13,9%) найчастіше реєстрували травматичні та післяопераційні дефекти щелепи, остеомиєліт, рідше хронічний артрит і артроз ВНЧС, вроджена середня кістка шиї, ускладнена функціонуючим свищем.

З 432 обстежених призовників тільки у 1 (0,2%) випадку відзначено нормальну фізіологічну прикус. У решти призовників були різні типи аномалій прикусу (табл. 3): 116 – відкритий тип прикусу, 53 – мезіальний, 16 – дистальний, 12 – ортогнатичний, 5 – перехрестний, 4 – глибокий, 3 – прямий. У 222 (51,3%) випадках аномалія прикусу головним чином пов'язана з повною або частковою вторинною адентією.

Висновки

Таким чином, аналіз роботи центральних і регіональних медичних комісій РВК свідчить про значну кількість зареєстрованих випадків стоматологічної патології. Стан зубного ряду у осіб призовного віку оцінюється як незадовільний і характеризується частковою або повною вторинною адентією, низькою ефективністю жевальної функції, які потребують надання ортогнатичної та ортопедичної допомоги. Отримані дані підтвердили доцільність надання сучасної діагностичної та лікувально-профілактичної допомоги лікарями-стоматологами районних дитячих стоматологічних поліклінік та удосконалення системи надання допомоги військомедицинськими стоматологічними організаціями. Враховуючи сучасний стан розвитку армії, суттєве ускладнення умов проходження військової служби, підвищені вимоги до стану здоров'я призовників, лікарям-стоматологам медичних призовних

комісій слід враховувати зростання числа призовників з вродженими аномаліями та придбанними дефектами зубочелюстної області. Очевидно, що для підвищення рівня стоматологічного здоров'я військовослужбовців необхідно вводити або розширювати штат лікарів стоматологічного профілю для профілактики захворювань та планування надання стоматологічної допомоги по місцю проходження військової служби. Однак для покращення якості здоров'я призовників з патологією щелепно-лицьової області необхідно удосконалити діагностичні критерії виявлення аномалій та патологій, оптимізувати та широко впровадити в стоматологічну практику лікувально-профілактичні заходи, які підвищать якість життя призовників та військовослужбовців.

Література

1. Голубь А. А. Оптимізація діагностики та лікування стоматологічних захворювань у студентів : дисертація на соискання ученої ступеня кандидата медичних наук : спец. 14.01.14 – «Стоматологія» / Голубь Анна Аркадьєвна. – Уфа, 2010. – 142 с.
2. Довбнев В. А. Медико-економічне обґрунтування підвищення рівня стоматологічної допомоги військовим пенсіонерного віку (на прикладі Московського військового гарнізону) : дисертація на соискання ученої ступеня кандидата медичних наук : спец. 14.00.21 – «Стоматологія» // Довбнев В. А. – Москва, 2009. – 93 с.
3. Іорданішвілі А.К. Структура захворюваності порожньої порожнини рота у призовників та офіцерів Російської Армії / А.К. Іорданішвілі, А.М. Ковалевський // Воєн.-мед. журн. – 1996. – Т. 317, № 10. – С. 1921.
4. Іорданішвілі А.К. Стоматологічні захворювання у осіб призовного віку / А.К. Іорданішвілі, А.С. Солдаткіна, А.А. Сериков // Вестник російської військово-медичної академії. – 2015. - №4(52). – С. 106-108.
5. Ніконенко В.Г. Вивчення потреби в ортопедичній стоматологічній допомозі молодих військовослужбовців срочної служби : дисертація на соискання ученої ступеня кандидата медичних наук : спец. 14.00.21 – «Стоматологія» / Ніконенко В.Г. – М., 2008. – 114 с.
6. Образцов А.В. Соціально-гігієнічні аспекти стоматологічної патології у підлітків, допризовників та призовників в сучасних умовах : дисертація на соискання ученої ступеня кандидата медичних наук : спец. 14.00.33 – «Общественное здоров'є та здоровозбереження» / Образцов Олександр Васильєвич. – М., 2006. – 154 с.
7. Проценко А.С. Стан стоматологічного здоров'я студентської молоді Москви та шляхи його покращення : дисертація на соискання ученої ступеня кандидата медичних наук : спец. 14.01.14 – «Стоматологія» / Проценко Анна Сергєєвна. – М., 2010. – 147 с.
8. Сливкін А.А. Вивчення стоматологічної захворюваності військовослужбовців по призыву, знову прибулих в воєнську частину : автореферат дис. ... кандидата медичних наук : спец. 14.01.14 – «Стоматологія» / Антон Анатольєвич Сливкін. – С.-Пб., 2013. – 17 с.
9. Солдаткіна А.С. Характеристика стоматологічного здоров'я молодого населення Росії / А.С. Солдаткіна, А.А. Сериков // Актуальні проблеми стоматології Арктичного регіону, сучасні тенденції та перспективи діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань. - Архангельськ: Изд-во СГМУ, 2015. – С. 85-87.

Реферат

СТРУКТУРА АНОМАЛІЙ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЬОВОЇ ДІЛЯНКИ У ОСІБ ПРИЗОВНОГО ВІКУ

Алікулієв Вугар Газанфар оглы, Ахмедов Ельчін Тайяр оглы.

Ключові слова: стоматологічне здоров'я, особи призовного віку, структура аномалій щелепно-лицьової області.

Представлені дані про стоматологічне здоров'я осіб призовного віку. Встановлено, що поширеність часткової вторинної адентії становить 27,5%, при цьому показник втрати більше половини зубного ряду – 44,4%. Виявлено, що особи призовного віку потребують надання ортодонтичної допомоги з приводу корекції зубного ряду після проведеної хейлопластики і уранопластики (13,2%), наявності нижньої і верхньої макрогнатії (12,5% і 0,4%), нижньої і верхньої мікрогнатії (1,6% і 8,2%), фронтальної

протрузії верхньої щелепи (3,5%) та інших стоматологічних патологій (13,9%). Ці призовники, через патологію прикусу і низьку жувальну ефективність, потребують обов'язкового ортодонтичного лікування. Для поліпшення якості здоров'я призовників з патологією щелепно-лицьової області необхідно поліпшити діагностичні критерії виявлених аномалій і патологій, оптимізувати і широко впроваджувати в стоматологічну практику лікувально-профілактичні заходи, які підвищать якість життя призовників і військовослужбовців.

Summary

STRUCTURE OF MAXILLOFACIAL ANOMALIES IN DRAFT-AGE PERSONS

Alikuliev Vugar Gazanfar ogly, Ahmedov Yelchin Tayyar ogly.

Key words: dental health, draft-age persons, structure of maxillofacial anomalies.

This research paper presents the data on the dental health of draft-age persons. It has been found out that the prevalence of partial secondary adentia makes up 27.5%, with the tooth loss ratio of more than half dentition reaching 44.4%. It has been revealed that draft-age persons require orthodontic treatment to correct the dentition after cheiloplasty and uranoplastics (13.2%), to improve the lower and upper macrognathia (12.5% and 0.4%), to correct the lower and upper micrognathia (1, 6% and 8.2%), frontal protrusion of the upper jaw (3.5%) and other dentofacial deformities (13.9%). These draft-age persons, due to malocclusion and low chewing efficacy, require mandatory orthodontic treatment. To improve the quality of the health of draftees with maxillofacial deformities and disorders, it is necessary to improve the diagnostic criteria of the abnormalities and pathologies revealed, to optimize and widely introduce in the dental practice treatment and preventive measures aimed at improving the quality of life of draftees and servicemen.

УДК: 616.314-002:616.155.3-092.014.4]-053.2-0

Безеушко Є.В., Лагода Л.С., Лаповець Л.Є.

ЗМІНИ РІВНІВ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 6, 8, 10 У РОТОВІЙ РІДИНІ ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ НА ТЕРИТОРІЯХ ІЗ РІЗНИМИ РІВНЯМИ ЗАБРУДНЕННЯ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
КЛПЗ "Міська клінічна стоматологічна поліклініка", м. Львів

Для кращого розуміння механізмів виникнення карієсу необхідним є вивчення впливу навколишнього середовища на патогенез даної патології. Метою роботи було вивчити зміни цитокінового статусу ротової рідини дітей різного віку, мешканців територій, які відрізняються типом забруднення. Для досягнення мети дослідження обстежені школярі Луцька, Маневичів та Нововолинська (198 осіб) були розділені на групи: 12 та 15 років з КПВ>5 зубів. Групу порівняння склали діти такого ж віку та місця проживання, але з КПВ<3 зубів. У ротовій рідині дітей визначали рівні ІL-6, ІL-8, ІL-10 за допомогою набору реагентів фірми "Вектор Бест", Росія. При аналізі динаміки змін вмісту цитокінів, ми виявили, що із збільшенням віку зростає продукція ІL-6, 8 та 10. Концентрація цитокінів наростає і у групах порівняння, а особливо в групах дітей з карієсом зубів. Найвищі показники цитокінів були виявлені у мешканців забруднених територій. Зміни коефіцієнту ІL-6/ІL-10 свідчать про гіперпродукцію ІL-10, який виконує захисно-адаптаційну роль, підсилюючи гуморальний імунітет та інгібує клітинно-опосередковані реакції. Отже, рівні ІL-6, 8, 10 у ротовій рідині дітей з карієсом зубів зростають в залежності від рівня забруднення території проживання. Коефіцієнт ІL-6/ІL-10 у дітей знижується по мірі зростання віку та не залежить від рівня забрудненості територій проживання.

Ключові слова: діти, ротова рідина, карієс, цитокіни, забруднені території.

Дане дослідження є фрагментом планової НДР кафедри терапевтичної стоматології ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького «Екологія та пародонт. Взаємозв'язок захворювань пародонта та загальносоматичної патології. Дисфункція скронево-нижньощелепового суглобу» № державної реєстрації 0114U000112.

Вступ

Ураженість карієсом зубів залишається одним із найбільш поширених захворювань дитячого організму [3,4,8,11]. Карієс зубів - це прогресуючий патологічний процес, який сприяє залученню у запальний процес системи ендо- та періодонта і формуванню хронічних одонтогенних вогнищ інфекції, а також є джерелом сенсibiliзації та зниження рівня неспецифічної резистентності організму. Разом з тим відомо, що пригнічення неспецифічної резистентності сприяє розвитку гострих форм карієсу, множинних уражень твердих тканин зубів [10,12].

Дослідження свідчать, що в останні роки підвищується ризик виникнення як загальносоматичних, так і стоматологічних захворювань через погіршення екологічного стану навколишнього середовища. В несприятливих умовах знижується резистентність дитячого організму та його захисні можливості [1,5,6]. Важливу роль у розвитку карієсу відіграє резистентність, яка визначається не тільки станом зубних тканин, але й факторами порожнини рота, ротової рідини, склад якої залежить від стану організму та відображає його багатопрофільні зміни. Тому для кращого розуміння механізмів виникнення карієсу необхідним є вивчення впливу навколишнього сере-

довища на патогенез даної патології.

Мета роботи

Вивчити зміни цитокінового статусу ротової рідини дітей різного віку, мешканців місцевостей, які відрізняються типом забруднення територій проживання.

Матеріали та методи дослідження

Для оцінки ураження зубів карієсом обстежили 1200 дітей, які проживають у різних за екологічними умовами 4 населених пунктах Волинської області. Серед оглянутих були діти, які проживають на територіях, що зазнали впливу радіоактивного забруднення внаслідок аварії на ЧАЕС (сmt. Маневичі та Любешів), діти, що проживають на території техногенного навантаження внаслідок вугільних викидів (м. Нововолинськ) та діти, які проживають на умовно чистій території (м. Луцьк). Обстеження проведено в ключових групах 7, 12, 15 років за рекомендаціями ВООЗ. Ураженість карієсом оцінювали за показниками: поширеність карієсу (у %) та інтенсивність карієсу за показником КПВ (карієс, пломба, видалення).

Стан цитокінового статусу ротової рідини досліджено у 198 дітей. Для досягнення мети дослідження школярі Луцька, Маневичів та Нововолинська були розділені на наступні групи: 12 та 15 років (по 18 осіб в кожній віковій категорії) з високим рівнем інтенсивності карієсу (КПВ>5 зубів). В групу порівняння увійшли діти (по 15 осіб в кожній групі) відповідних вікових категорій та аналогічного місця проживання, але з низьким рівнем інтенсивності карієсу (КПВ<3 зубів).

В ротовій рідині всіх обстежуваних дітей ви-

значали рівні інтерлейкінів 6, 8, 10 (IL-6, IL-8, IL-10). Визначення інтерлейкінів проводилось за допомогою набору реагентів фірми "Вектор Бест", (Росія).

Параметричні дані подано як $M \pm m$, оскільки розподіл даних у групах був нормальним, попарне апостеріорне порівняння груп виконували за допомогою критерію Ньюмена-Кейлса, використовуючи пакет програм STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA) [2].

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті наших досліджень ми виявили вірогідні зміни рівнів досліджуваних цитокінів в ротовій рідині обстежених дітей (табл.).

Рівень IL-6 зростав у всіх обстежених дітей з КПВ > 5 зубів, порівняно з відповідними групами порівняння, де показники КПВ<3 зубів. Вміст IL-6 в ротовій рідині 12-річних дітей з інтенсивністю карієсу більше 5 зубів із умовно чистої території проживання зріс в 1,3 рази відносно групи порівняння з КПВ<3 зубів. У їх однолітків, з КПВ>5 зубів, які проживають у місцевості техногенного навантаження, теж спостерігалось зростання рівня IL-6 в 1,4 рази відносно групи порівняння та в 1,2 рази відносно дітей, які проживають на чистій території. У ротовій рідині 12-річних дітей з інтенсивністю карієсу більше 5 зубів, що проживають на радіаційно забрудненій місцевості, вміст IL-6 зростав у 1,4 рази відносно групи порівняння з КПВ<3 зубів, в 1,3 рази відносно однолітків із умовно чистої території проживання та в 1,1 рази відносно дітей, які мешкають на території техногенного забруднення.

Таблиця

Рівні IL6, IL 8 та IL 10 у ротовій рідині дітей різного віку, мешканців територій із різними рівнями забруднення

Групи обстежених		IL-6, пг/мл	IL-8, пг/мл	IL-10, пг/мл	IL-6/ IL-10, пг/мл
12-річні діти, умовно чиста територія	КПВ<3 (група порівняння)	5,1±0,1	4,4±0,1	6,9±0,2	0,74±0,01
	КПВ>5	6,8±0,1*	5,8±0,1*	9,8±0,1*	0,69±0,01*
12-річні діти, територія техногенного навантаження	КПВ<3 (група порівняння)	5,8±0,1	4,7±0,1	7,3±0,2	0,79±0,02
	КПВ>5	8,2±0,2*#	7,0±0,1*#	11,9±0,2*#	0,69±0,01*
12-річні діти, територія радіаційного забруднення	КПВ<3 (група порівняння)	6,2±0,2	4,9±0,1	7,9±0,1	0,78±0,02
	КПВ>5	9,1±0,2*#	7,6±0,2*#	12,7±0,2*#	0,71±0,01*
15-річні діти, умовно чиста територія	КПВ<3 (група порівняння)	5,5±0,1	4,8±0,1	7,2±0,2	0,76±0,01
	КПВ>5	7,6±0,1*	6,8±0,2*	11,2±0,2*	0,68±0,01*
15-річні діти, територія техногенного навантаження	КПВ<3 (група порівняння)	6,0±0,1	5,0±0,2	7,6±0,2	0,78±0,02
	КПВ>5	9,1±0,2*#	7,9±0,2*#	12,8±0,2*#	0,71±0,01*#
15-річні діти, територія радіаційного забруднення	КПВ<3 (група порівняння)	6,2±0,1	5,2±0,2	8,2±0,2	0,75±0,01
	КПВ>5	9,7±0,2*#	8,4±0,2*#	13,5±0,2*#	0,72±0,01*#

Примітки: * – вірогідність відмінності від показників у групі порівняння ($p < 0,05$); # – вірогідність відмінності між групами з карієсом, однакових вікових категорій, мешканців різних територій забруднення порівняно з аналогічними групами, мешканців чистих територій ($p < 0,05$); • - вірогідність відмінності між групами з карієсом, однакових вікових категорій, мешканців території радіаційного забруднення порівняно із мешканцями території техногенного забруднення ($p < 0,05$).

У ротовій рідині 15-річних дітей з карієсом зубів (КПВ>5 зубів) із умовно чистої території проживання вміст IL-6 теж зростав в 1,4 рази відносно групи порівняння. В аналогічній групі дітей,

які проживають в умовах техногенного навантаження, рівень IL-6 теж зростав: в 1,5 рази від групи порівняння з (КПВ<3 зубів) та у 1,2 рази порівняно із проживаючими на умовно чистій те-

риторії. У ротовій рідині 15-річних дітей із карієсом зубів (КПВ>5 зубів), мешканців території радіоактивного забруднення вміст IL-6 зростав в 1,5 рази від рівня в групі порівняння з (КПВ<3 зубів) та у 1,3 рази від вмісту у ровесників із умовно чистої території. У групах 15-річних дітей, які проживають на території як техногенного забруднення так і на території радіаційного забруднення рівні IL-6 статистично вірогідно не відрізнялись.

У 12-річних дітей з інтенсивністю карієсу більше 5 зубів, що проживають на умовно чистій території теж спостерігався підвищений (у 1,3 рази) рівень IL-8 проти рівня у групі порівняння, де показники у ровесників з карієсом зубів (КПВ>3 зубів), мешканців техногенно забрудненої території, рівень IL-8 був вищим у 1,5 рази від рівня у групі порівняння з КПВ<3 зубів та в 1,2 рази від рівня у аналогічній групі, але мешканців умовно чистої території. Рівень IL-8 в ротовій рідині з карієсом зубів (КПВ>5 зубів), 12-річних дітей, мешканців забруднених територій, був практично на одному рівні.

У групі 15-річних дітей з карієсом більше 5 зубів із умовно чистої території спостерігався підвищений (в 1,4 рази) рівень IL-8, ніж у групі порівняння. У групі дітей такого ж віку, з карієсом, але мешканців території техногенного навантаження, рівень IL-8 був вищим (в 1,6 рази) від групи порівняння (КПВ<3 зубів) та в 1,16 рази від рівня у ровесників із чистої місцевості. Рівень IL-8 в ротовій рідині 15-річних дітей з інтенсивністю карієсу більше 5 зубів, із території радіаційного забруднення, теж зростав у 1,6 рази від рівня у групі порівняння з КПВ<3 зубів та в 1,2 рази від однолітків, мешканців чистої території. Вміст IL-8 в ротовій рідині 15-річних дітей з інтенсивністю карієсу більше 5 зубів, які проживають на забруднених територіях, статистично вірогідно між собою не відрізнявся.

У групі 12-річних дітей з КПВ>5 зубів, мешканців умовно чистої території, вміст IL-10 був вищий за групу порівняння з КПВ<3 зубів в 1,4 рази. Рівень IL-10 зростав також у дітей такого ж віку та з інтенсивністю карієсу більше 5 зубів, що проживають на території техногенного навантаження: в 1,6 рази від рівня у відповідній групі порівняння та в 1,2 рази порівняно із вмістом у групі з чистої території проживання. У групі дітей 12 років з КПВ>5 зубів, що проживають на території радіаційного забруднення рівень IL-10 зростав: у 1,6 рази від рівня у групі порівняння; у 1,3 рази від вмісту в аналогічній групі дітей із умовно чистої території, та був в 1,1 рази вищим від рівня у групі однолітків із території техногенного навантаження.

У ротовій рідині 15-річних дітей з інтенсивністю карієсу більше 5 зубів, що проживають на умовно чистій території, рівень IL-10 зростав в

1,5 рази відносно групи порівняння. У дітей такого ж віку, які проживають на території техногенного навантаження, вміст IL-10 теж зростав відносно відповідної групи порівняння в 1,7 разів, а відносно рівня у ровесників із умовно чистої території проживання - в 1,2 рази. У групі 15-річних дітей із КПВ>5 зубів, що проживають на території радіаційного забруднення, рівень IL-10 зростав у 1,6 рази від рівня у групі порівняння з КПВ<3 зубів та в 1,2 рази відносно рівня у однолітків із умовно чистої території. Між рівнями IL-10 у групах 15-річних дітей з КПВ>5 зубів, мешканців територій різного рівня забруднення статистично вірогідних відмінностей не було.

Аналізуючи динаміку змін вмісту досліджуваних цитокінів у ротовій рідині обстежених дітей, ми виявили, що із збільшенням віку зростає продукція IL-6,8 та 10. Причому, концентрація цитокінів наростає і у групах порівняння, а особливо виражено в групах дітей з інтенсивністю карієсу більше 5 зубів. Найвищі показники досліджуваних цитокінів були виявлені у дітей різного віку з КПВ>5 зубів, мешканців забруднених територій. Це може бути обумовлене тим, що бактерійні оболонкові ліпополісахариди та позаклітинні полісахаридні комплекси, що утворюються в процесі метаболічної активності на різних «вікових» етапах мікробних дентальних біоплівки, запускають індукований процес синтезу цілого спектру цитокінів [9]. Тимчасовий, помірний синтез прозапальних цитокінів на початку взаємодії з біотопом, а далі з продуктами розпаду та елементами деструкції тканини – процес необхідний. Але їх постійний синтез підтримує активність патогену та деструктивний процес, викликаючи руйнування тканини або органу [7,10].

Статистично вірогідні відмінності між рівнями інтерлейкінів у ротовій рідині дітей, що проживають на території техногенного напруження та територій радіаційного забруднення, були виявлені тільки у групах 12-річних дітей з КПВ>5 зубів. Зміни коефіцієнту (табл.) співвідношення про- та протизапальних цитокінів (IL-6/IL-10) у групах обстежених дітей свідчать про гіперпродукцію IL-10, який виконує захисно-адаптаційну роль, підсилюючи гуморальний імунітет та інгібує клітинно-опосередковані реакції. Протизапальні цитокіни, зокрема IL-10, здатні стримувати деструктивний процес. Деякі автори вважають, що дефіцит протизапальних цитокінів, свідчить про пригнічення неспецифічного захисту, існує навіть думка, що IL-10 має імуносупресорне значення [7,13,14].

Висновки

1. Цитокіновий профіль ротової рідини дітей характеризується дисбалансом, що проявляється підвищеним рівнем інтерлейкінів у дітей, що

проживають на забруднених територіях.

2. У ротовій рідині 12-річних дітей з високим рівнем інтенсивності карієсу зубів (КПВ>5 зубів), мешканців території радіаційного забруднення ІІ-6 та ІІ-10 продукуються більш інтенсивно, ніж у однолітків із території техногенного навантаження.

3. У ротовій рідині дітей з високим рівнем інтенсивності карієсу зубів (КПВ>5 зубів), мешканців як території техногенного навантаження, так і території радіаційного забруднення, концентрації ІІ-6, 8, 10 виражено зростають і є статистично вірогідно вищими, ніж у однолітків із умовно чистої території.

4. У дітей, що проживають на забруднених територіях з високим рівнем інтенсивності карієсу рівень інтерлейкінів вищий порівняно з дітьми з низьким рівнем інтенсивності карієсу зубів.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження цитокинового спектру ротової рідини у дітей, хворих на карієс, які проживають на територіях із різними рівнями забруднення є перспективним та актуальним напрямком у стоматології для розуміння впливу чинників зовнішнього середовища на патогенез карієсу.

Література

1. Аваков В. В. Рівень стоматологічної допомоги серед дітей, які проживають у місцевості з різним рівнем антропогенного забруднення / В. В. Аваков, М. М. Рожко // Вісник проблем біології та медицини – 2015. – Вип. 3, Том 1(122). – С. 339-341.
2. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. – СПб : Питер, 2001. – 656 с.
3. Деняга О. В. Поширеність зубоцеліпних 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.
4. Каськова Л. Ф. Поширеність зубоцеліпних аномалій та стан твердих тканин зубів і тканин пародонта в дітей 11-16 років / Л. Ф. Каськова, Н. М. Тараненко // Український стоматологічний альманах. – 2005. – № 1. – С. 51-54.
5. Лучинський М. А. Стоматологічна захворюваність дітей Івано-Франківської області / М. А. Лучинський, Ю. В. Окисюк, Ю. І. Гончар, В. М. Лучинський // Вісник стоматології. – 2010. – № 1. – С. 66-68.
6. Малко Н.В. Порушення цитокинової регуляції при хронічному катаральному гінгівіті у дітей, які проживають на екологічно несприятливих територіях / Н. В. Малко, Е. В. Безвужко, Л. Є. Лаповець // Вісник проблем біології та медицини. – 2013. – Вип. 4, Том 1(104). – С. 326-329.
7. Маркелова Е. В. Роль локального цитокинового дисбаланса в патогенезі карієса у дітей / Е. В. Маркелова, С. А. Милехина, Л. С. Шушанян // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 5. – С. 104-108.
8. Смоляр Н. І. Аналіз захворюваності на карієс у дітей Львівської області / Н. І. Смоляр, Е. В. Безвужко // Львівський клінічний вісник. – 2013. – № 2 (2). – С. 55-59.
9. Савичук О. В. Клінічна ефективність комплексної профілактики карієсу і гінгівіту у дитячого населення екологічно несприятливих регіонів / О. В. Савичук, Ю. П. Немирович, І. М. Голубева // Новини стоматології. – 2010. – № 3. – С. 82-84.
10. Сунцов В. Г. Ведущие факторы формирования кариеса у школьников / В. Г. Сунцов, И. М. Волошина // Российский педиатрический журнал. – 2010. – №1. – С. 55-57.
11. Хоменко Л. О. Стан твердих тканин зубів у дітей в різних за екологічною ситуацією регіонах України / Л. О. Хоменко, О. І. Остапенко, Ю. М. Ткачук // Новини стоматології. – 2007. – № 1 (50). – С. 86-91.
12. Якубова І. І. Поширеність карієсу постійних зубів у дітей із загальносоматичною патологією, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях / І. І. Якубова, Р. М. Хомяк // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2004. – № 2. – С. 130-136.
13. Гилязева В. В. Оценка состояния мукозального иммунитета полости рта у больных, страдающих кариесом зубов, по цитокиновому профилю смешанной слюны / В. В. Гилязева, С. Р. Абдуллаков, И. И. Гиниятуллин, В. В. Гилязева, И. Х. Валеева // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – С. 100-104.
14. Lang M. P. Effect of interleukin-1 genepolymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population / M. P. Lang, M. S. Tonetti, J. Suter [et al.] // J Periodontal Res. – 2010. – № 35 (2). – P. 102-107.

Реферат

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 6, 8, 10 В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ДЕТЕЙ, КОТОРЫЕ ПРОЖИВАЮТ НА ТЕРРИТОРИЯХ С РАЗНЫМИ УРОВНЯМИ ЗАГРЯЗНЕННОСТИ

Безвужко Е. В., Лагода Л. С., Лаповец Л. Е.

Ключевые слова: дети, ротовая жидкость, карієс, цитокины, загрязненные территории.

Для лучшего понимания механизмов возникновения кариеса необходимо изучение влияния внешней среды на патогенез данной патологии. Целью работы было изучить изменения цитокинового статуса ротовой жидкости детей разного возраста, жителей территорий, отличающихся типом загрязнения. Для достижения цели обследованные школьники Луцка, Маневичей и Нововольнска (198 лиц) были разделены на группы: 12 и 15 лет с КПВ>5 зубов. Группу сравнения составили дети такого же возраста и места жительства, но с КПВ<3 зубов. В ротовой жидкости детей определяли уровни ІІ-6, ІІ-8, ІІ-10 с помощью набора реактивов фирмы «Вектор Бест», Россия. Анализируя динамику изменений содержания цитокинов, мы выявили, что с увеличением возраста увеличивается продукция ІІ-6,8 и 10. Концентрация цитокинов возрастает и в группах сравнения, а особенно в группах детей с кариесом зубов. Высокие показатели цитокинов были выявлены у детей разного возраста с кариесом, жителей загрязненных территорий. Изменения коэффициента ІІ-6/ІІ-10, свидетельствует о гиперпродукции ІІ-10, исполняющего защитно-адаптивную роль, укрепляя гуморальный иммунитет и ингибирует клеточно-опосредованные реакции. Итак, уровни ІІ-6, 8, 10 в ротовой жидкости детей с кариесом возрастают зависимости от уровня загрязненности территории проживания. Коэффициент ІІ-6/ІІ-10 у детей снижается по мере увеличения возраста и не зависит от уровня загрязнения территории проживания.

Summary

CHANGES IN LEVELS OF INTERLEUKINS 6, 8, 10 IN ORAL LIQUID OF CHILDREN LIVING IN AREAS WITH DIFFERENT POLLUTION LEVELS

Bezvushko E.V., Lagoda L.S., Lapovets L. Ye.

Key words: children, oral fluid, caries, cytokines, contaminated territories.

For a better understanding of the mechanisms of caries development, it is necessary to study the influence of the external environment on the pathogenesis of this pathology. The aim of the research was to study the changes in the cytokine status of the oral fluid in children of different ages living in areas with different type of pollution. To achieve the goal, the schoolchildren of Lutsk, Manevichi and Novovolynsk (198 persons) were divided into groups: 12 and 15 years with DFM > 5 teeth. The control group consisted of children of the same age and place of residence, but with DFM < 3 teeth. In the oral fluid of the children, the levels of IL-6, IL-8, IL-10 were determined using a set of reagents from Vector Best, Russia. Analyzing the dynamics of changes in the content of cytokines, we found that with increasing age, the production of IL-6, 8 and 10 increases. The concentration of cytokines increases in the control groups, and especially in the groups of children with dental caries. High rates of cytokines were detected in children of different ages with caries, residents of contaminated areas. Changes in the coefficient of IL-6 / IL-10, indicate the hyperproduction of IL-10, performing a protective-adaptive role, strengthening the humoral immunity and inhibiting cell-mediated reactions. So, the levels of IL-6, 8, 10 in oral fluid of children with caries increase depending on the level of contamination of the territory of residence. The coefficient of IL-6 / IL-10 in children decreases with age and does not depend on the level of contamination of the territory of residence.

УДК: 616.5: 616.317-022

Бочарова В. В., Леbedюк М. М., Куц Л. В., Бочаров В. А., Зубкова Л. П.

ЧИННИКИ ХРОНІЗАЦІЇ УШКОДЖЕНЬ ГУБ І СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТА ПРИ ДЕРМАТОЗАХ

Одеський національний медичний університет, м. Одеса

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

Одеський медичний інститут Міжнародного гуманітарного університету, м. Одеса

Проблема uszkodzeń czerwonoj kaimi gub ta slizowej obolonki rotowej porozhnini pri khronichnih dermatozakh e aktuальною для fachivciv bagat'boh spetsial'nostej (stomatologi, dermatologi, imunologi, onkologi ta in.) u зв'язку зі складністю патогенетичних механізмів їх розвитку. З метою з'ясування залежності тяжкості перебігу atopichного дерматиту, мікробної екземи, кандидозу, вугрової хвороби при наявності uszkodжень червоної кайми губ та/або слизової оболонки порожнини рота від змін цитокінового статусу у всіх пацієнтів імуноферментним методом вивчали рівні у крові фактору некрозу пухлин-альфа, інтерлейкінів 4 та 12, інтерферону-гамма. Встановлено збільшення рівня про- та протизапальних цитокінів (відповідно, фактору некрозу пухлин-альфа та інтерлейкіну-4) при всіх вказаних дерматозах, яке було більш виразним при наявності uszkodжень губ та/чи слизової оболонки порожнини рота. Рівні регуляторних цитокінів (інтерлейкін-12 та інтерферон-гамма) у хворих без наявності uszkodжень губ та слизової оболонки порожнини рота були підвищеними, а з наявністю таких uszkodжень – зниженими у порівнянні з контрольною групою здорових осіб. Отримані дані диктують необхідність проведення цитокінового моніторингу, а також вивчення можливості використання відповідних цитокінів для лікування таких хворих.

Ключові слова: хейліти, хронічні дерматози, цитокіни (прозапальні, протизапальні, регуляторні).

Вступ

Актуальність проблеми uszkodжень червоної кайми губ та слизової оболонки ротової порожнини обумовлена тим, що вони спостерігаються при багатьох дерматозах, причому при деяких із них є первинними, що може призвести до діагностичних помилок як стоматологами, так і дерматологами [1,2]. Окремі форми таких uszkodжень є тісно пов'язаними з соматичною патологією (пухирно-судинний синдром – з патологією серцево-судинної системи, афти – при нейтрофілопенії, лейкоплакія – при захворюваннях шлунково-кишкового тракту); інші обумовлені спадковими факторами або носять характер невоїдних утворень, вад розвитку чи гетеротопії (дискератоз інтерепітеліальний доброякісний

спадковий, невус губчатий білий Кеннона, невус пігментний, фістула нижньої губи вроджена, хвороба Фордайса); деякі – є преанкрозами (гіперкератоз передраковий обмежений, передрак губи бородавчатий та ін.). В останні роки стали більш часто спостерігатися власне пухлинні процеси, які локалізуються в області губ та слизової оболонки рота (спіноцелюлярна епітеліома та ін.), а також прояви синдромокомплексів (синдром Меркельсона-Розенталя та ін.). Велике значення для розвитку відповідних uszkodжень мають кандидозна, вірусна, стрептококова інфекція, а також дія різноманітних факторів (метеорологічні, алергічні та ін.). У цьому зв'язку велике значення в діагностиці багатьох захворювань із впливом подібних чинників на організм вико-

ристовують імунологічні дослідження, у тому числі – як маркерів ступеня тяжкості їх перебігу [3].

За даними Г. Н. Дранника [4], до важливих гуморальних факторів імунного нагляду (у тому числі – антибластомного) відносяться цитокіни: інтерферон-гама ($IF\gamma$), фактор некрозу пухлин-альфа ($TNF\alpha$), інтерлейкіни (IL) 4 та 12 [5]. У той же час відносно їх значення при захворюваннях губ та слизової оболонки рота публікацій ще недостатньо.

Робота є фрагментом комплексної НДР кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету «Обґрунтування сучасних підходів до діагностики, лікування і профілактики хронічних дерматозів та захворювань, що передаються статевим шляхом».

Мета дослідження

З'ясувати залежність тяжкості перебігу хронічних дерматозів (атопічний дерматит, мікробна екзема, кандидоз, вугрова хвороба) з проявами ушкоджень червоної кайми губ та/або слизової оболонки порожнини рота від змін цитокінового статусу хворих.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 72 хворих (чоловіків – 34, жінок – 38, віком від 18 до 45 років), у яких на шкірі виявляли типові прояви хронічних дерматозів: атопічний дерматит – у 22, мікробна екзема – у 14, кандидоз – у 25, вугрова хвороба – у 21 (відповідно, з ушкодженнями червоної кайми губ та/або слизової оболонки порожнини рота в цих групах було – 10, 7, 15 та 9 хворих). У всіх пацієнтів за допомогою імуноферментного методу проводили дослідження вмісту у крові цитокінів: інтерферону-гама ($IF\gamma$), фактору некрозу пухлин-альфа ($TNF\alpha$), інтерлейкінів (IL) 4 та 12 (із використанням відповідних тест-систем). Контрольну групу склали 35 практично здорових осіб-добровольців. Статистичну обробку клініко-лабораторних даних проводили за допомогою пакету ліцензійної програми «STATISTICA for Windows 6.0».

Результати та їх обговорення

Методами клінічного дослідження встановлено, що ушкодження губ при атопічному дерматиті були у вигляді т. з. «атопічного хейліту»: червона кайма губ інфільтрована, з наявністю лущення і вся її поверхня немов би «порізана» тонкими радіальними бороздками; частина червоної кайми губ, яка безпосередньо переходить в слизову оболонку порожнини рота, не ушкоджена; суб'єктивно хворі відмічали свербіж уражених ділянок шкіри. При мікробній екземі у пацієнтів відмічалася яскрава гіперемія, набряк губ та наявність везикул і кірок. При кандидозі найбільш часто відмічалася мацерація в складках рота, наявність білуватого нальоту, після видалення якого оголювалася червона ерозивна по-

верхня. У 9 із 21 пацієнтів з вугровою хворобою одночасно на слизовій оболонці щік переважно в ретромоллярній області та в зоні Клейна верхньої губи виявлялися згруповані та/або розрізнені жовтуваті гранули (Фордайса) – гетеротопічно розташовані нормальні сальні залози безпосередньо під епітелієм.

Імуноферментні дослідження у всіх пацієнтів виявили достовірні ($p < 0,05-0,01$) зміни рівнів у сироватці крові цитокінів різних функціональних груп, які відрізнялися у пацієнтів з- та без наявності ушкодження губ та/чи слизової оболонки рота, але водночас мали однакову тенденцію при різних захворюваннях, що може вказувати на розвиток типової реакції цитокінової відповіді у разі розвитку хейлітів/стоматитів при дерматозах: у порівнянні з фізіологічними значеннями (у осіб контрольної групи) при наявності ушкоджень губ та/або слизової оболонки рота рівні $TNF\alpha$ збільшувалися у середньому у 2,2 рази (без наявності таких ушкоджень – у 1,6 рази); IL-4, відповідно – у 1,5 та 1,4 рази. Рівні $IF\gamma$ та IL-12 мали різноспрямовані зміни у цих двох категоріях пацієнтів, і вони знижувалися (відповідно, у 1,3 та 1,2 рази при наявності таких ушкоджень і були збільшені у 1,2 рази – без проявів таких ушкоджень). Достовірної різниці показників досліджених цитокінів між цими двома категоріями пацієнтів при вугровій хворобі не спостерігалось.

Підвищення рівнів умовно прозапального ($TNF\alpha$) та протизапального (IL-4) цитокінів може бути зумовлено декількома факторами. $TNF\alpha$ продукується багатьма клітинами (нейтрофілами, макрофагами, НК-клітинами, Т-лімфоцитами, ушкодженими епітеліоцитами та ін.) і є однією із найбільш важливих інформаційних сигнальних молекул для ендотеліоцитів посткапілярних венул, які і регулюють надходження до ушкоджених ділянок необхідних клітин з метою як ліквідації чинників пошкодження, так і репарації наслідків пошкодження [6]. До того ж, надмірна продукція $TNF\alpha$ може бути обумовлена тим, що цей цитокін виконує також і роль хемоаттрактанту (через рецептор $p75$ – для нейтрофілів, $p55$ – для макрофагів) і, тобто, контролює не тільки активацію фагоцитів, але і їх міграцію до ушкоджених ділянок шкіри губ та слизової оболонки рота.

В той же час, неповноцінна реакція процесів «доіммунного» захисту (фагоцитозу, опсонізації, антигенпрезентації) компенсується організмом за рахунок інших механізмів, у тому числі – й «переключення» синтезу цитокінів з Th1 на Th2 напрямок (зокрема – і з синтезом протизапального цитокіну IL-4).

Отримані дані можуть бути пояснені з позицій сучасних поглядів на сутність запально-репаративного процесу взагалі, згідно якого у разі ушкодження структурних компонентів певних органів чи тканин (у тому числі – губ та слизової оболонки порожнини рота) першими «спрацьовують» умовно «неіммунні» механізми

(т. з. «доїмунного» захисту, у тому числі – дефе-нзини та ін.). У багатьох випадках цього недо-статньо для елімінації патогенного чинника або тих змін, які він викликав. У такому разі функції усіх клітин, так би мовити «учасників» подій спрямовуються до виробки інших ефективних форм захисту, однією з яких є синтез IF γ . Але, у відношенні макрофагу функція фагоциту не є головною (це переважно антигенпрезентуюча клітина), тому може спостерігатися його висна-ження, і це у свою чергу стає додатковим пош-коджуючим фактором. У той же час, для Th1 CD4+-лімфоцитів продукція IF γ є надзвичайно важливою функцією, але настає виснаження і цих клітин. У такому разі макрофаг активує цей Th1-шлях клітинного імунітету за допомогою «свого» IL-12. Тобто, для підтримання рівноваги між пошкодженням та репарацією включаються протизапальні цитокіни, зокрема – IL-4, який, в той же час, сприяє не тільки пригніченню фаго-цитозу, але й стимулює антитілоутворення. Це свідчить про те, що в організмі еволюційно «за-кладено» можливість захисту від руйнівної поту-жної Th1 (клітинної) імунної відповіді і «переключення» її на відносно безпечну Th2 («антитіль-ну») відповідь [7,8].

Співставляючи дані клінічних та імунофермен-тних досліджень, можна зробити висновок про те, що у разі виснаження клітин, які забезпечу-ють імунний захист організму, найбільш вразли-вими є так звані умовно «регуляторні» цитокіни – IL-12 та IF γ (у хворих без наявності ушкоджен-ь губ та слизової оболонки рота відмічається ком-пенсаторне збільшення їх синтезу, при наявності таких ушкоджен-ь – зменшення). Рівні умовно прозапальних та протизапальних цитокінів ще в більшій мірі збільшуються на відміну від випад-ків, коли ці структури не ушкоджуються.

Достовірні зміни досліджених цитокінів, у разі відмінності їх кількісних показників при ушко-дженні губ та/або слизової оболонки рота у хво-рих, у порівнянні з пацієнтами без таких ушко-джен-ь, можуть розглядатися як певні маркери більш тяжкого перебігу дерматозів. Це тим більш актуально у зв'язку із тим, що деякі такі зміни багатьма дослідниками розглядаються як маркери паранеопластичних процесів. До таких процесів при ушкодженні губ та/або слизової оболонки рота відносяться преанкротозний хейліт Манганотті, суха форма актинічного хейліту, ма-лігнізація клітин навколо протоків слинних залоз при гландулярному хейліті та ін. З сучасних по-зицій імуноонкології [4], у разі малігнізації спо-стерігається феномен складного механізму вза-ємодії пухлини та організму хазяїна: формуван-ня та ріст пухлини під впливом протилежно спрямованих, але не взаємовиключаючих імун-них реакцій – факторів імунного нагляду та про-бластичними факторами. До факторів імунного нагляду (антибластомних) відносяться як клітин-ні (Т-лімфоцити кілери, ЕК- та К-клітини, активо-вані макрофаги), так і гуморальні: антитіла (спе-

цифічні) і цитокіни (у тому числі й ті, що нами досліджувалися). В той же час найбільш харак-терною для пухлин є властивість «уникати» іму-нного нагляду (імунна резистентність), і це може залежати від низки факторів, пов'язаних із: 1) антигенами пухлини (їх слабка імуногенність та постійна модифікація; виділення їх розчинних форм; втрата експресії антигенів системи HLA класу I); 2) рецепторами пухлини (експресія ре-цепторів до різноманітних факторів росту; втра-та рецепторів до TNF та поява на мембрані FasL – прояв резистентності до апоптозу); 3) продук-цією клітинами пухлини власних IL-6, IL-10, TNF; 4) селекцією імуностійких клітин.

Поява нових антигенів (в ядрі, цитоплазмі, на поверхні), експресія та надходження в кровоно-сне русло частини з них є важливою ознакою і в сучасній онкології використовується для діагно-стики певних видів пухлин. Пухлиноасоційовані антигени можуть експресуватися і на нормаль-них/здорових клітинах, але в інших стадіях онто-генезу – наприклад, онкофетальні (пухлиноемб-ріональні) антигени (альфа-фетопротейн та ін.). Крім вищезазначених феноменів спостерігаєть-ся і феномен продукції імунною системою хазяї-на пробластомних факторів, які не тільки сприя-ють посиленню росту пухлини (IL-2, IL-6 та ін.), але й пригнічують імунітет (IL-10, трансформую-чий фактор росту та ін.).

Таким чином, дослідження цитокінового ста-тусу хворих на дерматози у разі хронізації у них ушкоджен-ь губ та/або слизової оболонки рота є важливим і з огляду на можливість їх метаплазії. Так, співставлення клінічної та патогістологічної картини при ушкодженні губ та слизової обо-лонки, у разі метаплазії дозволяє встановити і окремі види загальних патофізіологічних змін при них. Зокрема, до пухлин шкіри, які найбільш часто локалізуються в області червоної кайми губ та слизової оболонки рота відноситься спі-ноцелюлярна епітеліома (в області губ їй, зазви-чай, передують прояви лейкоплакії); можуть та-кож при цьому ушкоджуватися язик та дно поро-жнини рота. Спочатку виявляється шаровидний вузлик, величиною з горошину, дуже щільний, бугристий, на місці якого доволі швидко (1-3 мі-сяці) утворюється виразка, що має характерні особливості – кратероподібна, розгорнуті щільні краї, нерівне дно, яке покрите розпадом та/або має сосочкові розростання («сосочковий рак»). При надавлюванні з'являються жовто-білі, т. з. ракові «перлини». В подальшому утворюються масивні кірки, які прикріплюються до країв вира-зки. Суб'єктивно може відмічатися виразна болі-сність. Гістологічно виявляється глибоко прони-каючі в дерму тяжі шиповатих клітин, які збері-гають здатність до ороговіння, що й обумовлює утворення вищезазначених «жемчужин», які на-гадують розрізану цибулину. Атипія клітин ши-поватого шару епідермісу може спостерігатися і при утворенні преанкротозного хейліту Манганот-ті, при якому також відмічається псевдоепітеліо-

матозна гіперплазія в місцях акантолітичних ви­ростів, які глибоко проникають в строму нижньої губи. Розвиток малігнізації клітин можливий та­кож навколо проток дрібних слинних залоз при гландулярному хейліті. Навіть суху форму акти­нічного хейліту ряд дослідників пропонує роз­глядати як факультативний передрак [9,10]. Важ­ливою обставиною, яка повинна враховуватися при аналізі можливих чинників малігнізації про­цесу, які відбуваються в області червоної кайми губ та прилеглих ділянок слизової оболонки ро­та, є те, що цьому процесу сприяють зміни в різ­них структурах цих ділянок – розширюються як кровоносні, так і лімфатичні судини, а навколо них відмічається периваскулярний інфільтрат і фіброз. В складі інфільтрату виявляються різно­манітні клітини (лімфоцити, тканинні базофіли, гістоцити, плазмоцити), які й стають додаткови­ми продуцентами вищезазначених цитокінів. Важливість отриманих даних обумовлена також тим, що у сучасній системі лікування враховують новітні дані про значення імунокомпетентних клітин та продукованих ними цитокінів. З цією метою (зокрема, в онкології) використовуються цитокіни (IL-2, IL-4, IL-12, TNF), імуноцити (лім­фокінактивовані клітини – ЛАК), власне антиген­презентуючі клітини (введення в них імунодомі­нуючого пептиду; перетворення пухлинної кліти­ни в антигенпрезентуючу).

Висновки

У разі виявлення кореляційних зв'язків між змінами показників цитокінового статусу та об­тяженням (продовження, хронізацією) перебігу таких дерматозів як атопічний дерматит, мікроб­на екзема, кандидоз, вулгарна хвороба з одноча­сною локалізацією висипки в області червоної

кайми губ та/або слизової оболонки порожнини рота слід проводити ретельне імунологічне дос­лідження, у тому числі і цитокінів, що відповіда­ють за про- та протизапальні ефекти (TNF α , IL-4) і є регуляторами переключення Th1 на Th2 від­повідь (IL-12, IF γ). Подальші дослідження у цьо­му напрямку можуть відкрити перспективу роз­робки нових підходів до включення цитокіно­терапії в систему комплексного лікування відпові­дних хворих та профілактики у них хронізації і малігнізації патологічного процесу.

Література

1. Хейліти / В. І. Степаненко, М. О. Дудченко, М. М. Шупенько, О. О. Сизон // Дерматологія, венерологія: підручник; ред. проф. В. І. Степаненка. – К.: КІМ, 2012. – С. 422-436.
2. Гистопатология и клиническая характеристика дерматозов / Г. С. Цераидис, В. П. Федотов, А. Д. Дюдюн, В. А. Туманский. – Днепропетровск; Харьков; Запорожье, 2004. – 536 с.
3. Основы клинической иммунологии / Э. Чепель, М. Хейни, С. Мисбах, Н. Сновден; пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 с.
4. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: посо­бие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллерголо­гов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г. Н. Дранник. – К.: ООО Полиграф плюс, 2010. – 552 с.
5. Zaba L. C. Identification of TNF-related apoptosis-inducing ligand and other molecules that distinguish inflammatory from resident dendritic cells in patients with psoriasis / L. C. Zaba, J. Fuentes-Duculan, N. J. Eungdamrong [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2010. – V. 125, № 6. – P. 1261-1268.
6. Presta M. Inflammatory cells and chemokines sustain FGF2-induced angiogenesis / M. Presta, G. Abdras, D. Leali [et al.] // Eur. Cytokine Netw. – 2009. – V. 20, № 2. – P. 39-50.
7. Бережная Н. М. Toll-like рецепторы и онкогенез / Н. М. Береж­ная // Онкология. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 76-87.
8. Пальцев М. А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М. А. Пальцев, И. М. Кветной. – М.: Медицина, 2006. – 384 с.
9. Скрипкин Ю. К. Кожные и венерические болезни / Ю. К. Скрип­кин, А. А. Кубанова, В. Г. Акимов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 544 с.
10. Мавров И. И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: руководство для врачей, интернов, студентов / И. И. Мавров, Л. А. Болотная, И. М. Сербина. – Харьков: Факт, 2007. – 792 с.

Реферат

ФАКТОРЫ ХРОНИЗАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГУБ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ДЕРМАТОЗАХ.

Bocharova V. V., Lebedyuk M. N., Kuts L. V., Bocharov V. A., Zubkova L. P.

Ключевые слова: хейлиты, хронические дерматозы, цитокины (провоспалительные, противовоспалительные, регуляторные).

Проблема поражений красной каймы губ и слизистой оболочки полости рта при хронических дер­матозах является актуальной для специалистов многих направлений (стоматологов, дерматологов, иммунологов, онкологов и др.) в связи со сложностью патогенетических механизмов их развития. С целью выяснения зависимости тяжести течения атопического дерматита, микробной экземы, канди­доза, угревой болезни при наличии поражений красной каймы губ и/или слизистой оболочки полости рта от изменений цитокінового статуса у всех пациентов иммуноферментным методом изучали уров­ни в крови фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов 4 и 12, интерферона-гамма. Установлено увеличение уровней про- и противовоспалительных цитокинов (соответственно, фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-4) при всех указанных дерматозах, которое было более выраженным при наличии поражений губ и/или слизистой оболочки полости рта. Уровни регуляторных цитокинов (интерлейкин-12 и интерферон-гамма) у больных без наличия поражений губ и слизистой оболочки полости рта были повышенными, а с наличием таких поражений – сниженными по сравнению с кон­трольной группой здоровых лиц. Полученные данные диктуют необходимость проведения цитокіно­вого мониторинга, а также изучения возможностей использования соответствующих цитокинов при лечении таких больных.

Summary

FACTORS FOR CHRONICITY OF LIP AND ORAL MUCOSA LESIONS AND MUCOUS MEMBRANE AGAINST DERMATOSES

Bocharova V. V., Lebedyuk M. N., Kuts L. V., Bocharov V. A., Zubkova L. P.

Key words: cheilitis, chronic dermatoses, cytokines (pro-inflammatory, anti-inflammatory, regulatory).

Lesions of the vermilion border and oral mucosa against chronic dermatoses are a challenge for

specialists in many specialties (dentists, dermatologists, immunologists, oncologists, etc.) associated with the complexity of the pathogenetic mechanisms of their development. To determine the dependence of the severity of atopic dermatitis, microbial eczema, candidiasis, acne against lesions of the vermilion border and / or oral mucosa on changes in the cytokine status, blood levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukins 4, and 12, interferon-gamma were studied by the enzyme immunoassay in all patients. An increase in the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines (respectively, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-4) was found in all the cases of dermatoses, which were more pronounced against lesions of the vermilion border and / or oral mucosa. Levels of regulatory cytokines (interleukin-12 and interferon-gamma) in patients without lesions of the vermilion border and oral mucosa were elevated, but the number of such lesions was reduced in comparison with the control group of healthy individuals. The obtained data dictate the necessity of carrying out cytokine monitoring, as well as studying the possibilities of using appropriate cytokines in the treatment of such patients.

УДК 616.716.4/.85-001.5-089.23-053.2

Варес Я.Е., Чегринець Н.В., Медвідь Ю.О., Дидик Н.М.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЗАСТОСУВАННЯ ЕЛЕМЕНТІВ НЕЗНІМНОЇ ОРТОДОНТИЧНОЇ ТЕХНІКИ В ЛІКУВАННІ ПЕРЕЛОМІВ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ВІДРОСТКА НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ПАЦІЄНТІВ ДИТЯЧОГО ВІКУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Проблема лікування пацієнтів дитячого віку з травматичними пошкодженнями щелепно-лицевої ділянки не втрачає своєї актуальності, що пов'язано як з вибором адекватного методу фіксації кісткових фрагментів в період тимчасового прикусу, особливостями анатомічної будови молочних зубів (низьке розташування екватора зуба, трапецієподібна форма коронки та малий розмір зубів), так і з потенційними ускладненнями у вигляді порушення розвитку нижньої щелепи, деформуючого артрозу та анкілозу скронево-нижньощелепного суглоба, виникнення патологічної оклюзії та прикусу, естетичних недоліків тощо. Більше того, ціла низка відомих методів моно- та міжщелепної фіксації, що з успіхом застосовуються у пацієнтів дорослого віку, не можуть використовуватись у дітей у зв'язку з наведеними вище особливостями прикусу та анатомічної будови зубів, що спонукало нас до ідеї залучення елементів незнімної ортодонтичної техніки для фіксації кісткових фрагментів альвеолярного відростка та вивихнутих зубів у пацієнтів дитячого віку. У цій роботі відображені результати порівняльної клінічної оцінки застосування елементів незнімної ортодонтичної техніки (брекет-системи та кнопкових фіксаторів) для здійснення монощелепної фіксації у 20 пацієнтів 4-12 років з травматичними переломами альвеолярного відростка нижньої щелепи та вивихами зубів, відзначені переваги запропонованого методу, наведений клінічний приклад.

Ключові слова: пацієнти дитячого віку, переломи альвеолярного відростка, тимчасовий прикус, монощелепна фіксація, елементи незнімної ортодонтичної техніки.

Робота виконана в рамках комплексної наукової теми кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Пошук, впровадження і шляхи удосконалення методів діагностики та лікування запальних, травматичних процесів, дефектів та деформацій ЩЛД», № державної реєстрації 0115U000046, шифр: 10.01.001.15.

Лікування дітей з пошкодженнями щелепно-лицевої ділянки є складною проблемою загальної травматології дитячого віку, а переломи нижньої щелепи та альвеолярних відростків становлять ліву частку у структурі травматичних пошкоджень кісток лицевого скелета. Невірна тактика надання допомоги дітям із травмами нижньої щелепи нерідко призводить до порушення її розвитку, деформуючого артрозу та анкілозу скронево-нижньощелепного суглоба, виникнення патологічної оклюзії та прикусу, що викликає порушення життєво важливих функцій – дихання, жування, ковтання, мовлення. Відставання в рості нижньої щелепи та неповноцінна функція жування є причинами розвитку вторинних деформацій кісток обличчя, а незадовільний естетичний вигляд негативно впливає на психічний стан та розвиток дитини як особистості.

Одним з актуальних питань залишається вибір оптимального методу лікування переломів альвеолярного відростка нижньої щелепи у дітей, оскільки застосування відомих методик в період тимчасового прикусу є складним у виконанні, не забезпечує надійної фіксації шинуючих елементів до зубів у зв'язку з особливостями їх анатомічної будови (низьке розташування екватора зуба, трапецієподібна форма коронки та малий розмір зубів), а також більшість із них викликає травму пародонту [3,4,5].

Мета дослідження

Попередньо вивчивши можливості застосування елементів незнімної ортодонтичної техніки за умов переломів нижньої щелепи різної локалізації у дорослих пацієнтів [2], метою цього дослідження було проведення порівняльної оці-

нки ефективності використання вказаної техніки у хворих дитячого віку з переломами альвеолярного відростка нижньої щелепи.

Матеріал і методи дослідження

Проведено комплексне обстеження та лікування 20 дітей (7 дівчаток і 13 хлопчиків) віком від 4 до 12 років, госпіталізованих у відділення щелепно-лицевої хірургії Львівської обласної клінічної лікарні з приводу травматичних переломів альвеолярного відростка нижньої щелепи впродовж 2012-2016 р.р. Пацієнти були розподілені на 2 групи по 10 пацієнтів у кожній: I – хворі, у яких в якості фіксуючого пристрою застосовувалась гладка шина-скоба; II – хворі, монощелепна іммобілізація у яких проводилось з використанням елементів незнімної ортодонтичної техніки - кнопкових фіксаторів, «міні-брекетів» (3M Unitek (США)), які фіксувались на зубах за стандартною методикою (кислотне протравлювання емалі, нанесення адгезиву, фіксація кнопкових фіксаторів або брекетів за допомогою фотополімерного матеріалу) [2]. У випадку використання брекетів згодом у їх пази вводили 3-жильну плетену круглу дугу діаметром 0,175 та фіксували її за допомогою еластичних кілець та лігатури. Натомість, за умов використання кнопкових фіксаторів монощелепна фіксація здійснювалась шляхом з'єднання останніх еластомерними ортодонтичними ланцюжками різної сили. У залежності від локалізації та складності перелому терміни монощелепної фіксації становили від 14 до 20 днів. Контрольні огляди хворих проводились у терміни 1, 3, 7, 14, 21, 30 днів після шинування.

Результати досліджень та їх обговорення

Спостереження за станом порожнини рота в порівнюваних групах хворих свідчило про значні відмінності як у інтра- так і післяопераційному періодах лікування. По-перше, у пацієнтів I групи час накладання та фіксації гладкої шини-скоби був суттєво довшим за рахунок потреби в адаптації пристрою до вестибулярної поверхні зубів та лігатурного зв'язування, яке часто ускладнювалось скупченістю зубів, низьким розташуванням екватора зуба, трапецієподібною формою коронки та малим розміром зубів. По-друге, лігатурна фіксація шини-скоби до кожного окремого зуба супроводжувалась травмою міжзубних сочків, кровотечею та вимагала адекватного мі-

сцевого знеболення. По-третє, послаблення лігатурної фіксації в процесі використання шини вимагало постійного "підкручування" лігатур для забезпечення стабільності фіксації кісткового фрагмента та видовжувало терміни монощелепної фіксації. Більше того, у 8 (80,0%) пацієнтів I групи на момент зняття гладкої шини-скоби візуально міжзубні сосочки мали ознаки гіпертрофічного запалення. Більшість хворих скаржились на ускладнений догляд за порожниною рота в період використання шини-скоби та лігатурного зв'язування. Натомість, інсталяція елементів незнімної ортодонтичної техніки у хворих II групи була швидшою, не вимагала місцевої анестезії та контролю фіксації у динаміці, значно полегшувала догляд за порожниною рота у післяопераційному періоді. На відміну від пацієнтів I групи, в жодному з випадків не спостерігалось ознак запального процесу у маргінальних яснах.

Як приклад успішного використання елементів незнімної ортодонтичної техніки у пацієнта з травматичним переломом альвеолярного відростка, наводимо наступне клінічне спостереження. Хвора П., 2006 р. н., Іст. хв. №9931 26.04.2012 р. поступила у відділення ЩЛХ Львівської ОКЛ у супроводі батьків зі скаргами на різкий біль у ділянці фронтальних зубів верхньої та нижньої щелепи, кровотечу з порожнини рота та з рани на підборідді. На підставі клінічно-рентгенологічного обстеження був встановлений діагноз: "Травматичний відкритий перелом альвеолярного відростка нижньої щелепи в ділянці 73,74 зубів; неповний вивих 52,51,61,62,72,73 зубів. Рвано-забійна рана підборіддя зліва (побутова травма). Хронічний періодонтит 74. Множинний карієс" (рис. 1). У день госпіталізації проведено ПХО рани підборіддя. 27.04.2012 р. під загальною анестезією було проведено операцію санації порожнини рота з видаленням рухомих та зруйнованих 52,51,61,62,74 зубів, репозиції та фіксації фрагменту альвеолярного відростка нижньої щелепи з 72,73 зубами з використанням елементів незнімної ортодонтичної техніки. Беручи до уваги особливості прикусу та незначний розмір тимчасових зубів у якості шинуючого пристрою було обрано ортодонтичні кнопки, які забезпечували фіксацію фрагмента альвеолярного відростка з 72,73 зубами до сусідніх інтактних зубів за допомогою еластомерного ланцюжка (рис. 2).

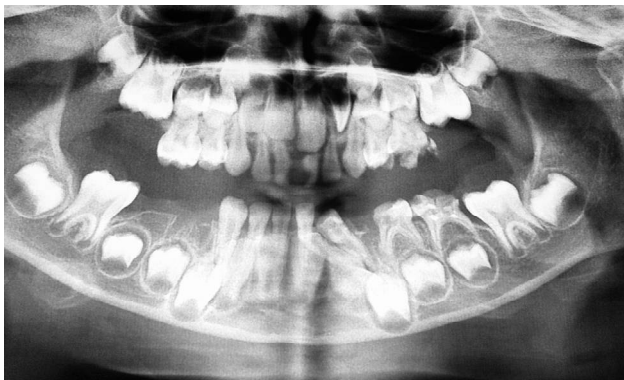


Рис. 1. Ортопантомограма Хв. П., 2006 р.н., іст. хв. № 9931 на момент поступлення. Діагноз: "Травматичний відкритий перелом альвеолярного відростка НЩ в ділянці 73,74 зубів; неповний вивих 52,51,61,62,72,73 зубів. Рвано-забійна рана підборіддя зліва (побутова травма) Хронічний періодонтит 74. Множинний карієс

Післяопераційний період перебігав без ускладнень. На 20 добу після операції під час бімануальної пальпації рухомості кісткового фрагменту виявлено не було, 72,73 зуби – стабільні, констатовано повне відновлення оклюзійних співвідношень відповідно до віку пацієнтки. Після зняття ортодонтичних елементів проведено полірування вестибулярних поверхонь зубів та призначено ремінералізуюче лікування.

Висновки

Використання гладкої шини-скоби при лікуванні травматичних переломів альвеолярного відростка нижньої щелепи у дітей, як правило, призводить до погіршення стану гігієни, розвитку запальних явищ тканин пародонта. Процес їх накладання вимагає використання місцевого, часто потенційованого чи загального знечуження. Больовий симптом при цьому різко виражений в ділянці зубів, які використовуються для кріплення вказаних шинуючих засобів.

Запропонований спосіб лікування з використанням елементів незнімної ортодонтичної техніки є атравматичним, не вимагає використання знечуження, оскільки больовий симптом повністю відсутній, є ефективним в період тимчасового прикусу, оскільки шинуючі елементи фіксуються до зубів за допомогою матеріалу світлового тве-



Рис. 2. Внутрішньо-ротовий вигляд Хв. П., 2006 р.н., іст. хв. № 9931. Хірургічна санація порожнини рота. Фіксація фрагменту альвеолярного відростка у ділянці 81-75 зубів за допомогою ортодонтичних кнопок та еластомерного ланцюжка.

рдіня, забезпечуючи достатню силу фіксації, а також легке видалення по закінченні терміну іммобілізації, а неінвазивність маніпуляції виключає травму зубів і пародонту. Беручи до уваги відомі недоліки традиційних методик моно- та міжщелепної фіксації, зокрема дротяних шин та лігатурного зв'язування зубів [1], застосування елементів незнімної ортодонтичної техніки для фіксації фрагментів альвеолярних відростків бачиться перспективним, хоча доволі висока собівартість витратних матеріалів може слугувати чинником, що обмежуватиме широке практичне використання методики.

Література

1. Варес Я.Е. Сучасні методи міжщелепної іммобілізації. Теорія і практика / Я.Е. Варес, Т.А. Філіпська, А.В. Філіпський, О.М. Луночкіна. – Львів : Галдент, 2010. – 32 с.
2. Пат. №83216U Україна, МПК А61В 17/56, А61С 7/32. Спосіб лікування переломів нижньої щелепи / Варес Я.Е., Медвідь Ю.О., Чегринець Н.В. - №u 201303888; Заявл. 29.03.2013; Опубл. 27.08.2013. - Бюл. №16.
3. Baby J. Management of mandibular body fractures in pediatric patients: A case report with review of literature / J. Baby, R. John, A. Stalin, I. Elango // Contemp. Clin. Dent. – 2010. – Vol. 1, № 4. – P. 291-296.
4. Berthold C. Rigidity of commonly used dental trauma splints / C. Berthold, A. Thaler, A. Petschelt // Dent Traumatol. – 2009. – Vol. 25 (3). – P. 248-55.
5. Pandey R. Use of orthodontic brackets for intermaxillary fixation for management of mandibular fracture in a pediatric patient / R. Pandey, A. Khatri, R. Gupta, N. Bhagat // J. Dental & Allied Sci. – 2017. – Vol. 6, № 1. - P. 35-38.

Реферат

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ НЕСЪЕМНОЙ ОРТОДОНТИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМОВ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ОТРОСТКА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Варес Я.Э., Чегринец Н.В., Медвідь Ю.О., Дыдык Н.М.

Ключевые слова: пациенты детского возраста, переломы альвеолярного отростка, временный прикус, моночелюстная фиксация, элементы несъемной ортодонтической техники.

Проблема лечения пациентов детского возраста с травматическими повреждениями челюстно-лицевой области не теряет актуальности, что связано как с выбором адекватного метода фиксации костных фрагментов в период временного прикуса, особенностями анатомического строения молочных зубов (низкое размещение экватора зуба, трапециеобразная форма коронки и малый размер зуба), так и с потенциальными осложнениями в виде нарушения развития нижней челюсти, деформирующего артроза и анкилоза ВНЧС, образованием патологической окклюзии и прикуса, эстетических нарушений и т.п. Более того, целый ряд известных методов моно- и межчелюстной фиксации, которые с успехом применяются у пациентов взрослого возраста, не могут использоваться у детей в связи с упомянутыми выше особенностями прикуса и анатомического строения зубов, что и побудило нас к идее применения элементов несъемной ортодонтической техники для фиксации костных фрагментов

альвеолярного отростка и вывихнутых зубов у пациентов детского возраста.

В настоящей работе отображены результаты сравнительной клинической оценки применения элементов несъемной ортодонтической техники (брекет-системы, кнопочных фиксаторов) для проведения моночелюстной фиксации у 20 пациентов 4-12 лет с травматическими переломами альвеолярного отростка нижней челюсти и вывихами зубов, отмечены преимущества предложенного метода, приведен клинический случай.

Summary

COMPARATIVE ASSESSMENT OF NON-REMOVABLE ORTHODONTIC APPLIANCES IN TREATMENT OF MANDIBULAR ALVEOLAR FRACTURES IN PAEDIATRIC PATIENTS.

Vares Ya.E., Chegrync N.V., Medvid Yu.O., Dydyk N.M.

Key words: paediatric patients, mandibular alveolar fractures, monomaxillary fixation, non-removable orthodontic appliances.

Searching the better approach to the treatment of traumatic maxillofacial injuries is still urgent that can be explained by the lack of adequate fixation methods of bony fragments, peculiarities of anatomical structure of deciduous teeth (low equator, trapezoidal crown shape and small size of teeth) as well as with potential complications such as mandibular development disturbances, deformative arthrosis and ankylosis of TMJ, appearance of pathological occlusion and tooth structure, esthetic problems etc. Moreover, a majority of well-known methods of mono- and intermaxillary fixation successfully used for adult patients, are not applicable for children due to above mentioned peculiarities of bite and anatomical structure of teeth. These factors motivated us to use non-removable orthodontic appliances for fixation of alveolar fragments and dislocated teeth in paediatric patients. This research paper presents the results of comparative clinical assessment of non-removable orthodontic appliances (brackets, buttons) for monomaxillary fixation in 20 patients aged 4-12 years with traumatic mandibular alveolar fractures and teeth dislocations, describes the advantages of the method and gives a clinical example.

УДК: 616.31-007.4-053.5-089.23

Дмитренко М.І.

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗУБОЩЕЛЕПНИМИ АНОМАЛІЯМИ, УСКЛАДНЕНИМИ СКУПЧЕНІСТЮ ЗУБІВ, У ЗМІННОМУ ПРИКУСІ

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

Для діагностики зубощелепних аномалій, ускладнених скупченістю зубів, важливо застосовувати всі групи методів дослідження, а лікування має ґрунтуватися на міждисциплінарному підході. Проведено аналіз комплексного обстеження та ортодонтичного лікування 37 пацієнтів (21 дівчинка, 16 хлопчиків), віком від 8 до 11 років, в яких діагностовано ЗЩА, ускладнені СЗ, тяжкого ступеня (III–IV ступені за Снагіною Н. Г.). Лікування зубощелепних аномалій, ускладнених скупченістю зубів, у період змінного прикусу проводили з урахуванням перспективи росту щелеп. Пацієнтам використовували ортодонтичні апарати для корекції напрямку росту щелеп і не вдавалися до видалення окремих постійних зубів. Запропонований спосіб ортодонтичного лікування скупченості зубів у змінному прикусі із корекційним видаленням тимчасових молярів дозволив зберегти загальну кількість постійних зубів і скоротити термін активного апаратного лікування.

Ключові слова: скупченість зубів, зубощелепні аномалії, змінний прикус, ортодонтичне лікування.

Основною метою ортодонтичного лікування у період змінного прикусу є корекція порушених умов розвитку щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД); поліпшення її функціонального стану; створення умов для гармонійного росту щелеп [1]. Для діагностики зубощелепних аномалій (ЗЩА), ускладнених скупченістю зубів (СЗ), важливо застосовувати всі групи методів дослідження, а лікування має ґрунтуватися на міждисциплінарному підході. При плануванні лікування СЗ важливо встановити причини її виникнення, виявити морфологічні особливості ЗЩА (зубоальвеоларні, щелепові) і функціональні порушення [2]. Багато авторів переконані, що найбільш низький коефіцієнт рецидивів СЗ спостерігається у пацієнтів, яким лікування проводили під час зміни зубів [3], тобто в період активного росту щелеп.

Оприлюднені основні принципи лікування

скупченості різців у період змінного прикусу [4]: мінімальний ступінь СЗ (за індексом Little < 2 мм) при ширині зубного ряду в ділянці іклів більше 28 мм, не потребує ортодонтичної корекції, а піддається з віком саморегуляції; помірний ступінь СЗ (за індексом Little < 3-4 мм) потребує застосування функціонального і протетичного методів і своєчасного видалення тимчасових зубів; для виправлення важкого ступеня СЗ (за індексом Little < 5-9 мм) рекомендується проводити видалення тимчасових молярів і зберігати вільне місце (E-space 2,26-2,54 мм) шляхом застосування лінгвальних дуг; дуже важкий ступінь СЗ (за індексом Little > 10 мм) потребує апаратного лікування, застосування брекет-техніки (2×4), визначення показань щодо проведення серійного видалення окремих зубів з урахуванням особливостей оклюзії і лицевого скелета [5].

Водночас, тривалість ортодонтичного лікування – основна складність, яку пацієнтам важко здолати у будь-якому віці. Тому підвищення ефективності лікування ЗЩА, ускладнених СЗ, у період змінного прикусу є актуальною проблемою практичної і наукової ортодонції.

Мета дослідження

Оптимізація лікування пацієнтів із зубощелепними аномаліями, ускладненими скупченістю зубів, у період змінного прикусу з урахуванням диференційованого підходу до ортодонтичних методів лікування та застосування відомих і авторських науково-практичних розробок.

Об'єкти та методи дослідження

Проведено аналіз комплексного обстеження та ортодонтичного лікування 37 пацієнтів (21 дівчинка, 16 хлопчиків), віком від 8 до 11 років, в яких діагностовано ЗЩА, ускладнені СЗ, тяжкого ступеня (III–IV ступені за Снагіною Н. Г.). З метою оцінки стану ЩЛД використовували такі методи дослідження: клінічне обстеження, морфометричне вимірювання діагностичних моделей, ортопантомографію, аналіз фотографій лица.

Здійснено обґрунтований підхід до комплексного ортодонтичного лікування, яке було спрямоване на створення місця для аномально розміщених зубів шляхом поєднання апаратурного, функціонального (біологічного), хірургічного, протетичного методів, залежно від виявлених морфофункціональних причин розвитку ЗЩА, ускладнених СЗ. Вибір арсеналу засобів, які забезпечували правильне положення зубів, аргументувався необхідністю створення функціонально-морфологічного оптимуму та естетичної гармонії. До першої основної групи увійшло 27 осіб, які лікувалися з використанням знімного

моноблокового апарату власної конструкції [6]. Його клінічною перевагою є можливість лікування СЗ при патологіях прикусу у трьох площинах із корегуванням напрямку росту щелеп та збільшення простору для язика, що полегшує функції ковтання та мовлення. За показаннями проводили диференційоване корекційне видалення тимчасових молярів з урахуванням патології прикусу за Енглеєм [7]. Додатково пацієнтам призначали вправи для нормалізування постави; тренування носового дихання; нормалізування ковтання; клацання язиком; широке повільне відкривання і закривання рота з підняттям язика вгору до піднебіння; відновлення функції змикання губ; забезпечення двостороннього, рівномірного жування; логопедичні вправи. При порушенні змикання губ застосовували міогімнастику з активатором Дасса (у 11 пацієнтів), а шкідливу звичку ротового дихання під час сну у 9 пацієнтів усували шляхом використання губної праці [8]. Контрольну групу становили 10 пацієнтів, лікування яких проводили традиційними знімними апаратами з гвинтами.

Достовірність відмінностей отриманих результатів для різних груп виявляли за допомогою t-критерію Стьюдента. До лікування порівняльний аналіз не виявив достовірної різниці між групами в залежності від віку, статі, наявності патології прикусу у вертикальній, сагітальній і трансверзальній площинах, а також локалізації і ступеню тяжкості скупченості зубів ($p > 0,05$).

Результати та їх обговорення

За результатами порівняння даних обох груп встановлено достовірну різницю між середніми термінами лікування запропонованими комплексними методами і традиційними (табл. 1).

*Таблиця 1
Тривалість лікування ЗЩА, ускладнених скупченістю зубів, у групах дослідження (M±t)*

Щелепа	Тривалість лікування СЗ у групах дослідження, місяці	
	I (n=27)	II (контрольна) (n=10)
Верхня щелепа	11,95±0,85*	18,75±2,61
Нижня щелепа	12,47±1,09*	17,86±1,81

*Примітки: * – різниця, достовірна між показниками I і II груп ($p < 0,05$).*

Представлені у табл. дані свідчать, що у осіб I групи, яким проводили лікування СЗ верхньої щелепи, спостерігалось скорочення середнього терміну активного періоду лікування порівняно з пацієнтами контрольної групи в середньому в 1,6 разу. Також у пацієнтів I групи виявлено скорочення терміну лікування СЗ нижньої щелепи порівняно з дітьми контрольної групи у середньому в 1,4 разу ($p < 0,05$).

Комплексне ортодонтичне лікування, в поєднанні із усуненням порушень опорно-рухового апарату, дозволяє швидше позбутися аномалій у ЩЛД і забезпечити стабільність досягнутих морфологічних результатів. Ідеально збалансована позиція нижньої щелепи дозволяє зменшити напругу м'язів спини та шиї. Також слід зазначити, що, наприклад, несвоєчасна діагностика

переднього положення голови і відсутність лікувальних заходів, які направлені на його корекцію, може привести до несприятливих результатів ортодонтичного лікування [9,10]. Отож постає нагальна потреба при плануванні лікувально-профілактичних заходів призначати загальні та місцеві методи лікування і профілактики, спрямовані на нормалізацію постави.

При лікуванні ЗЩА, ускладнених СЗ, у період змінного прикусу варто проводити лікування з урахуванням перспективи росту щелеп. Пацієнтам рекомендується використовувати ортодонтичні апарати для корекції напрямку росту щелеп і не вдаватися до видалення окремих постійних зубів. Запропонований нами спосіб ортодонтичного лікування СЗ у змінному прикусі із корекційним видаленням тимчасових молярів

дозволяє зберегти загальну кількість постійних зубів і скоротити термін активного апаратурного лікування [7]. При використанні даного методу лікування не проводиться дострокове видалення тимчасових іклів, що попереджує розвиток різцевої ретрузії. Ключовими моментами у лікуванні є корекційне видалення тимчасових молярів, що створює просторовий резерв (E-space), і застосування запропонованих ортодонтичних апаратів.

Таким чином, використання в ортодонтичному лікуванні ЗЩА, ускладнених СЗ, у період змінного прикусу власних науково-практичних розробок, сприяють скороченню тривалості лікування, порівняно з загальноприйнятим, у середньому в 1,5 рази.

Перспектива подальших досліджень пов'язана з впровадженням в клінічну практику нових ортодонтичних конструкцій для підвищення ефективності ортодонтичного лікування дітей із СЗ.

Література

1. Myrland R. Лечение за 1 год с помощью аппарата, который направляет прорезывание постоянных зубов у 7-8-ми летних детей: рандомизированное клиническое исследование / R.

- Myrland, M. Dubland, H. Kerosuo // Современная ортодонтия. – 2017. – № 01 (47). – С. 35–41.
2. Дмитренко М.І. Застосування алгоритмів лікування зубощелепних аномалій, ускладнених скученістю зубів / М.І. Дмитренко // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2014. – № 1-2 (1126). – С. 72–77.
3. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on management of the developing dentition and occlusion in pediatric dentistry / Clinical Affairs committee – Developing Dentition Subcommittee // Pediatr. Dent. – 2010-2011. – V. 32, № 6. – P. 213–225.
4. Foley T. F. Management of lower incisor crowding in the early mixed dentition / T. F. Foley, G. Z. Wright, S. J. Weinberger // ASDC J. Dent. Child. – 1996. – V. 63, № 3. – P. 169–174.
5. Yoshihara T. Effect of serial extraction alone on crowding: relationships between tooth width, arch length, and crowding / T. Yoshihara, Y. Matsumoto, J. Suzuki // Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. – 1999. – V. 116, № 6. – P. 691–696.
6. Пат. №45832 Україна, А61С7/00 Відкритий моноблоковий апарат: Патент на корисну модель, МПК (2009), А61С7/00/ Куроедова В.Д., Дмитренко М.І. (UA). – Заявка u20090644; Заявл. 22.06.2009; Опубл. 25.11.2009; Бюл. №22. – 6с.
7. Куроедова В.Д. Лечение скученности зубов у детей / В.Д. Куроедова, Дмитренко М.И. – Полтава: Дивосвіт, 2013. – 104с
8. Дмитренко М. І. Застосування губної праці у пацієнтів із зубощелепними аномаліями, ускладненими скученістю фронтальних зубів / М. І. Дмитренко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Т. 11, Вип. 3 (35). – С. 12–14.
9. Дмитренко М.І. Застосування алгоритмів лікування зубощелепних аномалій, ускладнених скученістю зубів / М.І. Дмитренко // Лікарська справа. – 2014. – № 1-2 (1126). – С. 72–77.
10. Смаглюк Л.В. Дистальна оклюзія від діагностики до ретенції / Л. В. Смаглюк, В.І. Смаглюк // Світ ортодонції. – 2015. – № 2. – С. 20–24.

Реферат

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗУБОЧЕЛЮСТНЫМИ АНОМАЛИЯМИ, ОСЛОЖНЕННЫМИ СКУЧЕННОСТЬЮ ЗУБОВ, В СМЕННОМ ПРИКУСЕ

Дмитренко М.И.

Ключевые слова: скученность зубов, зубочелюстные аномалии, сменный прикус, ортодонтическое лечение.

Для диагностики зубочелюстных аномалий, осложненных скученностью зубов, важно применять все группы современных методов исследования, а лечение должно основываться на дифференциальном подходе к выбору средств лечения. Проведен анализ комплексного обследования и ортодонтического лечения 37 пациентов (21 девочка, 16 мальчиков), в возрасте от 8 до 11 лет, у которых диагностированы зубочелюстные аномалии, осложненные скученностью зубов, тяжелой степени (III-IV степени по Снагиной Н. Г.). Лечение зубочелюстных аномалий, осложненных скученностью зубов, в период сменного прикуса проводили с учетом перспективы роста челюстей. Пациентам использовали ортодонтические аппараты для коррекции направления роста челюстей и не прибегали к удалению отдельных постоянных зубов. Предложенный способ ортодонтического лечения скученности зубов в сменном прикусе с коррекционным удалением временных моляров позволил сохранить общее количество постоянных зубов и сократить срок активного апаратурного лечения.

Summary

APPROACHES TO IMPROVE TREATMENT OF PATIENTS WITH DENTOFACIAL ANOMALIES COMPLICATED WITH DENTAL CROWDING IN MIXED DENTITION

Dmitrenko M.I.

Key words: teeth crowding, dentofacial anomalies, mixed dentition, orthodontic treatment.

To make a correct diagnosis of dentoalveolar anomalies complicated with teeth crowding, it is important to apply all up-to-date methods and techniques, and treatment should be based on a patient-centered approach to the choice of treatment meanst. The findings of comprehensive examination and orthodontic treatment of 37 patients (21 girls, 16 boys) aged from 8 to 11 years with the diagnosis of dentofacail anomalies complicated by severe teeth crowding (III-IV degree according to SN Snagina) were analyzed. The treatment of dentofacial anomalies complicated by teeth crowding of teeth during the mixed dentition was carried out by taking into account the growth prospects of the jaws. The patients used orthodontic devices to correct the direction of jaw growth and there were no cases of permanent teeth extraction. The proposed method of orthodontic correction of the tooth crowding in mixed dentition with corrective removal of temporary molars allowed us to preserve the total number of permanent teeth and reduce the period of active instrumental treatment.

УДК: 616.716.4 – 001.5+616.156-001

Дутко Х. О.

ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕРЕЛОМАМИ ЩЕЛЕП НА ТЛІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті представлені дані маркерів кісткоутворення (трансформуючого фактору росту – β 1, остеокальцину, хрящового олігомерного матричного протеїну, С-кінцевого пропептиду колагену 1 типу, піридинолінових зшивок) у пацієнтів з переломами щелеп на тлі генералізованого пародонтиту (ГП) (група «А») та у хворих з аналогічними травматичними пошкодженнями без супутньої пародонтологічної патології (група «В»). Отримані значення порівнювались з даними у практично здорових людей (контрольна група). Метою дослідження стало вивчення динаміки маркерів кісткового ремоделювання у пацієнтів з переломами щелеп на тлі генералізованого пародонтиту. Групи дослідження склали пацієнти із переломами щелеп на тлі генералізованого пародонтиту, що утворили групу «А» (45 осіб); пацієнти, які мають переломи щелеп без супутньої пародонтологічної патології і склали, відповідно, групу «В» (41 особа). Значення маркерів кісткоутворення у них порівнювали з даними здорових осіб, які склали контрольну групу (32 людини). Вміст маркерів метаболізму кісткової тканини ТФР- β 1 визначали за набором «TGF- β 1», остеокальцину – за набором «N-MID Osteocalcin ELISA», хрящового олігомерного матричного протеїну (COMP) – за набором «Human Cartilage Oligomeric Matrix Proteine ELISA», С-кінцевого пропептиду колагену 1 типу (C1CP) – за набором «MicroVue TM C1CP EIA Kit», піридинолінових зшивок – за набором «Metra Serum PYD EIA Kit» імуноферментними методами. В результаті досліджень з'ясовано, що у пацієнтів з переломами щелеп на тлі генералізованого пародонтиту досліджували зниження вмісту остеокальцину, С-кінцевого телопептиду колагену, трансформуючого фактору росту при збільшенні вмісту маркерів резорбції кістки, порівняно з даними у осіб з переломами щелеп без генералізованого пародонтиту. Встановлено, що розлади у людей з переломами щелеп на тлі ГП супроводжуються низкою метаболічних змін, які характеризуються ознаками пригнічення біосинтетичних та посиленням остеодеструктивних процесів у кістковій тканині, які за виразністю та спрямованістю помітно відрізняються від даних у пацієнтів з переломами щелеп без супутніх пародонтологічних захворювань.

Ключові слова: переломи щелеп, генералізований пародонтит, кісткоутворення, маркери кісткового ремоделювання.

Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення метаболічного гомеостазу організму при захворюваннях органів ротової порожнини у осіб різного віку та оптимізація їх лікування і профілактики», № державної реєстрації 0116U004146.

Вступ

Травми щелепно-лицевої ділянки складають до 8 % усіх травматичних захворювань людини. Травми кісток обличчя займають особливе місце серед механічних пошкоджень скелета людини внаслідок особливостей анатомічної будови цієї ділянки, високої частоти виникнення виражених функціональних і косметичних порушень [1, 2, 4]. Постраждали зі щелепно-лицьовими травмами становлять від 20 до 40 % усіх стаціонарних хірургічних стоматологічних хворих, при цьому пошкодження нижньощелепної кістки вважають найбільш типовою патологією (від 72 до 91,9 % всіх випадків переломів кісток лицьового скелета мирного часу) [2, 3].

В регуляції репаративної регенерації кісткової тканини після переломів суттєве значення має співвідношення нервових, ендокринних та імунних механізмів, які на тканинному рівні реалізуються цілим пакетом біологічно активних медіаторів [3, 4].

У ділянці перелому кісткової тканини одночасно можуть перебігати декілька фаз репаративної відповіді, але їх скерованість завжди залишається стереотипною: пошкодження – запалення – репарація – ремоделювання [1, 4].

Регуляція остеогенезу, яка по суті є регуляцією кальцієвого обміну, має три рівні: генетичний,

системний рівень регуляції діяльності клітин кісткової тканини і локальний (місцевий, який обумовлюється дією низки біохімічно активних речовин) [2, 3].

Тому метою дослідження було вивчення динаміки маркерів кісткового ремоделювання у пацієнтів з переломами щелеп на тлі генералізованого пародонтиту.

Матеріали та методи дослідження

При поступленні у стаціонар пацієнтів з переломами щелеп на тлі генералізованого пародонтиту (група «А», 45 пацієнтів) та у хворих з переломами щелеп без супутньої пародонтологічної патології (група «В», 41 пацієнт) були проаналізовані значення маркерів кісткоутворення, які порівнювали з даними здорових осіб (контрольна група, 32 людини).

Вміст маркерів метаболізму кісткової тканини ТФР- β 1 (трансформуючий фактор росту- β 1) визначали за набором «TGF- β 1» (Biosource, Europe S.A.), остеокальцину – за набором «N-MID Osteocalcin ELISA» (Immunodiagnostic Systems Ltd, Англія), хрящового олігомерного матричного протеїну (COMP) – за набором «Human Cartilage Oligomeric Matrix Proteine ELISA» (BioVendor GmbH, European Union), С-кінцевого пропептиду колагену 1 типу (C1CP) – за набором «MicroVue TM C1CP EIA Kit» (Quidel, США), піридиноліно-

вих зшивок – за набором «Metra Serum PYD EIA Kit» (Quidel, США) імуноферментними методами у відповідності до інструкції фірми-виробника на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS [2, 3].

Отримані результати опрацьовані статистично.

Результати досліджень та їх обговорення

Оцінка вмісту маркерів біосинтезу кісткової тканини показала (табл. 1), що у практично здо-

рових осіб вміст остеокальцину (ОК) складав $20,86 \pm 1,34$ нг/мл, що було на 36,67 % вище, ніж у пацієнтів групи «А», $p < 0,01$. У досліджуваних групи «В» вміст ОК у крові був на 10,16 % нижче стосовно даних у контролі, $p > 0,06$, але перевищував значення ОК стосовно даних у групі «А» на 29,51 %, $p_1 < 0,01$.

Таблиця 1
Показники маркерів кісткоутворення у пацієнтів груп дослідження

Групи дослідження	Маркери біосинтезу кісткової тканини			Маркери резорбції кісткової тканини		
	Остеокальцин (ОК), нг/мл	С-кінцевий пептид колагену 1 типу (С1СР), нг/мл	Трансформуючий фактор росту (ТФР-β1), нг/мл	Оксипролін, вільний, мкмоль/л	Піридинолін, нг/мл	Хрящевий олігомерний матриксний протеїн (СОМР), нг/мл
Контрольна група (n=32)	20,86±1,34	104,95±4,19	17,85±0,51	14,55±0,32	4,50±0,15	531,00±26,50
Група «А» (n=45)	13,21±0,37*, °	83,50±3,21*, °°	14,19±0,52*, °°	20,90±0,44*, °	11,12±0,29*, °	700,20±21,80*, °
Група «В» (n=41)	18,74±0,75	93,28±3,48**	16,25±0,48**	17,21±0,42*	5,70±0,24*	595,43±19,25

Примітки: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$ – достовірна різниця значень стосовно даних контрольної групи; ° $p_1 < 0,01$; °° $p_1 < 0,05$ – достовірна різниця значень стосовно даних групи «В».

Аналогічні закономірності виявлялись і при аналізі С1СР у крові досліджуваних: у пацієнтів з переломами щелеп на тлі ГП вміст С1СР був на 20,44 %, $p < 0,01$ та у хворих з переломами щелеп без супутніх захворювань тканин пародонту – на 11,12 %, $p < 0,05$ нижче стосовно даних у контролі. У той же час, у пацієнтів групи «В» вміст С1СР у крові був на 10,48 % вище стосовно даних у хворих групи «А», $p_1 < 0,05$.

При аналізі показників резорбції кісткової тканини встановлено, що рівень вільного оксипроліну у пацієнтів групи «А» був на 84,88 % та у хворих групи «В» – на 18,28 %, $p < 0,01$, вище стосовно даних у досліджуваних контрольної групи. У той же час, у пацієнтів з переломами щелеп на тлі ГП, вміст вільного оксипроліну перевищував значення у хворих групи «В» на 36,02 %, $p_1 < 0,01$.

Вміст піридиноліну у досліджуваних контрольної групи дорівнював $4,50 \pm 0,15$ нг/мл, що було на 147,11 % та на 26,67 %, $p < 0,01$ нижче стосовно значень у пацієнтів групи «А» і «В», відповідно. При цьому, вміст піридинолінових зшивок у пацієнтів групи «А» був на 48,74 % вище стосовно даних у групі «В», $p_1 < 0,01$.

Звертало увагу, що у пацієнтів групи «В» вміст хрящового олігомерного матриксного протеїну (СОМР) статистично не відрізнявся від даних у групі контролю ($595,43 \pm 19,25$ проти $531,0 \pm 26,50$ нг/мл, $p > 0,05$). При цьому, у хворих групи «А» вміст СОМР був на 31,83 % та на 11,76 %, p , $p_1 < 0,01$, вище стосовно даних у контрольній групі та групі «В», відповідно.

Висновки

Таким чином, проведене дослідження показало, що метаболічні розлади у людей з пере-

ломами щелеп на тлі генералізованого пародонтиту супроводжуються низкою змін, які характеризуються ознаками пригнічення біосинтетичних та посиленням остеодеструктивних процесів у кістковій тканині, які за виразністю та спрямованістю помітно відрізняються при переломах щелеп без супутніх пародонтологічних захворювань. У пацієнтів з переломами щелеп досліджували зниження вмісту маркерів біосинтезу кістки (остеокальцину – на 29,51 %, $p_1 < 0,01$, С-кінцевого телопептиду колагену – на 10,48 %, трансформуючого фактору росту – на 12,68 %, $p_1 < 0,05$) при збільшенні вмісту маркерів резорбції кістки (оксипроліну – на 36,02 %, піридиноліну – на 48,74 %, хрящового олігомерного матриксного протеїну – на 11,76 %, $p_1 < 0,01$), порівняно з даними у осіб з переломами щелеп без генералізованого пародонтиту.

Перспективи подальших досліджень

Планується провести вивчення структурно-функціонального стану альвеолярного відростка за допомогою томографії у пацієнтів з переломами щелеп на тлі генералізованого пародонтиту.

Література

1. Матолич У. Д. Особливості захворювань щелепно-лицевої ділянки / У. Д. Матолич // Практична медицина. – 2013. – № 1. – С. 90–93.
2. Тимофеев А. А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А. А. Тимофеев. – 4-е изд. – К. : Червона Рута-Турс, 2004. – 487 с.
3. Choi B. Management of mandibular angle fractures using the mandibular angle reduction forceps / B. Choi, H. Kim, M. Kim // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2005. – Vol. 34. – P. 257–261.
4. Resident Manual of Trauma to the face, head, and neck // American Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, 1st ed. – 2012. – P. 123–228.

Реферат

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ ЧЕЛЮСТЕЙ НА ФОНЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Дутко К.О.

Ключевые слова: переломы челюстей, генерализованный пародонтит, костеобразование, маркеры костного ремоделирования.

В статье представлены данные маркеров костеобразования (трансформирующего фактора роста – β 1, остеокальцина, хрящевого олигомерного матриксного протеина, С-конечного пропептида коллагена 1 типа, пиридинолиновых сшивок) у пациентов с переломами челюстей на фоне генерализованного пародонтита (ГП) (группа «А») и у больных с аналогичными травматическими повреждениями без сопутствующей пародонтологической патологии (группа «В»). Полученные значения сравнивались с данными у практически здоровых людей (контрольная группа). Целью исследования явилось изучение динамики маркеров костного ремоделирования у пациентов с переломами челюстей на фоне генерализованного пародонтита. Группу исследования составили пациенты с переломами челюстей на фоне генерализованного пародонтита, что образовали группу «А» (45 человек) и пациенты, которые имеют переломы челюстей без сопутствующей пародонтологической патологии и составили, соответственно, группу «В» (41 человек). Значение маркеров костеобразования сравнивали с аналогичными данными у здоровых лиц, которые составили контрольную группу (32 человека). Содержание маркеров метаболизма костной ткани ТФР- β 1 определяли по набору „TGF- β 1”, остеокальцина – по набору „N-MID Osteocalcin ELISA”, хрящевого олигомерного матриксного протеина (COMP) – по набору „Human Cartilage Oligomeric Matrix Proteine ELISA”, С-конечного пропептида коллагена 1 типа (C1CP) – по набору „MicroVue TM C1CP EIA Kit”, пиридинолиновых сшивок – по набору „Metra Serum PYD EIA Kit” иммуноферментными методами. В результате исследований установлено, что у пациентов с переломами челюстей на фоне генерализованного пародонтита присутствовало снижение содержания остеокальцина, С-конечного телопептида коллагена, трансформирующего фактора роста при увеличении содержания маркеров резорбции кости, по сравнению с данными у лиц с переломами челюстей без генерализованного пародонтита. Установлено, что расстройство у людей с переломами челюстей на фоне ГП сопровождается рядом метаболических изменений, которые характеризуются признаками угнетения биосинтетических и усилением остеодеструктивных процессов в костной ткани, которые за выраженностью и направленностью заметно отличаются от данных у пациентов с переломами челюстей без сопутствующих пародонтологических заболеваний.

Summary

INDICATORS OF BONE TISSUE METABOLISM IN PATIENTS WITH JAW FRACTURES AND CONCOMITANT GENERALIZED PERIODONTITIS

Dutko C.O.

Key words: fractures of jaws, generalized periodontitis, bone formation, bone remodeling markers.

The article presents data of osteogenesis markers (transforming growth factor – β 1, osteocalcin, cartilage oligomeric matrix protein, C-terminal propeptide of type 1 collagen, pridinol crosslinks) in patients with jaw fractures against generalized periodontitis (GP) (group A, n=45) and patients with similar traumatic injuries without concomitant periodontal disease (group B, n=41). The obtained data were compared with the same of healthy people (control group, n=32). The *purpose of research* was to study the dynamics of bone remodeling markers in patients with fractures of the jaws against generalized periodontitis. The immunoassay techniques were applied in the study. The content of TGF- β 1 markers of bone metabolism was determined using the set of „TGF- β 1”, osteocalcin was measured by „N-MID Osteocalcin ELISA”, cartilage oligomeric matrix protein (COMP) was evaluated by „Human Cartilage Oligomeric Matrix Proteine ELISA”, C-terminal propeptide of type 1 collagen (C1CP) was assessed by „MicroVue TM C1CP EIA Kit”, pridinol crosslinks were assessed by the set of Metra Serum PYD EIA Kit” It was found that the patients with fractures of the jaws against generalized periodontitis demonstrated the decrease in the content of osteocalcin, C-terminal telopeptide of collagen, transforming growth factor – β 1 that was accompanied by the increase in the content of bone resorption markers compared to the data of the patients of B group (fractures of the jaws without generalized periodontitis). *Conclusions.* It has been found out disorders in people with fractures of the jaws and concomitant generalized periodontitis are accompanied by a number of metabolic changes characterized by the signs of inhibition of biosynthetic processes and intensification of osteodestructive processes in bone tissue. This significantly differs from the data obtained in the patients with fractures of the jaws without concomitant periodontal diseases.

УДК: 616.314-007.1/4

Макарова О.М., Куроєдова В.Д., Галич Л.Б., Виженко Є.Є., Стасюк О.А.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТИПУ РОСТУ ЩЕЛЕП У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗУБОЩЕЛЕПНИМИ АНОМАЛІЯМИ КЛАСІВ II₁ ТА II₂ ЗА ЕНГЛЕМ

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

Визначення типу росту щелепних кісток має важливе діагностичне значення для складання плану та прогнозу лікування ортодонтичних пацієнтів. Мета дослідження: вивчити тип росту щелепних кісток у пацієнтів з зубощелепними аномаліями при патології II₁ та II₂ класів за Енгле. Матеріали та методи досліджень. Всього було проаналізовано 102 ОПТГ пацієнтів, які були розподілені на дві групи: I група – 57 пацієнтів з діагнозом II₁, II групу склали 45 пацієнтів з II₂ згідно класифікації Енгля. За результатами досліджень встановлено, що <B при II₁ справа становив 24,96±0,66°, зліва – 24,68±0,7°, при II₂ – 23,6±0,63°, та 23,36±0,57°. Висновки. Дані <B при II₁ та II₂ за Енгле суттєво не відрізняються та вказують на переважно нейтральний тип росту щелеп. Найбільш нехарактерним для патології II класу є горизонтальний тип росту. При порівнянні типів росту за гендерною ознакою встановлено, що при класі II₁ нейтральний тип росту частіше зустрічається у чоловіків, при класі II₂ більший відсоток нейтрального типу росту встановлено у жінок.

Ключові слова: зубощелепна аномалія, дистальний прикус, тип росту, ортопантомографія, базальний кут (<B).

«Стан ортодонтичного здоров'я та його корекція у пацієнтів різного віку із дистальним прикусом» (державний реєстраційний № 0113и003539)

Вступ

Визначення типу росту щелепних кісток має важливе діагностичне значення для складання плану та прогнозу лікування ортодонтичних пацієнтів [6].

При цьому оптимальним терміном лікування в ортодонтії є використання періоду активного росту пацієнта, коли є можливість провести модифікацію типу росту щелепних кісток [2,7].

Рентгенологічні методи дослідження в діагностиці зубощелепних аномалій займають провідне місце. Телерентгенографія (ТРГ) і комп'ютерна томографія (КТ) на основі цифрового аналізу зображень дозволяють максимально точно діагностувати суть патологічного процесу з урахуванням виміру лінійних і кутових параметрів [3].

На сьогоднішній день обов'язковим та найбільш поширеним допоміжним методом обстеження в ортодонтії є метод цифрової ортопантомографії (ОПТГ) за рахунок своєї доступності, інформативності і малої дози опромінення (10-15 мкЗв) [1].

Дистальний прикус характеризується великим різноманіттям морфо-функціональних і естетичних проявів [5]. За класифікацією Е. Енгля виділяють два основних підкласи: II₁ клас та II₂ клас. Літературних даних, які б вказували на взаємозв'язок типу росту щелеп та формування того чи іншого класу дистального прикусу недостатньо.

Мета дослідження

Вивчити тип росту щелепних кісток у пацієнтів із дистальним прикусом та провести порівняльну характеристику при II₁ та II₂ класах.

Матеріали та методи досліджень

Всього було проаналізовано 102 ОПТГ пацієнтів із дистальним прикусом віком від 6 до 25 років (65 жінок та 37 чоловіків), які були розподі-

лені на дві групи: I група – 57 пацієнтів із діагнозом клас II₁, II групу склали 45 пацієнтів із класом II₂ згідно класифікації Енгля.

Тип росту щелеп визначали по базальному куту (<B) на ОПТГ за методикою Куроєдової В.Д. та співавт. [4].

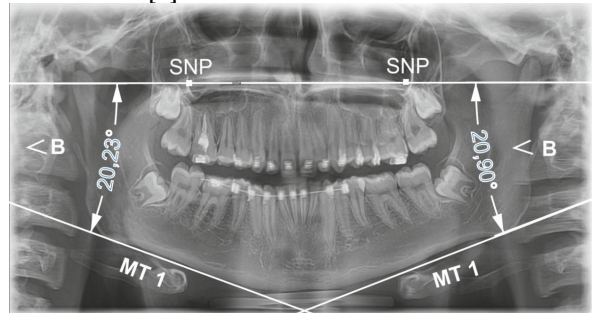


Рис. 1. Визначення <B на ОПТГ пацієнта П., 17 років.

На ОПТГ <B визначається при перетині лінії, яка проходить через точки SNP зліва та справа з дотичною лінією (MT1), що проходить по нижньому краю тіла нижньої щелепи з обох боків. Величина <B на ОПТГ в межах 15-25° вказує на нейтральний тип росту, більше 25° вказує на ретронаклон нижньої щелепи і вертикальний напрямок росту, показник менше 15° свідчить про нахил нижньої щелепи допереду та горизонтальний напрямок росту. Якщо правий та лівий кути відповідають різним типам росту, прийнято говорити про комбінований тип росту. Точку SNP на ОПТГ іноді буває важко знайти в зв'язку з нашаруванням зачатків третіх молярів. В таких випадках точку SNP визначають в місці перетину нижнього краю крило-верхньощелепної фісури з контуром піднебіння (рис. 1).

Статистична обробка даних здійснювалась за допомогою програми Microsoft Excel 2010 Windows 7 з використанням t-критерія Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

За результатами досліджень встановлено, що <B при II₁ справа становив 24,96±0,66°, зліва

- $24,68 \pm 0,7^\circ$. При II₂ справа – $23,6 \pm 0,63^\circ$, зліва - $23,36 \pm 0,57^\circ$. Порівняльна характеристика за типом росту представлена на діаграмі (рис. 2).

Аналіз цих даних свідчить про те, що в обох групах превалює нейтральний тип росту і складає до 50%. Вертикальний тип росту частіше зустрічається у пацієнтів I групи - 28,08%, що на 4% більше, ніж в II групі. Приблизно однаковий

відсоток припадає на комбінований тип росту – 21,06% та 22,22% відповідно, причому абсолютна більшість випадків припадає на комбінацію нейтрального та вертикального типів росту. Тільки в 2 випадках у пацієнтів II групи виявлена комбінація нейтрально-горизонтального типу росту (4,44%).

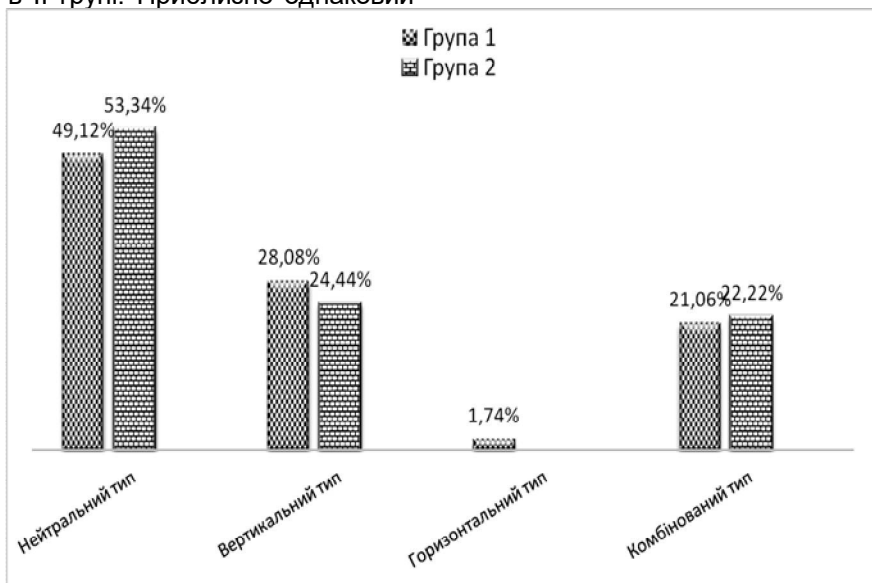


Рис. 2. Порівняльна характеристика типів росту пацієнтів I та II груп.

Найбільш нехарактерним видом є горизонтальний тип росту, який виявлено тільки в 1 пацієнта I групи (1,74%). Глибоке різцеве перекриття або глибокий прикус, які зазвичай супроводжують патологію другого класу при II₂, можна пояснити зубо-альвеолярним подовженням у фрон-

тальній ділянці, який легше піддається ортодонтичній корекції з нейтральним типом росту, ніж при горизонтальному типі.

Розподіл типів росту щелепних кісток за гендерною ознакою в обох групах представлені в таблицях 1, 2.

Таблиця 1
Тип росту щелеп пацієнтів I групи (%)

Група I	Нейтральний тип	Вертикальний тип	Горизонтальний тип	Комбінований тип
Чоловіки	12 (57,14%)	5 (23,81%)	-	4 (19,05%)
Жінки	16 (44,45%)	11 (30,55%)	1 (2,77%)	8 (22,23%)

Таблиця 2
Тип росту щелеп пацієнтів II групи (%)

Група II	Нейтральний тип	Вертикальний тип	Горизонтальний тип	Комбінований тип
Чоловіки	8 (50,0%)	5 (31,15%)	-	3 (18,75%)
Жінки	16 (55,18%)	6 (20,68%)	-	7 (24,14%)

Так, в I групі нейтральний тип росту частіше зустрічається у хлопчиків (57,14%), що майже на 13% більше ніж у жінок. Вертикальний та комбінований типи частіше зустрічаються у жінок - 30,55% та 22,23%, ніж у чоловіків: 23,81% та 19,05% відповідно.

Деяко інша картина зустрічається в пацієнтів II групи: у чоловіків більший відсоток встановлено при вертикальному типі росту - 31,15% - ніж у жінок (20,68%), і навпаки, нейтральний тип превалює у жінок - 55,18% (у чоловіків 50,0%).

Висновки

В ортодонтичних пацієнтів із II класом за Енглем, що ростуть, переважає нейтральний тип росту (<V при II₁ становить $24,82 \pm 0,48$, при II₂ –

$23,48 \pm 0,44$).

Найбільш нехарактерним для патології II класу є горизонтальний тип росту.

При порівнянні типів росту за гендерною ознакою встановлено, що при класі II₁ нейтральний тип росту частіше зустрічається у чоловіків, у жінок частіше вертикальний та комбінований типи росту. При патології дистального прикусу II₂ більший відсоток нейтрального та комбінованого типів росту встановлено у жінок, а вертикальний у чоловіків.

Література

1. Галич Л.В. Особливості типу росту нижньої щелепи у пацієнтів північного та центрального регіонів України з аномаліями II класу за Енглем / Л.В. Галич, В.Д. Куроедова, Л.Б. Галич // Актуальні проблеми сучасної медицини. - 2014. - Т. 14, Вип. 1. - С. 6-9.

- Губанова О.И. Особенности лечения растущих пациентов с аномалиями прикуса II класса 2 подкласса при вертикальном типе роста челюстей / О.И. Губанова // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 2, Том 1 (107). – С. 127-131.
- Коробейнікова Ю.Л. Порівняльна характеристика сучасних рентгенологічних методів діагностики в стоматології / Ю.Л. Коробейнікова // Актуальні проблеми сучасної медицини. – № 3 (43). – 2013. – С. 44 – 46.
- Куроедова В.Д. Экспресс-метод определения типа роста челюстных костей на ортопантограмме / В.Д. Куроедова, Е.Е. Выженко, А.А. Стасюк // Georgian Medical News. - № 7-8 (256-257). - 2016. – С. 14-17.
- Макарова О.М. Асиметрія губ та зубних рядів у пацієнтів з одностороннім II класом за Е.Н. Angle / О.М. Макарова // Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2013. — No.2 (42). — С. 35-38.
- Польма Л.В. Изучение направления роста челюстных костей у пациентов с дистальной окклюзией / Л.В. Польма, И.С. Барцева, В.С. Карпова // Ортодонтия. – 2013. – №2 (62). – С.59.
- Чижевский И.В. Реактивные изменения в зубочелюстной системе при лечении аномалий II класса / И.В. Чижевский, О.И. Губанова // Новітні технології в ортодонції: Український ортодонтичний конгрес. – Київ, 2013. – С. 145-148.

Реферат

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТИПА РОСТА ЧЕЛЮСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЗУБОЧЕЛЮСТНЫМИ АНОМАЛИЯМИ КЛАССОВ II₁ И II₂ ПО ЭНГЛЮ

Макарова О.М., Куроедова В.Д., Галич Л.Б., Виженко Е.Е., Стасюк О.А.

Ключевые слова: зубочелюстная аномалия, дистальный прикус, тип роста, ортопантомография, базальный угол (<B).

Определение типа роста челюстных костей имеет важное диагностическое значение для составления плана и прогноза лечения ортодонтических пациентов. Цель исследования: изучить тип роста челюстных костей у пациентов с зубочелюстными аномалиями при II₁ и II₂ классов по Энглю. Материалы и методы исследования. Всего было проанализировано 102 ОПТГ пациентов, которые были разделены на две группы: I группа - 57 пациентов с диагнозом II₁, II группу составили 45 пациентов с II₂ согласно классификации Энгля. Результаты исследования: <B при II₁ справа составляет 24,96±0,66°, слева - 24,68±0,7°, при II₂ - 23,6±0,63°, и 23,36±0,57°. Выводы. Данные <B при II₁ та II₂ по Энглю существенно не отличаются и указывают на преимущественно нейтральный тип роста. Наиболее нехарактерным для патологии II класса является горизонтальный тип роста. При сравнении типов роста по гендерному признаку установлено, что при классе II₁ нейтральный тип роста чаще встречается у мужчин, при классе II₂ больший процент нейтрального типа роста установлен у женщин.

Summary

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF JAW GROWTH TYPE IN PATIENTS WITH DENTOFACIAL ANOMALIES ACCORDING TO ANGLE'S CLASS II₁ AND II₂

Makarova O.M., Kuroedova V.D., Galich L.B., Vizhenko E.E., Stasyuk O.A.

Key words: dentofacial anomalies, malocclusion, distal occlusion, the growth type, orthopantomography, basal angle (<B).

Determination of the growth type for jawbones is of a great diagnostic significance in making treatment plan and prognosis of orthodontic correction. The aim of the research: was to study the growth type of jawbones in patients with dentofacial anomalies according to Angle's II₁ and II₂. 102 orthopantomograms of patients included into the study were divided into two groups: the I group - 57 patients with diagnosis of II₁ malocclusions, the II group was made up of 45 patients with II₂ malocclusions according to Angle's classification. In cases of II₁ malocclusion <B was 24,96±0,66° on the right side, 24,68±0,7° - on the left, in cases of II₂ - 23,6±0,63°, and 23,36±0,57°. Conclusions: The data of <B in cases of II₁ and II₂ malocclusion according to by Angle did not differ sufficiently and they were indicative of a neutral type of growth. The most unusual for the pathology of class II is the horizontal type of the growth. When comparing types of growth by sex, it was found out that in class II₁, the neutral type of growth is more common in male patients, while in class II₂, shows a larger percentage of the neutral type of growth found in female patients.

УДК 617

Слюсарев И. Ю., Слюсарев Н. И.

ПРОФИЛАКТИКА ЯТРОГЕННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛИЦЕВЫХ НЕРВОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПОДТЯЖКИ ЛИЦА

ООО "Клиника пластической косметической хирургии", г. Полтава

Ятрогенное повреждение чувствительных нервов и двигательных ветвей лицевого нерва значительно чаще возникает при выполнении разноуровневых подтяжек с обширными диссекционными полями. Это один из примеров, когда борьба за наилучший, максимально стабильный результат подтяжки лица оборачивается столь неприятными последствиями. Цель исследования: отследить и сравнить частоту интраоперационной травмы ветвей лицевого нерва у пациентов, перенесших классический SMAS лифтинг либо напряженный парамедиальный SMAS лифтинг. В исследовании приняла участие 160 женщин в возрасте 40 - 75 лет, перенесших подтяжку лица. Нами предложена новая методика выполнения подтяжки лица. Принципиальное ее отличие заключается в том, что формирование диссекционного кармана под структурой SMAS выполняется значительно более медиально, нежели в принятых классических методиках. На основании проведенного исследования становится очевидным, что методика парамедиального напряженного SMAS лифтинга, наряду с получением выраженного и стабильного эстетического результата, значительно уменьшает риск повреждения ветвей лицевого нерва.

Ключевые слова: Напряженный парамедиальный SMAS лифтинг, повреждение ветвей лицевого нерва.

Введение

Ятрогенное повреждение чувствительных нервов и двигательных ветвей лицевого нерва значительно чаще возникает при выполнении разноуровневых подтяжек с обширными диссекционными полями. Это один из примеров, когда борьба за наилучший, максимально стабильный результат подтяжки лица оборачивается столь неприятными последствиями.

В. Seckel – пластический хирург, специализирующийся на повреждениях лицевых нервов – указывает, что 2/3 случаев интраоперационной травмы нерва связаны с глубокими диссекциями. По его мнению, глубокое рассечение тканей во время операции приводит к обнажению периферических нервов. Повреждение одной из главных ветвей лицевого нерва приводит к катастрофическим последствиям, иногда к необратимой деформации лица. Даже тех пациентов, у которых движение восстановилось, часто беспокоят произвольные мышечные сокращения или искажение поверхностных тканевых слоев вследствие контрактуры или частичного укорочения временно денервированных мышц [1].

Медикаментозная парализация ветвей лицевого нерва в первые часы после выполнения глубоких лифтингов заставляет волноваться даже опытного хирурга. Это состояние может сохраняться до 6–8 часов после операции, но только через сутки можно уверенно констатировать стойкое нарушение иннервации той или иной зоны. Да и это далеко не всегда связано с полным пересечением ветви двигательного нерва. Об этом косвенно свидетельствует период полного восстановления двигательной функции задействованной группы мышц. Этот период может составлять от двух недель до четырех месяцев.

Зачастую мы можем чисто теоретически рассуждать о причинах нейропраксии. Судя по все-

му, краткосрочная (до одного месяца) парализация нерва может быть спровоцирована электро- или тепловой травмой во время выполнения диатермокоагуляции. Возможно придавливание нервных ветвей к костным структурам напряженными подвешивающими швами.

Иногда отмечают объективные, клинически установленные осложнения, приводящие к той или иной неврологической симптоматике. Так, не распознанная вовремя напряженная гематома глубокой медиальной области щеки может привести к неврологически обусловленной слабости мышц среднего отдела лица.

У пациентов, имеющих в анамнезе неврит лицевого нерва, велика вероятность, что сразу после операции или даже спустя несколько дней на высоте максимального отека тканей может вновь проявиться симптоматика ранее перенесенного заболевания [2]. Это осложнение, наряду с типичными реабилитационными мероприятиями, потребует длительного специфического медикаментозного и физиотерапевтического лечения. Таким образом, сбор анамнеза обязательно должен включать в себя сведения о ранее перенесенных заболеваниях периферических нервов, независимо от срока их давности.

По статистике до 7% от общего количества подтяжек лица, повреждается большой ушной нерв [3]. Он осуществляет чувствительную иннервацию мочки уха и задней поверхности ушной раковины.

Большой ушной нерв проникает через первый листок шейной фасции на 6–7 см ниже мочки ушной раковины, по задней поверхности кивательной мышцы. Далее следует вперед и вверх над мышечной фасцией, где он разделяется на переднюю и заднюю ветви. Длина обнаженного участка нерва составляет 3,5–4,2 см. Это наиболее уязвимый его сегмент. На расстоянии 2–2,5 см от мочки уха задняя ветвь нерва вновь прикрывается первым листком шейной фасции.

Повреждение нерва зачастую происходит именно на открытом участке. Пациенты предъявляют жалобы на выраженную парестезию задней поверхности ушной раковины, неприятные тактильные ощущения, иногда значительную болезненность в месте травмы нерва. Такие неприятные последствия могут сохраняться годами, практически без положительной динамики. Даже при полном пересечении ствола большого ушного нерва потеря чувствительности не бывает полной из-за анастомозирования его ветвей с малым затылочным и задним ушным нервами.

Если во время выполнения операции обнаружено повреждение нерва в виде полного его пересечения, необходимо сшить нерв конец в конец. Швы должны быть наложены на периневрий. Отмечено, что такая реконструкция приводит к практически полному восстановлению функции нерва через 8–12 месяцев.

Отсроченные оперативные вмешательства, направленные на обнаружение и сопоставление краев нерва, технически сложны из-за выраженного рубцового процесса в латеральной шейной области и менее прогностически благоприятны в плане восстановления его функции.

Лифтингу верхней трети лица и латерального орбитального края всегда уделялось достаточно пристальное внимание. Использование разноуровневых диссекционных полей височно-скуловой зоны значительно увеличило спектр хирургических возможностей. Но, по мере усложнения операций, увеличилась и частота повреждения височной ветви лицевого нерва. По данным Gosain A., такие осложнения возникают в 0,53–2,6% случаев [4].

Анализ данной проблематики должен базироваться на топической анатомии ветвей лицевого нерва. Периферические нервы крайне тонки и настолько интимно соединены с окружающими тканями, что их детальное изучение может быть проведено только на секционном материале. Во время операции визуализировать их практически невозможно.

Лобная ветвь лицевого нерва, выходя из толщи околоушной слюнной железы, перебрасывается через дугу скуловой кости непосредственно над надкостницей, на середине расстояния между козелком уха и латеральным кантом. После этого она разветвляется на две более тонкие ветви. Выше арки скуловой кости темпоральные ветви проходят над поверхностной пластинкой височной фасции, где разделяются на более мелкие, следующие медиально и вверх [5].

При формировании глубокого фронтотемпорального лоскута отслойка выполняется над собственной височной фасцией, покрывающей височную мышцу. Височная ветвь лицевого нерва находится в структуре лоскута. Расширение диссекционного кармана над аркой скуловой кости требует предельной осторожности. От-

слойка должна выполняться практически по кости. Для этого в непосредственной близости от арки должна быть рассечена поверхностная пластинка височной фасции, что позволяет выполнить диссекцию субпериостально. Повреждение нерва в этом участке приводит к необратимой парализации иннервируемой им группы мышц.

Повреждение нервных волокон на уровне верхне-латерального края глазницы проявляется провисанием брови. Эти случаи неприятны, но не трагичны. По данным Papel M.D., самостоятельное восстановление функции лобной мышцы при таких поражениях происходит в 85% случаев [3].

На период восстановления, который занимает 1,5–2 месяца, целесообразно применять препараты ботулотоксина на неповрежденной стороне. Это позволит устранить выраженную асимметрию бровей.

Нижняя ветвь лицевого нерва выходит из толщи околоушной слюнной железы и делится на щечную, нижнечелюстную и нисходящую (шейную) веточки. Щечная ветвь почти по горизонтальной линии пересекает жевательную мышцу и углубляется под нижний край большой скуловой мышцы. Нижнечелюстная ветвь наиболее толстая, она проходит по нижнему краю жевательной мышцы, на расстоянии 6–8 мм от нижнего края нижней челюсти. В месте, где нерв перебрасывается через лицевую артерию и вену, от него отходит тонкая анастомозирующая веточка. Она следует круто вверх, в глубокую зону лица. Ближе к подбородку нерв слегка приподнимается и проходит посредине, между углом рта и краем нижней челюсти. Нижняя ветвь следует вниз под платизмой [6].

Нижнечелюстная ветвь легко визуализируется при выполнении подплатизмарной диссекции.

Повреждение нижней ветви лицевого нерва чаще возникает при формировании платизмарного лоскута, несколько медиальнее угла нижней челюсти. Возникает специфическая деформация и асимметрия нижней губы. Она особенно заметна во время разговора. Губа с поврежденной стороны движется неестественно. Она приподнимается, но низведение ее невозможно.

При манипуляциях, выполняемых из субментального доступа, таких как селективная либо полная платизмотомия, повреждаются веточки, иннервирующие саму подкожную мышцу шеи. При выполнении симметричной миотомии мимическая проблематика отсутствует.

Травма нерва, даже на уровне угла нижней челюсти, обычно не приводит к постоянной потере двигательной активности иннервируемой ею группы мышц. Восстановление функции происходит за счет активного анастомозирования скуловых, щечных и нижнечелюстных веточек. Но все же некоторая асимметрия при разговоре может сохраниться навсегда [7].

В случаях, когда травмы нижней ветви лице-

вого нерва проявляються вираженою гримасною улыбкою, целесообразно використовувати препарати ботулотоксина з неповредженої сторони для тимчасової паралізації м'язу, опускаючої уголок рота.

Щечна гілка, вийшовши з товщини околоушної слинної залози, в її середній частині, слугує практично горизонтально. На передній поверхні жувальної м'язу нерв ділиться на багато більш дрібних гілок. В цьому місці візуалізація дрібних гілок неможлива із-за багатогранності нервових волокон. Дрібні розгалужені нервові волокна углубляються по схилу переднього краю жувальної м'язу і підходять до скулових м'язів з їх нижньої сторони. Під нижнім краєм скулових м'язів нервові волокна далі слугують медіально. Нижні дистальні волокна іннервують верхню частину кругової м'язу рота, а верхні – нижню частину кругової м'язу ока.

Скулова гілка проходить більш поверхнево. Розгалужені дрібні гілки слугують над вигном скулової кістки, в напрямленні нижньонаружного краю кругової м'язу ока. Деякі гілки вигинаються вниз і заходять під верхньолатеральний край малої скулової м'язу.

S. Намга вказує, що відшарування над вигмом скулової кістки більш небезпечно, ніж медіальна диссекція над скуловими м'язами [8].

Травма периферических нервів може виникати як при суб-SMAS відшаруванні, так і при видаленні жирових комків Біша.

В разі травми щечної гілки лицьового нерва відзначається втрата скоротельної здатності скулових м'язів. В часі посмішки і оскалу помітна значуща асиметрія.

Лікування цього ускладнення включає електростимуляцію пошкодженого нерва і призначення нейротрофічних препаратів. Звичайно скоротельна здатність м'язів повністю відновлюється до кінця другого місяця лікування.

Якщо пошкодження нерва виникло в безпосередній близькості від слинної залози, то відновлення рухової активності займає значущо більш тривале час і супроводжується контрактурою скулових м'язів.

Ціль дослідження

Відслідкувати і порівняти частоту інтраопераційної травми гілок лицьового нерва у пацієнтів, перенеслих класический SMAS ліфтинг або напружений парамедіальний SMAS ліфтинг.

Матеріали і методи

В дослідженні взяли участь 160 жінок, в віці 40 - 75 років, перенеслих підтяжку лиць.

Досліджувану групу склали 80 жінок, яким підтяжка лиць виконувалась по методу

напруженого парамедіального SMAS ліфтинга. Контрольну групу склали 80 жінок, яким підтяжка лиць була виконана по класическому методу.

Абсолютно очевидно, що пошкодження лицьових нервів відбувається саме в час формування диссекційних карманів. Нами запропоновано новий метод виконання підтяжки лиць. Принципове його відміння полягає в тому, що формування диссекційного кармана під структурою SMAS виконується значущо більш медіально, ніж в прийнятих класических методах.

Першим етапом виконується типовий латеральний шкірний розріз для мобілізації бокової половини лиць.

В височній області диссекція виконується в глибокому шарі, над власною височною фасцією.

Підшкірна диссекція в середній зоні лиць помірна. Вона виконується від скулового виступу до кута нижньої щелеп, приблизно на 4 - 4,5 см медіальніше кожного розрізу.

В заушній області відшарування спочатку виконується до переднього краю грудинно-ключично-сосцевидної м'язу, а потім розширюється безпосередньо над підшкірною м'язою шиї. Надплатизмарна диссекція проводиться вгору до нижньої шийної борозди.

По краю сформованого диссекційного кармана в середній зоні лиць починається формування глибокого лоскута.

Зайти в глибокий шар лиць достатньо просто. Для цього сформований шкірний лоскут сильно приподнімається і підтягується латерально. При цьому формується складка SMAS. По нижньому краю складки, з нахилом вглубь, тканина розрізається ножицями від точки, розположеної на 15 мм латеральніше центру скулового вигну, і вниз, трохи не досягаючи до нижнього краю нижньої щелеп.

В нижньолатеральній області скулової кістки к її надкостниці прикріплюються волокна зв'язки McGregor's.

Ця зв'язка складається з дуже щільних сполучнотканних тяжів. Просте її розволокнування не дозволить надати достатню подвижність лоскуту, тому всі її волокна повинні бути розрізані ножицями.

Потім, роздвігаючи леза ножиць, диссекційний карман розширюється вперед, оголює підлегливі структури. Дном кармана повинні бути велика і мала скулові м'язи. Якщо вони добре візуалізуються, це свідчить про правильну висоту. Весь щечний жир залишається в складі формованого лоскута. В цьому практично безсудинному шарі диссекція продовжується до носогубної борозди.

Розширення підплатизмарного диссекційного поля виконується з нижньої частини вже сформованого щечного диссекційного кармана. В

этом месте платизма уже рассечена. Приподняв мышцу пинцетом, достаточно легко углубиться под нее. Для этой цели лучше использовать тупоконечные ножницы и применить прием раздвижения тканей. Из данного доступа сепаровка выполняется как медиально, так и латерально, до отделения шейного латерального края платизмы от подлежащих тканей. Вдоль края нижней челюсти, над жевательной мышцей, всегда определяется нижняя ветвь лицевого нерва. При поднятии лоскута она достаточно легко визуализируется. Расширяя диссекцию медиально и вниз, необходимо соблюдать особую осторожность в проекции лицевой артерии, и не доводить отслойку до подбородочной связки.

Результаты и их обсуждение

Частота интраоперационной травмы лицевого нерва:

Напряженный парамедиальной SMAS лифтинг.

Лобная ветвь – 2 человека; 2,5%.

Скуловая и щечная ветви – 1 человек; 1,25%.

Нижняя ветвь - 0 человек; 0%.

Классическая подтяжка лица.

Лобная ветвь – 3 человека; 3,75%.

Скуловая и щечная ветви – 4 человека; 5%.

Нижняя ветвь – 2 человека; 2,5%.

Как видно из приведенных данных, при выполнении классической подтяжки лица, частота интраоперационной травмы ветвей лицевого нерва встречается чаще, чем у пациентов, перенесших напряженный парамедиальный SMAS лифтинг.

Рассекая SMAS рядом с кожным разрезом, в непосредственной близости от переднего края ушной раковины и начиная суб SMAS препаровку от этой линии, мы вынуждены двигаться в тонком слое над фасцией околоушной слюнной железы, где проходит и разветвляется ствол лицевого нерва. Далее диссекционный карман и расширяется в медиальном направлении. Травма ветвей лицевого нерва может возникнуть на любом участке формирования такой обширной диссекционной плоскости. И чем более латерально она возникает, тем опаснее и более

стойкое возникающее осложнение.

Если же выполнять подкожную диссекцию до уровня скулового бугра и рассекать SMAS по этой вертикали мы сразу же попадаем в заинтересованную зону лица Meso-Face по Thierry Besins [9]. Эта зона максимально медиализировалась, птозировалась и приобрела нежелательную рельефность. От этой линии мы формируем толстый и мощный лоскут, который легко приподнять и рефиксировать длинными нитевыми петлями, местами крепления которых являются жесткие стабильные анатомические структуры.

При более медиальном заглублении под структуру SMAS, значительно снижается риск травматизации крупных ветвей лицевого нерва.

Выводы

На основании проведенного исследования становится очевидным, что методика парамедиального напряженного SMAS лифтинга, наряду с получением выраженного и стабильного эстетического результата, значительно уменьшает риск повреждения ветвей лицевого нерва.

Литература

1. Seckel D. Facial danger zones. / D. Seckel // Avoiding injury in facial plastic surgery. St. Louis. (MO): Quality Medical Publishing. - 1994. - Vol. 99, №2. P.223-234.
2. Castacares S. Facial nerve paralyse coincident with or subsequent to rhytidectomy. / S. Castacares // Plast Reconstr Surg. - 1974. - Vol. 54, № 6. - P.637-643.
3. Facial plastic and reconstructive surgery. / ed. M. D. Papel ; 4th Edition - New York./Stuttgart, 2016. - 1002p.
4. Gosain A. The temporal branch of the facial nerve: how reliably can we predict its path? / A. Gosain, S. Sawall, N. J. Yousif // Plast. Reconstr. Surg. - 1997. - Vol. 99, № 5. - P. 1224-1236.
5. Золотко Ю. Л. Атлас топографической анатомии человека (часть 1). Голова и шея. / Ю. Л. Золотко – М.: Медицина, 1964. – 214 с.
6. Liebmen E. The marginal mandibular nerve in rhytidectomy and lihsacuction surgery / E. Liebmen, R. Webster, J. Gaul, T. Griffin // Arch otol Head Neck Surg. - 1988. - Vol. 114, №2. - P. 179-181.
7. Kamer F. M. One hundred consecutive deep plane face lifts. / F. M. Kamer // Archotol Head Neck Surg. - 1996. - Vol. 122, № 1. - P.17-22.
8. Hamra S. T. A study of the long-term effect of malar fat repositioning in face lift surgery: short-term success but long-term failure / S. T. Hamra // Plast. Reconstr. Surg. - 2002. - Vol. 110, №5. - P.940-951.
9. Besins T. The "R.A.R.E." technique (reverse and repositioning effect): the renaissance of the aging face and neck. / T. Besins // Aesthetic Plast Surg. - 2004. - Vol. 26, №2. - P.369-382.

Реферат

ПРОФІЛАКТИКА ЯТРОГЕННОГО ПОШКОДЖЕННЯ ЛИЦЬОВИХ НЕРВІВ ПРИ ВИКОНАННІ ПІДТЯЖКИ ОБЛИЧЧЯ

Слюсарев В. Ю., Слюсарев Н. В.

Ключові слова: Напружений парамедіальний SMAS ліфтинг, пошкодження гілок лицевого нерва.

Ятрогенне пошкодження чутливих нервів і рухових гілок лицевого нерву значно частіше виникає при виконанні різнорівневих підтяжок з великими дисекційними полями. Це один із прикладів, коли боротьба за найкращий, максимально стабільний результат підтяжки обличчя обертається настільки неприємними наслідками. Мета дослідження: відстежити і порівняти частоту інтраопераційної травми гілок лицевого нерву у пацієнтів, які перенесли класичний SMAS ліфтинг або напружений парамедіальний SMAS ліфтинг. У дослідженні взяли участь 160 жінок, у віці 40 - 75 років, які перенесли підтяжку обличчя. Нами запропонована нова методика виконання підтяжки обличчя. Принципова її відмінність полягає в тому, що формування дисекційної кишені під структурою SMAS виконується значно більш медіально, ніж у прийнятих класичних методиках. На підставі проведеного дослідження стає очевидним, що методика парамедіального напруженого SMAS ліфтингу, поряд з отриманням вираженого і стабільного естетичного результату, значно зменшує ризик пошкодження гілок лицевого нерву.

Summary

PREVENTION OF IATROGENIC FACIAL NERVE INJURY DURING FACELIFT

Slyusarev V. Yu. Slyusarev N. V.

Key words: stressed paramedical SMAS lifting, damage to the branches of the facial nerve.

Iatrogenic damage to the sensory nerves and motor branches of the facial nerve is much more likely to occur when performing multi-level suspenders with extensive dissection fields. This is one of the examples when struggling for the best and most stable results, the facelift turns out to produce such unpleasant consequences. The purpose of the study was to register and compare the frequency of intraoperative injury of facial nerve branches in patients undergoing the classic SMAS facelift or paramedical SMAS lifting. The study involved 160 women aged 40 - 75 years who have had a facelift. We have proposed a new method of performing face lift. The fundamental difference is that the formation of dissecting pocket under the structure of SMAS is performed much more medially than in the accepted classical techniques. On the basis of the conducted study, it becomes evident that the technique of paramedial SMAS lifting, along with obtaining a pronounced and stable aesthetic result, significantly reduces the risk of damage to the facial nerve branches.

УДК:616.314-002-07-08

Турянська Н.І.

**ПОШИРЕНІСТЬ ЗАХВОРЮВАНЬ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ
У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Студентство, через низку обставин, характеризується збільшенням загальної захворюваності, у тому числі і стоматологічної. Поширеність карієсу у дорослого населення в світі досягає 98 %, при цьому в осіб молодого віку цей показник складає 55-98 %. Епідеміологічне стоматологічне обстеження студентів із захворюваннями порожнини рота є актуальною проблемою, оскільки дозволяє оцінити рівень стоматологічного здоров'я при плануванні профілактичних програм і прогнозуванні потреб у стоматологічній допомозі. Проведено клінічні огляди і анкетування 140 студентів 1-2 курсів у віці 17-20 років, що перебували на обліку в Київській міській студентській поліклініці. За нашими даними, тільки 10 % студентів мали інтактні зуби. Карієс зубів діагностований в 82 % випадків. Некаріозний процес спостерігали у 13 % студентів. Кровоточивість ясен різного ступеню інтенсивності спостерігалася у 67 % студентів. Проведене дослідження показало, що для студентства характерна висока поширеність та інтенсивність карієсу і некаріозних уражень зубів. Майже усі студенти потребують санації порожнини рота. Профілактика стоматологічних захворювань в урядових закладах може істотно підвищити рівень гігієнічних знань студентів і знизити поширеність карієсу, некаріозних захворювань і патології тканин пародонту.

Ключові слова: тверді тканини зубів, карієс, особи молодого віку.

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри «Сучасний погляд на питання діагностики, профілактики та прогнозування основних стоматологічних захворювань в осіб молодого віку».

У нас все частіше з'являються повідомлення про підвищену сприйнятливості молодого організму (17-25 років) до впливу зовнішнього середовища, у тому числі до медико-біологічних, спадкових і соціальних чинників [1,4]. Студентство, через низку обставин, характеризується збільшенням загальної захворюваності, у тому числі і стоматологічної. Відзначається збільшення кількості стоматологічних захворювань в перші два роки навчання, та зменшення у наступні роки, внаслідок процесів адаптації до нових умов [1].

Особливістю стоматологічного статусу сучасної молоді є висока поширеність та інтенсивність ураження щелепно-лицевих тканин і органів: карієсу зубів, захворювань пародонту, слизової оболонки порожнини рота, наявності зубо-щелепних аномалій і деформацій, а також одночасний розвиток поєднаної патології. В період навчання на студентів впливають специфічні (емоційне навантаження, невідповідність до самостійної організації режиму праці, побуту,

харчування тощо) і неспецифічні (кліматичні, екологічні, поведінкові та ін.) чинники, на що вказують багато фахівців [2,8].

Ураження твердих тканин зубів каріозним процесом та їх пошкодження, не пов'язані з карієсом, складають більшість усіх стоматологічних захворювань. Поширеність карієсу у дорослого населення в світі досягає 98 %, при цьому в осіб молодого віку цей показник складає 55-98 % [9,10].

Проведений останніми роками моніторинг свідчить про дуже високий рівень стоматологічної захворюваності населення України, який значно перевищує аналогічні показники в країнах Європи. Поширеність карієсу тимчасових зубів у 6-річних дітей становить 87,9 % (в країнах Євросоюзу – 20 %) при інтенсивності ураження КПВз – 4,6; поширеність карієсу зубів постійного прикусу у 12-річних дітей – 72,3 % при інтенсивності ураження КПВз – 2,75 (в країнах Євросоюзу – 1,5). Простежується чітка тенденція до зростання захворюваності карієсом та захво-

рюваннями пародонту, і 99 % дорослих мають каріозні зуби [6].

Мета дослідження

Вивчення поширеності основних стоматологічних захворювань у студентів початкових курсів київських вишів та чинників, що впливають на їх виникнення і прогресування. Епідеміологічне стоматологічне обстеження студентів із захворюваннями порожнини рота є актуальною проблемою, оскільки дозволяє оцінити рівень стоматологічного здоров'я при плануванні профілактичних програм і прогнозуванні потреб у стоматологічній допомозі.

Матеріали і методи дослідження

Проведено клінічні огляди і анкетування 140 студентів 1-2 курсів у віці 17-20 років, що перебували на обліку в Київській міській студентській поліклініці. Вплив характеру харчування, режиму праці і відпочинку, фізичною активності і умов проживання на динаміку основних стоматологічних захворювань проводили на основі даних спеціально розробленої анкети. Анкета-опитувальник містила питання щодо способу життя студентів, харчових вподобань, вживання газованих чи негазованих напоїв, обізнаності з питань профілактики стоматологічних захворювань. Клінічний метод включав: опитування, огляд твердих тканин зубів з виявленням карієсу і його ускладнень, а також некаріозних уражень зубів (плямистість і гіпоплазія емалі, флюороз, клиновидні дефекти, ерозія емалі, підвищене стирання, підвищена чутливість зубів); визначення гігієнічного стану порожнини рота. Поширеність карієсу зубів визначалася у відсотках, а інтенсивність оцінювалася за індексом КПВз (каріозні, пломбовані, видалені зуби). Низьким рівень інтенсивності каріозного процесу вважали за наявності 8 уражених зубів, середнім – від 9 до 12 зубів, високим – більше 13 зубів на одного обстеженого. Для оцінки стоматологічного здоров'я студентів також використали папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА), індекс гігієни (ОHI-S), кількість секстантів пародонту з кровоточивістю при зондуванні ясенного сосочка. Проводилось фарбування зубів за допомогою розчину Шиллера-Писарева. Загальний стан здоров'я студентів і наявність у них хронічних захворювань вивчали за даними анамнезу.

Результати і обговорення

За нашими даними тільки 10 % студентів мали інтактні зуби. У них були відсутні пломби, не турбував зубний біль, не виявлено кровоточивості ясен і ортодонтичних відхилень. Інші студенти мали від 1 до 10 запломбованих зубів, у 24 % випадків відзначалася відсутність від одного до трьох зубів. Кровоточивість ясен різного ступеню

інтенсивності спостерігалася у 67 % студентів. Періодичний зубний біль відмітили у 75 % опитаних, з них тільки 50 % з цього приводу зверталися до стоматологів, інші терплять біль, приймають знеболюючі засоби.

Карієс зубів діагностований у 82 % випадків. Інтенсивність карієсу зубів склала 10,08 зуба в середньому по дослідженій групі. Із зубів, уражених карієсом, вогнищева демінералізація склала 3,2 % (30 зубів), поверхневий карієс 24,7 % (270 зубів), середній карієс 65 % (716 зубів) і глибокий карієс 7,1 % (76 зубів).

Виявлено, що студенти харчуються нерегулярно, на ходу, всухом'ятку, 1-2 рази на день, не користуються послугами їдальні. У раціоні переважають вуглеводи, оскільки за їх рахунок легше поповнити енергетичні витрати. Встановлено значні порушення в забезпеченості студентів основними макро- і мікронутрієнтами: виражений елементний дисбаланс, вітамінна недостатність, незбалансованість складу раціону. Виявлений негативний взаємозв'язок між рівнем резистентності до карієсу зубів і чинниками карієсогенної дієти і позитивний - з чинниками карієсорезистентного харчування. Студенти з високою стійкістю до карієсу щодня споживали менше простих вуглеводів, ніж студенти з карієсом. Харчовими чинниками карієсорезистентності визнано молочні продукти, а також свіжі овочі і фрукти, що сприяють мінералізації зубів і самоочищенню порожнини рота.

Більшість опитаних вживають газовані та енергетичні напої, пиво, газовану мінеральну воду. У студентів, що регулярно вживали напій «Coca-Cola» встановлено яскраве зафарбовування емалі барвником внаслідок її демінералізації (у 100 % випадків) та порушення герметизму пломб (у 50 % випадків), що свідчить про високу агресивність напою щодо впливу на тверді тканини зуба. При вживанні енергетичних напоїв і пива також у 100 % випадків виявлене яскраве фарбування емалі барвником внаслідок її демінералізації, а порушення герметизму пломб встановлено у 10 %. За даними літератури, рівень рН даних напоїв такий, що їх щоденне вживання призводить до ерозії зуба і подальшого руйнування зубної структури через дію кислоти [3]. Негативного впливу мінеральної води не виявлено.

З 98 пацієнтів з карієсом 67 студентів (45 хлопців і 22 дівчини) палять. У студентів, що палять, значення КПВз були вищі, ніж у студентів, що не палять: $7,03 \pm 0,03$ і $5,02 \pm 0,02$, відповідно. У некурящих індекс гігієни склав $0,9 \pm 0,02$ бали, у студентів, що палять, він був значно гірший – $2,4 \pm 0,01$ бали. Індекс РМА у студентів, що палять, був достовірно вищим, ніж у некурящих: $34,5 \pm 0,3$ і $18,3 \pm 0,2$ %, відповідно. Таким чином, паління по-

гіршує стоматологічне здоров'я молоді.

Усі студенти відмітили зменшення тривалості сну і погіршення його якості, значне збільшення інтенсивності розумової праці (особливо на першому курсі), появу стомлюваності. Рухова активність у більшості респондентів збільшилася, проте час для зайняття спортом зменшився; 72,5 % опитуваних відмічають погіршення самопочуття, появу нових і загострення наявних соматичних захворювань. Побутові умови проживання погіршали у 55,0 % студентів (переважно проживаючих у гуртожитках). Як можна бачити, наведені фактори істотним чином впливають на збільшення ураженості зубів карієсом. Наростання інтенсивності карієсу зубів відмічене як у студентів, уражених карієсом до вступу до вузу, так у студентів, в яких карієсу зубів не було.

Некаріозні ураження зубів є найбільш поширеною після карієсу групою захворювань. Частота некаріозних уражень зубів коливається в межах 6-14 % [10]. Некаріозний процес спостерігали у 13 % студентів. Були виявлені: гіпоплазія (4 %), флюороз (3 %), патологічне стирання зубів (2 %) і травми зубів (4 %). У всіх обстежених були відмічені плямиста і штрихова форми флюорозу.

Усі студенти відмітили, що головним в профілактиці стоматологічних захворювань є гігієна порожнини рота. На питання про частоту чищення зубів 65 % студентів відмітили, що чистять зуби 2 рази на день, 15% – 3 рази на день, 17% – 1 раз на день, 3% – не щодня. Обов'язкового правила чистити зуби після сніданку дотримуються 36 % студентів. Чистять зуби тільки до сніданку – 56 %. Чистять зуби до і після сніданку – 6 % респондентів. Взагалі не чистять зуби вранці 2 % студентів. Про важливість чищення зубів протягом не менше трьох хвилин, що необхідно для видалення зубного нальоту, обізнані 47 % студентів.

При виборі зубної пасти на вміст фтору звертали увагу тільки 30 % опитаних, 25 % студентів віддавали перевагу зубним пастам з кальцієм, інші 45 % у питанні вибору зубної пасти спиралися на її вартість і виробника (вітчизняна або імпортна).

Правила своєчасної заміни зубної щітки (не рідше за 1 разу в 3 місяці) дотримуються 65 % студентів, 29 % міняють зубну щітку 2 рази на рік і 6 % – роблять це ще рідше. Багатьом студентам відомо, що використання зубних щіток і зубних паст не забезпечує очищення важкодоступних поверхонь зубів, тому треба використати

флоси, зубочистки та інші інтердентальні засоби. Проте, флоси і зубочистки використовуються лише 19 % студентів, нерегулярно в міру необхідності. Іригатори і електрощітки використовують 5 % студентів, у деяких студентів вони викликають неприємні відчуття.

Висновки

Проведене дослідження показало, що для студентства характерна висока поширеність та інтенсивність карієсу і некаріозних уражень зубів. Майже усі студенти потребують санації порожнини рота.

Значна частина студентів недооцінює необхідність проведення профілактичних заходів і не володіє правилами догляду за порожниною рота. Профілактика стоматологічних захворювань в учбових закладах може істотно підвищити рівень гігієнічних знань студентів і знизити поширеність карієсу, некаріозних захворювань і патології тканин пародонту. Слід посилити загальновідомі карієс-профілактичні заходи і по можливості усувати вплив несприятливих поведінкових, соціальних, психологічних і медико-біологічних чинників.

Література

1. Беляева А. В. Распространенность кариеса у студентов и его профилактика / А. В. Беляева, Х. Б. Юнусов, И. Ю. Лялина // Актуальные проблемы биологической и химической экологии : сб. материалов 5 междунар. науч.-практ. конф., 21-23 нояб. 2016 г. – М., 2016. – С. 192–196.
2. Казакова Р. В. Вивчення стоматологічного статусу та факторів ризику виникнення стоматологічних захворювань у студентської молоді міста Ужгород / Р. В. Казакова, Л. М. Білищук, В. С. Мельник [та ін.] // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Сер. Медицина. – 2014. – Вип. 2. – С. 170–172.
3. Гетман Н. В. Влияние газированных напитков на состояние зубов и пломб / Н. В. Гетман // Современ. стоматология. – 2007. – № 4. – С. 68–71.
4. Зубченко С. О. Досвід вивчення стану здоров'я і показників якості життя студентської молоді / С. О. Зубченко // Вісн. наук. досліджень. – 2011. – № 3. – С. 30–34.
5. Кречотень О. М. Особливості стану здоров'я сучасної студентської молоді вищих навчальних закладів / О. М. Кречотень // Вісн. наук. досліджень. – 2007. – № 2. – С. 11–12.
6. Павленко О. В. Шляхи реформування системи надання стоматологічної допомоги населенню України. Дискусія / О. В. Павленко, О. М. Вахненко // Современ. стоматология. – 2013. – № 4. – С. 180–184.
7. Смоляр Н. І. Клінічні прояви та диференційно-діагностичні критерії некаріозних уражень зубів / Н. І. Смоляр, Е. В. Безвужко // Профілактична та дитяча стоматология. – 2013. – № 1. – С. 24–28.
8. Торшин В. И. Особенности состояния полости рта у студентов из различных регионов мира / В. И. Торшин, Р. С. Просветов, И. Б. Алчинова // Технологии живых систем. – 2012. – № 4. – С. 3–8.
9. Kassebaum N. J. Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression / N. J. Kassebaum, E. Bernabé, M. Dahiya [et al.] // J. Dent. Res. – 2015. – Vol. 94, N 5. – P. 650–658.
10. Richards D. Oral diseases affect some 3.9 billion people / D. Richards // Evid. Based Dent. – 2013. – Vol. 14, N 2. – P. 35–40.

Реферат

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Турянская Н.И.

Ключевые слова: твердые ткани зубов, кариес, лица молодого возраста.

Студенчество, в силу ряда причин, характеризуется увеличением общей заболеваемости, в том числе и стоматологической. Распространенность кариеса у взрослого населения в мире достигает 98%, при этом у лиц молодого возраста этот показатель составляет 55-98%. Эпидемиологическое стоматологическое обследование студентов с заболеваниями полости рта является актуальной проблемой, поскольку позволяет оценить уровень стоматологического здоровья при планировании профилактических программ и прогнозировании потребностей в стоматологической помощи. Проведены клинические осмотры и анкетирования 140 студентов 1-2 курсов в возрасте 17-20 лет, состоящих на учете в Киевской городской студенческой поликлинике. По нашим данным только 10% студентов имели интактные зубы. Кариес зубов диагностирован в 82% случаев. Некариозный процесс наблюдали у 13% студентов. Кровоточивость десен различной степени интенсивности наблюдалась у 67% студентов. Проведенное исследование показало, что для студенчества характерна высокая распространенность и интенсивность кариеса и некариозных поражений зубов. Почти все студенты требуют санации полости рта. Профилактика стоматологических заболеваний в учебных заведениях может существенно повысить уровень гигиенических знаний студентов и снизить распространенность кариеса, некариозных заболеваний и патологии тканей пародонта.

Summary

PREVALENCE OF HARD DENTAL TISSUE DISEASES IN ADOLESCENTS

Turyanskaya N.I.

Key words: prevalence rate, lesions of hard dental tissues, adolescents, caries, diagnosis, prevention.

Students, for a number of reasons, are observed to show an increase in the overall morbidity rate, and dental diseases are not an exception. The prevalence of caries in the adult population worldwide reaches 98%, while in young people this figure is 55-98% [9, 10]. Epidemiological dental examination of students with oral diseases is an pressing issue, as it enables to assess the level of dental health in planning preventive programs and forecasting the needs for dental care. Clinical examinations and polling included 140 undergraduate and postgraduate students aged 17-20 years who were enrolled to the Kyiv Municipal Student Polyclinic. According to our data, only 10% of students had intact teeth. Dental caries is diagnosed in 82% of cases. A non-carious process was observed in 13% of the students. Gum bleeding of varying intensity was observed in 67% of the students. The study showed that the students demonstrate a high prevalence and intensity of caries and non-carious lesions of the teeth. Almost all the students require sanitation of the oral cavity. Prevention of dental diseases in educational institutions can significantly improve the level of hygienic knowledge of students and reduce the prevalence of caries, non-carious diseases and pathology of periodontal tissues.

ГУМАНІТАРНІ ТА СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ, ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

UDC 811.111

Lysanets Yu.V., Havrylieva K.H.

MEDICAL EPONYMS AS A SUBJECT OF CONTROVERSIES IN THE MODERN TERMINOLOGY STUDIES

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava,

The article examines the phenomenon of eponymy in the modern English medical terminology. The major problematic aspects which may arise in the process of translation and usage of medical eponyms in oral and written speech have been considered. The advantages of eponymic names in medical terminology have been analyzed: these lexical units disclose the evolution of medical research and practice, provide continuity of scientific knowledge, as well as contribute to the formation of terminological competence of medical students. The phenomenon of eponymy in medical discourse has been studied through the lens of contemporary controversies (ethical, historical and gender aspects).

Key words: term, eponym, terminology system, medical discourse, gender.

Eponym (from Greek *eponymos* – "giving one's name to something") is the name of a disease, structure, operation, or procedure, usually derived from the name of the person who discovered or described it first [8]. The scientific efforts on structural systematization, etymological categorization and semantic classification of eponyms in different medical specialties are already numerous and well-developed [1; 2; 4; 12]. There are also researches devoted to ethical [14; 15], historical [9] and gender [2] issues of medical eponyms. However, the comprehensive studies embracing and considering the entire spectrum of controversial aspects regarding the phenomenon of eponymy in medicine have not yet been undertaken until now. Thus, the novelty and relevance of the present research are obvious, since this paper will focus precisely upon all the debatable issues associated with medical eponyms, which have recently appeared in the world of science.

The aims of the research are to identify the main tendencies in the functioning of eponymic terms in the modern medical discourse; to assimilate and consider the potential difficulties and controversies which are associated with this linguistic phenomenon. The material of the study is the corpus of open access research papers, registered in the electronic database of medical publications "PubMed".

The undeniable advantages of eponymic names in medical terminology are quite obvious: eponyms are international, unambiguous, laconic and concise. Furthermore, eponyms (1) disclose the evolution of medical research and practice; (2) provide continuity of scientific knowledge and (3) contribute to the formation of terminological competence of medical students. It is beyond doubt that all these

benefits render eponyms an essential part of medical terminology.

However, during the last decade, the use of eponyms has become the subject of intense controversy. In fact, some scholars [5; 11; 13] are convinced that the use of eponymous terms should be avoided, since they do not contain any practical information, and are only intended for immortalization of historical figures involved in the process of medicine development. "Anti-eponymists" argue that eponyms "lack accuracy, lead to confusion, and hamper scientific discussion in a globalised world" [15], and therefore should be replaced with descriptive equivalents that directly reflect the essential features of the concept. The exception is the names that long firmly penetrated the medical terminology and from which the derivative words are formed.

On the other hand, the group of "pro-eponymists" believes that the use of medical eponyms contributes to a deeper understanding of the evolution of clinical thinking and diagnostics, unveils the history of medicine development, and increases the intellectual level of the physician, because eponyms are part of history and culture. For instance, the adherents of eponymization assert that "eponyms serve as a means of honoring individuals who have made important discoveries and observations" [7]. The scholars argue that the undeniable value of eponyms consists in their "capability to encapsulate long and complex concepts very concisely" [5]. Pro-eponymists persist in the opinion that replacing and rebranding of eponyms will bring nothing but needless effort and "precisely the confusion which the scientific taxonomy aims to avoid" [13]. Therefore, such prevalent terms as *Alzheimer's disease* and many other existing eponyms

cannot be virtually replaced “because they are too well entrenched and because there is no concise way of describing them scientifically” [13].

Taking into account all the above-listed advantages of eponyms, it is still necessary to consider a range of controversies which cannot be ignored. One of the most hotly debated topic, associated with the usage of eponymous terms, concerns eponyms related to the perpetrators of Nazi crimes (the groups of “tainted” eponyms due to unethical research practices of their inventors). As a matter of fact, until recently, medical discourse was replete with eponyms, named for individuals who are implicated in Nazi atrocities. However, nowadays the situation is steadily changing: there are active efforts to substitute these eponyms with descriptive equivalents. As a result, in the last decade there has been a dramatic decline in the usage of such eponyms [14; 15]. This tendency has been triggered by a recent series of incriminating researches on biographies of Nazi doctors (*Declining Use of the Eponym “Reiter’s syndrome”* by Wu et al., 2005; *Wegener’s Granulomatosis – Probing the Untold Past of the Man Behind the Eponym* by Woywodt et al., 2006; *Eponyms and the Nazi Era: Time to Remember and Time For Change* by Strous et al., 2007; *Tainted Eponyms in Medicine: the “Clara” Cell Joins the List* by Woywodt et al., 2010 etc.). Thus, it is suggested to replace eponyms connected with the perpetrators of Nazi crimes as follows: *Beck-Ibrahim disease* → congenital cutaneous candidiasis; *Cauchois-Eppinger-Frugoni syndrome* → portal vein thrombosis; *Clara cells* → club cells; *Hallervorden-Spatz disease* → pantothenate kinase-associated neurodegeneration; *Reiter’s syndrome* → reactive arthritis; *Seitelberger disease* → infantile neuroaxonal dystrophy; *Spatz-Stiefler reaction* → paralysis agitans reaction; *Van Bogaert-Scherer-Epstein syndrome* → cerebrotendineous xanthomatosis; *Wegener’s granulomatosis* → granulomatosis with polyangiitis; *Eppinger’s spider naevus* → spider naevus; *Reiter’s spirochete* → *Trepemona forans*.

Moreover, eponyms may also give rise to other ethical issues. Sometimes eponyms may have “misleading racial connotations” and thus become “embarrassing terms”, as in case with “mongolism” (Down syndrome) which was abandoned by the World Health Organization in 1965 after a request from the Mongolian People’s Republic delegation [6].

Another important aspect of eponyms is the inventor’s gender. Although the frequency of eponyms with women’s names does not exceed 4% [2], it is essential to be aware of these terms, especially in order to avoid errors in Ukrainian and Russian. Hence, ignorance of eponyms named after women can lead to incorrect translation into Ukrainian or Russian (inadequate ending in Genitive case, which depends on gender in these languages). That is to say, students should be instructed that *Epstein-Barr virus* is translated as “вірус Епштейна-Барр” NOT “вірус Епштейна-Барра” (Yvonne Barr, 1932-2016,

A PhD student of Michael Anthony Epstein); *Apgar score* – “шкала Апгар” NOT “шкала Апгара” (Virginia Apgar, 1909-1974, an American obstetrical anesthesiologist) and so on.

Furthermore, from the historical perspective, some eponyms are clear embodiments of sexism. For instance, a French neurologist Jean-Martin Charcot (1825-1893) studied the so-called “hystero-genic” zones across the female body (*Charcot’s zones*). For centuries, female hysteria was a medical diagnosis, reserved exclusively for women, and nowadays it is no longer recognized by medical authorities as a disorder. Consequently, the *Charcot’s zones* eponym has also lost its relevance.

Yet another important aspect of eponyms is the issues of spelling, in particular, the unsettled question of apostrophe use. Traditionally, the eponyms denoting diseases and pathological conditions were recorded as possessives (e.g., *Crohn’s disease*). However, over the past few decades, there has been a steady transition of the scientific community to omit the apostrophe and to eliminate the possessive case (*Crohn disease*). In 1975, the United States National Institutes of Health (NIH) held a conference to standardize the naming, and the conclusion was summarized in *Lancet* as follows: “The possessive use of an eponym should be discontinued, since the author neither had nor owned the disorder” [6]. It was agreed that writing eponyms without the apostrophe is feasible and reasonable due to its “linguistic simplicity and technical advantages” [10]. Nevertheless, this problem remains unresolved: despite the adoption of the “nonpossessive standard” more than 40 years ago, medical discourse still reveals the cases of using apostrophes in the eponymous names of diseases. Several authors [7; 10] have studied this situation and came to the conclusion that, despite a certain level of inconsistency, there is a gradual drift towards the nonpossessive form of such eponyms. It is necessary to bear in mind that the uniform use of clinical nomenclature is “vital for its identification and classification” [10]. At the same time, inconsistency of using the same eponyms with and without apostrophes significantly “hampers retrieval of information from public databases” and therefore, the nonpossessive form should be used uniformly worldwide [10].

Another common error arises due to confusion with capitalization of such terms as “Southern blotting”, “northern blotting”, “western blotting” and “southwestern blotting”. The first blotting technique – *Southern blotting*, was discovered by Edward Southern, and therefore, this eponym is capitalized. Meanwhile, “northern blotting”, “western blotting” and “southwestern blotting” are not eponyms, but merely a play on eponymously-named *Southern blot*.

Another spelling problem may arise with similar sounding medical eponyms, for instance, *Meigs’ syndrome* (ovarian fibroma with ascites and pleural effusion) vs. *Meige’s syndrome* (blepharospasm

with oromandibular dystonia) vs. *Meige's disease* (lymphedema praecox); *Meniere's disease* (cochlear hydrops) vs. *Menetrier's disease* (hyperplastic hypersecretory gastrophyl); *Wermer's syndrome* (multiple endocrine neoplasms, type 1) vs. *Wermer's syndrome* (hereditary premature aging) and the like. Scholars argue that this incorrect use of medical eponyms "stems from the fact that the eponym does not include physiologically descriptive terms" [3].

Eponyms may also differ from country to country which may be quite challenging. As Robert P. Ferguson remarks: "There are no rules on eponym development. It may take an extraordinary period of time, be different in different languages and cultures, and evolve as more is known about the physician or the disease" [9]. For example: the condition, which is called *Bazedov's disease* in most countries, is called *Graves' disease* in the UK, and *Flayani disease* – in Italy [9].

Thus, eponyms are largely used in medical language, and their significance in medical discourse is undeniable. However, eponyms can be very tricky and confusing on a pragmatic level: they can be easily misspelled, erroneously used or misunderstood. Hence, medical students should be instructed as to the contemporary tendencies in using eponymous terms, namely: eradication of eponyms related to physicians who have committed crimes against humanity and have been involved in unethical actions [11]; potential errors which may arise when translating and writing medical eponyms; the peculiarities of using eponyms in different contexts, etc. The recent trends in the use of eponymous nomenclature reflect the fact that the contemporary medical community is flexible and open to changes. It is our belief that the phenomenon of eponymy in the English medical discourse requires further in-

depth study, in terms of synchronous and diachronic aspects, in particular.

References

1. Беляева О.М. Латинсько-український тлумачний словник клінічних термінів / О.М. Беляева. – К. : ВСВ «Медицина», 2016. – 222 с.
2. Bader E. The Women Behind the Names: Dermatology Eponyms Named after Women / Eanas Bader, Alexa R. Shipman // International Journal of Women's Dermatology. – 2015. – No. 1. – P. 157–160.
3. Baskaran L.N. Case Report Medical Eponyms an Applied Clinical Informatics Opportunity / L.N. Baskaran, P.J. Gupta Munugoor, D.C. Greco // Appl Clin Inform. – 2012. – Vol. 3 (3). – P. 349–355.
4. Bytsko N.I. Linguistic Aspects of Eponymic Professional Endocrinologic Terminology / N.I. Bytsko, L.B. Pavlovich, I.I. Bilous, I.V. Semenko // International Journal of Endocrinology. – 2017. – Vol. 13 (2). – P. 203–208.
5. Cappuzzo B. Eponyms or Descriptive Equivalent Terms? The Question of Scientific Accuracy in Medical Discourse / Barbara Cappuzzo // Esercizi, Miscellanea del Dipartimento di Scienze Filologiche e Linguistiche [ed. L. Auteri]. – Palermo : Luxograph, 2008. – Vol. II. – P. 25–35.
6. Classification and Nomenclature of Morphological Defects // Lancet. – 1975. – V.1 (7905). – P. 513.
7. Dirckx J.H. The Synthetic Genitive in Medical Eponyms: Is it Doomed to Extinction? / J.H. Dirckx // Panace. – 2001. – Vol. 2, No. 5. – P. 15–24.
8. Encyclopedia and Dictionary of Medicine, Nursing and Allied Health. 7th edition. – Philadelphia : Saunders, 2005. – 2272 p.
9. Ferguson R.P. Medical Eponyms. Brief Historical Perspective / Robert P. Ferguson, Deborah Thomas // J Commun Hosp Intern Med Perspect. – 2014. – 4(3). – P. 33–37.
10. Jana N. Current Use of Medical Eponyms – a Need for Global Uniformity in Scientific Publications / Narayan Jana, Sukumar Barik, Nalini Arora // BMC Medical Research Methodology. – 2009. – 9 (18). – P. 102–112.
11. Mora-Peris B. Medical Eponyms Time for a Name Change / B. Mora-Peris // Archives of Internal Medicine. – 2010. – Vol. 170 (16). – P. 1499–1500.
12. Semenko I.V. The Place and Role of Terms-Eponyms in Medical Terminology of Surgery / I.V. Semenko, I.E. Tomka, A.V. Shalajeva // Науковий вісник Міжнародного гуманітарного університету. – 2017. – Том 2 (26). – P. 75–77.
13. Thomas P. Are Medical Eponyms Really Dying out? A Study of Their Usage in the Historical Biomedical Literature // J R Coll Physicians Edinb. – 2016. – Vol. 46. – P. 295–299.
14. Winkelmann A. The Clara Cell: A "Third Reich Eponym"? / A. Winkelmann, T. Noack // Eur Respir J. – 2010. – Vol. 36. – P. 722–727.
15. Woywodt A. Tainted Eponyms in Medicine: The "Clara" Cell Joins the List / Woywodt A. S. Lefrak. E. Matteson // Eur Respir J. – 2010. – Vol. 36. – P. 706–708.

Реферат

МЕДИЧНІ ЕПОНІМИ ЯК ПРЕДМЕТ ДИСКУСІЙ У СУЧАСНОМУ ТЕРМІНОЗНАВСТВІ

Лисанець Ю.В., Гаврильєва К.Г.

Ключові слова: термін, епонім, терміносистема, медичний дискурс, ґендер.

У статті досліджено явище епонімії у сучасній англомовній медичній термінології. Розглянуто основні проблемні аспекти у процесі перекладу та вживання медичних епонімів у писемному та усному мовленні. Проаналізовано переваги епонімічних найменувань, які розкривають еволюцію медичної науки і практики, забезпечують спадкоємність наукових знань, а також сприяють формуванню термінологічної компетенції студентів ВМНЗ. Явище епонімії у медичному дискурсі досліджено крізь призму дискусійних питань сучасності (етичний, історичний, ґендерний аспекти).

Реферат

МЕДИЦИНСКИЕ ЭПОНИМЫ КАК ПРЕДМЕТ ДИСКУССИЙ В СОВРЕМЕННОМ ТЕРМИНОВЕДЕНИИ

Лисанець Ю.В., Гаврильєва К.Г.

Ключевые слова: термин, эпоним, терминсистема, медицинский дискурс, гендер.

В статье исследовано явление эпонимии в современной англоязычной медицинской терминологии. Рассмотрены основные проблемные аспекты в процессе перевода и употребления медицинских эпонимов в устной и письменной речи. Проанализированы преимущества эпонимических наименований, которые раскрывают эволюцию медицинской науки и практики, обеспечивают преемственность научных знаний, а также способствуют формированию терминологической компетенции студентов-медиков. Явление эпонимии в медицинском дискурсе исследовано сквозь призму дискуссионных вопросов современности (этический, исторический, гендерный аспекты).

УДК 378.124+613.254.4

Дівнич Т.Я., Вербовська Р.І.

РОЛЬ ВИКЛАДАЧА В ПОДАЛЬШІЙ ПРОФЕСІЙНІЙ СПРЯМОВАНOSTІ СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ

ДВНЗ „Івано-Франківський національний медичний університет”

У статті обґрунтовано роль викладача вищого медичного навчального закладу у процесі формування професійних якостей студентів. Розглядається педагогічна взаємодія викладача з студентами як умова розвитку професійної спрямованості студентів медичного університету. Також простежується ідентифікація професійних цінностей викладача і авторитет його творчої та активної особистості як основа подальшого становлення майбутніх лікарів.

Ключові слова: викладач вищого навчального закладу, професійна компетентність, професійна спрямованість, ідентифікація, педагогічна поведінка.

Вступ

Сучасне суспільство проходить складні етапи внутрішніх перетворень та процесу світової інтеграції, що є необхідним для кожної особистості не просто адаптуватися до умов нестабільної ситуації, а побудувати лінію власної поведінки, самовизначитись у соціокультурному середовищі. Тому перед системою вищої освіти постають складні завдання, зокрема такі: формування студента як суб'єкта професійного самовизначення та усвідомлення себе як професіонала до сучасних умов суспільства. Це і обумовлює необхідність, спираючись на значний теоретичний й практичний досвід формування професійної спрямованості особистості, здійснювати пошук нових шляхів розв'язання зазначеної проблеми.

Однією із актуальних проблем навчального процесу вищого медичного навчального закладу є не тільки озброєння майбутніх фахівців системою знань, умінь і навичок для успішного виконання ними свої функціональних обов'язки, а й підготовка професійно-орієнтованої особистості, яка має світоглядний потенціал, здатність до фахової, інтелектуальної та соціальної творчості і усвідомлює необхідність навчання й самовдосконалення протягом усього життя. Важливу роль у формуванні професійних та життєво важливих компетенцій студента у процесі його професійного становлення відіграє саме викладач вищого навчального закладу. Оскільки він є суб'єктом загально-соціальної, навчальної, виховної та організаційної діяльності, який формує професійно-психологічні якості майбутніх фахівців.

Мета роботи

Визначення ролі особистості викладача вищого навчального закладу, впливу його професійно-особистісних якостей на ефективність формування професійної спрямованості студентів медичних спеціальностей.

Результати дослідження

Роль викладача вищої школи має соціальне значення і займає одне з центральних місць у формуванні національної свідомості і духовної культури українського суспільства. Сьогодні сучасне суспільство потребує не вузьких спеціалістів – носіїв окремих виробничих функцій, а все-

бічно розвинених соціально активних особистостей, які мають фундаментальну наукову освіту, багату внутрішню культуру [1].

Різномічні аспекти формування професійної спрямованості особистості відображено в працях вітчизняних і російських психологів та педагогів, зокрема: проблеми формування професійної спрямованості особистості в системі вищої освіти (С. Архангельський, В. Волкова, Т. Данилова, К. Делікатний, О. Джура, Е. Зеєр, В. Зінченко, Є. Климов, Н. Кузьміна, А. Маркова, О. Новиков, В. Піщуплін, О. Романовський, О. Ростунов, С. Яремчик та ін.); питання професійного становлення майбутніх лікарів (Р. Альошина, В. Барухович, І. Булах, О. Волосовець, М. Воронов, І. Геленко, А. Дьомін, А. Зіменковський, П. Кондратенко, О. Кривонос, І. Кузнецова, В. Москаленко, М. Мруга, О. Ольшевська, В. Ороховський, А. Поляков, Ю. Поляченко, О. Уваркіна та ін.) [2]. Також аналіз шляхів впливу викладача ВНЗ на розвиток особистості студента здійснено у наукових працях Л. Спіріна, С. Вітвицької, О. Бондаревської, А. Капської, В. Гриньової тощо.

На сьогоднішній час, коли вища медична школа переорієнтовується на вимоги ринкової побудови всіх сфер соціального життя держави, найперше змінилася роль викладача медичного закладу як центральної фігури в організації навчально-виховного процесу. Вищій медичній школі потрібен педагог, який би інтонував свою роботу професійно. Його характерні риси - професіоналізм, впевненість в собі, оптимістичне сприймання світу, заповзятість, творчість. Такому педагогу притаманне чуття сучасності у педагогічній реальності, він поєднує в собі вузьку спеціалізацію з широким світобаченням, готовий завжди оволодівати новими формами, методами, технологіями навчання і виховання, що дає йому впевненість у завтрашньому дні [3].

Викладач вищого навчального закладу - це особистість у професорсько-викладацькому колективі вищого навчального закладу, який виконує різноманітні завдання відповідно до своїх посадових обов'язків. Він здійснює процес підготовки, який уявляє собою високорозвинену, багатоаспектну систему, основними функціями якої є виробництво, передача та розповсюдження

знань. Особистість викладача вищого навчального закладу – головний системо-утворюючий блок професійної компетентності.

Професійна компетентність викладача вищого навчального закладу є складним утворенням, основними елементами якої є: професійні знання як логічна системна інформація про навколишній і внутрішній світ людини, зафіксована в її свідомості; професійні уміння як психічні утворення, що полягають у засвоєнні людиною способів і технік професійної діяльності; професійні навички – дії, сформовані в процесі повторення певних операцій і доведені до автоматизму [4] та його професійно-особистісні якості.

Саме розвиток у студентів медичних спеціальностей клінічного мислення дозволить їм чітко усвідомити власні пізнавальні потреби і інтереси, мотиви самовизначення й самовдосконалення. Але формування цих аспектів професійної спрямованості буде ефективним тільки тоді, коли потреби професійного розвитку кожного студента забезпечуються завдяки створенню сприятливого соціально-психологічного клімату, що безумовно буде впливати на розвиток впевненень та мотивів навчання за обраним фахом, побудову майбутніх професійних планів та ефективного формування професійної спрямованості майбутніх лікарів.

У відповідності до цього викладачам необхідно створювати доброзичливу атмосферу на заняттях, займати позицію помічника студентів, їх консультанта, зразка, який на власному прикладі демонструє постійну готовність до навчання, самовдосконалення. Видатний лікар, педагог та вчений М. Пирогов уважав, що тільки власним прикладом, тільки завдяки встановленню ділового контакту між професором та студентом, сумісному розв'язанню питань, які хвилюють і викладача і студента, тільки через вимогливість викладача, перш за все, до самого себе, можна навчити навчатися і підготувати гідних лікарів [5].

В усі часи підкреслювалося, що лікар, окрім ґрунтовних знань і умінь, повинен володіти високою загальною культурою, гуманними якостями. Особливо мірою це стосується викладачів медичних вищих навчальних закладів, які здійснюють професійну підготовку майбутніх лікарів. Форма і способи поведінки та спілкування викладача зі студентами мають потужну виховну силу і суттєво впливають на розвиток професійного спрямування студентів. Особистий приклад і професійна майстерність викликають повагу до педагога, формують у студента витримку, гуманність і толерантність у ставленні до пацієнтів. Передати студентам свої професійні цінності та переконання викладач може тільки у випадку, якщо цінує людську гідність у собі й інших людях, діє згідно з власними переконаннями і надає таку ж свободу вибору студентам, вірить у себе і своїх студентів, піклується про їх особистісне та професійне зростання.

Важливо прищепити студентам уявлення про єдність матеріального і духовного начал у людині, необхідні для розуміння біопсихосоціальної суті хвороб. Особистий приклад важливий під час навчання студентів на клінічних кафедрах, коли викладач демонструє дотримання моральних норм і принципів у процесі спілкування не тільки зі студентами й колегами, але й із пацієнтами. Все це зумовлює серйозні вимоги до викладачів медичного вищого навчального закладу, чії особистісні якості повинні відповідати званню наставника майбутніх лікарів [6].

Ідентифікація є одним із найважливіших психологічних механізмів розвитку професійної спрямованості особистості, засвоєння нею професійних норм і цінностей. З психологічного погляду, ідентифікація розуміється як «процес об'єднання суб'єктом себе з іншим індивідом або групою на підставі сталого зв'язку, а також включення у свій внутрішній світ і прийняття як власних норм, цінностей, зразків» [7]. Тому необхідною передумовою ідентифікації особистості з іншою особою є відповідне ставлення до неї, сприйняття її як значущої, довіра і повага до неї. Такі стосунки створюють сприятливий ґрунт для розвитку професійної спрямованості майбутніх лікарів, їх ідентифікації з викладачами і кураторами, які репрезентують образ медика-професіонала.

Отже, діяльність викладача у подальшій професійній спрямованості студентів-медиків значною мірою залежить від його педагогічної поведінки. Можна запропонувати деякі поради щодо її дотримання:

- 1) зберігайте благородне звання викладача, адже професійна особистість студентів виховується особистістю наставників;
- 2) бережіть свою гідність та гідність студентів;
- 3) без особливих потреб не підкреслюйте своєї зверхності над студентами;
- 4) змінюйте свою поведінку у взаєминах зі студентами відповідно до їхніх потреб у професійному та духовному рості;
- 5) будьте щедрими на похвали своїх студентів, але при цьому скупими на покарання;
- 6) поважайте індивідуальність кожного студента;
- 7) бережіть довіру своїх студентів, оскільки довіра до вас є вершиною ваших взаємин із студентами, відкритість у їхню душу.

Тому формування особистості майбутнього лікаря як фахівця значною мірою залежить від особистісних якостей викладачів, їх авторитету, здатності впливати на думки і почуття студентів. Розвиток у процесі навчання міжособистісних стосунків у студентському колективі значною мірою залежить від особистості викладача, його авторитету серед колег і студентів, стосунків, які складаються між ним і студентами. Характер взаємин між викладачем і студентами, їх стиль є одним із важливих чинників розвитку професійної спрямованості майбутніх лікарів.

Висновки

Таким чином, важливою умовою подальшого розвитку і зміцнення професійної спрямованості майбутніх лікарів є педагогічна взаємодія, яка стимулює ідентифікацію студентів із викладачами як носіями професійних норм і ціннісних орієнтацій. Організація педагогічних стосунків зі студентами передбачає сприйняття викладачами студентів як психологічно-рівноправних партнерів, взаємну активність, особистісну відкритість і довір'я, готовність сприйняти думку партнера, віру в значні потенційні можливості професійного становлення студентів, налаштованість на взаєморозуміння і творчу співпрацю з ними. Викладач вищого навчального закладу будує процес навчання, враховуючи психофізіологічні особливості студентського контингенту і обирає оптимальні шляхи впливу на них, бере до уваги особливості студентів засвоювати стереотипи поведінки. Тобто, він стає моделлю для наслідування, оскільки багато з того, що людина набуває в студентські роки, залишається з нею на все життя і визначає її життєву позицію.

Отже, ефективність педагогічної діяльності викладача залежить від його інтелекту, індивідуальних рис, які задовольняють суттєвим вимогам педагогічної професії, від рівня сформованості та організації функціональної системи діяльності, його педагогічної компетентності. Стає очевидним, що особистість викладача вищого

навчального закладу відіграє важливу роль у формуванні професійних якостей студентів. Його професійна компетентність та майстерність, а саме знання методики, педагогіки та психології, комунікативні, динамічні та вольові здібності, в тому числі і педагогічна поведінка, є невід'ємною частиною процесу формування професійної спрямованості студентів-медиків.

Література

1. Сірик С. Ф. Викладач вищого навчального закладу як організатор навчально-виховного процесу / С. Ф. Сірик // Сборник научных трудов SWorld. Материалы международной научно-практической конференции «Перспективные инновации в науке, образовании, производстве и транспорте '2012». – Одесса : КУПРИЕНКО, 2012 – Вып. 2, Т. 1. – С. 56-59.
2. Неловкіна-Берналь О. А. Формування професійної спрямованості студентів медичних спеціальностей на початковому етапі навчання: автореф. дис. канд. пед. наук: 13.00.04 / О. А. Неловкіна-Берналь // Луган. нац. ун-т ім. Т. Шевченка. – Луганськ, 2010. – 20 с.
3. Фомина Л.В. Інформаційна культура викладача медичного вишу як одна з ознак його професійної компетентності / Л.В. Фомина, О.В. Самолисова, І.І. Кулікова // Педагогічна культура викладача вищої школи: Матеріали XLVI навчально-методичної конференції. Харків, 21 листопада 2012 р. - ХНМУ. – Х., 2012. – С. 161-164.
4. Великий тлумачний словник сучасної української мови. 170 000 слів / Укл. і головн. ред. В.Т. Бусел. - К. : ВТФ "Перун", 2004. - 1440 с.
5. Воронов М. В. Совершенствование профессиональной подготовки студентов высших медицинских учебных заведений в педагогическом наследии Н. И. Пирогова / М. В. Воронов, С. Г. Петров // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. - 2007. – Т. 2, № 1. - С. 3-9.
6. Тихолаз С. І. Діалогізація педагогічної взаємодії як умова розвитку професійної спрямованості студентів медичного університету / С. І. Тихолаз // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Серія : Педагогіка. – 2012. – № 2. – С. 21-27.

Реферат

РОЛЬ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ В ДАЛЬНЕЙШЕЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

Дивнич Т.Я., Вербовская Р.И.

Ключевые слова: преподаватель высшего учебного заведения, профессиональная компетентность, профессиональная направленность, идентификация, педагогическое поведение.

В статье обоснована роль преподавателя высшего медицинского учебного заведения в процессе формирования профессиональных качеств студентов. Рассматривается педагогическое взаимодействие преподавателя со студентами как условие развития профессиональной направленности студентов медицинского университета. Также прослеживается идентификация профессиональных ценностей преподавателя и авторитет его творческой и активной личности как основа дальнейшего становления будущих врачей.

Summary

ROLE OF FACULTY MENTORS IN GUIDING PROFESSIONAL ORIENTATION OF MEDICAL STUDENTS

Divnych T. Y., Verbovska R.I.

Key words: faculty mentors, professional competence, professional orientation, identification, pedagogical approach.

Up to date, the modern society is facing crucial internal transformation on the one hand, and global integration process, on the other hand. This means that each person needs not only adapt to the unstable situation and build own way of behaviour and self-determination in the social and cultural environment. This paper highlights the role of faculty mentors of higher medical educational institution in the development of the professional qualities of students. The pedagogical interaction between mentors and students is considered as a condition for starting the professional orientation, This research describes the approaches to identify the mentor's professional values and authority of creative and active personality as the basis for the further development of future doctors.

УДК: 614.1+314.8.062.2

Калиниченко Д. О.

ОЦІНКА ПРИРОДНОГО РУХУ НАСЕЛЕННЯ ТА ДІТОРОДНОЇ АКТИВНОСТІ (НА ПРИКЛАДІ СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ)

Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка

Медико-демографічна ситуація, що склалась останнім часом в Україні, свідчить про незадовільний стан здоров'я населення, який характеризується високими показниками захворюваності, низькою народжуваністю та високим рівнем смертності. Мета роботи: дослідити сучасні регіональні особливості природного руху населення та визначити типологічні групи районів за результатами дітородної активності. Матеріали і методи дослідження. Для аналізу демографічної ситуації в Україні та Сумській області використовували дані Всеукраїнського перепису населення, Державної служби статистики України. Виконано ранжування районів Сумської області за показниками природного приросту (скорочення) населення та у 2014 – 2016 роках. Результати досліджень. Для аналізу демографічних змін в області було проранжовано трьохрічний приріст кількості населення кожного районного центру. У ході дослідження встановлено райони із відносно сприятливою, напруженою і кризовою демографічною ситуацією. Трьохрічне зменшення чисельності наявного населення у Сумській області відбувалося переважно за рахунок населення сільської місцевості (-3,13), ніж населення міських поселень (-1,09). Встановлено, що в усіх районах області спостерігається зменшення загальної чисельності населення, проте чинники демографічних процесів – різні. Окремі райони області мають схожу картину демографічних змін, що дало змогу за показниками народжуваності та смертності населення виокремити чотири типи районів області. Демографічне районування може слугувати підґрунтям конкретних перспективних медико-соціальних заходів для означених регіонів. Сумська область належить до регіонів з низьким показником середньої кількості народжених дітей жінками у віці 15 років і старше, який становить від 2,0 до 2,1 дитини порівняно із західними областями України, де середня народжуваність – більше 2,2 дитини. У період раннього репродуктивного віку (20 – 24 роки) жінок України і Сумської області середня кількість народжених дітей на 1 жінку із вищою освітою становить 1,09 і 1,06 відповідно. Серед жінок фертильного віку, як у містах так і в селах, найбільш поширеною є репродуктивна установка на народження двох дітей. Питома вага групи жінок, які народжують дітей поза шлюбом, найвища у ранньому репродуктивному віці, що часто є наслідком небажаної вагітності.

Ключові слова: народжуваність, природний приріст, репродуктивний вік, демографічні показники, населення, смертність.

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри медико-біологічних основ фізичної культури Навчально-наукового Інституту фізичної культури Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка «Оцінка репродуктивного здоров'я підлітків і молоді з різними типами гендерної ідентичності (№ держ. реєстрації 046U007542 (09.2016 – 12.2020 рр.))

Вступ

У Європейському стратегічному плані «Здоров'я-2020: основи Європейської політики на підтримку дій держави і суспільства в інтересах здоров'я і благополуччя» здоров'я розглядається як фактор дотримання демократичних прав, соціальної стабільності та критерію якості життя населення. Серед регіональних цільових орієнтирів, що пропонуються ВООЗ, пріоритетне місце посідає підвищення середньої тривалості життя та рівня благополуччя населення [1,2]. Різниця в показниках очікуваної тривалості життя при народженні між країнами з найнижчими і найвищими рівнями становить 16 років, показники материнської смертності різняться між країнами в 42 рази, є істотні відмінності в тривалості життя між окремими соціальними групами у всіх країнах Регіону [3].

Медико-демографічна ситуація, що склалась останнім часом в Україні, свідчить про незадовільний стан здоров'я населення, який характеризується високими показниками захворюваності, низькою народжуваністю та високим рівнем смертності. Так, середня тривалість життя в Україні на 5 років нижча, ніж в Європейському регіоні і на 9 років нижча, ніж у країнах Європей-

ського Союзу. За даними Державного комітету статистики України, лише 15% загальної кількості наших громадян є старшими за 65 років. Порівняно з країнами Європи смертність населення в Україні практично вдвічі вища (у 2014 році — 14,7 випадків на 1000 населення проти 6,7 у країнах-членах Європейського Союзу) [3]. Такі характеристики здоров'я населення вимагають нових підходів до розробки регіональних програм у галузі громадського здоров'я на основі аналізу і співставлення демографічного розвитку регіонів у умовах децентралізації управління в державі.

Аналіз попередніх наукових досліджень

Питання негативних демографічних тенденцій не є новим, що визначається необхідністю обґрунтування заходів профілактики соціально значимих хвороб, виявлення чинників ризику погіршення стану здоров'я та зменшення природного убутку населення. Період 2008 – 2013 рр. характеризувався сприятливою демографічною динамікою в Україні із зростанням показника природного приросту населення. Проте позитивні зміни не виявилися сталими, дітородна активність як в Україні так і Сумській області відреагувала на нестабільність у соціально-економічній сфері життя населення зниженням

показника народжуваності [4]. Показник природного приросту населення в Україні залишається від'ємним, а сумарний коефіцієнт народжуваності становить лише 1,5 дитини на одну жінку, тоді як для досягнення рівня простого відтворення населення він має становити 2,1 [3].

На демографічну ситуацію впливають показники материнської та перинатальної смертності. Хоч вони знижуються, але серйозне занепокоєння викликає рівень материнської смертності, який набагато перевищує показники країн Європейського Союзу [5].

Загальний природний та міграційний приріст (скорочення) населення визначають загальну чисельність народонаселення, забезпечення держави трудовими і репродуктивними ресурсами.

Однак демографічні процеси залежать від соціально-економічних чинників, що відбуваються у світі й конкретній країні, тому для характеристики природного руху населення використовуються коефіцієнти народжуваності, смертності і природного приросту [6].

Кілька десятиліть тому науковцями здійснювалося демографічне районування України (Піскунов В. П., Стешенко В. С., 1975) з метою територіальної диференціації соціально-демографічних процесів, виявлення відмінності показників природного руху та народжуваності. У ході попередніх досліджень було виділено чотири демографічні зони, проте існує необхідність виконання дослідження окремо по кожній області, враховуючи сучасні соціально-економічні та природні регіональні особливості. Актуальність міжрегіонального співставлення показників демографічного розвитку, визначення рейтингу районів є важливим кроком для оцінки ефективності програми децентралізації управління в регіонах.

Мета роботи

Дослідити сучасні регіональні особливості природного руху населення та визначити типологічні групи районів за результатами дітородної активності.

Матеріали і методи досліджень

Для аналізу демографічної ситуації в Україні та Сумській області використовували дані Всеукраїнського перепису населення 2001 року [7], Державної служби статистики України [8,9]. Виконано ранжування районів Сумської області за показниками природного приросту (скорочення) населення та у 2014 – 2016 роках.

У роботі використовувалися бібліографічний, аналітичний, порівняльний методи дослідження. Для оцінки міжгрупових відмінностей при статистичній обробці отриманих результатів використовували *t*-критерій Ст'юдента (відмінності вважалися достовірними при ймовірності помилки $p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

За кількістю населення Україна входить до п'ятірки найбільших країн Європи (Велика Британія, Італія, Німеччина, Франція). Проте, починаючи з 1994 року відбувається зменшення населення, що зумовлено поступовим зниженням показника народжуваності і збільшенням смертності [5,10].

За даними офіційної статистики, за 25 останніх років населення України скоротилося більш ніж на 9 млн. осіб. У 1991 році в Україні проживало 51,944 млн. осіб, станом на 1 січня 2016 – 42,760 млн. осіб, а на початок 2017 року - 42 584 500 осіб [7]. В Україні співвідношення чоловіків і жінок становило 46,3% та 53,7% відповідно. У Сумській області зберігаються аналогічні вказані пропорції (46,0% та 54,0% відповідно).

Згідно з Всеукраїнським переписом населення, станом на 5 грудня 2001 року, кількість населення України становила 48 млн. 457 тис. осіб, що на 3 млн. менше, ніж у 1989 році. Протягом наступних 16 років населення України зменшилося ще на 5 млн. 696 тис. осіб (з 48 457 000 осіб у 2001 році до 42 760 516 осіб у 2016 році), що у динаміці 27 років становить 16,9% від кількості населення у 1989 році [7,8]. Населення Сумської області за даними перепису зменшилося з 1 432 700 до 1 299 700 осіб (у 1989 та 2001 роках відповідно), а за даними Державної служби статистики України, на кінець 2016 року становило 1 113 256 осіб, зменшення становить 22,3% від кількості населення Сумщини у 1989 році, що свідчить про більш інтенсивні темпи депопуляції в області порівняно із загальнодержавними тенденціями [7,8]. Причому питома вага міграційних процесів в Україні становить тільки 8,43% від загального приросту (скорочення) населення, решта – припадає на природний приріст (скорочення) населення країни. У Сумській області 9,56% загального приросту залежить від міграційних процесів [8].

За період 2014 – 2016 рр. чисельність населення в усіх районних центрах Сумської області зменшувалася. Для аналізу демографічних змін в області було проранжовано трьохрічний приріст кількості населення кожного районного центру. Аналіз скорочення чисельності наявного населення у розрізі районів області дозволив виокремити регіони із відносно сприятливою демографічною ситуацією (3), напруженою (2) і кризовою (1). Найбільше виражена депопуляція із значним зменшенням населення спостерігається у Конотопському (-4,37%), Буринському (-3,98%), Глухівському (-3,81%) районах. Напружена демографічна ситуація реєструється у Липоводолинському (-2,83%), Путивльському (-2,68%), Серединобудському (-2,58%), Кролевецькому (-2,47%) районах. Незначне зменшення кількості населення встановлено у м. Суми (-0,46%) та Сумському районі (-0,40%), що можна пояснити урбанізацією та меншою міграцією з обласного центру.

Трьохрічне зменшення чисельності наявного населення у Сумській області відбувалося переважно за рахунок сільського населення (-3,13), ніж міського (-1,09), хоч показник державного рівня свідчить про баланс вказаного показника за критерієм «місце поселення». У районах з кризовою демографічною ситуацією скорочення чисельності населення відбувалося аналогічно, за рахунок мешканців сільської місцевості, за виключенням Роменського району де зменшення населення не залежало від місця проживання.

Зменшення кількості населення зумовлено загальним стійким природним перевищенням числа смертей над числом новонароджених та значними міграційними процесами, що є характерним для загальнодержавної демографічної статистики. За останні роки чисельність населення Сумської області, як і України у цілому, змінювалася не лінійно, а характеризувалася періодами уповільнення скорочення населення (з 2005 року по 2012 рік), з подальшим погіршенням показника природного приросту (скорочення) до -4,36 по Україні і -8,87 – у Сумській області. Уповільнення природного скорочення населення до 2012 року можна пояснити таким чином: по-перше, збільшенням числа жінок фертильного віку, які народилися на початку 80-х років; по-друге, зменшенням кількості смертей серед нечисленного покоління осіб 40-х років народження, які перетнули 60-ти річну межу за вказаний період [6]; по-третє, репродуктивний ресурс було вичерпано коли потенційними матерями стали дівчата, які народилися у 90-х роках, у період різкого зниження народжуваності. Четверте, до 2012 року у державі проводилася активна соціально-демографічна політика, яка в останні роки нівелюється складними соціально-економічними та політичними негараздами.

Доведено, що Сумська область відноситься до групи найстаріших у демографічному відношенні областей України, серед яких такі як Чернігівська, Вінницька, Житомирська, Черкаська області [10]. Показник смертності серед дорослого населення області становить 16,9, що на 18,93% перевищує державний показник (13,7). Крім того, співвідношення чоловіків та жінок (чисельність чоловіків на 1 000 жінок) в Сумській області коливається від 840 до 850, що є несприятливим фоном репродуктивних ресурсів.

Ймовірно, вказаними причинами можна пояснити той факт, що в Сумській області у 2016 році реєструвався найвищий по Україні (після Чернігівської області -10,3) показник природного убутку населення -8,87 на 1 000 населення.

З використанням загальноприйнятих демографічних показників за 2014 – 2016 рр. (народжуваність, смертність населення) та розрахунку їх різниці у динаміці трьох років (у %) було виокремлено чотири типи районів Сумської облас-

ті: I тип характеризувався значним зниженням показника народжуваності і приростом показника смертності вище 2,0% (Недригайлівський, Тростянецький райони); II тип – незначні коливання показника народжуваності і збільшення показника смертності населення (Буринський, Липоводолинський райони); III тип – зниження народжуваності і приріст показників смертності до 1,3% (Глухівський, Конотопський, Охтирський райони); IV тип – зниження показника народжуваності і зниження показника смертності (Білопільський, Великописарівський, Краснопільський, Кролевецький, Лебединський, Путивльський, Роменський, Серединобудський, Сумський, Шосткінський, Ямпільський райони).

За даними Всеукраїнського перепису 2001 року, кількість населення від 0 до 9 років – 4 533 000 осіб, це той контингент (9,4% усього населення України), який на сьогодні складає вікову групу від 17 до 26 років, що, за визначенням ВООЗ, є групами раннього та активного репродуктивного періоду, питома вага якої на 5,9% менше даних перепису населення 1989 року.

Загальновідомо, що інтегральним показником РЗ населення є показник народжуваності. Сумська область належить до регіонів з низьким показником середньої кількості народжених дітей жінками у віці 15 років і старше, який становить від 2,0 до 2,1 дитини порівняно із західними областями України, де середня народжуваність – більше 2,2 дитини.

За даними опитування серед жінок із вищою освітою, середня кількість народження дітей у віці 15 – 19 років на 1 жінку становила 1,03 як в Україні, так і в Сумській області, серед жінок із загальною середньою освітою – 1,06 і 1,04 відповідно. У період раннього репродуктивного віку (20 – 24 роки) жінок України і Сумської області середня кількість народжених дітей на 1 жінку із вищою освітою становила 1,09 і 1,06 відповідно. Розрахунковий показник для жінок України із загальною середньою освітою становив 1,22 і 1,17 – для жінок Сумщини. Кількість дітей на 1 жінку в Сумській області є меншою, ніж за загальнодержавним показником, вирівнювання досягається у наступній віковій групі 25 – 29 років (1,25 та 1,22), що можна пояснити трансформацією вікової моделі репродуктивних установок з перенесенням дитородної активності на вікову групу 25 – 29 років у Сумській області, що характеризує регіональні особливості порівняно із західними областями України, в яких зберігається перевага багатодітності, більш рання дитородна активність, непопулярність абортів та позашлюбних народжень дітей.

За даними перепису населення, як в Україні так і в Сумській області частка жінок, які народили 1 дитину, становить 35,59% та 34,03% відповідно. При цьому у містах майже вдвічі більше

жінок мають одну дитину (41,85% в Україні та 40,45% - у Сумській області), ніж у сільських поселеннях (23,43% та 23,24% відповідно). Найбільш поширеною є репродуктивна установка на народження двох дітей як у містах, так і в селах.

За даними Всеукраїнського перепису населення, 23,7 млн. осіб перебували у шлюбі. Зокрема у віковій групі 20 – 24 роки – 24,8% чоловіків перебували у зареєстрованому або незареєстрованому шлюбі, серед жінок вказаної вікової групи – 48,1%. Кількість розлучень серед чоловіків становила 1,6%, серед жінок – 5,3% відповідного населення.

В останнє десятиліття підвищилася частка позашлюбних народжень. За анамнестичними даними жінок Сумського обласного перинатального центру, 33,7% опитаних народжують дітей не перебуваючи у зареєстрованому шлюбі. Збільшення таких випадків зумовлено не тільки зростанням позашлюбної дітородної активності, але і поширенням незареєстрованих шлюбів, що мають тенденцію до збільшення. Частка жінок, які народжують дітей поза шлюбом, найвища у ранньому репродуктивному віці, що часто є наслідком небажаної вагітності. При цьому питома вага позашлюбних народжень вищою є серед жінок сільської місцевості, порівняно із жінками міських поселень і найчастіше зустрічається під час народження першої дитини.

Висновки

У ході дослідження встановлено райони із відносно сприятливою, напруженою і кризовою демографічною ситуацією. Трьохрічне зменшення чисельності наявного населення у Сумській області відбувалося переважно за рахунок населення сільської місцевості (-3,13), ніж населення міських поселень (-1,09). Встановлено, що в усіх районах області спостерігається зменшення загальної чисельності населення, проте чинники демографічних процесів – різні. Окремі райони області мають схожу картину демографічних змін, що дало змогу за показниками народжуваності та смертності населення виокремити чотири типи районів області. Демографічне районування може слугувати підґрунтям конкрет-

них перспективних медико-соціальних заходів для означених регіонів.

Сумська область належить до регіонів з низьким показником середньої кількості народжених дітей жінками у віці 15 років і старше, який становить від 2,0 до 2,1 дитини порівняно із західними областями України, де середня народжуваність – більше 2,2 дитини. У період раннього репродуктивного віку (20 – 24 роки) жінок України і Сумської області середня кількість народжених дітей на 1 жінку із вищою освітою становить 1,09 і 1,06 відповідно. Серед жінок фертильного віку, як у містах так і в селах, найбільш поширеною є репродуктивна установка на народження двох дітей. Питома вага групи жінок, які народжують дітей поза шлюбом, найвища у ранньому репродуктивному віці, що часто є наслідком небажаної вагітності.

Література

1. Основы Европейской политики поддержки государства и общества в интересах здоровья и благополучия. Copenhagen. WHO Regional Office for Europe. 2012. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian>.
2. Wismar David V. Matthias Intersectoral governance for health in all policies. Structures, actions and experiences Copenhagen / David V. Matthias Wismar, Vivian Lin, Catherine M. Jones [et al.] // WHO Regional Office for Europe, 2012. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/171707/Intersectoral-governance-for-health-in-all-policies.pdf.
3. Гуцук І. В. Деякі питання розбудови системи громадського здоров'я України / І. В. Гуцук // Довкілля та здоров'я. – 2016. - №4. – С. 75 – 79.
4. Курило І. О. Народжуваність та материнство в Україні: регіональний аспект / І. О. Курило, С. Ю. Аксьонова, Б. О. Крімер // Демографія та соціальна економіка. – 2016. - № 1 (26). – С. 65 – 79.
5. Ціборовський О. М. Здоров'я населення і фактори ризику, що впливають на його стан, як об'єкт управління (огляд літератури) / О. М. Ціборовський // Україна. Здоров'я нації. – 2015. - № 2 (34). – С. 13 – 19.
6. Лібанова Е. Оцінка демографічної політики за допомогою поперечних показників народжуваності / Е. Лібанова // Україна: аспекти праці. – 2008. - № 2. – С. 25 – 31.
7. Динаміка населення України за даними переписів населення (графічний матеріал) [Електронний ресурс]. – Режим доступа: http://2001.ukrcensus.gov.ua/results/demographic_population/graphic#m1.
8. Чисельність наявного населення України на 1 січня 2016 року / Державна служба статистики України. – Київ, 2016. – 85 с.
9. Демографічна та соціальна статистика. Населення та міграція [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ukrstat.gov.ua/>.
10. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік / за ред. Шафранського В. В. : МОЗ України. ДУ «УІСД МОЗ України». – Київ, 2016. – С. 10 – 23.

Реферат

ОЦЕНКА ЕСТЕСТВЕННОГО ДВИЖЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ И ДЕТОРОДНОЙ АКТИВНОСТИ (НА ПРИМЕРЕ СУМСКОЙ ОБЛАСТИ)
Калиниченко Д. О.

Ключевые слова: рождаемость, естественный прирост, репродуктивный возраст, демографические показатели, население, смертность.

Медико-демографическая ситуация, сложившаяся в последние годы в Украине, свидетельствует о неудовлетворительном состоянии здоровья населения, характеризуется высокими показателями заболеваемости, низкой рождаемостью и высоким уровнем смертности.

Цель работы: исследовать современные региональные особенности естественного движения населения и определить типологические группы районов по результатам детородной активности.

Материалы и методы исследования. Для анализа демографической ситуации в Украине и Сумской области использовали данные Всеукраинской переписи населения, Государственной службы статистики Украины. Выполнено ранжирование районов Сумской области по показателям естественного

прироста (сокращения) населения и в 2014 - 2016 годах.

Результаты исследований. Для анализа демографических процессов в области проранжированы трехлетние изменения численности населения каждого районного центра. В ходе исследования установлены районы с относительно благоприятной, напряженной и кризисной демографической ситуацией. Трехлетнее уменьшение численности населения Сумской области происходило преимущественно за счет населения сельской местности (-3,13), по сравнению с населением городских поселений (-1,09). Установлено, что во всех районах области наблюдается уменьшение общей численности населения, однако факторы демографических процессов - разные. Отдельные районы области имеют похожую картину демографических изменений, что позволило по показателям рождаемости и смертности населения выделить четыре типа районов области. Демографическое районирование может служить основой конкретных перспективных медико-социальных мероприятий для указанных регионов. Сумская область относится к регионам с низким показателем среднего количества рожденных детей женщинами в возрасте 15 лет и старше (2,0 – 2,1 ребенка, по сравнению с западными областями Украины, где средняя рождаемость - более 2,2 ребенка). В период раннего репродуктивного возраста (20 - 24 года) женщин Украины и Сумской области среднее количество рожденных детей на 1 женщину с высшим образованием составляет 1,09 и 1,06 соответственно. Среди женщин фертильного возраста, как в городах, так и в селах, наиболее распространенной является репродуктивная установка на рождение двух детей.

Summary

ASSESSMENT OF NATURAL HUMAN POPULATION MIGRATION AND REPRODUCTIVE ACTIVITY IN SUMY REGION

Kalinichenko D. O.

Key words: birth rate, natural increase, reproductive age, demographic indicators, population, death rate.

The recent medical and demographic situation in Ukraine indicates an unsatisfactory state of health of the population, which is characterized by high rates of morbidity, low birth rate and high death rate. The purpose of the work: to investigate modern regional features of the natural movement of the population and to determine typological groups of districts by results of childbearing activity. Materials and methods Data from the All-Ukrainian Population Census, State Statistics Service of Ukraine were used for the analysis of demographic situation in Ukraine and Sumy region. Ranking of districts of Sumy region on indicators of a natural increase (reduction) of the population in 2014 - 2016 was carried out. Results. For the analysis of demographic changes in the region, we ranked a three-year increase in the population of each district centre. During the research we established districts with rather favourable, intense and crisis demographic situation. The three-year reduction of number of the existing population in Sumy region was mainly due to the rural population (-3, 13), rather than the population of urban settlements (-1, 09). It has been found out that in all the districts of the region there is a reduction of total number of the population, but the factors of demographic processes are different. Certain districts of the region have a similar picture of demographic changes that made it possible to distinguish four types of districts in the region according to the indicators of birth rate and mortality of the population. Demographic division into districts can serve as the basis for specific perspective medical and social measures for the identified regions. Sumy region belongs to regions with a low indicator of average number of the children bearing rate by women at the age of 15 years and older that ranges from 2.0 to 2.1 children in comparison with the western regions of Ukraine, where average birth rate is more than 2.2 children. In the period of early reproductive age (20 - 24 years) of the women of Ukraine and Sumy region, the average number of the children born per 1 woman with the higher education makes 1.09 and 1.06 respectively. Among women of fertile age, both in cities and in villages, the most common is the reproductive policy on the birth of two children. The number of group of women who give birth to children outside of marriage is the highest at early reproductive age, which is often the result of undesirable pregnancy.

УДК 378.147.111+613.253.4

Ільницька О.М., Дівнич Т.Я.

САМОСТІЙНА РОБОТА СТУДЕНТІВ ВИЩОГО МЕДИЧНОГО НАВЧАЛЬНОГО ЗАКЛАДУ ЯК ОСНОВА НАВЧАЛЬНО-ПІЗНАВАЛЬНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ТА ПРОФЕСІЙНОГО РОСТУ МАЙБУТНІХ ЛІКАРІВ

ДВНЗ „Івано-Франківський національний медичний університет”

У статті розглядається поняття «самостійна робота» та визначається специфіка самостійної роботи студентів вищих медичних навчальних закладів. Наголошується на необхідності самостійної роботи студентів як виду навчальної діяльності, спрямованої на формування пізнавальних здібностей студентів, безперервну самоосвіту та подальший розвиток по фаховій спрямованості. Також визначено роль самостійної роботи в професійному становленні майбутнього фахівця.

Ключові слова: самостійна робота, вищий медичний навчальний заклад, професійна діяльність.

Вступ

Навчальний процес у вищому навчальному закладі передбачає поетапне і послідовне оволодіння кожним студентом знаннями на теоретичному і практичному рівні. Важливу роль у процесі навчання відіграє самостійна робота студента над навчальним матеріалом, оскільки вона призводить до розвитку знань, навичок та вмінь, стимулює професійне зростання студентів, виховує їх творчу активність та ініціативу.

Специфіка обраних студентами професій медичного напрямку потребує системної самостійної роботи, безперервного самовдосконалення. Самостійна робота необхідна не лише для оволодіння змістом певної дисципліни, але й для формування здатності брати на себе відповідальність, самостійно вирішувати клінічні проблеми, знаходити конструктивні рішення та вихід із різноманітних ситуацій тощо. Тому, дана тема на сьогоднішній час є актуальною, оскільки одним із основних завдань вищого медичного навчального закладу є підготовка випускників до самостійної діяльності, що може бути досягнуто шляхом правильно організації самостійної роботи для їх подальшого професійного росту.

Мета роботи

Специфіка самостійної роботи студентів вищих медичних навчальних закладів як основа навчально-пізнавальної діяльності та професійного росту майбутніх лікарів.

Основна частина

Сучасна система вищої медичної освіти покликана готувати молодих фахівців з високим рівнем теоретичної підготовки за своєю лікарською спеціальністю, здатних швидко і ефективно реагувати на сучасні досягнення медичної науки, які володіють широким спектром клінічного мислення і навичками епідеміологічної оцінки ситуації, готових впроваджувати нові технології в практичну охорону здоров'я. Нагальна потреба в постійному підвищенні рівня знань привела до появи такого цікавого феномену в суспільному житті, як самоосвіта та безперервна освіта [1]. Саме тому підготовка студентів у вищому навчальному закладі впливає із завдань та особливостей їхньої майбутньої професійної діяль-

ності, необхідність здійснювати ними важливі функції та діяти не за зразком пройденого дослідження, а відповідно до даної ситуації, аналізуючи результати своєї роботи. Це може бути успішно реалізовано у практичній діяльності лікаря тільки за умови, коли в основі підготовки студентів вищого медичного навчального закладу є логіка розвитку і розгортання системи професійної самостійної діяльності.

Проблема організації самостійної роботи студентів знайшла своє відображення в дослідженнях багатьох педагогів: А. Алексюка, С. Архангельського, Ю. Бабанського, В. Безпалька, П. Підкасистого та психологів: А. Петровського, О. Лєонтєва, К. Платонова, С. Рубінштейна.

Самостійна робота студентів є однією з форм навчально-виховного процесу, що охоплює як доаудиторну, аудиторну, так і позааудиторну роботу студентів та розвиває самостійність мислення, сприяє виробленню відповідних навичок [2]. Оскільки, як доводить життя, ті знання, до яких студент дійшов самостійно, завдяки власному досвіду, міркуванням і діям, стають справді міцним здобутком в подальшій його професійній діяльності.

Самостійна робота сприяє розвитку творчих здібностей особистості, забезпечує оптимальний режим роботи кожного студента згідно з його індивідуально-психологічними здібностями та ступенем підготовки. Самостійна робота студентів медичного університету є невід'ємною складовою навчального процесу і відправним засобом оволодіння навчальним матеріалом у час вільний від обов'язкових навчальних занять.

Традиційно самостійна робота визначається як «основний спосіб освоєння студентами навчального матеріалу без участі викладача, а також час, вільний від обов'язкових навчальних занять» [3].

Специфічні риси самостійної роботи детальніше розкриваються в такому визначенні: «...форма навчання, в якій студент засвоює необхідні знання, опановує уміннями і навичками, навчається планомірно і систематично працювати, мислити, формує стиль розумової діяльності» [4].

Українська дослідниця І.В. Рєвко зазначає, що у процесі вдосконалення професійної освіти

викладач акцентує свою діяльність не на розробках нових форм і методів активізації власної діяльності, а на стимуляції активності студентів. Від волі, інтересів і прагнень останніх залежить ступінь залучення до навчального процесу і, як наслідок, успішність оволодіння професією. Саме тому під час підготовки фахівців медичного профілю у вищих навчальних закладах самостійній роботі студентів надається пріоритетне значення [5].

Самостійну роботу, на думку В.М. Грібінова, слід розглядати як активну, творчу, керовану і контрольовану навчальну діяльність, яка здійснюється в процесі занять як під керівництвом викладача, так і без нього. Вчений наголошує на тому, що це специфічний вид діяльності учіння, мета якого – формування самостійності як якості особистості та набуття умінь, знань і навичок студентів за вибраним напрямом підготовки і спеціальністю [6].

Тому саме при систематичній, добре організованій самостійній роботі студенти активно ставляться до навчання, проявляють ініціативу і творчу думку. За таких умов навчально-виховний процес перетворюється в процес самоосвіти студентів під керівництвом викладачів, і дидактичні основи його повинні будуватися за принципами і формами, які виховують самостійне мислення, стимулюють творчість і культивують професійні якості студента.

Традиційно самостійна робота студентів проводиться за такими формами [7]:

- індивідуальні (реферативні повідомлення, курсове, дипломне проектування, самостійна науково-дослідницька робота, індивідуальні консультації, олімпіади тощо);

- групові (проектне та проблемне навчання, навчання у співпраці, ігрове проектування, групові консультації, факультативні заняття, заняття в гуртках);

- масові (проектне навчання, програмоване навчання).

Також при цьому самостійна робота повинна мати конкретні змістові характеристики, контролюватися, перевірятися й оцінюватися. Вона включає вивчення тем, що не розглядаються на практичних заняттях, але входять до навчальних програм та контролюються на підсумкових заняттях.

Активна самостійна робота студентів можлива тільки за наявності серйозної і стійкої мотивації. Найсильніший мотивуючий фактор - підготовка до подальшої ефективної професійної діяльності. Одним із методів активізації навчальної діяльності може служити створення проблемної ситуації. Проблемні ситуації ставлять студента перед необхідністю вибору в процесі прийняття рішення, що формує не тільки його волю, але і його мислення. З найдавніших часів найважливішим методом придбання знань, як теоретичних, так і практичних, вважається організація «ділової гри» (імітація професійної діяльності

в обстановці, максимально наближеній до умов реального життя) [8]. Сенс навчальної ігрової імітації полягає в тому, щоб виховати у студента і лікаря практичне вміння безпомилкової диференціальної діагностики, клінічно подібних захворювань, економного встановлення достовірного діагнозу та оптимального лікування хворого в найкоротші терміни [9].

Тому, майбутні медичні працівники передусім повинні навчитися правильно ставити діагноз, визначати етіологію та патогенез захворювання, вирішувати питання щодо необхідності та характеру медикаментозної терапії. Адже на сьогоднішній час у вищому медичному навчальному закладі важливим є формування оволодіння професійними навичками для обстеження та лікування хворих, набуття знань, необхідних для подальшої самостійної роботи, вміння їх використовувати в певних клінічних ситуаціях. Студенти повинні не лише брати активну участь у процесі сприйняття та засвоєння знань, а й мати стосовно них власну позицію, бути спроможними застосувати вивчене на практиці, творчо переосмислювати, співвідносити здобуті результати діяльності з перспективами своєї майбутньої професії.

Таким чином, важливість і необхідність якісної підготовки студентів-випускників медичних вузів в системі підготовки майбутнього фахівця незаперечна. Дуже важливо, щоб в результаті цього навчання кожен студент опанував ті знання, вміння і навички, які дозволять йому після закінчення вищого навчального закладу працювати в закладах охорони здоров'я.

Висновки

Отже, самостійна робота студентів – це вид навчальної діяльності, спрямований на формування пізнавальних здібностей студента, їх спрямованість на безперервну самоосвіту. Вона є важливою складовою у підготовці кваліфікованого фахівця, конкурентоспроможного на ринку праці, здатного до компетентної професійної діяльності на рівні світових стандартів.

Також самостійна робота сприяє поглибленню й розширенню знань, пробудженню інтересу до пізнавальної діяльності, оволодінню прийомами процесу пізнання, розвитку пізнавальних здібностей. Підняти рівень самостійної роботи студентів у вищому навчальному закладі можна тільки на підставі вивчення діючих у цій галузі взаємозв'язків явищ та закономірностей. Адже організованість, цілеспрямованість і плідність самостійної роботи студентів з навчальними матеріалами визначається факторами фізіологічного, психологічного, методологічного, побутового та суспільного характеру. Комплексне вивчення цих складників може бути запорукою успіху самостійного навчання, що включає спосіб самовдосконалення, робота над собою, розуміння необхідності, яка дозволяє студентові добровільно розвивати свої знання, навички, уміння, здібнос-

ті і творчий потенціал у подальшій професійній діяльності.

Література

1. Грицюк Л. К. Організація самостійної роботи студентів у навчальному процесі вищого навчального закладу / Л. К. Грицюк, М. В. Сірук // Науковий вісник Волинського національного університету імені Лесі Українки. – 2011. – № 17. – С. 9–14.
2. Туркіна М. В. Сутність поняття самостійно-пізнавальної діяльності студентів у психологічній та педагогічній літературі / М. В. Туркіна // Вісник ЛНУ імені Тараса Шевченка. – 2011. – № 5 (216). – С. 100-114.
3. Вища освіта України і Болонський процес: Навчальний посібник / [В. Г. Кременя, М. Ф. Степко, Я. Я. Болюбаш та ін.] – Тернопіль : ВЕЖА, 2004. – 384 с.
4. Вітвицька С. С. Основи педагогіки вищої школи: Підручник за модульно-рейтинговою системою навчання для студентів магістратури / С. С. Вітвицька. – К. : Вища школа, 2006. – 384 с.
5. Ревко І.В. Особливості організації самостійної роботи на заняттях з іноземної мови у немовних вищих закладах освіти / І. В. Ревко // Самостійна робота як компонент технології навчання: Збірник матеріалів круглого столу. – Чернівці : ЧДІПСТП. – 2008. – С. 34-37.
6. Грібінов В. М. Самостійна робота студентів для організації навчання за модульною технологією / В. М. Грібінов, О. О. Пилипенко, А. В. Скрилиць // Електроніка та системи управління НАУ. – 2006. – № 2 (8). – С. 149-156.
7. Демченко О. Дидактична система організації самостійної роботи студентів / О. Демченко // Рідна школа. – 2006. – № 5. – С. 68–70.
8. Дещекіна М. Ф. Ділова клінічна гра в медичному інституті / М. Ф. Дещекіна, М. С. Діанкіна, Л. І. Ільєнко, В. П. Леніченко // Педіатрія імені Сперанського. – 1999. – № 3. – С. 69-72.
9. Шамо́в І. А. Ділова гра в медичному вузі: посібник для викладачів / І. А. Шамо́в, Г. Е. Гаджієв. – Махачкала : ІСЦ ДДМА, 2008. – 56 с.

Реферат

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО УЧЕБНОГО ЗАВЕДЕНИЯ КАК ОСНОВА УЧЕБНО-ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА БУДУЩИХ ВРАЧЕЙ

Ильницькая О.М., Дивнич Т.Я.

Ключевые слова: самостоятельная работа, высшее медицинское учебное заведение, профессиональная деятельность.

В статье рассматривается понятие «самостоятельная работа» и определяется специфика самостоятельной работы студентов высших учебных заведений. Подчеркивается необходимость самостоятельной работы студентов как вида учебной деятельности, направленной на формирование познавательных способностей студентов, непрерывное самообразование и дальнейшее развития по профессиональной направленности. Также определена роль самостоятельной работы в профессиональном становлении будущего специалиста.

Summary

INDEPENDENT WORK OF STUDENTS AT HIGHER MEDICAL EDUCATIONAL INSTITUTIONS AS BASIS FOR LEARNING AND RESEARCH ACTIVITIES AND PROFESSIONAL DEVELOPMENT OF FUTURE DOCTORS

Ilnytska O.M., Divnych T. Ya.

Key words: independent work, higher medical schools, professional activities.

The educational process in higher education involves a gradual and consistent mastery of students' knowledge at both theoretical and practical levels. Independent work is known as indispensable part of learning because it leads to the gain of knowledge, development of skills and abilities, stimulates professional growth; gives rise to their creativity and initiative. The article deals with the concept of 'independent work' as well as specifies the peculiarities of independent work at higher educational institutions. There have been presented some strong reasons to promote and encourage an independent work as a type of educational activity aimed at developing cognitive abilities, continuing self-learning. The role of independent work in the professional development of future specialists has also been determined.

УДК 616-036.83:612.176:355.4 – 036.86

Науменко Л.Ю., Борисова І.С., Березовський В.М.

ПИТАННЯ МЕДИКО-СОЦІАЛЬНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ УЧАСНИКІВ АТО ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ СТРЕССОВОМУ РОЗЛАДІ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Військові дії на Сході України обумовлюють значне навантаження на заклади охорони здоров'я: травми та поранення, отримані в бойових умовах, прогресування хронічних захворювань, ускладнені психотравмуючими умовами військового побуту призводять до появи прогресуючої кількості осіб з інвалідністю та осіб, що потребують активних заходів реабілітації. Особливе зростання наразі очікується кількості хворих на посттравматичний стресовий розлад. За даними міністерства оборони України за 2017р, статус учасника бойових дій отримали близько 150 тис. військових, при цьому, 80% українських військовослужбовців, задіяних в антитерористичній операції, отримують психологічні травми. Сьогодні збільшення кількості учасників антитерористичної операції – постраждалих в бойових діях обумовлює актуальність питань організації та надання медичної, соціальної та психологічної реабілітації хворих та інвалідів з посттравматичним стресовим розладом. Мета - дослідження та систематизація науково-практичних та медико-соціальних підходів до питань реабілітації хворих та інвалідів при посттравматичному стресовому розладі у військовослужбовців – учасників антитерористичної операції. Індивідуальна програма реабілітації хворих та інвалідів з діагнозом посттравматичним стресовим розладом складається з чотирьох напрямів, рівних за своєю значимістю: медична, соціальна, психологічна та професійна реабілітація. Лікувально-профілактичні заходи спрямовані на морфологічне та функціональне відновлення значно знижених або тимчасово втрачених функцій органів і систем хворого шляхом застосування спеціальних лікувальних заходів. На потребу сьогодення, 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». Документ розроблений з урахуванням сучасних вимог доказової медицини, розглядає особливості проведення діагностики та лікування пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом в Україні з позиції забезпечення послідовності етапів медичної допомоги. Питання соціальної реабілітації дуже важливі і є досить впливовими на перебіг посттравматичного стресового розладу. У таких хворих соціальна реабілітація передбачає взаємодію хворого з різними соціальними службами за місцем його проживання. Питання психологічної реабілітації у хворих на посттравматичний стресовий розлад 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 (індивідуальна та групова психотерапія). Рекомендації щодо професійної реабілітації повинні включати: перенавчання за рекомендованих професій; підбір показаних видів праці на основі наявної освіти; отримання нової освіти. Проведення на Сході України військової антитерористичної операції та пов'язані з нею міграційні процеси обумовлюють прогресуюче зростання хворих на посттравматичний стресовий розлад, які потребують активної психологічної, соціальної та медичної реабілітації. В таких умовах нагальним завданням лікарів є надання кваліфікованої реабілітаційної медичної та психологічної допомоги та рекомендацій, щодо соціального захисту хворим та інвалідам з посттравматичним стресовим розладом – учасникам антитерористичної операції.

Ключові слова: реабілітація, посттравматичний стресовий розлад, учасник антитерористичної операції

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

Військові дії на сході України обумовлюють значне навантаження на заклади охорони здоров'я: травми та поранення, отримані в бойових умовах, прогресування хронічних захворювань, ускладнені психотравмуючими умовами військового побуту призводять до появи прогресуючої кількості осіб з інвалідністю та осіб, що потребують активних заходів реабілітації. Особливе зростання наразі очікується кількості хворих на посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). За даними, висвітленими на сайті міністерства оборони України станом на 10 січня 2017 року, статус учасника бойових дій вже отримали 142 тисячі 117 осіб Збройних Сил України [14]. Отри-

мані в екстремальних бойових умовах психологічні 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 Збройних сил України за 2015 рік, 80% українських військовослужбовців, задіяних в АТО, внаслідок інтенсивності бойових дій і часу перебування в зоні АТО отримали психологічні травми [14].

ПТСР – це непсихотична відстрочена реакція на травматичний стрес, здатна викликати ряд психічних і поведінкових порушень. Для виникнення ПТСР необхідно, щоб людина випробувала дію стресора, який виходить за межі звичай-

ного людського досвіду, і здатний викликати дистрес [1,4]. ПТСР характеризуються 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 [1,2]. На відміну від гострої стресової реакції, ПТСР виникає не під час травмуючої події, а у віддалені терміни – в період до 6 місяців з моменту отримання бойової травми.

Отже, сьогодні збільшення кількості учасників АТО, постраждалих в бойових діях, обумовлює актуальність питань організації та надання медичної, соціальної та психологічної реабілітації хворих та інвалідів з ПТСР.

Мета роботи

Дослідження та систематизація науково-практичних та медико-соціальних підходів до питань реабілітації хворих та інвалідів при посттравматичному стресовому розладі у військовослужбовців – учасників АТО.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічні прояви ПТСР та його ускладнення, в тому числі коморбідні стани, пов'язані з основним захворюванням, обумовлюють наступні ознаки 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. Таким чином, при ПТСР частіше порушуються наступні критерії життєдіяльності: здатність до спілкування, здатність контролювати свою поведінку та здатність до трудової діяльності. На етапі підготовки до проведення реабілітаційних заходів важливим є здійснення диференційної діагностики (депресивні розлади, тривожні розлади, розлади адаптації, залежність від алкоголю та психоактивних речовин, хронічний біль, розлади особистості, затяжна реакція суму та ін.) та визначення коморбідних станів (депресії, біполярні розлади, розлади особистості, адитивні порушення, генералізовані тривожні та панічні розлади, соціальні фобії).

Легкий ступінь тяжкості порушень критеріїв життєдіяльності спостерігається у хворих при прогресуючому перебігу ПТСР на тлі адекватної відповіді на психологічне та медикаментозне (якщо проводилося) лікування. 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 виникненню інвалідності, а саме: подальшого проведення медичних, психотерапевтичних заходів та трудових рекомендацій ЛКК ЗОЗ. Профілактика інвалідності при ПТСР визначається використанням наступних профілактичних заходів: регулярна і тривала (як правило на протязі 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. Хворі з III групою інвалідності мають високий реабілітаційний потенціал. Але, покращення стану хворого можливо лише за умов виконання хворим всіх реабілітаційних заходів, занесених в ІПР.

II група інвалідності при хворим з 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 ступеня, контролю за своєю поведінкою другого ступеня та здатності до спілкування другого ступеню.

Відомо, що індивідуальна програма реабілітації (ІПР) інвалідів з діагнозом ПТСР складається з чотирьох рівнів за своєю значимістю напрямів: медична, соціальна, психологічна та професіональна 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. На потребу сьогодення, 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». 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 [12,13]. Так, кошторисом Міноборони за 2016 рік на медичне забезпечення витрачено 257 млн. гривень, у тому числі близько 200 млн. — на оплату медикаментів. На сьогодні на лікуванні та контролі у закладах охорони здоров'я Міноборони перебуває 122 військовослужбовця Збройних Сил України - учасників АТО, 83 військовослужбовця проходять реабілітацію у санаторно-курортних закладах [14].

«Д» спостереження за станом пацієнта на етапі медикаментозної терапії проводиться щоденно впродовж перших 2 тиж., через день впродовж наступних 2 тиж. (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. Пацієнтам із ПТСР рекомендовано спостереження (у консультативній або диспансерній групах). При «Д» нагляді лікар загальної практики — сімейний лікар має отримати чітку рекомендацію щодо плану лікування, дозування ліків та очікуваної тривалості терапії від лікаря-психіатра.

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 міс [4,5].

Медичний аспект реабілітації хворих та інвалідів ПТСР обов'язково повинен включати санаторно-курортне лікування [8]. На сьогодні

у складі Збройних Сил України залишилось тільки три санаторно-курортні заклади і одне санаторне відділення загальною штатною місткістю на 1400 ліжок. Фактично розгорнуто (у зв'язку з необхідністю проведення капітального ремонту корпусів) — 1085 ліжок, в тому числі: Центр медичної реабілітації та санаторного лікування «Пуца—Водиця» на 250 ліжок; Центр медичної реабілітації та санаторного лікування «Трускавецький» на 600 ліжок, (фактично розгорнуто 500 ліжок); Центральний військовий клінічний санаторій «Хмільник» на 450 ліжок (фактично розгорнуто 235 ліжок); Санаторне відділення Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону на 100 ліжок. Ліжкова місткість наявних санаторно-курортних закладів дозволяє щорічно пролікувати (з урахуванням фактично розгорнутих ліжок та закриття на ремонт) близько 17 тис. осіб. Перелік медичних показань та протипоказань до санаторного лікування в санаторно-курортних закладах Збройних Сил України затверджений наказом Міністерства оборони України від 09.12.2015 № 703 (зарєєстрований у Міністерстві юстиції 31.12.2015 за №№ 1681/28126 — 1683/28128). За бюджетною програмою у 2015 р. оздоровлено 3 667 постраждалих учасників АТО [7].

Питання соціальної реабілітації дуже важливі і є досить впливовими на перебіг ПТСР. У таких хворих соціальна реабілітація передбачає взаємодію хворого з різними соціальними службами за місцем його проживання: військовий комісаріат, служби зайнятості, відділи соціального страхування, тощо. Важливо, що відповідальність органів (департаментів і управлінь) соціального захисту населення, а також Пенсійного Фонду і Фонду соціального страхування за виконання рекомендацій, зазначених в ІПР, закріплена законодавчо. В липні 2014 року Верховною Радою розпочато ухвалення змін до законодавства щодо статусу та забезпечення соціальної підтримки учасників АТО. Для посилення соціального захисту учасників АТО і членів їх сімей за період 2014-206 рр. в державі прийнято низку законодавчих актів, які передбачають:

- виплату компенсації роботодавцям середнього заробітку працівникам, призваним на військову службу за призовом під час мобілізації (стаття 39 Закону України (ЗУ) „Про військовий обов'язок та військову службу” та стаття 119 Кодексу ЗУ про працю);

- виплату матеріальної допомоги військовослужбовцям, звільненим з військової строкової служби; чим передбачено (постанова КМ України від 08.04.2015 № 185 „Про затвердження Порядку використання коштів, передбачених у державному бюджеті для виплати матеріальної допомоги військовослужбовцям, звільненим з військової строкової служби”);

- зарахування часу проходження військової служби в особливий період до стажу роботи, що дає право на призначення пенсії за віком на

пільгових умовах (05.03.2015 ухвалено ЗУ „Про внесення зміни до статті 8 ЗУ „Про соціальний і правовий захист військовослужбовців та членів їх сімей”);

- посилення соціального захисту громадян України, які підлягають звільненню з військової служби під час особливого періоду або у зв'язку з оголошенням демобілізації (18.03.2015 ухвалено ЗУ про внесення змін до деяких законодавчих актів);

- призначення з 01 січня 2015 р. членам сімей військовослужбовців, які померли внаслідок поранення, контузії чи каліцтва, одержаних при захисті Батьківщини, виконанні інших обов'язків військової служби (службових обов'язків) пенсій в разі втрати годувальника (ЗУ від 20.05.2014 № 1274-VII „Про внесення зміни до статті 36 ЗУ „Про пенсійне забезпечення осіб, звільнених з військової служби, та деяких інших осіб”);

- встановлення з січня 2015 р. пенсії у разі втрати годувальника членам сімей військовослужбовців (ЗУ від 20.06.2014 № 1542-VII „Про внесення зміни до статті 37 ЗУ „Про пенсійне забезпечення осіб, звільнених з військової служби, та деяких інших осіб”);

- створення територіальних органів Державної служби у справах ветеранів та учасників АТО (постанова КМ України від 15.06.2015 № 395);

- удосконалення механізму використання бюджетних коштів для соціальної і професійної адаптації учасників антитерористичної операції, а саме поширенню функції закупівлі таких послуг на районні органи соціального захисту населення (постанова КМ України від 13.10.2015 №837 „Про внесення змін до Порядку використання коштів, передбачених у державному бюджеті для здійснення заходів із соціальної та професійної адаптації учасників АТО (крім військовослужбовців, звільнених у запас або відставку)” [10,13,14,15].

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'язкові психологічні заходи: психоосвіта як підґрунтя психотерапії/психокорекції; травмофокусована КПТ; ДПРО та встановлення терапевтичного альянсу. Бажаними методиками 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. Травмофокусованої КПТ проводять індивідуально, 8–12 сеансів залежно від часу початку психотерапії та терапевтичної відповіді. Кількість сеансів може бути збільшена (сесійно по 10 сеансів, до 5 сесій, бажано в групових варіантах), якщо є ознаки формування хронічного ПТСР зі специфічними змі-

нами особистості та, як наслідок, з проблемами соціальної адаптації, залежно від часу початку психотерапії та терапевтичної відповіді. Травмофокусовані втручання не мають починатися раніше ніж через 2 тиж. після пережитої травми. Коли симптоми не піддаються травмофокусованим втручанням, необхідно розглянути можливість обґрунтованого застосування втручань, не сфокусованих на травмі, інші методи психотерапії та психологічної корекції та фармакотерапію. Групова КПТ, короткотривала та довготривала експозиційна психотерапія, арттерапія, раціональна психотерапія можуть бути передбачені як додаткові, але не мають розглядатися як альтернатива індивідуальній терапії [9]. У випадках, коли проблеми зі сном не можуть бути врегульовані за допомогою заповнення та надання першої психологічної допомоги, може бути доцільним додаткове застосування фармакотерапії. У 2015 р. в державі послуги з психологічної реабілітації надавалися 16 реабілітаційними установами. Всього послуги психологічної реабілітації в 2015 р. отримали 4 811 учасників АТО з різних регіонів України [7].

Рекомендації щодо професійної реабілітації повинні включати не тільки перенавчання за рекомендованими професіями, але і підбір показаних видів праці на основі наявної освіти. Хворим та інвалідам з ПТСР, у зв'язку зі зниженням їх адаптації до різних навантажень, недоступні роботи, пов'язані зі значним фізичним навантаженням, постійними фізичними перевантаженнями та в екстремальних умовах. Протипоказаний 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 також від особливостей і ступеня вираженості основного захворювання [5,11]. За умов відмови хворого або інваліда стати до роботи у зв'язку з певними психологічними проблемами, доцільною є порада щодо придбання нової освіти. Процес навчання добре відбивається на особистості хворого з ПТСР. Соціальні служби Мін-Соцполітики відповідають за надання робочих місць для безробітних. За офіційними даними, протягом січня-грудня 2015 р. послугами державної служби зайнятості скористалися понад 19,2 тис. безробітних з числа демобілізованих військовослужбовців, які брали участь в АТО, роботу отримали 2,9 тис. До участі в громадських та інших роботах тимчасового характеру залучено ще майже 1,4 тис. осіб. Професійне навчання пройшли за професійними рекомендаціями ІПР 1,7 тис. учасників АТО [6,13,15].

Висновки та перспективи подальших досліджень

Проведення на Сході України військової антитерористичної операції та пов'язані з нею міграційні процеси обумовлюють прогресуюче зростання хворих на ПТСР, які потребують активної психологічної, соціальної та медичної реабілітації. В таких умовах нагальним завданням лікарів ЗОЗ є надання кваліфікованої реабілітаційної медичної та психологічної допомоги та рекомендацій, щодо соціального захисту хворим та інвалідам з ПТСР – учасникам АТО.

Література

1. Алещенко В.І. Психологічна реабілітація військовослужбовців з постстресовими психічними розладами: Навчальний посібник / В.І. Алещенко, О.Ф. Хміляр. – Харків: ХУПС, 2005. – 84 с.
2. 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. – Т. VII. Екологічна психологія. – Вип. 32. – С. 15–20.
3. Іпатов А.В. Професійна реабілітація інвалідів / За ред. В.В. Маруніча; А.В. Іпатов, О.В. Сергієні, Т.Г. Войтчек, В.В. Коваленко [та ін.]. – Дніпропетровськ: Пороги, 2005. – 227 с.
4. Ломакін Г.І. Прояви порушень реадaptaції учасників бойових дій у системі суспільних відносин / Геннадій Іванович Ломакін – Проблеми емпіричних досліджень у психології, 6-7 грудня 2012 р., Київ: Матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції / За ред. І.В. Данилюка, І.В. Ващенко. – К.: ОВС, 2012. – С. 94-100.
5. Малкина-Пых И. Г. Психологическая помощь в кризисных ситуациях / Ирина Германовна Малкина-Пых. – М.: Изд-во Эксмо, 2005. – 960 с.
6. Іпатов А.В. Модель державної системи професійної реабілітації інвалідів: Метод, рекомендації / А.В. Іпатов, О.В. Сергієні, В.П. Топка [та ін.]. – Дніпропетровськ: Пороги, 2002. – 32 с.
7. Национальный доклад о принятых мерах, направленных на осуществление Украиной обязательств в рамках Конвенции о правах инвалидов. – К., 2014.
8. Науменко Л.Ю. Основи медико-соціальної експертизи і реабілітації хворих та інвалідів. Ч. 1 / Л.Ю. Науменко, В.В. Чемирисов [та ін.]. – Дніпропетровськ, 2013. – 327 с.
9. Посттравматическое стрессовое расстройство / Под ред. В.А. Солдаткина; ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. – Ростов н/Д.: Изд-во РостГМУ, 2015. – 624 с.
10. Про затвердження Порядку надання статусу учасника бойових дій: постанова КМУ № 413 від 20.08.2014.
11. Про реабілітацію інвалідів в Україні: закон України №2961 від 06.10.2005 // Урядовий кур'єр («Орієнтир»). – 2005. – 2 листопада, № 213.
12. 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.
13. Реабілітація та зайнятість інвалідів (аналітичні матеріали) / Міністерство соціальної політики України. – Режим доступу: www.mlsp.gov.ua.
14. Реабілітація учасників АТО (аналітичні матеріали) / 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-czentr>
15. Смычек В.Б. Основы реабилитации: Курс лекций / В.Б. Смычек. – Минск, 2000. – 131 с.

Реферат

ВОПРОСЫ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ УЧАСТНИКОВ АТО ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ

Науменко Л.Ю., Борисова И.С., Березовский М.

Ключевые слова: реабилитация, посттравматическое стрессовое расстройство, участник антитеррористической операции.

Военные действия на востоке Украины обуславливают значительную нагрузку на учреждения здравоохранения: травмы и ранения, полученные в боевых условиях, прогрессирующее хроническое заболевание, осложненные психотравмирующими условиями военного быта приводят к появлению прогрессирующего количества лиц с инвалидностью и лиц, требующих активных мер реабилитации. Растет количество больных с посттравматическим стрессовым расстройством. По данным министерства обороны Украины за 2017 г., статус участника боевых действий получили около 150 тыс. военных, при этом, 80% из них получают психологические травмы. Сегодня увеличение количества участников антитеррористической операции - пострадавших в боевых действиях - обуславливает актуальность вопросов организации и оказания медицинской, социальной и психологической реабилитации больных и инвалидов с посттравматическим стрессовым расстройством. Цель работы - исследование и систематизация научно-практических и медико-социальных подходов к вопросам реабилитации больных и инвалидов при посттравматическом стрессовом расстройстве у военнослужащих – участников антитеррористической операции. Индивидуальная программа реабилитации больных и инвалидов с диагнозом посттравматическое стрессовое расстройство состоит из четырех направлений, равных по своей значимости: медицинская, социальная, психологическая и профессиональная реабилитация. Лечебно-профилактические мероприятия направлены на морфологическое и функциональное восстановление значительно сниженных или временно утраченных функций органов и систем больного путем применения специальных лечебных мероприятий. В 2016 году разработан и утвержден Приказом МОЗ Украины от 23.02.2016 № 121 «Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Реакция на тяжелый стресс и расстройства адаптации. Посттравматическое стрессовое расстройство». Документ разработан с учетом современных требований доказательной медицины и рассматривает особенности проведения диагностики и лечения пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством в Украине с позиции обеспечения последовательности этапов оказания медицинской помощи. Вопросы социальной реабилитации очень важны и значительно влияют на течение и проявления заболевания. У больных с посттравматическим стрессовым расстройством социальная реабилитация предусматривает взаимодействие больного с различными социальными службами по месту его жительства. Вопросы психологической реабилитации у больных посттравматическим стрессовым расстройством приобретают едва ли не важнейшее значение в связи с тем, что психологическая помощь является обязательным методом лечения данного заболевания. Рекомендации по психологической реабилитации включают в себя различные виды и формы психотерапевтической

работы (индивидуальная и групповая психотерапия). Рекомендации по профессиональной реабилитации в индивидуальной программе реабилитации должны включать: переобучение по рекомендованным профессиям; подбор показанных видов труда на основе имеющегося образования; получение нового образования. Проведение на востоке Украины военной антитеррористической операции и связанные с ней миграционные процессы обуславливают прогрессирующее рост больных посттравматическим стрессовым расстройством, которые нуждаются в активной психологической, социальной и медицинской реабилитации. В таких условиях первоочередной задачей медиков является оказание квалифицированной реабилитационной медицинской и психологической помощи и рекомендаций, относительно социальной защиты больным и инвалидам с посттравматическим стрессовым расстройством – участникам антитеррористической операции.

Summary

ISSUES OF MEDICAL AND SOCIAL REHABILITATION OF ATO COMBATANTS WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

Naumenko L., Borisova I., Berezovsky V.

Key words: rehabilitation, post-traumatic stress disorder, ATO combatant.

Military operations in Eastern Ukraine result in overload of the healthcare settings: combat injuries and wounds, the progression of chronic diseases, complicated by psychological traumatic experience of military life lead to a progressive number of persons with disabilities and individuals requiring active rehabilitation. There are a growing number of patients with post-traumatic stress disorder. According to the Ministry of Defence of Ukraine in 2017, the status of combatants received about 150 thousand of military men, at that 80% of them are diagnosed to have psychological traumatic experience. Today, the increase in the number of ATO combatants having combat wounds determines the topicality of the organization and provision of medical, social and psychological rehabilitation of invalids with post-traumatic stress disorders (PTSD). This article aims at studying and ranking scientific medical and social approaches to rehabilitation of patients and disabled persons, and namely of ATO combatants with PTSD. The patient-centred program of rehabilitation of patients and disabled persons with a diagnosis of PTSD involves four directions, equal in their importance: medical, social, psychological and vocational rehabilitation. Therapeutic and prophylactic measures aim at morphological and functional recovery of significantly affected or temporarily lost functions of organs and systems of the patient by applying special treatment. In 2016, "Unified clinical Protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Reaction to severe stress and adjustment disorders. Post-traumatic stress disorder." was developed and approved by MOH of Ukraine from 23.02.2016 No. 121. The document was developed with consideration for novel requirements of evidence-based medicine as well as peculiarities of the diagnosis and treatment of patients with PTSD in Ukraine from the standpoint of ensuring the sequence of steps of medical care. Issues on social rehabilitation are of great importance as they considerably influence the course of the treatment of PTSD and a number of underlying diseases. Recommendations on social rehabilitation of patients with PTSD involve the interaction between the patient and social services at his / her place of residence (individual and group psychotherapy). Recommendations on psychological rehabilitation are essential because the psychological assistance is a method contributed in the treatment of this disease. Recommendations for psychological rehabilitation include various types and forms of therapeutic work. Recommendations for vocational rehabilitation should include retraining or upgrading your skills to find a job that will suit their needs; searching for new positions; getting a new education. Anti-terrorist operations in the East of Ukraine and related migration processes cause a progressive increase in patients with PTSD, which require active psychological, social and medical rehabilitation. In such circumstances, the primary objective of physicians is to provide quality rehabilitation, medical and psychological assistance and recommendations concerning social protection of the sick and disabled ATO combatants with PTSD.

МАРКЕТИНГ ТА МЕНЕДЖМЕНТ В СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ ТА ЇХ ПЕРСПЕКТИВИ

Харківська медична академія післядипломної освіти

В статті наведені існуючі на сучасному етапі проблеми стосовно управління закладами охорони здоров'я. Адже існуюча система охорони здоров'я країни сьогодні не відповідає потребам суспільства. Це зумовлене зниженням рівня медичної освіти, відставанням у розвитку медичної науки та промисловості тощо. Всі ці процеси трансформації в сфері охорони здоров'я підвищують попит на знання і досвід в сфері управління цією системою. В статті проаналізовані можливості застосування маркетингових заходів та інструментів у галузі охорони здоров'я України, наведено позитивні та негативні наслідки використання маркетингових заходів та перспективи у майбутньому.

Ключові слова: охорона здоров'я, маркетинг, управління, медичні реформи,

Вступ

Корінні зміни в суспільно-політичному та соціально-економічному житті України поставили питання щодо кардинальних змін в організації та управлінні системою охорони здоров'я як важливої соціальної сфери країни [1].

Послаблення впливу держави й перехід від адміністративних форм управління до ліберальних методів регулювання діяльності соціальних систем зробили вагомими зміни в економічній взаємодійності суб'єктів цих систем. Це дозволяє визначити сучасні напрями застосування маркетингу в галузі охорони здоров'я, а також виявити плюси та мінуси маркетингу у даній галузі та знайти перспективи його розвитку у майбутньому [2,3].

Існуюча система охорони здоров'я країни, на думку політиків, науковців та громадськості, сьогодні не відповідає потребам суспільства. Це зумовлене зниженням рівня медичної освіти, відставанням у розвитку медичної науки та промисловості, а також низьким рівнем якості медичних послуг, недостатнім фінансуванням закладів охорони здоров'я та соціальною незахищеністю медичних працівників [1,4].

Всі процеси трансформації на сучасному етапі в сфері охорони здоров'я підвищують попит на знання і досвід в сфері управління цією системою. Зростає потреба в управлінні закладами охорони здоров'я таким чином, щоб вони були здатні вчасно реагувати на появу сучасних технологій лікування, інноваційних механізмів фінансових розрахунків, нових вимог пацієнтів і зростання відповідальності медичних працівників на якісно новому етапі розвитку цієї системи. Вдосконалення системи управління охороною здоров'я буде залежати від персоналу, який буде здійснювати цей процес та керувати ним. Мова йде про професійну підготовку нового покоління фахівців-менеджерів та керівників, які здатні на сучасному рівні здійснювати управління медичними закладами [5].

Мета дослідження

Аналіз можливостей застосування маркетингових заходів та інструментів у галузі охорони здоров'я України, аналіз сучасного рівня розвит-

ку маркетингу в цій галузі, виявлення позитивних та негативних наслідків використання маркетингових заходів та перспективи у майбутньому.

Основна частина

На сучасному етапі у складному суспільстві як ніколи потрібні управлінські якості. Адже управління, особливо закладами охорони здоров'я, в умовах ринкової економіки значно складніше, ніж при централізованій командно-адміністративній системі. Це пов'язано з розширенням їх прав і відповідальності управлінців, а також і з необхідністю адаптації до швидких змін навколишнього середовища. Все це обумовлює виникнення нових цілей та завдань, яких раніше організації не вирішували й навіть, з якими не стикалися. В сучасних умовах дуже швидко змінюються форми власності, виникають нові господарські зв'язки [5,6].

Проблеми, з якими стикаються управлінці через це, неможливо вирішити без сучасного професійного менеджменту, а в подальшому, під час закріплення нових соціальних та економічних відносин, ця роль буде зростати, оскільки менеджмент - потужний двигун і прискорювач суспільного розвитку.

Менеджмент - це діяльність, спрямована на вдосконалення форм управління, підвищення ефективності виробництва за допомогою сукупності принципів, методів і засобів, що активізують трудову діяльність, інтелект і мотиви поведінки як окремих співробітників, так і колективу в цілому [4].

Необхідно зазначити, що менеджмент виникає в той час, коли відбувається об'єднання осіб для спільного виконання будь-якої діяльності. Керуюча сторона - це суб'єкт управління, керовані - об'єкти управління (колективи, окремі працівники). Основою управлінської діяльності є способи впливу керуючих на об'єкти управління.

У системі охорони здоров'я України суб'єктами управління є керівники управлінь охорони здоров'я, головні лікарі та їх заступники, завідувачі відділень, директори лікувальних центрів, керівники приватних підприємств. Об'єктами управління є працівники, колективи, а також будь-які господарські й економічні об'єкти, що зазнають певних змін під впливом суб'єкту [4].

Менеджмент – специфічна складова сучасних установ та організацій. Без менеджменту установа як цілісне утворення не може існувати і діяти ефективно. Апарат управління є частиною будь-якої організації та пов'язаний з поняттям її менеджменту. Основним завданням працівників установи, є ефективне використання та координація всіх її ресурсів (капіталу, споруд, устаткування, та ін.) для досягнення її цілей. Таким чином, менеджмент - це цілеспрямований вплив на діяльність усіх працівників установи для успішного досягнення ними цілей шляхом оптимального використання ресурсів [7].

Організація ефективної взаємодії багатьох осіб є основою менеджменту. Керівнику доводиться співпрацювати зі своїми підлеглими, представниками інших установ, а також організувати продуктивну діяльність підлеглих. Щоб спільна праця окремої групи осіб була продуктивною, потрібно налагоджувати відносини не тільки з вищим керівництвом, але й також зі своїми підлеглими. Не завжди найкращою формою відносин з підлеглими є розпорядництво. Більш оптимальною формою відносин між керівником і підлеглим в сучасних умовах вважають співпрацю. При цьому кожен з учасників бере на себе певні обов'язки та відповідальність при виконанні спільної роботи. Вертикаль управління перетворюється на горизонталь управління (синергія).

Синергія – це підвищення результативності за рахунок використання взаємозв'язків різних видів діяльності, коли загальний ефект перевищує суму показників витрачених ресурсів, що діють незалежно. Тобто загальна віддача всіх чинників у організації вища, ніж кількість показників незалежного використання цих чинників працівниками, коли б вони діяли незалежно один від одного. У сфері менеджменту існує ринкова синергія (додатковий продаж одного або декількох продуктів на одному або декількох інших ринках); економічна (затратна) синергія (пов'язана зі зниженням витрат на виробництво й продаж продукції за рахунок інженерних підрозділів, більш щільного завантаження виробничих потужностей тощо); технологічна синергія (переміщення технологій з однієї сфери застосування до іншої і, як результат, відкриття нових ринків); менеджерська синергія (базується на трансфері, але додатково на управлінських знаннях, навичках, досвіді).

Маркетинг - це комплексна діяльність фахівців щодо організації виробництва та реалізації продукції або послуг, яка орієнтована на задоволення потреб населення з урахуванням попередньо виявленого попиту, а також можливого прибутку. У структурі маркетингу важливими елементами є поняття потреби (певний вид необхідності (фізіологічної, соціальної, особистісно-споживчої) з урахуванням особливостей способу життя, культурного рівня та психологічної орієнтації особистості), попиту (потреба, що підкріплена купівельною спроможністю) та пропо-

зиції (послуги, що пропонуються з урахуванням купівельного попиту й вартості) [5,8,9].

Ринок є сукупністю існуючих і потенційних покупців товару.

Ринок медичних послуг - сукупність медичних технологій, медичних виробів, медичної техніки, способів організації медичної діяльності, фармакологічних засобів, лікарського впливу та профілактики.

Одним із головних правил маркетингової діяльності в сфері охорони здоров'я є багатоканальність збуту й реалізації послуг. Наявність великої кількості груп споживачів різної статі, віку, соціального стану, зацікавлених у цьому виді послуг, може підтримуватися на основі постійного психологічного впливу на споживача (реклама).

Основним із видів маркетингової стратегії в сучасній охороні здоров'я повинна стати стратегія соціально-етичного маркетингу, яка передбачає ведення лікувально-профілактичної діяльності, продажу товарів і послуг для окремих спеціальних груп населення (пенсіонерів, ветеранів війни та праці, одиноких, малозабезпечених, багатодітних осіб, осіб із соціально значущими захворюваннями тощо). У комерційній діяльності обов'язково повинні бути передбачені програми спонсорства, зниження цін, благодійності, чесності, етичної спрямованості. Сприятливий імідж медичної організації, її щира благодійність створюють психологічну довіру, зрештою, медичний та економічний ефект [10,11].

В сучасній сфері охорони здоров'я повинні діяти такі принципи управління, як організаційні, координаційні й оперативні, спрямовані на посилення мотивації діяльності кожного співробітника й усього колективу; принципи розвитку, спрямовані на оптимізацію відносин та підвищення ефективності колективної діяльності; принципи підвищення іміджу, авторитету, представництва установи.

Для ефективного управління закладами охорони здоров'я важливі мотивація (зацікавлена діяльність і прихильність персоналу), поєднання виробничих, психологічних і фізіологічних орієнтирів. Серед якісних способів впливу на колектив у менеджменті важливу роль відіграє стиль лідерства (сукупність методів управління та психологія управління) [12].

Окрім з таких маркетингових механізмів вже давно використовуються у сфері медичних послуг України. Це є сфера стоматологічних, гінекологічних послуг та фармація. Основними причинами розвитку маркетингу в цих сферах є комерційна основа цих послуг. Згідно Конституції України: «Кожен має право на охорону здоров'я, медичну допомогу та медичне страхування. Охорона здоров'я забезпечується державним фінансуванням відповідних соціально-економічних, медико-санітарних та оздоровчо-профілактичних програм. Держава створює умови для ефективного і доступного для всіх громадян медичного обслуговування. У державних і

комунальних закладах охорони здоров'я медична допомога надається безоплатно; існуюча мережа таких закладів не може бути скорочена. Держава сприяє розвитку лікувальних закладів усіх форм власності» [Конституція]. Незважаючи на це, на сучасному етапі було введено поняття «медична послуга» як вид взаємовідносин щодо надання медичної допомоги, урегульований цивільним договором на надання медичної послуги [12]. Отже один і той самий вид діяльності може бути одночасно медичною допомогою в державній лікарні та медичною послугою у приватному медичному закладі.

На даному етапі розвитку комерційна медицина набула характеру ринкових відносин. Це передбачає конкурентну боротьбу, ціноутворення, просування медичних послуг на ринок тощо, та керується маркетинговими стратегіями. Безперечно, основними перевагами використання маркетингу є підвищення якості надання послуг, використання новітніх технологій, підвищення рівня сервісу для пацієнтів. Але є і недоліки, це те, що якість бренду та клієнт-сервісу не завжди відповідає високій якості надання власне медичних послуг, процес ціноутворення контролюється суб'єктами господарської діяльності, а не державою, послуги доступні обмеженому колу пацієнтів через вартість та є ризик створення необґрунтованої потреби в медичній послугі.

Останнє вже є проблемою в галузі охорони здоров'я в багатьох країнах. Наприклад, з метою збільшення місткості ринку, фармацевтична промисловість перетворює звичайні життєві явища в потенційно тяжкі захворювання, для лікування яких необхідно купляти препарати. Масштаби цієї діяльності реалізуються через складні, стратегічно заплановані маркетингові механізми, до яких вдаються компанії. Основною проблемою у даній ситуації є пріоритет цілі «отримання максимального прибутку», який виникає в ринкових відносинах [12, 13].

Галузь охорони здоров'я в Україні є дуже складною в плані ресурсного забезпечення. Забезпечення матеріальними активами закладів охорони здоров'я є дуже капіталомістким. Вартість основних послуг є високою, що пов'язано з використанням новітніх технологій, дорогих матеріалів, високоспеціалізованого сервісного обслуговування. Ця галузь є дотаційною для держави, тому постійно присутнє недофінансування. З боку приватних медичних послуг середня окупність інвестицій у медичній сфері становить 7-9 років. Окрім коштовного обладнання, заклади охорони здоров'я потребують спеціалізованих медичних кадрів, управлінського та адміністративного персоналу [10].

На жаль, на сучасному етапі більшість закладів охорони здоров'я України не можуть забезпечити високого рівня надання медичної допомоги широким верствам населення.

Тому основним на цей час є завдання не лише підвищити рівень медичних закладів, але й зменшити рівень захворюваності серед насе-

лення. Тому що ефективність фінансування медичної допомоги залежить не лише від розміру фінансування, але й від кількості осіб, які отримали медичну допомогу.

Незважаючи на те, що розвиток культури здорового способу життя теж потребує державного фінансування, основними перевагами цього методу є підтримка працездатності населення (впливає на ВВП), покращення рівня життя населення, зниження рівня алкоголізму, наркоманії, туберкульозу та інших «соціальних» захворювань.

Саме тому на сучасному етапі актуальна проблема здорового способу життя як один із засобів оптимізації галузі охорони здоров'я України. Одним із ефективних шляхів досягнення цієї мети є сучасні маркетингові технології: соціальна реклама, пропаганда та PR-технології, різноманітні заходи, які сприятимуть поширенню інформації. Інформаційне забезпечення населення з використанням маркетингових технологій формує основу для ведення здорового способу життя населенням країни.

Основні перешкоди для цього в сучасних умовах: недовіра до медицини, яка пов'язана із застоєм у сфері охорони здоров'я та низькою результативністю діяльності цієї галузі; психологічні аспекти, пов'язані зі страхом хвороби та лікування; відсутність національної культури щодо догляду за здоров'ям.

Всі ці перешкоди здатні змінити саме маркетингові інструменти. А саме, соціальна реклама як засіб впливу на цільову аудиторію (на цей час присутня за рахунок різноманітних видів зовнішньої реклами, фото, відеороликів). Її основна ознака та перевага є в тому, що вона впливає на емоції людини, змушує не бути байдужою та ідентифікувати власне ставлення до цієї проблеми. Пропаганда здорового способу життя та PR-технології теж спрямовані на емоційний стан, але фокусуються на потребах людини (необхідність бути частиною суспільства, відповідати соціальним вимогам, бути сучасним тощо). В сучасних умовах необхідно зробити здоровий спосіб життя популярною ідеологією. Це необхідно зробити на державному рівні.

Ще одним з важливих компонентів маркетингу у сфері охорони здоров'я є поширення інформації серед населення стосовно переваг здорового способу життя. Основні недоліки цього способу - недоступність інформації, сучасний ритм життя (не дозволяє сучасній людині приділяти багато часу здоров'ю), великий об'єм некоректної інформації, відсутність узагальненої інформації на державному рівні про здоров'я, харчування, спорт та ін.

Перспективним для сучасної України вважається використання маркетингових методів у сфері фінансового забезпечення галузі. Основним джерелом бюджету галузі охорони здоров'я є держава. При цьому досить активно поширюються шляхи недержавного медичного страхування. Перешкодами такого розвитку є недовіра

населення до страхових фондів, низька інформованість, недосконалість страхових програм на сучасному етапі Української медицини тощо. Створення якісного продукту у цій галузі, його грамотне подання дасть змогу залучити додаткові кошти на оплату медичних послуг та збільшити фінансування медичної галузі [12].

Такі методи маркетингу можуть бути використані у всіх напрямках діяльності цієї галузі.

Висновки

Таким чином, менеджмент і маркетинг у системі охорони здоров'я є інтеграційними процесами, використовуючи які професіонали формують установи та керують ними шляхом постановки завдань та розробки методів їх досягнення. В процесі керування передбачається виконання координації, планування, мотивації, організації тощо. При цьому управління створюють умови для продуктивної праці робітників та одержання запланованих результатів. Саме тому менеджмент є і вмінням досягати своїх цілей, спрямувавши поведінку людей, їх працю та інтелект.

Вдалому здійсненню реформ в охороні здоров'я буде сприяти впровадження принципів менеджменту й маркетингу, економічних і соціально-психологічних методів. При цьому дуже важлива заміна ролі організатора централізованого управління, на роль управлінця (менеджера).

Необхідно збереження відповідності між потребами галузі охорони здоров'я та потребами кожного із суб'єктів господарських відносин. При недотриманні цього поширюється меркантильність мети діяльності суб'єктів господарських відносин, що негативно впливає на надання медичної послуги. В той же час необхідно забезпечити пріоритет цілі «забезпечення здоров'я населення» з маркетинговими технологіями, що

сприяє підвищенню результативності та розширює ресурсний потенціал галузі.

Особливо актуально на сучасному етапі створення державної маркетингової стратегії в охороні здоров'я та використання Інтернет-ресурсу як інструменту маркетингу.

Література

1. Вороненко Ю. В. Менеджмент та лідерство в медсестринстві / Ю. В. Вороненко, О. Н. Литвинова. - Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. - 360 с.
2. Рожкова І. В. Управління організаційними змінами у сфері охорони здоров'я: монографія / І. В. Рожкова, І. М. Солоненко. - К. : Фенікс, 2008. - 275 с.
3. Управління охороною здоров'я (для післядипломної освіти) : навч.-метод. посіб. / за заг. ред. Ю.В. Вороненка. - К. : НМАПО, 2010. - 367 с.
4. Долот В. Д. Поняття менеджменту й маркетингу в системі охорони здоров'я / В. Д. Долот, В. В. Лещенко // Держава та регіони. Сер. : Державне управління. - 2014. - № 1. - С. 8-13.
5. Чехун І. А. Надання платних медичних послуг: цивільно-правові аспекти / І. А. Чехун // Часопис Київського університету права. - 2010. - № 2. - С. 213-216.
6. Примак Т. О. Маркетинг : навч. посіб. / Т. О. Примак. - К. : МАУП, 2004. - 228 с.
7. Тогунов І. А. Лікар і пацієнт на ринку медичних послуг [Електронний ресурс] / І. А. Тогунов // Володимирський обласний фонд обов'язкового медичного страхування. - Режим доступу: www.marketing.spb.ru.
8. Овсянецька О. Я. Перспективи використання маркетингових інструментів у галузі охорони здоров'я України / О. Я. Овсянецька // Маркетинг і менеджмент інновацій. - 2012. - № 1. - С. 241-245.
9. Менеджмент в охороні здоров'я / За заг. ред. проф. М. І. Хвисюка, І. І. Парфьоновой; Ч. 2. - Харків : "Оберіг", 2008. - 550 с.
10. Щербаченко Л. В. Особливості надання платних медичних послуг у сучасних умовах / Л. В. Щербаченко // Науковий вісник Національного університету ДПС України (економіка, право). - 2010. - № 1(48). - С. 168-173.
11. Артюхіна М. В. Маркетингова діяльність закладів охорони здоров'я в умовах реформування галузі / М. В. Артюхіна // Економічний вісник Донбасу. - 2011. - № 2 (24). - С. 135-137.
12. Артюхіна М. В. Маркетинговий підхід до визначення якості послуг закладів охорони здоров'я / М. В. Артюхіна // Економічний простір: зб. наук. праць. - Дніпропетровськ : ПДАБА, 2011. - № 45. - С. 42-48.
13. Грабовський В. А. Системний підхід до управління закладами охорони здоров'я / В. А. Грабовський, П. М. Клименко // Вісник Національної академії державного управління при Президентіві України. - 2014. - № 3. - С. 136-142.

Резюме

МАРКЕТИНГ И МЕНЕДЖМЕНТ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ И ИХ ПЕРСПЕКТИВЫ

Резниченко А.Г.

Ключевые слова: здравоохранение, маркетинг, управление, медицинские реформы, медицинская услуга.

В статье приведены существующие на современном этапе проблемы по управлению учреждениями охраны здоровья. Ведь существующая система охраны здоровья страны сегодня не отвечает потребностям общества. Это обусловлено снижением уровня медицинского образования, отставанием в развитии медицинской науки и промышленности и др. Все эти процессы трансформации в сфере здравоохранения повышают спрос на знания и опыт в области управления этой системой. В статье проанализированы возможности применения маркетинговых мероприятий и инструментов в области здравоохранения Украины, приведены положительные и отрицательные последствия использования маркетинговых мероприятий и перспективы в будущем.

Summary

MODERN MARKETING AND MANAGEMENT IN HEALTH CARE AND THEIR PROSPECTS

Reznichenko O.G.

Key words: health care, marketing, management, medical reforms, medical service.

The article presents the existing topical issues concerning the management of health care institutions. The current health care in Ukraine does not meet the needs of the society. This is due to the decrease in the level in the quality of medical education, being backward in the development of medical science and industry, etc. All these transformational processes in the healthcare sector raise the demand for knowledge and experience in the management of this system. The article analyzes the possibilities of applying marketing measures and tools in the field of healthcare of Ukraine, shows positive and negative consequences of using marketing events and future prospects.

УДК 614.253.81(447)

Резніченко О.Г.

МЕДИЧНА ДОПОМОГА В УКРАЇНІ В АСПЕКТІ ПРАВ ПАЦІЄНТІВ

Харківська медична академія післядипломної освіти

У статті висвітлені питання реформування системи охорони здоров'я в Україні на сучасному етапі. Відображені нагальні проблеми реформування, а також впровадження страхової та сімейної медицини, проблеми порушення деяких прав пацієнтів, що прописані в нормативних правових актах України. А також наведено приклади світового досвіду щодо вирішення проблем, які стоять перед Україною щодо реформування системи охорони здоров'я.

Ключові слова: охорона здоров'я, реформа охорони здоров'я, права пацієнта, сімейна медицина, страхова медицина.

Постановка проблеми

Здоров'я населення є важливим показником розвитку країни, її соціального, економічного, демографічного та культурного потенціалу. За останні декілька років всі ці показники поступово знижуються та наростає ситуація гострої демографічної кризи. Про це свідчить висока смертність, погіршення стану здоров'я населення та одночасне зниження народжуваності. Все це обумовлює гостру необхідність вирішення проблем в охороні здоров'я і, насамперед, з боку держави. На сучасному етапі в Україні організація у системі охорони здоров'я залишилася тією, що і за часів Радянського союзу (система Семашко). Запропонована медична реформа полягає в зміні принципів фінансування та управління, які докорінно не змінилися досі. А саме, держава досі, відповідно до Конституції, обіцяє громадянам «усе і безплатно», а виконання цих обіцянок полягає саме на лікарів. На практиці, громадянам та лікарям доводиться «якось домовлятися». Саме це «домовляння» не є регламентованим на рівні законодавства [11].

Українці сьогодні живуть в середньому на 11 років менше, ніж мешканці країн ЄС. Це пов'язано не лише з якістю медичного обслуговування, а й з цілою низкою факторів, зокрема, ставленням українців до власного здоров'я.

Виконувач обов'язків очільника МОЗ У. Супрун пропонує змінити «світогляд» лікарів, чиновників й пересічних українців із лікування хвороби на запобігання захворюванням. На її погляд реформа медичної сфери має починатись саме з надання інформації та надання можливостей для здорового способу життя українців [1].

Правове регулювання системи охорони здоров'я України прямо впливає на розвиток усіх напрямів діяльності держави, і це обов'язково знаходить своє відображення в державній політиці. Адже здоров'я нації є основою економічного розвитку країни, наповнення її бюджету за рахунок високої працездатності населення, а через це й ефективного виробництва тощо. Світові схорони здоров'я направлені на організацію зусиль громадськості щодо покращення здоров'я населення, фінансування та забезпечення в отриманні персональних медичних послуг [5].

Отже на теперішній час перед системою охорони здоров'я держави поставлено завдання при жорстких обмеженнях ресурсів створити які-

сно нову систему, яка спроможна забезпечити доступну та якісну медичну допомогу для всіх громадян країни. Тому треба якнайшвидше чітко визначити конкретні дії й складові елементи цієї системи, які пов'язані між собою. А також визначити, як зміни в одній частині системи відбиваються на іншій, щоб між ними зберігався не тільки зв'язок, а й стійкість.

Юридичні акти різних галузей правової системи України, які регулюють реформування охорони здоров'я, медичного обслуговування та взаємовідносини в цій сфері, дуже часто датовані ще за радянських часів. Та незважаючи на закріплені законодавчо права громадян на медичну допомогу в Україні, вони дуже часто порушуються. Тому наявна необхідність послідовного та системного наукового вивчення питань гарантії та реалізації прав пацієнтів в Україні.

Основна частина

Євроінтеграційні зміни та членство України в Раді Європи накладають на державу відповідальність щодо повної гармонізації українського законодавства з європейськими стандартами, які забезпечують права людини і, в першу чергу, безпеку пацієнтів, якість та доступність медичної допомоги, які є найважливішими характеристиками системи охорони здоров'я. Уряд України, підписавши у 2011 році План дій Ради Європи для України «Партнерство заради реформ», узяв на себе зобов'язання розробити та впровадити до 2014 року Національний план дій із безпеки пацієнтів [5].

У Конституції України (ст. 3) проголошено, що: «Людина, її життя і здоров'я, честь і гідність є найвищою соціальною цінністю», у ст. 49 визначено, що кожен громадянин має право на охорону здоров'я, медичну допомогу та медичне страхування. Ця правова норма визначає, що держава повинна створити умови для ефективного та доступного усім громадянам медичного обслуговування [2]. Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», який було прийнято у 1992 році, визначає правові, організаційні, економічні та соціальні засади охорони здоров'я в Україні та встановлює права і обов'язки громадян, а також державні гарантії щодо їх юридичного захисту [3].

Згідно з законодавством України, пацієнт має право на життя, медичну допомогу, особисту недоторканість, свободу вибору лікаря, методів лі-

кування та лікувального закладу, допуск інших медичних працівників, членів сім'ї, нотаріуса та адвоката, священнослужителя; медичну таємницю, медичну інформацію, незалежну медичну експертизу, відшкодування заподіяної шкоди, повну інформованість і добровільну згоду на медико-біологічний експеримент, зміну статевої належності, правовий захист від будь-яких форм дискримінації, пов'язаних із станом здоров'я, донорство крові та її компонентів, трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів, штучне запліднення та імплантацію ембріона, застосування методів стерилізації, добровільне штучне переривання вагітності, оскарження неправомірних рішень і дій працівників закладів або органів охорони здоров'я. Але, незважаючи на це, на практиці досить часто відбувається порушення прав пацієнтів.

Перш за все, проблеми охорони здоров'я пов'язують із недостатнім фінансуванням. Але, згідно досвіду європейських країн, окрім обов'язкового збільшення бюджетного фінансування охорони здоров'я, треба змінити саму структуру охорони здоров'я [5].

На думку провідних фахівців, незадовільний стан системи охорони здоров'я України пов'язаний, перш за все, з недоліками організації первинної медико-санітарної допомоги населенню.

Лікування населення за рахунок бюджетних коштів стало практично неможливим через невірний розподіл коштів, які виділяються на потреби охорони здоров'я. У 2006–2010 рр., у концепції державної програми розвитку первинної медико-санітарної допомоги на основі загальної практики – сімейної медицини було передбачено, що лікувальним установам, здатним надати медичне обслуговування 80% пацієнтів, відводилося менше 20% коштів, а на первинну медико-санітарну допомогу – лише 5% коштів від загального об'єму коштів, що виділялися на систему охорони здоров'я [4].

Згідно світового досвіду, в умовах дефіциту фінансових і кадрових ресурсів, одним із головних пріоритетів розвитку національної системи охорони здоров'я є розвиток первинної медико-санітарної допомоги на основі загальної практики – сімейної медицини [5].

Реформа має початись із запуску системи сімейної медицини європейського зразку на базі поліклінік та амбулаторій. Кожен громадянин обирає сімейного лікаря та укладає з ним прями контракти, в яких чітко прописаний обсяг безплатних послуг (які сплачує держава). Також, згідно з цією реформою, має бути ліквідована прив'язка до місця проживання. У випадку, якщо лікар не задовольнятиме вимоги сім'ї, його можна буде змінити.

У 2011 р. уряд структурував медичну допомогу: первинну допомогу надають терапевти й сімейні лікарі, вторинну – медики вузького профілю. Третинний рівень медичної допомоги нада-

ють лікарні обласного рівня. Зміни, які відбувалися, та висновки щодо цих змін були враховані при плануванні сучасної реформи системи охорони здоров'я України. Отже стратегічне направлення реформи системи охорони здоров'я – впровадження сімейної медицини. Але й існують деякі наявні проблеми, а саме: відсутність або недосконалість схем роботи сімейного лікаря, його юридичних прав та відповідальності, недостатня кількість лікарів цього фаху тощо. Крім цього, сімейний лікар не може бути юридичною особою, яка заключає договори з пацієнтами та вузькими спеціалістами лікувальних установ.

Право на вибір лікувального закладу та лікаря сьогодні порушується в Україні. На практиці цим правом можна скористатися лише при зверненні громадянина до приватної медичної установи. Цю проблему може вирішити інформування громадян про їх права в сфері охорони здоров'я, а також проведення додаткової роботи в самих медичних закладах, які працюють за старою схемою та приймають пацієнтів згідно місця реєстрації.

Також великою проблемою в Україні залишається дотримання права пацієнтів стосовно отримання інформації щодо стану свого здоров'я. Пацієнти мають право своєчасно отримувати достовірну інформацію про стан свого здоров'я, мають право ознайомитися зі своєю історією хвороби та іншими документами, які можуть спрямувати його подальше лікування. Про стан неповнолітнього пацієнта право отримати медичну інформацію мають його батьки. Незважаючи на це, право на отримання інформації пацієнтом постійно порушується: пацієнтам відмовляють у наданні копій виписок із медичної карти (та самої медичної карти) із зазначенням діагнозу, результатами аналізів та обстежень. Це може сприяти ускладненню можливого отримання ефективного лікування в іншому медичному закладі, що передбачено законодавством. Законодавчо це закріплено у таких документах як «Лісабонська декларація Всесвітньої медичної асоціації про права пацієнтів» (1981 р.), «Декларація про розвиток прав пацієнтів в Європі» (1994 р.) тощо. Українським законодавством це право закріплено у ст. 32 Конституції України [2], ст. 5, 11 ЗУ «Про інформацію» [8], ст. 6, 39 ЗУ «Основи законодавства про охорону здоров'я» [3], ст. 4 ЗУ «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» [9], ст. 285 Цивільного кодексу України; ст. 8 ЗУ «Про лікарські засоби» [10] тощо.

Право пацієнта на вибір методів лікування також порушується. В сучасних умовах, потрапивши до лікарні, пацієнт не може вплинути на рішення щодо методів свого лікування, оскільки в державних лікувальних установах використовуються традиційні методи лікування. Це право закріплено у ст. 42, 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [3].

Досить гостро стоїть питання доступності медичної допомоги для населення. Постанова Кабінету міністрів від 2017 р. регламентує перелік платних та безплатних медичних послуг, який остаточно буде затверджено до осені 2017 р.

Також було схвалено законопроект про державні фінансові гарантії щодо надання медичних послуг, який запускає страхову модель фінансування та відкриває можливості прямих виплат закладам охорони здоров'я всіх рівнів. Передбачається абсолютно нова модель фінансування закладів охорони здоров'я, що передбачає надання державою коштів на фінансування медичних послуг та лікарських засобів конкретним особам у разі їх хвороби [12].

Висновки

Отже, незважаючи на достатню законодавчу базу, наявні в Україні нормативні та регулюючі документи, положення справ в галузі охорони здоров'я вимагає уваги держави, медиків, правозахисників тощо. Головними завданнями в цій галузі сьогодні є проведення просвітницької роботи, що передбачає впровадження засад профілактичної медицини; проведення корекції реформування за рахунок певних організаційно-правових заходів; проведення удосконалення медичної освіти та збільшення кількості лікарів певного фаху, а також впровадження механізму надання медичної допомоги вразливим верствам населення.

Реферат

МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ В УКРАИНЕ В АСПЕКТЕ ПРАВ ПАЦИЕНТОВ

Резниченко А.Г.

Ключевые слова: здравоохранение, реформа здравоохранения, права пациента, семейная медицина, страховая медицина.

В статье освещены вопросы реформирования системы здравоохранения в Украине на современном этапе. Отражены насущные проблемы реформирования, а также внедрение страховой и семейной медицины, проблемы нарушения некоторых прав пациентов, которые прописаны в нормативных правовых актах Украины. А также приведены примеры мирового опыта решения проблем, стоящих перед Украиной по реформированию системы здравоохранения.

Summary

HEALTH CARE IN UKRAINE FROM PERSPECTIVE OF PATIENTS' RIGHTS

Reznichenko O.G.

Key words: health care, health care reform, patients' rights, family medicine, insurance medicine.

The article covers the urgent and disputable issues of reforming the health care system in Ukraine. The article also analyses the pressing problem of healthcare reforming, as well as particular aspects of insurance and family medicine introduction, challenges caused by violation of certain rights of patients, which are prescribed in legislation acts of Ukraine. There are examples of global experience in addressing the challenges faced by Ukraine in reforming the health care system. Presented in the article

Література

1. Реформа медичної галузі: як наповнити пропозиції справами? [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.radiosvoboda.org/a/28237603.html>
2. Конституція України: прийнята на п'ятій сесії Верховної Ради України 28 червня 1996 р. – К. : Преса України, 1996. – 80 с.
3. Основи законодавства України про охорону здоров'я : Закон України від 19 листопада 1992 р. № 2801-XII [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>.
4. Концепція державної програми розвитку первинної медико-санітарної допомоги на основі загальної практики – сімейної медицини на 2006–2010 рр. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : www.uwf.kiev.ua;
5. Головачова К. Проблеми реалізації прав пацієнтів на медичну допомогу в Україні / К. Головачова // Підприємство, господарство і право. - 2017. - № 5. – С. 143-146.
6. Про порядок проведення реформування системи охорони здоров'я у Вінницькій, Дніпропетровській, Донецькій областях та місті Києві : Закон України від 07.07.2011 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/3612-17>.
7. Лісабонська декларація Всесвітньої медичної асоціації про права пацієнтів. Принята 34-й Всемирной медицинской ассамблеї, Лісабон, Португалія, септябрь/октябрь 1981 г. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/990_016.
8. Про інформацію : Закон України від 02.10.1992 р. № 2657-XII [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/2657-12>
9. Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення : Закон України від 24.02.1994 р. № 4004-XII [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/4004-12>.
10. Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80/ed20120601>.
11. Переведенець П. Медична реформа: як українців лікуватимуть у 2017 році [Електронний ресурс]. / П. Переведенець – Режим доступу : <https://www.volynnews.com/news/analytics/medychna-reforma-iaak-ukrayintsiv-likuvatymut-u-2017-rotsi/>
12. Про затвердження переліку платних послуг, які надаються в державних закладах охорони здоров'я та вищих медичних закладах освіти : Постанова КМУ від 17.09.1996 р. № 1138 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1138-96-%D0%BF>.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК: 612.176+577.21

Корнацький В.М., Дорохіна А.М.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ СТРЕСОСТІЙКОСТІ

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

В огляді подано інформацію стосовно сучасних поглядів на індивідуальну стресостійкість. Показано, що визначальними факторами вразливості чи стійкості до стресу є: психосоціальні чинники, зокрема соціальна підтримка та релігія, нейробіологічні особливості індивідуума, обумовлені генетично, та епігенетичні впливи. Адренергічна, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова, серотонінергічна та дофамінергічна системи забезпечують адаптацію організму до несприятливих умов існування. До генетичних чинників, що значною мірою відповідають за міжіндивідуальну варіабельність стресостійкості, належать: генетична схильність (поліморфізм генів-кандидатів психічних розладів та генів-модуляторів), а також міжгенні взаємодії. Епігенетичні процеси вважають проміжними механізмами, за допомогою яких реалізується негативний вплив стресових факторів на геном людини. Стрес, особливо на ранніх етапах розвитку організму, модулює активність стреслімітуючих систем організму, що може призводити до психічних розладів. Особливу роль відводять мікроРНК, вважаючи їх потенційними біологічними неінвазивними маркерами та, водночас, терапевтичними таргетами. Розуміння молекулярно-генетичних особливостей, що лежать в основі стресостійкості, стане важливим кроком для покращення діагностики, профілактики та лікування стресових розладів.

Ключові слова: стрес, гени, епігенетика, стресостійкість, мікроРНК, одонуклеотидний поліморфізм.

Життя людини – це безперервний процес взаємодії внутрішнього світу з навколишнім середовищем. Наше сьогодення – світ високих технологій, стрімкого розвитку та змін, безкінечних потоків інформації, міжнародного тероризму, численних локальних військових конфліктів. Щоб відповідати всім вимогам, індивідуум, перш за все, повинен бути психологічно стійким, швидко адаптуватися, долати численні труднощі. Виходячи з цього, актуальним є вивчення питання стресостійкості, шляхів її підвищення.

Стресостійкість – це здатність людини успішно адаптуватися до життя при соціальному неблагополуччі або вкрай несприятливих умовах. Таким чином, стійкою можна вважати людину, яка пережила травматичну подію і продовжує демонструвати адаптаційні психологічні та фізіологічні реакції у відповідь на стрес.

Основними факторами, що впливають на стійкість до стресу є: психосоціальні чинники, психологічний розвиток індивідуума (людина отримує позитивний досвід, успішно подолавши стресову чи загрозову для життя ситуацію, що в свою чергу сприяє підвищенню стресостійкості), його нейробіологічні особливості. У останні роки активно вивчаються генетичні та епігенетичні механізми стресостійкості.

Чільне місце серед психосоціальних чинників посідає соціальна підтримка. Остання являє собою доступну для людини допомогу через зв'язки з іншими людьми, групами чи спільно-

тою. Наприклад, для онкологічних хворих визначено, що соціальна підтримка включає в себе поєднання психологічної, фізичної та фінансової допомоги, яка в разі потреби надається сім'єю, друзями, сусідами або громадою. Важливим є також джерело підтримки і вік людини, якій вона надається. Так, сприяння з боку батьків, підвищення самооцінки дитини має найкращий вплив у ранньому підлітковому віці [31]. Соціальна підтримка і дружба зменшували ризик суїциду серед ветеранів війни в Іраку [37].

Відповідно до літературних даних віра також є дієвим інструментом боротьби з наслідками травматичного стресу та засобом підвищення стресостійкості, хоча ефект залежить від етнічної та релігійної приналежності. Для іракських підлітків подолання стресу через релігію було дієвішим за соціальну підтримку [4], що дозволило сформувати «Ісламський підхід» до посттравматичної реабілітації підлітків (у контексті залучення до релігійних практик Ісламу) [25]. Адепти культу Вуду, які вижили після землетрусу 2010 року на Гаваях, виявились чутливими до розвитку депресії, натомість продемонстрували високу стійкість до посттравматичного стресового розладу [7].

Добре знаними є гендерні відмінності психічних розладів: жінки вдвічі частіше страждають депресією, тривожними та сезонними афективними розладами, порівняно з чоловіками. У останніх відмічається вищий рівень самогубств,

хоча більше число спроб суїциду реєструється серед жінок. Слабкій статі притаманна й атипова клінічна картина депресії у вигляді збільшення ваги, підвищення апетиту, сонливості [37].

Негативна дія стресора обумовлена не лише силою впливу, на користь чого свідчить значна міжіндивідуальна варіабельність наслідків перенесених стресових подій. Наприклад, серед ветеранів США похилого віку, які неодноразово протягом життя зазнавали впливу стресу, близько 70 % з віком стали психологічно значно стійкішими [37]. Таким чином, пережиті в минулому травматичні події можуть мати як негативні, так і позитивні наслідки, а стресостійкість є динамічною характеристикою.

За останні 40 років відбувся значний прогрес у розумінні впливу генетичних чинників на індивідуальні поведінкові та психологічні особливості людини. Дослідження молекулярно-генетичного підґрунтя чутливості до стресу є актуальним як для всього населення – виокремлення людей високого ризику психічних розладів, суїцидів, так і окремих його груп – удосконалення професійного відбору та прогнозування діяльності військовослужбовців, пожежників, рятувальників, працівників авіації. Розуміння основ стресової вразливості дає можливість ефективно прогнозувати, запобігати та лікувати постстресорні патологічні стани.

Результати робіт західних дослідників, спрямовані на вивчення ролі спадковості та факторів середовища, їх взаємодії в формуванні індивідуальних психофізіологічних та психологічних ознак, дали поштовх для формування нового напрямку – «*bibehavioral genetics*» (генетики поведінки). У країнах колишнього радянського союзу (що, очевидно, пов'язано з домінуванням російських науковців у даній галузі) з цією метою користуються іншим терміном – психогенетика. Виявлено цілу низку генів та епігенетичних змін [13,16,21] у окремих структурах мозку, що пов'язані з формуванням психічних розладів.

Відомо, що саме генетичні чинники слугують підґрунтям для виникнення більшості відомих захворювань за рахунок генів-схильності чи стійкості або генів, що впливають на перебіг і прогресування захворювання. Знайдено й генетичні поліморфізми, що асоціюються зі зміненою відповіддю на стрес [6,8,12,16,20,30,34]. Необхідно відзначити, що такі дослідження в контексті зв'язку з функціональним станом нервової системи є актуальними та новими, а також слугують підґрунтям для подальшого розвитку медицини 4 П: предиктивної, превентивної, персоналізованої та партисипаторної [1].

Ще у 1981 році Ф. Меерсон у своїй монографії «Адаптація, стресс и профилактика» сформулював концепцію стресреалізуючих та стреслімітуючих систем організму, взаємодія яких визначає особливості проявів реакції на стрес [2]. Відповідно до сучасної концепції стресу, прояви реакції на стрес залежать від особливостей

стрес-факторів, їх сприйняття організмом і наявністю ресурсів для подолання [17].

Залежно від природи стрес-факторів виділяють психологічний (психогенний), емоційний, деколи й психоемоційний, холододовий, тепловий та інші види. Для населення України з огляду на військові дії на Сході країни та складну соціально-економічну ситуацію, велику кількість внутрішньо переміщених осіб актуальним у останні роки став травматичний стрес, що призводить до психічних розладів (розвивається психотравматизація) на тлі вичерпання мобілізаційних ресурсів організму.

Індивідуальна чутливість до стресу пов'язана з відмінностями у функціонуванні, підтримці балансу та взаємодії численних гормонів, нейротрансмітерів, нейропептидів. Визначальну роль відіграють: гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система, норадренергічна, дофамінергічна, серотонінергічна, нейропептид Y, BDNF (нейротрофічний фактор мозкового походження) [13,17]. Активність усіх цих систем обумовлена генетично.

Перш за все, це стосується гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що відіграє роль головного координатора нейроендокринної відповіді на стрес. Причому ідентифіковані генетичні поліморфізми відповідальні не лише за стресостійкість, а й водночас є генами-кандидатами психічних розладів, зокрема депресії, тривоги, посттравматичного стресового розладу (ПТСР) [12,30,34].

Кортикотропний рилізінг-гормон (КТРГ) – один із рилізінг-гормонів гіпоталамусу, підвищення концентрації якого протягом тривалого часу викликає дистрес, що проявляється у вигляді порушення сну, наростання тривоги, депресивного розладу. Поліморфні варіанти rs7209436, rs110402 і rs242924 гену рецептору 1-го типу КТРГ є визначальними для виникнення депресивних симптомів у зрілому віці внаслідок жорстокого поводження в дитинстві. ТАТ гаплотип цих поліморфізмів має протективний ефект у плані збереження психічного здоров'я [8,16].

Клінічно значимим є генетичний поліморфізм глюкокортикоїдних рецепторів (GR) – кінцевого етапу реалізації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркового каскаду. Ряд клінічних досліджень [6,12,20] показали ключову роль у індивідуальній стресостійкості гену FK506 зв'язуючого протеїну 5 (FKBP5) – головного модулятора активності GR. 4 однонуклеотидних поліморфізми (SNP), зокрема rs9296158, rs3800373, rs1360780 і rs9470080, асоціювалися з жорстким поводженням у дитячому віці та ступенем проявів ПТСР у дорослих. Ця взаємодія супроводжувалася генотип-FKBP5- і ПТСР-залежною зміною чутливості глюкокортикоїдних рецепторів. Обстеження здорових добровольців показало, що у гомозигот за будь-яким із варіантів FKBP5 (rs4713916, rs1360780 і rs3800737), не відбувається повної нормалізації секреції кортизолу, спричиненої

стресом. Відтак, вони мають генетично обумовлений ризик хронічного підвищення рівня кортизолу після повторних стресів, що може слугувати передумовою для розвитку постстресових розладів.

Зменшення функціональної активності та експресії мінералкортикоїдних рецепторів (MR) у низці досліджень мало наслідком підвищення чутливості до стресу. Певні гаплотипи гену нейронспецифічного глюкокортикоїдного рецептора (NR3C2), що кодує MR, є відповідальними за посилення функціональної активності цього рецептора та можуть захистити від наслідків впливу стресу, включаючи дитячу травму [12].

Важливим біологічним фактором вразливості та стійкості до стресу є BDNF. Поліморфний варіант Val66Met *BDNF* асоціюється з підвищенням активності гіпоталамо-гіпофізарної осі, часто зустрічається в пацієнтів із депресивними розладами та залежно від ділянки головного мозку може мати різні, інколи протилежні, ефекти на чутливість до стресу [12]. Генотипування ветеранів війни, довело, що поліморфний варіант rs6265 *BDNF* є одним із генів-кандидатів ПТСР [34].

Поліморфізм rs16147, розташований у промоторі гена нейропептиду Y, відповідальний за порушення експресії зазначеного регулятора, що доведено *in vitro* та *in vivo*, і також може обумовлювати міжіндивідуальну різницю стійкості до стресу [40].

Результати одного з досліджень показали, що особи з генотипом AA чи AG за генетичним поліморфізмом rs53576 рецептору окситоцину мають значно вищу стрес-реактивність (оцінювалась за реакцією серцевого ритму). Отже, індивідуальна чутливість до стресу частково є залежною від рецепторно-обумовлених ефектів окситоцину, що перебувають під генетичним контролем [33].

Вважають, що генам автономної нервової системи належить одна з ключових ролей у модулюванні відповіді організму на стрес. Зокрема, ген катехол-О-метилтрансферази (*COMT*) кодує ензим, що забезпечує інактивацію адреналіну, норадреналіну, допаміну. Генетично обумовлене зниження ферментативної активності *COMT* призводить до сповільнення розпаду катехоламінів. Найвивченішим є Val158Met поліморфізм *COMT*. Останній вважають геном-кандидатом цілої низки психічних порушень: тривожних розладів, ПТСР, психотичних і афективних розладів [15,19,22]. Ще одним ензимом, відповідальним за інактивацію нейротрансмітерів (норадреналін, серотонін, допамін) є моноамінооксидаза А (MAOA). Генетичний поліморфізм цього ферменту (*uVNTR*) і у дітей, і у дорослих бере участь у виникненні депресивних і панічних розладів, аутизму, відповідальний за схильність до агресивної поведінки та порушення сну [9,24,36].

Допамінергічна система також відповідальна за стресостійкість організму, його чутливість до

зовнішніх впливів. Увага дослідників зосереджена на поліморфізмі двох рецепторів 2-го та 4-го типів (*DRD2* і *DRD4* відповідно) і дофамінового транспортеру (*DAT1*). Усі вони пов'язані з підвищеним ризиком ПТСР, тоді як за результатами мета-аналізу *DRD2* ще асоціюється з вживанням психотропних речовин, а *DRD4* – із синдромом дефіциту уваги та гіперактивності [27,30,34].

Серотонінові транспортери SLC6A4 і SLC6A3 є одними з основних регуляторів нейротрансмісії допаміну та серотоніну та згідно з літературними даними обумовлюють чутливість до стресу. *5-HTTLPR* є інсерційно/делеційним поліморфізмом у 5'-фланкуючій ділянці промотора гену транспортеру серотоніну (*SLC6A4*), який вивчала не одна група дослідників. У носіїв S-алелю (short, короткого) *5-HTTLPR* поліморфізму в дорослому віці частіше розвивалась депресія, після перенесеного в дитинстві насилля [29,30,34]. Поліморфізм *SLC6A3* є немодифікованим фактором ризику ПТСР, синдрому дефіциту уваги та гіперактивності [11].

Проведення повногеномного асоціативного дослідження (GWAS) за участю ветеранів США та військовослужбовців дозволило ідентифікувати низку нових генів-кандидатів ПТСР. До них належать SNPs *PRTFDC1*, *DSCAM*, *UNC13C*, *TLL1*, *NLGN1*, *APOE* і *RORA* [34]. Їхня роль у розвитку постстресорних станів чітко не визначена та потребує подальшого вивчення.

Одним із ключових факторів підвищеного ризику психічних порушень і, одночасно, серцево-судинної патології може бути і С-реактивний протеїн (CRP). Поліморфний варіант rs1130864 *CRP* асоціювався з підвищенням сироваткових рівнів цього прозапального маркера та вираженістю клінічних проявів у хворих із ПТСР [26].

Повногеномне широкомасштабне дослідження Психіатричного геномного консорціуму (PGC) показало, що найрозповсюдженіші SNP (однонуклеотидний поліморфізм) обумовлюють від 17 до 29 % психічних захворювань: 21 % - депресія, 23 % - шизофренія, 25 % - біполярний розлад, 28 % - синдром гіперактивності [21]. Необхідно відмітити, що неврахованими в зазначеному дослідженні залишились рідкі випадки генетичного поліморфізму та ген-середовищні взаємодії, які також асоціюються з психічними розладами.

Мета-аналіз наявних генетичних досліджень показав, що депресія обумовлена спадковістю лише на 31 – 42 %, тоді як біполярні розлади та шизофренія – на 70-80 % [35].

Тривалий час вважали, що всі фенотипічні прояви організму (морфологічні, поведінкові і т.д.) чітко визначені набором генів організму, отриманих від батьків. Велике значення надавали консервативності генетичного матеріалу: мутації виникають рідко, випадково, без чіткої спрямованості. Застосування близнюкового методу дало змогу розмежувати та оцінити внесок генетичних чинників і середовища на формуван-

ня індивідуальних фенотипічних відмінностей. Обстеження близнюків із реєстру в'єтнамської ери (VET) показало, що 30 % ПТСР були обумовлені генетично. З іншого боку, обстежені 19-ти місячні одно- та двояйцеві близнюки, що проживали в неблагополучних сім'ях, мали однакові рівні гормонів стресу при психоемоційному навантаженні, що є свідченням незначного впливу генетичних чинників на стресреактивність дітей, які живуть у несприятливих сімейних умовах [23].

Тому ген-середовищні взаємодії (Gene – Environment interaction, G × E) є клінічно значимими та, водночас, складними при інтерпретації результатів генетичних досліджень. Пов'язаний із ризиком психічних порушень генетичний поліморфізм має більше шансів реалізуватися в несприятливих умовах, тоді як за відсутності додаткових факторів ризику може не проявитися зовсім.

Пояснити формування відмінних один від одного фенотипів на ґрунті одного генотипу може епігенетика, яка зміщує акценти з генетичної компоненти на середовище існування. У широкому розумінні епігенетика – це стійкі зміни експресії генів, без порушення послідовності азотистих основ ДНК. Саме епігенетичні феномени відповідальні за зміни активності геному під впливом середовища [3,18,28,30,34]. Нещодавні дослідження за участю однопляцевих близнюків довели, що протягом життя цих генетично-ідентичних індивідуумів відбувається акумулювання епігенетичних відмінностей, спричинених життєвими подіями та/чи стресовим досвідом, які в кінцевому результаті призводять до формування двох різних фенотипів [30].

Наукова більшість підтримує думку стосовно ключової ролі епігенетичної регуляції експресії генів у стійкості чи вразливості до стресу. Епігенетичні зміни виникають навіть при незначному стресі під впливом оточуючого середовища протягом усього життя. Тому середовище існування іноді відіграє більшу роль, ніж успадковані генісхильності до виникнення того чи іншого психічного розладу [18,28].

Гени протягом усього життя отримують сигнали з зовнішнього середовища, проте ранні періоди є найбільш вразливими стосовно епігенетичних змін, що неодноразово доведено у дослідженнях [3]. Вплив стресових факторів поряд із поведінковим досвідом у ранньому віці (внутрішньоутробно, у дитинстві чи підлітковому періоді) через епігенетичні механізми модулює активність системи стрес-реагування організму, що в подальшому визначає стійкість і чутливість особи, а у віддаленій перспективі може призводити до психічних порушень. Доклінічні дослідження показали, що рано відлучені від матері самці мишей протягом усього життя демонструють підвищену чутливість до стресу, як і їхні нащадки. Як молоді, так і дорослі самці мишей, яких піддавали різним видам стресу, дають потомство з

порушенням гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової регуляції, а також зміненою експресією генів у чутливих до стресових впливів ділянках мозку [28]. Аналогічні ефекти материнської турботи притаманні й людям. Patrick O. McGowan та інші в своєму дослідженні довели, що жорстоке поводження в дитинстві змінює активність стрес-лімітуючих систем та підвищує ризик самогубства. В основі лежить зменшення експресії GR у гіпокампі. Загалом ідентифіковано більше 900 генів, активність яких змінюється під впливом материнської турботи [38].

Фактично саме епігенетичні процеси фіксують у організмі несприятливі впливи. Обумовлені впливом середовища зміни активності генів є стійкими, тривалими, часто зберігаються протягом усього життя і головне – можуть успадковуватися. Звичайно, це не таке стійке успадкування, як у випадку з мутаціями, проте може прослідковуватися протягом багатьох поколінь за відповідних впливів оточуючого середовища. Навіть з'явилось поняття трансгенераційного переносу наслідків стресу [3,18,28]. Вперше на це звернула увагу професор психіатричної епідеміології Zahava Solomon. Працюючи епідеміологом ізраїльської армії, вона відмітила високу частоту ПТСР серед солдат першої Ліванської війни 1982 року. Частіше виникав і мав важчий перебіг зазначений розлад лише в одній групі – у тих, чії батьки пережили Голокост під час Другої світової війни [17]. Вивчення гормонального профілю людей, які вижили після Голокосту, показало достовірно нижчі рівні кортизолу в осіб із ПТСР, що спостерігали і у їхніх дітей. При цьому, чим вираженішою була симптоматика у батьків, тим нижчим був рівень кортизолу в дітей [3,17]. Таким чином, батьківський досвід може суттєво модулювати стресостійкість нащадків.

Відомо 3 головних механізми епігенетичного регулювання активності генів: метилювання ДНК, посттранскрипційна модифікація гістонів та вплив некодуєчих РНК [3,18,28].

Найбільш вивченим механізмом регуляції геному є метилювання ДНК, що являє собою приєднання метильної групи до цитозину в складі CpG-динуклеотидів, останніх є багато в промоторних ділянках генів. Вказаний процес має наслідком зменшення експресії генів.

Останнім часом з'являється все більше робіт, у яких доводять зв'язок метилювання ДНК із психічними розладами. Зокрема, у дітей, чії матері зазнавали психологічного або фізичного насилля під час вагітності, спостерігали підвищений рівень ДНК метилювання *NR3C1* (ген, що кодує GR), що мало наслідком зниження експресії GR гіпокампу. Обстеження 122 ветеранів війни показало зворотну кореляцію між метилюванням *NR3C1* крові та симптомами ПТСР, а також зменшення метилювання зазначеного гену в осіб із наявним чи перенесеним посттравматичним розладом [38]. Існують літературні дані стосовно метилювання цілої низки інших генів

(*ADCYAP1R1, COMT, SKA2, BDNF, DAT1, 5-HTTLPR* та інші), що асоціюються з тривожними та депресивними розладами, ПТСР, суїцидом [3,30,34].

Іншим ключовим механізмом епігенетичного контролю є модифікація ядерних білків-гістонів (за рахунок метилювання, ацетилювання, фосфорилування та ін.), що призводить до зменшення компактизації ДНК і, відповідно, транскрипції певних ділянок геному [3]. У багатьох дослідженнях показано роль ацетилювання та метилювання гістонів у патофізіології психічних розладів, зокрема депресії, шизофренії, наркоманії [32,35].

Некодуючі РНК – третій інструмент епігенетичної регуляції. Особливу увагу приділяють мікроРНК – одному з основних механізмів регуляції експресії таргетних генів на посттранскрипційному рівні, задіяному практично в усіх клітинних процесах. Від 30 % до 60 % генів людини є підконтрольними мікроРНК [14]. Ці молекули можуть одночасно бути як неінвазивними біологічними маркерами, так і терапевтичними мішенями.

Фундаментальні дослідження дозволили описати цілий мікроРНК-профіль, притаманний тваринам із різною чутливістю до стресу. У вразливих щурів фіксували зниження рівня певного патерну циркулюючих мікроРНК: *miR-24-2-5p, miR-27a-3p, miR-30e-5p, miR-3590-3p, miR-362-3p, та miR-532-5p*, тоді як у стресостійких тварин виникало зниження експресії зовсім іншої групи: *miR-139-5p, miR-28-3p, miR-326-3p та miR-99b-5p* [10]. Ця робота потребує клінічного підтвердження та доводить можливість ідентифікації вразливих чи стійких до майбутнього стресу осіб шляхом оцінки рівня циркулюючих мікроРНК.

Juhua Zhou разом зі своїми колегами [39] продемонструвала у пацієнтів з ПТСР зміну експресії низки мікроРНК, очевидно, відповідальної за формування у таких осіб прозапального профілю цитокінів. В іншому дослідженні ідентифіковано панель із 9 стрес-чутливих мікроРНК (*miR-142-5p, miR-19b, miR-1928, miR-223-3p, miR-322*, miR-324, miR-421-3p and miR-463* i miR-674**), що можуть стати потенціальними біомаркерами психічних розладів, при чому 5 із них – *miR-142-5p, miR-19b, miR-1928, miR-223 та miR-421-3p*, контролюють гени, відповідальні за відчуття страху [5].

Важливим для психогенетики є аналіз міжгенних взаємодій. Адже, стресостійкість є складною полігенною ознакою, що одночасно перебуває під контролем багатьох генів із різних груп. Реалізація ефектів кожного з них залежить від різних варіантів епістатичної взаємодії. Проте фундаментальних та клінічних досліджень у цьому напрямку практично немає.

Отже, існуючі психогенетичні дослідження доводять визначальну роль генів адренергічної, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової, серотонінергічної, дофамінергічної систем у міжіндивіду-

альній варіабельності стресостійкості. Зростає кількість ідентифікованих генів-кандидатів більшої психічних розладів (депресивного, панічного та тривожного спектрів, ПТСР, аутизму, синдрому дефіциту уваги та гіперактивності). У подальшому це сприятиме формуванню генних сітей стресостійкості з визначенням у них центральних і модифікуючих генів.

Епігенетичні маркери з одного боку успадковуються від батьків, а з іншого – є результатом впливу середовища. Пережитий у минулому стрес має наслідком формування певного індивідуального епігенетичного ландшафту, що частково визначатиме стресостійкість особи у майбутньому.

У випадку, коли стрес припадає на чутливий для організму період, за участі епігенетичних механізмів він стає провокуючим фактором психічних розладів, включаючи депресію, тривогу, ПТСР і, навіть, суїцидальність.

Загалом, стресостійкість є характеристикою багатофакторною, динамічною та полягає не лише у відсутності психічних порушень, а й у належній адаптації після пережитих загрозливих і травматичних подій. Міжіндивідуальна варіабельність реакції на стрес частково є генетично детермінованою. Потужними модуляторами є навколишнє середовище, ефекти якого реалізуються через епігенетичні механізми, та психосоціальні чинники, включаючи релігію і соціальну підтримку. Таким чином, індивідуальна вразливість чи стійкість до стресу є результатом персонального набору генів-схильності, міжгенних і ген-середовищних взаємодій.

Конфлікту інтересів немає. Огляд літератури, написання та редагування статті здійснено авторами спільно.

Література

1. Лехциер В.Л. Медицина 4П в оптике философской и медико-антропологической нарративистики / В.Л. Лехциер // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т.17, №5 (3). – С. 994 – 1000.
2. Меерсон Ф. Адаптация, стресс и профилактика / Ф. Меерсон – М.: Наука, 1981. – 279 с.
3. Розанов В.А. Стресс-индуцированные эпигенетические феномены – еще один вероятный биологический фактор суицида / В.А. Розанов // Суицидология. – 2015. – Т. 6, № 3 (20). – С. 3-19.
4. Al-Hadethe A. Prevalence of traumatic events and PTSD symptoms among secondary school students in Baghdad / A. Al-Hadethe, N. Hunt, Sh. Thomas [et al.] // European Journal of Psychotraumatology. – 2014. – Vol. 5. – P. 239-328.
5. Balakathiresan N.S. Serum and amygdala microRNA signatures of posttraumatic stress: fear correlation and biomarker potential / N.S. Balakathiresan, R. Chandran, M. Bhomia [et al.] // J Psychiatr Res. – 2014. – Vol. 57. – P. 65-73.
6. Binder E.B. Association of FKBP5 Polymorphisms and Childhood Abuse With Risk of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in Adults / E.B. Binder, R.G. Bradley, W. Liu [et al.] // JAMA. – 2008. – Vol. 299 (11). – P. 1291-1305.
7. Blanc J. Religious Beliefs, PTSD, Depression and Resilience in Survivors of the 2010 / Earthquake / J. Blanc, G.J. Rahill, S. Laconi [et al.] // J Affect Disord. – 2016. – Vol. 190. – P. 697-703.
8. Bradley R.G. Influence of Child Abuse on Adult Depression Moderation by the Corticotropin-Releasing Hormone Receptor Gene / R.G. Bradley, E.B. Binder, M.P. Epstein [et al.] // Arch Gen Psychiatry. – 2008. – Vol. 65 (2). – P. 190-200.
9. Brummett B.H. Associations of a regulatory polymorphism of monoamine oxidase-A gene promoter (MAOA-uVNTR) with symptoms of depression and sleep quality / B.H. Brummett, A.D.

- Krystal, I.C. Siegler [et al.] // *Psychosom Med.* – 2007. – Vol. 69 (5). – P. 396-401.
10. Chen R.J. MicroRNAs as biomarkers of resilience or vulnerability to stress / R.J. Chen, G. Kelly, A. Sengupta [et al.] // *Neuroscience.* – 2015. – Vol. 305. – P. 36-48.
 11. Drury S.S. The Association of a Novel Haplotype in the Dopamine Transporter with Preschool Age Posttraumatic Stress Disorder / S.S. Drury, Z.H. Brett, C.J. Henry [et al.] // *Child Adolesc. Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23. – P. 236-243.
 12. Ebner K. Individual differences in stress susceptibility and stress inhibitory mechanisms / K. Ebner, N. Singewald // *Current Opinion in Behavioral Sciences.* – 2017. – Vol. 14. – P. 54-64.
 13. Feder A. Psychobiology and molecular genetics of resilience / A. Feder, E.J. Nestler, D.S. Charney // *Nat Rev Neurosci.* – 2009. – Vol. 10 (6). – P. 446-457.
 14. Friedman R.C. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs / R.C. Friedman, K.K. Farh, C.B. Burge // *Genome Res.* – 2009. – Vol. 19 (1). – P. 92-105.
 15. Funke B. COMT genetic variation confers risk for psychotic and affective disorders: a case control study / B. Funke, A.K. Malhotra, C.T. Finn [et al.] // *Behav. Brain Funct.* – 2005. – Vol. 1. – P. 19.
 16. Gillespie C.F. Risk and resilience: genetic and environmental influences on development of the stress response / C.F. Gillespie, J. Phifer, B. Bradley [et al.] // *Depress Anxiety.* – 2009. – Vol. 26 (11). – P. 984-992.
 17. Goldstein D.S. Evolution of concepts of stress / D.S. Goldstein, I.J. Kopin // *Stress.* – 2007. – Vol. 10 (2). – P. 109-120.
 18. Gudsnuik K. Epigenetic Influence of Stress and the Social Environment / K. Gudsnuik, A. Frances // *Champagne ILAR J.* – 2012. – Vol. 53 (3-4). – P. 279-288.
 19. Hettema J.M. COMT Contributes to Genetic Susceptibility Shared Among Anxiety Spectrum Phenotypes / J.M. Hettema, S. An, J. Buzsakar // *Biol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 64. – P. 302-310.
 20. Ising M. Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls / M. Ising, A.M. Depping, A. Siebertz // *Eur J Neurosci.* – 2008. – Vol. 28 (2). – P. 389-398.
 21. Kendler K.S. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs / K.S. Kendler, N.R. Wray // *Nature Genetics.* – 2013. – Vol. 45. – P. 984-994.
 22. Kolassa I.T. The Risk of Posttraumatic Stress Disorder After Trauma Depends on Traumatic Load and the Catechol-O-methyltransferase Val158Met Polymorphism / I.T. Kolassa, S. Kolassa, V. Ertl // *Biol. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67. – P. 304-308.
 23. Kremen W.S. Twin Studies of Posttraumatic Stress Disorder: Differentiating Vulnerability Factors from Sequelae // W.S. Kremen, K.C. Koenen, N. Afari [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2012. – Vol. 62 (2). – P. 647-653.
 24. Kuepper Y. MAOA-uVNTR genotype predicts interindividual differences in experimental aggressiveness as a function of the degree of provocation / Y. Kuepper, P. Grant, C. Wielpuetz [et al.] // *Behav Brain Res.* – 2013. – Vol. 247. – P. 73-78.
 25. Lamoshi A.Y. Religion as a Resilience Tool to Manage Stress in Adolescents: Islamic Approach / A.Y. Lamoshi // *Global Journal of HUMAN-SOCIAL SCIENCE: H Interdisciplinary.* – 2015. – Vol. 15 (3). Available at: <http://socialscienceresearch.org/index.php/GJHSS/article/viewFile/1480/1421>.
 26. Michopoulos V. Association of CRP genetic variation and CRP level with elevated PTSD symptoms and physiological responses in a civilian population with high levels of trauma / V. Michopoulos, A.O. Rothbaum, T. Jovanovic [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 172 (4). – P. 353-362.
 27. Nemoda Z. Psychopathological aspects of dopaminergic gene polymorphisms in adolescence and young adulthood / Z. Nemoda, A. Szekely, M. Sasvari-Szekely // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2011. – Vol. 35 (8). – P. 1665-1686.
 28. Nestler E.J. Transgenerational Epigenetic Contributions to Stress Responses: Fact or Fiction? / E.J. Nestler // *PLoS Biol.* – 2016. – Vol. 14(3). – P. 12426-126.
 29. Nguyen T.B. Serotonin transporter polymorphism (5HTTLPR), severe childhood abuse and depressive symptom trajectories in adulthood / T.B. Nguyen, J.M. Gunn, M. Potiriadis [et al.] // *British Journal of Psychiatry.* – 2015. – Vol. 1 (1). – P. 104-109.
 30. Osório C. Adapting to Stress: Understanding the Neurobiology of Resilience / C. Osório, T. Probert, E. Jones [et al.] // *Behav Med.* – 2016. – P. 1-16.
 31. Ozbay F. Social support and resilience to stress: from neurobiology to clinical practice / F. Ozbay, D.C. Johnson, E. Dimoulas [et al.] // *Psychiatry (Edmont).* – 2007. – Vol. 4 (5). – P. 35-40.
 32. Renthal W. Chromatin regulation in drug addiction and depression / W. Renthal, E.J. Nestler // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2009. – Vol. 11. – P. 257-268.
 33. Rodrigues S.M. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans / S.M. Rodrigues, L.R. Saslow, N. Garcia [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2009. – Vol. 106 (50). – P. 21437-21441.
 34. Ryan J. Biological underpinnings of trauma and post-traumatic stress disorder: focusing on genetics and epigenetics / J. Ryan, I. Chaudieu, M.L. Ancelin [et al.] // *Epigenomics.* – 2016. – Vol. 8 (11). – P. 1553-1569.
 35. Sun H.S. Epigenetics of the Depressed Brain: Role of Histone Acetylation and Methylation / H.S. Sun, P.J. Kennedy, E.J. Nestler // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 38 (1). – P. 124-137.
 36. Voltas N. Association study of monoamine oxidase-A gene promoter polymorphism (MAOA-uVNTR) with self-reported anxiety and other psychopathological symptoms in a community sample of early adolescents / N. Voltas, E. Aparicio, V. Arijia // *J. Anxiety Disord.* – 2015. – Vol. 31. – P. 65-72.
 37. Wood S.K. Resilience to the effects of social stress: Evidence from clinical and preclinical studies on the role of coping strategies / S.K. Wood, S. Bhatnagar // *Neurobiology of Stress.* – 2015. – Vol. 1. – P. 164-173.
 38. Yehuda R. Lower methylation of glucocorticoid receptor gene promoter 1F in peripheral blood of veterans with post-traumatic stress disorder / R. Yehuda, J.D. Flory, L.M. Bierer [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 77(4). – P. 356-364.
 39. Zhou J. Dysregulation in microRNA Expression Is Associated with Alterations in Immune Functions in Combat Veterans with Post-Traumatic Stress Disorder / J. Zhou, P. Nagarkatti, Y. Zhong [et al.] // *PLOS ONE.* – 2014. – Vol. 9 (4). – P. 940-975.
 40. Zhou Z. Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion / Z. Zhou, G. Zhu, A.R. Hariri [et al.] // *Nature.* – 2008. – Vol. 452 (7190). – P. 997-1001.

Реферат

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ

Корнацкий В.М., Дорохина А.Н.

Ключевые слова: стресс, гены, эпигенетика, стрессоустойчивость, микроРНК, однонуклеотидный полиморфизм.

В обзоре представлена информация относительно современных взглядов на индивидуальную стрессоустойчивость. Показано, что определяющими факторами уязвимости или устойчивости к стрессу являются: психосоциальные причины, в частности социальная поддержка и религия, нейро-биологические особенности индивида, обусловлены генетически, и эпигенетические влияния. Адренергическая, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая, серотонинергическая и дофаминергическая системы обеспечивают адаптацию организма к неблагоприятным условиям существования. К генетическим факторам, которые в значительной степени ответственны за межиндивидуальную вариабельность стрессоустойчивости, относятся: генетическая предрасположенность (полиморфизм генов-кандидатов психических расстройств и генов-модуляторов), а также межгенные взаимодействия. Эпигенетические процессы считают промежуточными механизмами, с помощью которых реализуется негативное влияние стрессовых факторов на геном человека. Стресс, особенно на ранних этапах развития организма, модулирует активность стресс-лимитирующих систем организма, что может приводить к психическим расстройствам. Особую роль отводят микроРНК, считая их потенциальными биологическими неинвазивными маркерами и одновременно терапевтическими таргетами. Понимание молекулярно-генетических особенностей, лежащих в основе стрессоустойчивости, станет важным шагом для улучшения диагностики, профилактики и лечения стрессовых расстройств.

Summary

MOLECULAR AND GENETIC MECHANISMS OF INDIVIDUAL STRESS-RESISTANCE

Kornatsky V.M., Dorokhina A.N.

Key words: stress, genes, epigenetics, stress resistance, microRNA, single nucleotide polymorphism.

The review provides current views on the issue of individual stress resistance. It has been shown that the determinant factors of susceptibility or resistance to stress are: of psychosocial nature, and in particular social support and religion, neurobiological features of the individual, which are mainly genetically determined and epigenetic influences. Adrenergic, hypothalamic-pituitary-adrenal, serotonergic and dopaminergic systems provide adaptation of the organism to unfavourable conditions of existence. Genetic factors that are largely responsible for variability of stress resistance include genetic predisposition (polymorphism of candidate genes of mental disorders and modulator genes), as well as intergenic interactions. Epigenetic processes are considered intermediate mechanisms, through which the negative effect of stress factors on the human genome is realized. Stress, especially in the early stages of the development of the body, modulates the activity of stress-limiting systems of the body that can lead to mental disorders. A special attention is paid to microRNAs considering them as potential biological non-invasive markers and therapeutic targets at the same time. Understanding the molecular genetic traits that underlie stress resistance will be an important step in improving the diagnosis, prevention and treatment of stress disorders.

УДК 616.12–008.331.1+616.36–003.826

Кузьміна Н. В., Грібенюк О. В., Осовська Н. Ю., Шмалій В. І.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Сучасний пошук нових напрямків лікування поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби та неалкогольної жирової хвороби печінки передбачає не лише чіткий контроль цифр артеріального тиску, а й вивчення методів корекції враження печінки. Такі препарати базисної антигіпертензивної терапії, як інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II володіють власними антифібротичними ефектами та поряд із покращенням морфологічного стану серця і судин у хворих на гіпертонічну хворобу здатні сповільнювати прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки. Все ще спірним залишається питання використання препаратів групи статинів, особливо у максимальних дозах, серед пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском та паралельним враженням печінки. Одним із новітніх напрямків лікування є комбінація статинів із кардіопротекторами. Найбільш оптимальним серед препаратів даної групи вважається мельдоній, який поряд із кардіоцитопротекторним ефектом володіє додатковим впливом на показники ліпідного обміну (знижує рівень проатерогенних ліпопротеїнів), вуглеводного (знижує виразність інсулінорезистентності) та жирового (підвищує рівень адипонектину) обмінів. Цікавим є комплексне застосування статинів та гепатопротекторів, у тому числі, урсодезоксихолієвої кислоти. Даний препарат володіє антиоксидантною, протизапальною, цитопротекторною, антихолестатичною, імуномодулюючою та додатковою гіпохолестеринемічною дією, сприяючи зниженню загального серцево-судинного ризику у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та неалкогольною жировою хворобою печінки. На сьогодні остаточно не з'ясована участь у патогенезі коморбідності артеріальної гіпертензії та враження печінки ліпопротеїна (а). Тому тривають дослідження новітніх методів корекції сироваткового рівня даного ліпідтранспортного маркера, який все частіше вважається спадковим фактором підвищеного серцево-судинного ризику та таким, що не піддається засобам медикаментозної корекції – за участі препаратів групи статинів, міпомерсену, інгібіторів ферменту пропротеїнової конвертази субтилізін-кексинного типу 9, інгібіторів білків транспортерів холестерину, епротірому. Враховуючи важливу роль активації процесів неспецифічного системного запалення та розладів вуглеводного обміну із наступною інсулінорезистентністю для становлення гіпертонічної хвороби та неалкогольного враження печінки, додатковими можливими напрямками їх комплексної терапії є застосування протизапальних препаратів (елефібранону) та корекція підвищеного рівня інсуліну сироватки крові тіазолідиндіонами. Проте, незважаючи на фундаментальні відкриття в області кардіо- і гепатології, багато аспектів лікування та профілактики гіпертонічної хвороби, поєднаної із неалкогольною жировою хворобою печінки, потребують майбутнього вивчення та теоретичного обґрунтування.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, неалкогольна жирова хвороба печінки, лікування.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Порушення функції ендотелію та жирової тканини, їх зв'язок з функціональним станом печінки та серцево-судинним ремоделюванням та можливості їх корекції у хворих із серцево-судинною патологією», № державної реєстрації 0113U007670.

На сьогодні артеріальна гіпертензія (АГ) та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) все частіше розглядаються у якості ключових критеріїв метаболічного синдрому (МС) [7]. У переважній більшості пацієнтів із патологією печінки під час прицільного обстеження діагностується підвищений артеріальний тиск (АТ), а в більш ніж 50 % хворих із ізольованою АГ відмічаються ознаки жирової інфільтрації гепатоцитів [7].

В науковій літературі представлені дані про те, що такі несприятливі серцево-судинні (СС) стани, як гострий інфаркт міокарда (ГІМ) та гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), залишаються головною причиною смертності серед осіб із НАЖХП [7]. Тому надзвичайно необхідно чітко встановлювати наявність даної коморбідної патології при зверненні пацієнта до лікаря.

Відомо, хворі на гіпертонічну хворобу (ГХ), поєднану із НАЖХП, володіють підвищеним ризиком розвитку атеросклерозу вже на етапі неалкогольного стеатогепатозу (НАСП), що підтверджується достовірними кореляційними зв'язками між наявністю жирової інфільтрації гепатоцитів, діагностованої за результатами ультразвукового дослідження печінки, та показниками метаболічного і структурно-функціонального статусів у хворих із АГ [9]. Наявність даних асоціативних зв'язків, можливо, обумовлена спільними патофізіологічними механізмами формування ГХ та НАЖХП, вивчення та розуміння яких є кроком вперед до підвищення ефективності лікування цієї коморбідної патології.

Значення активації симпатичної нервової та ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) систем для становлення АГ висвітлено у роботах як вітчизняних, так і іноземних дослідників [8,41].

Проте, на сьогодні представлені поодинокі роботи щодо участі вегетативної і гуморальної ланок регуляції у патогенетичних механізмах становлення НАЖХП [40]. Отримані нещодавно результати на піддослідних щурах із достовірними ознаками НАСП, які попередньо перебували на висококалорійній, насиченій холестерином (ХС), дієті, вказують, що пригнічення активності симпатичної нервової системи обумовлює регресування індукованої ожирінням гепатомегалії, стеатозу печінки і гіперглікемії незалежно від впливу на індекс маси тіла (ІМТ). Автори припускають, що цілеспрямований вплив на симпатичну гіперактивність може представляти собою новий терапевтичний підхід у лікуванні як ГХ, так і НАЖХП [40].

Гуморальна ланка регуляції в патогенезі НАЖХП, в свою чергу, представлена локальною РААС, в тому числі, підвищеним рівнем ангіотензину II, який поряд із вазоконстрикторним ефектом приймає участь у регуляції фіброгенезу гепатоцитів, а також у формуванні портальної гіпертензії [17]. Можливим механізмом реалізації цього ефекту є надлишковий синтез профіброгенного цитокіна, який стимулює продукцію трансформуючого фактора росту (transforming growth factor β_1 (TGF- β_1)) та активує зірчасті клітини печінки [17].

Іншим можливим (проте на сьогодні мало вивченим) поясненням поєданого перебігу ГХ із НАЖХП є той факт, що жирове переродження гепатоцитів супроводжується процесами капіляризації синусоїдів печінки – пусковим моментом каскаду системної ендотеліальної дисфункції (ЕД), ключового фактора становлення та прогресування кардіоваскулярної патології [7].

Водночас звертає на себе увагу роль метаболічного дисбалансу як можливого патогенетичного містка між ГХ та НАЖХП. Розлади ліпідного обміну, зокрема, наявність проатерогенного зсуву ліпідного спектра та зростання рівня ліпопротеїна (а) (Лп(а)) – компонента ліпідтранспортної системи, гіперінсулінемія сироватки крові із наступним становленням інсулінорезистентності (ІР), підвищення активності неспецифічного системного запалення реєструються у хворих на ГХ, поєдану із НАЖХП, та володіють зворотнім кореляційним зв'язком із рівнем адипонектину – ключового маркера неалкогольного враження печінки [9].

Таким чином, описані вище різні патогенетичні механізми розуміння поєданого перебігу ГХ із НАЖХП передбачають різноманітні підходи до медикаментозної корекції даної коморбідної патології, які все-таки необхідно чітко систематизувати [27].

Сучасний пошук нових напрямків лікування комбінації АГ із патологією печінки передбачає не лише чіткий контроль цифр АТ, а й вивчення препаратів для прицільної фармакотерапії НАЖХП [59]. Тому найбільш поширеним комплексним підходом на сьогодні є адекватна антигі-

пертензивна терапія та застосування препаратів для корекції дисліпідемії, підвищеної активності неспецифічних системних запальних реакцій, ІР – з метою зниження темпів прогресування НАСП в неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), фіброз і цироз печінки.

Значення препаратів базисної терапії ГХ для лікування НАЖХП

Базисна терапія АГ складалась із адекватної антигіпертензивної терапії (інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента (ІАПФ) або блокувальних рецепторів ангіотензину II (БРАII), бета-адреноблокаторів (БАБ), антагоністів кальцію (АК), діуретиків) та статинів в індивідуально підібраних дозах.

Відомо, що комплексна терапія пацієнтів на ГХ, поєдану із НАЖХП, ІАПФ та БАБ, супроводжується позитивними гемодинамічними змінами систолічної і діастолічної функції лівого шлуночка, зниженням резистентності судинної стінки, підвищенням серцевого індексу, зменшенням жорсткості міокарда та здійснює виражений позитивний ефект на процеси фіброзування печінкової паренхіми. Окрім того, за результатами вітчизняних авторів, більш значимий гемодинамічний вплив відмічений у пацієнтів із НАЖХП та збільшеною масою тіла [8].

Роль БРА II для пригнічення активності фіброгенезу гепатоцитів підтверджено дослідженням F. Oakley та співавтор. (2009 р.), котрі вказують, що ангіотензин II підвищує виживання міофібробластів печінки за рахунок активації ІкВ кінази-індукованого фосфорилування субодиниці RelA транскрипційного фактора nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B). Інше дослідження за участі пацієнтів із НАСГ, які отримували лікування БРА II (лосартаном протягом 48 тижнів), відмітило позитивну динаміку зниження некрозапальних показників та маркерів фіброзу печінки [60].

Важливе місце у терапії хворих на ГХ посідають препарати групи статинів з метою зниження загального СС ризику, в першу чергу, за рахунок корекції дисліпідемії [59]. Однак, на особливу увагу заслуговують їх проапоптичний, антипроліферативний, антиангіогенний, протизапальний та імуномодуючий ефекти. Згідно результатів вітчизняних дослідників, додавання статинів до лікування АГ у хворих на ГХ достовірно супроводжується більш вираженим зниженням систолічного АТ (САТ) у нічний період доби; суттєвішим регресом гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), зменшенням концентрації прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин- α (tumor necrotic factor- α , TNF- α) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) сироватки крові, підвищенням швидкості клубочкової фільтрації та суттєвим регресом мікроальбумінурії порівняно із ізольованою антигіпертензивною терапією [2].

За результатами досліджень, які передували ухваленню рекомендацій EASL–EASD–EASO (2016 р.), статини можуть впевнено застосову-

ватись для зниження рівня ХС в ліпопротеїнах низької щільності (ЛПНЩ) та зменшення СС ризику без будь-якої переваги або шкоди для стану печінки (рівень доказовості В1) [EASL–EASD–EASO, 2016 р.]. Варто відмітити, що саме печінка є головним «субстратом» для біотрансформації майже усіх статинів, окрім правастатину, за участі мікросомального цитохрому СYP P450 [14].

На особливу увагу заслуговують внутрішньокласові відмінності дії препаратів групи статинів. Так, дослідження Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation study продемонстрували зниження рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), а дослідження St Francis Heart Study зафіксувало регрес НАСП (оціненого за результатами магнітно-резонансної томографії печінки) при застосуванні аторвастатину у дозі 20 мг щодня [19]. Хоча вивчення ефективності іншого статину (симвастатину) у пацієнтів із НАЖХП D. Pastori та співавтор. (2015 р.) не виявило достовірного покращення за рівнем сироваткових ферментів, маркерів некрозапальної активності, виразності НАСП або ж стадії фіброзу порівняно із плацебо [59].

До плейотропних ефектів статинів належить також дія на рівень маркерів жирового обміну, зокрема, лептину та адипонектину. Проте, знову ж таки необхідно відмітити внутрішньокласові відмінності дії окремих статинів. Відмічено, що симвастатин і правастатин меншим чином впливають на ступінь диференціювання адипоцитів [58]. Так, за результатами різних досліджень, на фоні терапії симвастатином спостерігається значне підвищення рівня інсуліну та лептину із одночасним зниженням рівня адипонектину та чутливості до інсуліну порівняно із вихідними даними, в той час, як правастатин достовірно ($p < 0,05$) підвищує рівень адипонектину та покращує чутливість до інсуліну, не впливаючи на рівень інсуліну та лептину [58].

Роль терапії статинами для корекції порушень вуглеводного обміну полягає у тому, що існує декілька сигнальних шляхів взаємодії між інсуліновими рецепторами та транслокацією інсулінзалежного білка транспортера глюкози (Glut-4) із внутрішньоклітинних компартментів на плазматичну мембрану. Різні статини здатні впливати на дані шляхи по-різному: статини можуть впливати як на чутливість до інсуліну, так і на мітоксичність, відрізняючись за ступенем ліпофільності [14].

Водорозчинні статини (розувастатин або правастатин) є гепатоспецифічними, і тому не так легко проникають в клітини підшлункової залози і адипоцити. Вони утворюють слабкі зв'язки із 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (ГМК-КоА) редуктазою та володіють обмеженою здатністю блокувати шляхи надходження мевалоната у позапечінковий простір [14].

Жиророзчинні статини (симвастатин і аторвастатин) пригнічують синтез ізопреноїдів – похід-

них мевалонаної кислоти, котрі через ланцюг проміжних взаємодій різних протеїнів здатні гальмувати ядерні рецептори проліфераторів пероксидом (PPAR- α). Паралельно жиророзчинні статини знижують рівень секреції інсуліну та посилюють IP [14].

Ліпофільні інгібітори ГМК-КоА редуктази (симвастатин) дозозалежно перешкоджають індукованому глюкозою підвищенню внутрішньоклітинного вмісту Ca^{2+} в панкреатичних β -клітинах шляхом блокади Ca^{2+} -каналів L-типу, знижуючи секрецію інсуліну. В той же час водорозчинні (розувастатин і правастатин) володіють аналогічним ефектом навіть у високих концентраціях [14].

Дані щодо впливу статинів на вуглеводний обмін доволі суперечливі. Статини можуть зменшувати IP та здійснюють захисне значення по відношенню до рівня глюкози за рахунок власних протизапальних ефектів, пригнічуючи активність TNF- α , задіяного в процес розвитку IP [58]. Так, у дослідженні O. Gruzdeva та співавтор. (2016 р.) терапія аторвастатином супроводжувалась достовірним зниженням індексу HOMA.

Можливим поясненням статиніндукованої IP є дисфункція інсулінових рецепторів і/або рецепторів до insulin-like growth factor 1 (IGF-1, інсуліноподібного фактора росту) внаслідок порушення процесів глікозилування. Окрім того, за рахунок стимуляції рецепторів до ЛПНЩ в печінці, велика кількість ТГ-насичених частинок повертається в печінку, що може викликати IP [58].

На сьогодні представлена обмежена кількість досліджень відносно впливу статинів на IP в групі пацієнтів із ознаками MC [58]. Одне із досліджень вказує, що терапія аторвастатином пригнічує дозрівання адипоцитів, знижує експресію гена, який кодує синтез інсулін-залежного транспортера глюкози SLC2A4 (GLUT4) та прискорює експресію однонаправленого транспортера глюкози (GLUT1) в культурі клітин преадипоцитів на моделі піддослідних щурів. Це, в свою чергу, призводить до зменшення інсулінзалежного споживання глюкози, викликаного зниженою чутливістю до інсуліну та може сприяти майбутньому порушенню толерантності до вуглеводів [22].

На сьогодні підтверджено, що статини знижують ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми [59]. Проте, дані щодо ролі статинів для прогресування НАЖХП (в тому числі, розвитку НАСГ) все ще значно різнобічні. У дослідженні O.M. Антоненко (2013 р.) терапія аторвастатином у максимальній дозі (80 мг/д) призводила до зниження активності АЛТ, а лікування правастатином у дозі 80 мг/д супроводжувалось тенденцією до її зниження [1]. Хоча згідно інших клінічних спостережень, підвищення дози статинів призводить до прогресування НАЖХП (розвитку лікарського гепатиту із 3-кратним і більше підвищенням печінкових трансаміназ сировотки крові) – однієї з причин зростання атерогенної

дисліпідемії [7].

Таке «замкнуте коло» обумовлює низьку ефективність стандартної терапії статинами, а наявний високий СС ризик, особливо серед пацієнтів із коморбідністю ГХ та НАЖХП, обумовлює необхідність пошуку нових ефективних комбінацій, наприклад, статинів та кардіо- або гепатопротекторів.

Значення комбінації статинів та препаратів-кардіопротекторів для лікування ГХ та суцільної НАЖХП.

Цікавим напрямком лікування поєданого перебігу ГХ із НАЖХП може бути комплексна терапія статинами та кардіопротекторами, враховуючи наявності у даної категорії пацієнтів мітохондріальної дисфункції – базисного механізму гіпоксії, відповідального за зниження синтезу енергії, енергозалежні функції і метаболізм клітини [35].

Роль печінкової мітохондріальної дисфункції в патогенезі НАЖХП відмічена у дослідженні R.K. Verge та співавт. (2016 р.). Одна із гіпотез розвитку НАСП на сьогодні пов'язана із обумовленою мітохондріальною дисфункцією, карнітиновою недостатністю [35].

L-карнітин здійснює ряд таких внутрішньоклітинних і метаболічних функцій, як транспорт довголанцюгових «вільних» жирних кислот (ВЖК), регулювання активності мітохондріального ацетилкоензиму А (ацил-КоА), стабілізацію клітинних мембран [14].

В фізіологічних умовах на поверхні зовнішньої мітохондріальної мембрани під дією АТФ-залежних синтетаз ВЖК, які надходять із тонкого кишечника та жирової тканини або синтезуються в печінці, активуються шляхом перетворення у відповідні ацил-КоА-тіоефіри. Далі відбувається утворення ацилкарнітинових ефірів під дією карнітинпальмітоїлтрансферази-1, яка переносить ацильні залишки ВЖК від КоА до карнітину. Ацилкарнітинові ефіри транспортуються через внутрішню мітохондріальну мембрану за участю карнітин-ацилкарнітину-транслокази в обмін на вільний карнітин. I, нарешті, в мітохондріальному матриксі карнітин-пальмітоїлтрансфераза II, переносить ацильні залишки ВЖК від карнітину до КоА, в результаті чого знову утворюються ацил-КоА-тіоефіри [14].

Таким чином, в мітохондріях під впливом ферментів циклу β-окислення ЖК і циклу Кребса, ВЖК метаболізуються до CO₂ та відновлених форм коферментів NAD та FAD, які приймають участь у процесах транспорту електронів на мітохондріальний дихальний ланцюг із формуванням АТФ [13].

Коли надходження ацил-КоА перевершує його споживання в циклі β-окислення, ацил-КоА знову перетворюється в ацилкарнітин, який видаляється з мітохондріального матриксу в цитоплазму, а потім із клітин – в кров. Цей процес попереджає накопичення ацил-КоА в цитоплазмі і гальмує розвиток ліпотоксичного ефекту [14].

В період кисневої недостатності, оскільки при стабільному надходженні ЖК в кардіоміоцити і нестачі кисню відбувається їх неповне окислення, накопичуються проміжні продукти, наприклад, ацилкарнітин, які володіють шкідливою дією на різні тканини організму за рахунок блокади транспорту АТФ до органел клітини [14]. Неповне β-окислення ЖК і наступне накопичення частинок ацилкарнітину в різних тканинах, включаючи скелетні м'язи, в свою чергу, може бути пов'язане із розвитком «оксидативного» стресу та ІР [14].

ІР сприяє підвищеному надходженню ВЖК в печінку, посилюючи їх надлишковий синтез, а також знижує швидкість β-окислення ВЖК в мітохондріях гепатоцитів із порушенням синтезу і секреції ЛПНЩ. Додатковий вплив факторів зовнішнього середовища сприяє формуванню жирової дистрофії печінки без ознак запалення – НАСП. ВЖК є високоактивним субстратом перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), в процесі якого продукти ПОЛ пошкоджують мембрани печінкових клітин і мітохондрій, активують зірчасті клітини печінки (основні продуценти колагену), а також викликають перехресне зв'язування колагену цитокератинів із формуванням тілець Меллорі і стимулюють хемотаксис нейтрофілів, обумовлюючи прогресування НАЖХП [13].

Проте, на сьогодні все ще остаточно невідомо, чи задіяний ацилкарнітин у розвитку ІР чи тільки відображає дизрегуляцію метаболізму. С. Aguer et al. (2014 р.) у власному дослідженні визначили здатність ацилкарнітину обумовлювати резистентність м'язової тканини до інсуліну та оцінювали взаємозв'язок між неповним β-окисленням ЖК у скелетній мускулатурі, окисним стресом, запаленням та ІР. Згідно отриманих результатів, терапія препаратами-кардіопротекторами, що блокують перетворення гаммабутеробетаїну в L-карнітин, відновлювала пальмітин-індуковану ІР та супроводжувалась зниженням секреції коротколанцюгових жирних кислот та ацилкарнітину на 25 %.

Широковідомим кардіопротектором із метаболічними ефектами є препарат мельдоній (триметилгідразинію пропіонату дигідрат), який на сьогодні широко використовується у складі комплексної терапії пацієнтів із СС захворюваннями, в тому числі, при розвитку гострих СС подій [5]. Так, у 140 хворих із ГКС та підйомом сегменту ST (із наступною трансформацією в Q-інфаркт міокарду ЛШ) у складі комплексної терапії котрих з перших годин був включений мельдоній (1 г/д в/в протягом 2 тижнів із переходом на прийом per os 1,5 міс.), відмічено відновлення діастолічної функції ЛШ, що асоціювалось із зниженням концентрації N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) сироватки крові; зменшення числа шлуночкових екстрасистол високих градацій в перші 6 годин після тромболізу;

зниженням концентрації продуктів деградації ліпопероксидів в крові [5].

Мельдоній – структурний аналог γ -бутиробетаїну – попередника карнітину, в якому один із атомів водню заміщений атомом азоту. Мельдоній, пригнічуючи активність γ -бутиробетаїнгідрооксилази, знижує біосинтез карнітину і пов'язаний із ним транспорт довголанцюгових ЖК через мембрану клітин, попереджаючи накопичення в клітинах активованих форм недоокислених ЖК – ацилкарнітину та ацилкоензиму А [14]. Мельдоній також знижує абсорбцію екзогенного карнітину в тонкій кишці завдяки конкурентному впливу на специфічний білок-транспортер *organic carnitine cation transporter 2* (OCTN2). Як наслідок, в організмі зменшується концентрація карнітину і сповільнюється процес перенесення ЖК через мітохондріальні мембрани клітин серця (карнітин виступає в даному процесі як переносник ЖК). Таким чином, препарат володіє антиоксидантними та цитопротекторними властивостями [10].

Механізм дії мельдонію реалізується за рахунок не лише блокади β -окислення ЖК в мітохондріях, а й стимуляції альтернативного шляху окислення глюкози, оскільки, зі сповільненням метаболізму ЖК збільшується швидкість метаболізму вуглеводів (гліколізу), при якому спостерігається цитопротекторний ефект і більш ефективний метаболізм АТФ (при окисненні вуглеводів витрачається менше кисню в розрахунок на одну молекулу АТФ, ніж при окисненні ЖК). Більш того, мельдоній сам по собі сприяє активації гліколізу, посилюючи експресію гексокінази, що каталізує перетворення глюкози в глюкозо-6-фосфат [10].

Разом із сповільненням синтезу карнітину при використанні мельдонію в організмі підвищується вміст γ -бутиробетаїну, що володіє вазодилатуючими властивостями за рахунок впливу на індукцію біосинтезу оксиду азоту [10].

В динаміці комплексної терапії із застосуванням мельдонію, за результатами Фадєєнко Г.Д. та співавт. (2012 р.), відмічена сонографічна тенденція до зниження ступеня вираженості НАСП без суттєвих змін зі сторони розмірів і товщини стінки жовчного міхура та ехощільності підшлункової залози [13]. Відмічено позитивний вплив комплексної терапії із застосуванням мельдонію на показники функціонального стану печінки, що підтверджувалось достовірним зниженням активності ферментів цитолітичного, холестатичного синдромів, а також тенденцією до покращення показників вуглеводного обміну, а саме, зниження глікемії [13].

Ж. Кука та співавтор. (2012 р.) порівнювали ефективність терапії мельдонієм та комплексом мельдонію із L-карнітином протягом 14 днів на рівень L-карнітину та метаболізм карнітинпальмітоїлтрансферази-I-залежних ЖК в кардіоміоцитах шляхом визначення останніх хроматографічним та спектрометричним методами. Додат-

ково визначались маркери мітохондріального дихання, активності месенджерів RNA (mRNA) карнітин-пальмітоїлтрансферази-I-залежних ЖК. Терапія мельдонієм супроводжувалась 69% зниженням концентрації L-карнітину та 6-кратним підвищенням його попередника γ -бутиробетаїну і зниженням активності ферментів мітохондріального дихання на 27% за рахунок пальмітоїл-коензиму. Окрім того, терапія мельдонієм супроводжувалась зменшенням зони некрозу серцевого м'язу та зменшенням ішемією-індукованої стимуляції цитохрому С. Терапія комбінацією лікарських засобів не супроводжувалась достовірною різницею за показниками рівня L-карнітину, CPT-I-залежного мітохондріального дихання та зменшенням розмірів зони інфаркта міокарда. Отримані результати вказують, що мельдоній індукує зниження вмісту L-карнітину за рахунок зниження транспорту ЖК, а підвищення стійкості мітохондріальних мембран є ключовим механізмом протизапального ефекту даного препарату.

Значення комбінації статинів із гепатопротекторами для перебігу ГХ, поєднаної із НАЖХП

Численні експериментальні та клінічні дослідження показали тісний зв'язок між НАЖХП і оксидативним стресом. Так, оксидативний стрес призводить до накопичення молекул активного кисню і підвищує активність пероксисом і мітохондріального β -окислення у пацієнтів із НАЖХП. Пероксисомальне β -окислення включає генерацію ацилкоензиму А, який є основним лігандом рецепторів проліфераторів пероксисомального окислення (PPAR- α). Підвищена експресія PPAR- α призводить до накопичення вільних ЖК, підвищення активності процесів ліполізу та кліренсу ліпопротеїнів [23].

«Оксидативний стрес» при НАЖХП виникає в результаті неможливості мітохондріального β -окислення великої кількості ЖК, які містяться в гепатоцитах.

В умовах НАСП функціональні можливості мітохондрій виснажуються, вмикається альтернативне мікросомальне окислення ліпідів системою цитохрому P-450 2E1, що призводить до утворення вільних радикалів та реактивних форм кисню, підвищення продукції прозапальних агентів та розвитку НАСГ.

В таких умовах доцільним є використання цитопротекторної терапії з призначенням препаратів есенціальних фосfolіпідів (ЕФ) [1].

ЕФ володіють мембранопротекторним, мембраностабілізуючим ефектом, зменшують процес перекисного окиснення ліпідів. В останніх дослідженнях показано, що ЕФ виявляють прямий і непрямий антифібротичний ефекти. ЕФ можуть використовуватися в профілактиці можливих медикаментозних уражень печінки, які пов'язані із застосуванням статинів у хворих із ознаками МС [1] за рахунок підвищення активності фосfolіпідзалежних ферментів, в тому

числі, цитохромоксидази, що сприяє нейтралізації вільних радикалів і зниженню вираженості окиснювального стресу.

Фосфатидилхолін знижує синтез протизапальних цитокинів у хворих із НАЖХП. При підвищенні активності колагенази препарати фосфатидилхоліну сповільнюють синтез колагену, попереджують трансформацію зірчастих клітин в колагенпродукуючі, пригнічують трансформацію клітин печінки в фіброblastи, чим значно сповільнюють фіброгенез у хворих із НАЖХП [1].

На особливу увагу в терапії НАЖХП заслуговують препарати із детоксикаційними, антиоксидантними та цитопротекторними ефектами, дія котрих спрямована на регрес змін печінки за рахунок зменшення запальноклітинної інфільтрації в портальних трактах і часточках [13].

За результатами Фадеєнко Г.Д. та співавт. (2012 р.) у ліпідному спектрі сироватки крові у пацієнтів, які отримували лише ЕФ та ЕФ у комплексі із мельдонієм чітко не простежувалось достовірних змін, хоча відмічена тенденція до зниження рівня З ХС у пацієнтів, котрі у складі додатково отримували мельдоній [13]. Ефективність комплексної терапії НАЖХП із додатковим призначенням мельдонію порівняно із базовою терапією, підтверджувалась наявністю достовірної ($p < 0,05$) різниці в динаміці АЛТ, АСТ, загального білірубину та його фракцій, ЛФ, рівня глюкози між обома групами [13]. Однак, контрольовані дослідження щодо ефективності ЕФ при НАЖХП на сьогодні відсутні.

Іншим цитопротекторним препаратом, який на сьогодні широко вивчається у пацієнтів із НАЖХП, є урсодезоксихолієва кислота (УДХК) [4,32].

Окремі дані у дослідженнях К. Ocada та співавт. (2008 р.) і L.G. Haebeous та співавт. (2008 р.) вказують, що УДХК, як і препарати групи статинів, підвищує експресію первинного фактору транскрипції nuclear factor-erythroid 2 p45-related factor 2 (Nrf2) в гепатоцитах, контролюючи експресію багатьох захисних генів у відповідь на оксидативний стрес. В пілотному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні при лікуванні симвастатином протягом року не відмічено динаміки рівня трансфераз, НАСП, запальної активності та стадії фіброзу у хворих НАСГ. Можливо, не дивлячись на оксидативний стрес, який супроводжує НАСГ, позитивний ефект на стан печінки реалізується не лише через Nrf2-опосередкований механізм.

На сьогодні добре відомі різноманітні фармакодинамічні властивості УДХК, в тому числі, її антиоксидантний, протизапальний, цитопротекторний, антихолестатичний, імуномодулюючий ефекти. Додатковий гіпохолестеринемічний ефект УДХК пов'язаний з прямим впливом на активність ГМГ-КоА-редуктази [14], тому даний препарат може застосовуватись не лише як гепатопротектор, але й як супутня гіполіпідемічна терапія у хворих із дисліпідемією [7].

Комплексна терапія дисліпідемії у пацієнтів із ознаками МС за участі УДХК супроводжувалась більш значимим зниженням утворення ХС в гепатоцитах та екскреції його в жовч, а також – зменшенням абсорбції ХС в кишечнику [4]. В іншому дослідженні на фоні комбінованої терапії статинами та УДХК відмічена позитивна динаміка трансформації ІІb типу дисліпідемії в менш атерогенний ІІa тип, зокрема комбінація симвастатину (або аторвастатину) в дозі 20 мг/д та УДХК в мінімальній дозі (1 капс/д) протягом 4 місяців виявилась більш ефективною для зниження вмісту ХС в ЛПНЩ сироватки крові порівняно із застосуванням лише статинів у дозі 40 мг/д. Також за даними контрольної біопсії печінки відмічено зниження індексу гістологічної активності, нормалізація діаметру портальних трактів, зменшення їх фіброзу та інфільтрації лімфоцитами, відсутності перипортальних некрозів, гіперплазії ретикулоендотеліальної системи, зменшення ознак холестазу [7].

В дослідженні Галєєвої та співавт. (2014 р.) за участі 45 пацієнтів із МС та ознаками НАЖХП (за даними УЗД) після 3-ох місяців комплексного застосування статинів та УДХК відмічалось більш значиме зниження З ХС, ХС в ЛПНЩ, ТГ, ІА та підвищення рівня ХС в ЛПВЩ порівняно із пацієнтами, які отримували монотерапію статинами (10 мг/д) або УДХК (10 мг/кг) [3]. Можливим поясненням даного факту є здатність УДХК покращувати фармакокінетику статинів (в одному із досліджень УДХК значно знижувала кліренс розв'язаних УДХК шляхом інгібування активності ОАТР1В1 за рахунок пригнічення транскрипційного ядерного фактору гепатоцитів HNF α) [14].

Закономірним є той факт, що застосування препарату УДХК при НАЖХП патогенетично обгрунтоване [7]. Проте механізми дії УДХК при лікуванні НАЖХП багатогранні та поки що остаточно невивчені.

УДХК здатна активувати протеїнкіназу А і С як сигнальна молекула із системною ендокринною функцією [14]. Окрім того, УДХК є лігандом для G-протеїн-жовчнокислотного-зв'язуючого рецептора (G-proteincoupled BA receptor, TGR5/Gpbar-1) та активує ядерний фарнезоїд X рецептор (FXR, NR1H4) [14]. FXR відіграє ключову роль в процесах ліпогенезу de novo, експорту ХС ЛПНЩ, обміну ТГ, а також чутливості до інсуліну [14]. Молекулярна основа взаємодії між УДХК, метаболізмом ліпідів та вуглеводним гомеостазом відкриває нові фармакологічні підходи до лікування нею ІР при НАЖХП [14]. Через рецептори TGR5 УДХК здатна стимулювати секрецію глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) в тонкому кишечнику та витрати енергії бурою жировою тканиною і скелетними м'язами, таким чином, покращуючи чутливість до інсуліну [14]. Окрім того, УДХК володіє протизапальним ефектом, обумовлює зниження концентрації прозапальних цитокинів TNF- α , ІЛ-6 у сироватці крові [14]. Відомо, що УДХК відновлює чутливість пе-

роксисомальних рецепторів (PPR α) до інсуліну, лептину, греліну, адипонектину, інгібіторів активаторів фібриногену, ангіотензину II [7].

УДХК стабілізує структуру мембрани гепатоцитів, зменшує токсичну дію продуктів ПОЛ на гепатоцити, знижує коцентрацію токсичних ЖК шляхом активації Са-залежної α -протеїнкінази та стимуляції екзоцитозу в гепатоцитах, стимулює виведення ЖК, пригнічує всмоктування в кишечнику, сприяє нормалізації рівня білірубину і печінкових ферментів, сприяє зменшенню вираженості НАСП та сповільненню прогресування фіброзу печінки. Найбільша ефективність її відмічається при холестатичних формах НАЖХП. Тривалість терапії може складати 6–12 міс [14].

В дослідженні Лазуткіної та співавтор. (2014р.) вивчалась ефективність застосування препарату УДХК 15 мг/д у комплексі із метформіном 1000 мг/д у 368 хворих на ЦД II типу та НАЖХП, переважна більшість з яких (210 обстежених) мали НАСП. На фоні лікування відмічено зниження рівня З ХС та покращення показників ехоцільності печінки (за даними УЗД та спіральної комп'ютерної томографії органів черевної порожнини). Автори наголошують на доцільності застосування УДХК не лише на стадії НАСГ, але й при виявленні НАСП для профілактики прогресування захворювання.

У окремих пілотних дослідженнях отримано дані про те, що УДХК володіє імуномодулюючими та протиапоптотичними властивостями, впливає на біохімічні показники і вираженість НАСП при застосуванні у дозі 10–15 мг/кг/д. Разом з тим, на сьогодні є результати, які свідчать про позитивний вплив УДХК на співвідношення сироваткових маркерів фіброгенезу і фібринолізу, в тому числі, співвідношення матриксних металопротеїназ та їх тканинних інгібіторів [1].

Однак паралельно із значною кількістю робіт щодо ефективності застосування УДХК при неалкогольному враженні печінки, в науковій літературі також представлені парадоксальні дані. В широкомасштабному дослідженні K.D. Lindor та співавтор. (2004 р.) із вивчення фармакологічних ефектів УДХК порівняно із плацебо зафіксовано непередбачуваний результат покращення показників у групі плацебо, таким чином, унеможливаючи правильну інтерпретацію даних щодо ефективності УДХК. Кокранівський огляд 4-х рандомізованих досліджень також не виявив достовірного покращення функції печінки при застосуванні УДХК (отримані гістологічні дані були недостатніми для підтвердження ефективності терапії УДХК) [21]. У дослідженні K.D. Lindor і співавтор. (2004 р.) лікування УДХК в дозі 13–15 мг на добу протягом 2 років не мало переваги за ефективністю порівняно з плацебо щодо біохімічних і гістологічних маркерів НАЖХП. У дослідженні J.K. Dufour і співавтор. (2006 р.) комбінована терапія УДХК і вітаміном Е (800 МЕ на добу) покращувала рівні АЛТ, АСТ і зменшувала виразність НАСП, в той час як монотерапія

УДХК впливала лише на рівень АЛТ. Дослідження Кіуїсі М. та співавтор. (2003 р.) відмічає ефективність застосування статинів при НАСП, НАСГ та фіброзі печінки та незначний ефект УДХК.

Вищезазначені дані дають можливість припустити, що використання монотерапії УДХК для лікування НАЖХП не може бути рекомендованим, а вплив УДХК на гістологічні характеристики печінки при НАСП та НАСГ вимагає подальшого вивчення.

Значення та новітні підходи до корекції сироваткового рівня Лп(а) у пацієнтів із коморбідністю ГХ та НАЖХП

Додаткову інформацію для оцінки стану ліпідного обміну у хворих на ГХ із супутньою НАЖХП може мати вивчення показників ліпідранспортної системи, у тому числі, Лп(а) [44].

Прогностичне значення суттєвого підвищення Лп(а) сироватки крові як важливого предиктора СС подій підтверджено у дослідженні A. Ghorbani та співавтор. (2013 р.), котрі включали хворих із дисліпідемією, АГ, ЦД, обтяженою спадковістю по СС захворюванням та НАСП. Паралельно, за результатами I. Graham та співавтор. (2012 р.), висвітлюється роль Лп(а) як спадкового фактора ризику СС захворювань.

У дослідженні за участі 939 осіб із ГКС M. Afshar et al. (2016 р.) продемонстрували значну поширеність високого рівня Лп(а) порівняно із загальною популяцією, підтверджуючи факт, що Лп(а) є вагомим фактором ризику (ФР) гострих СС подій. Окрім того, автори наголошують на асоціативних зв'язках між рівнем ЛП(а) та ХС в ЛПНЩ (за відсутності аналогічних зв'язків із іншими достовірними ФР серед молодих пацієнтів із гострим коронарним синдромом), висвітлюючи потенційно важливе значення високого рівня ХС в ЛПНЩ серед пацієнтів із високим показником концентрації Лп(а). Хоча за результатами попереднього дослідження R. Saeedi та співавтор. (2014 р.) не виявлено зв'язку між рівнем Лп(а) та ХС в ЛПНЩ в загальній популяції, дані, отримані M. Afshar та співав. (2016 р.), вказують, що асоційоване зростання концентрації Лп(а) та ХС в ЛПНЩ відіграє важливе значення в патогенезі розвитку гострих СС подій серед молодих осіб.

Враховуючи отримані результати, також можна припустити, що підвищений рівень Лп(а) сприяє формуванню та прогресуванню атеросклеротичної бляшки, а наявність високого рівня інших проатерогенних ліпідів, таких як ХС в ЛПНЩ, пришвидшує даний процес завдяки синергічній взаємодії (серед пацієнтів із раннім гострим коронарним синдромом та підвищеним рівнем Лп(а) в 1,5 рази частіше відмічався рівень ХС в ЛПНЩ більше 2.5 мМ/л порівняно із хворими із нормальним рівнем Лп(а)). Окрім того, достовірність зв'язку між Лп(а) та ХС ЛПНЩ зростала при збільшенні концентрації ХС в ЛПНЩ. Більш важливим є те, що нижня межа рівня ХС ЛПНЩ, перевищення якої свідчило про зростання СС ризику, становила 3,3 мМ/л. У дослідженні

PROCAM за участі 788 пацієнтів, у яких відмічено 44 гострих СС подій, встановлено, що Лп(а) виявився предиктором гострих СС подій, переважно серед осіб із рівнем ХПНЩ вище 4,1 ММ/л, хоча достовірність даного взаємозв'язку не уточнена [48]. Дослідження PRIME за участі 9133 пацієнтів протягом 5 років (із числом гострих СС подій 288), вказує на наявність взаємозв'язку між рівнем Лп(а) вище 33 мг/дл та ХС ЛПНЩ вище 4,3 мМ/л, хоча нижня межа ЛПНЩ не вказується через малу кількість зафіксованих випадків [46]. Подібно у контрольованому дослідженні 195 випадків (із дослідження Physician's Health Study) підвищений рівень Лп(а) асоціювався із розвитком приступу стенокардії напруги у осіб із рівнем ХС ЛПНЩ вище 4,15 мМ/л; оцінка частоти ГІМ у даному дослідженні не проводилась [18]. Найбільш надійні дані про зв'язок між Лп(а) та ХС ЛПНЩ відмічений у дослідженні Women's Health Study (n=27 791 жінок із розвитком 899 випадків СС подій), де зафіксований міцний зв'язок між рівнем Лп(а) (вище 44 мг/дл) та високим значенням ХС ЛПНЩ (більше 3,1 мМ/л) [49].

Рівень Лп(а) також асоціюється із розвитком кальцинуючої хвороби серця та стенозу аортального клапана у дослідженні P.R. Kamstrup та співавтор. (2014 р.) і B.J. Arsenault та співав. (2014 р.). Представлені дані, що рівень Лп(а) асоціюється із розвитком діабетичної ретинопатії та нефропатії серед пацієнтів із ЦД II типу [34].

Проте, рутинне визначення рівня Лп(а) залишається дискусійним. Однак згідно рекомендацій Європейської асоціації із вивчення атеросклерозу (the European Atherosclerotic Society) та Американої асоціації серця і Американського коледжу кардіологів (American Heart Association, American College of Cardiology) (2016 р.) визначення рівня Лп(а) рекомендовано у пацієнтів із раннім розвитком гострих СС подій або наявністю їх в сімейному анамнезі та серед осіб із проміжним ризиком (10-10 %) розвитку гострих СС подій. Згідно результатів M. Afshar та співав. (2016 р.), визначення рівня Лп(а) рекомендовано особам із рівнем ХС ЛПНЩ вище 3,5 мМ/л, а асоційований високий рівень Лп(а) разом із підвищеним рівнем ХС в ЛПНЩ може пришвидшувати прогресування судинних захворювань та значно підвищує ризик розвитку гострих СС подій.

Отримані дані мають надзвичайно важливе значення для молодих пацієнтів із рівнем ХС ЛПНЩ вище 3,5 мМ/л, які знаходяться в межах низького СС ризику і не підлягають проведенню статинотерапії. Отримані авторами дані також вказують на те, що статинотерапія у пацієнтів із високим рівнем Лп(а), поєднаним із високим рівнем ХС в ЛПНЩ, може знизити частоту майбутніх гострих СС подій. Дане припущення підтверджується результатами рандомізованого дослідження the Familial Atherosclerosis Treatment

Study (FATS), в якому зниження прогресування стенозу коронарних артерій завдяки ліпідзнижувальній терапії, було значимішим серед пацієнтів із високим рівнем Лп(а) (вище 90 перцентилля) та підвищеним рівнем ХС в ЛПНЩ [30].

Якщо роль гіпертригліцеридемії та підвищення ХС ЛПДНЩ підтверджена у патогенетичних механізмах становлення НАЖХП [16], то значення Лп(а) для розвитку НАЖХП все ще залишається остаточно нез'ясованим, а отримані дані є досить суперечливими. Значення високого рівня Лп(а) у хворих із НАСП висвітлювалось у дослідженнях Cai A. та співавт. (2013 р.), Ghorbani A. та співавт. (2013 р.), Katsiki N. та співавт. (2015 р.). Lee S. et al. (2006 р.) вказують на зниження Лп(а) у пацієнтів із НАЖХП, а Sankurtaran M. та співавтор. (2007 р.) зафіксували підвищення останнього у пацієнтів із НАЖХП. Так, вивчення порушень ліпідного та вуглеводного обмінів серед пацієнтів із НАЖХП встановило, що підвищення ХС в ЛПНЩ супроводжувалось паралельним підвищенням концентрації Лп(а), високочутливого С-реактивного протеїну (C-reactive protein highsensitive, CRPhs) сироватки крові, порушенням толерантності до вуглеводів та підвищенням рівня інсуліну натще [53]. Зв'язок Лп(а) із ІР вивчався у дослідженні Л.М. Пасієшвілі та співавтор. (2014 р.), де концентрація Лп(а) більш ефективно знижувалась у пацієнтів без синдрому ІР.

За нашими власними даними, при обстеженні 170 хворих на ГХ II ст, 109 з яких мали ознаки супутньої НАЖХП, а саме, НАСП, відмічено достовірне зростання показника концентрації в сироватці крові Лп(а), який становив 166,2 (121,2; 218,5) мкг/мл – при наявності супутнього НАСП, 105,2 (87,7; 133,4) мкг/мл – при відсутності враження печінки із достовірною різницею між обома групами (p=0,0007) та суттєво перевищуючи аналогічний рівень Лп(а) у групі контролю – 89,8 (71,6; 125,4) мкг/мл (p<0,05 для обох груп).

Зв'язок ІР із Лп(а) висвітлений у роботі Maranhao R. та співавт. (2014 р.), де вищі показники інсуліну сироватки крові та індексу Homeostatic Model Assessment (HOMA) асоціювались із зниженням рівня Лп(а), хоча нами зафіксовані достовірні (p<0,05) прямі кореляційні зв'язки між підвищенням рівня Лп(а) та рівнем інсуліну сироватки крові (r_s=0,39) і показником індексу HOMA (r_s=0,32) у пацієнтів із АГ та супутнім НАСП.

Необхідно провести майбутні дослідження щодо корекції сироваткового рівня Лп(а), використовуючи статини (з метою зниження рівня ХС в ЛПНЩ), ніацин, інгібітори білка пропротеїн конвертази субтилізин кексिनного типу 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9), особливу увагу приділяючи пацієнтам із поєднаним зростанням рівнів Лп(а) та ХС в ЛПНЩ, що значно підвищує загальний СС ризик.

Варто відмітити, що інгібітори фермента PCSK9 здатні знижувати як рівень ХС ЛПНЩ,

так і Лп(а) та можуть використовуватись в майбутньому для лікування сімейної гіперхолестеринемії із поєднаним підвищенням Лп(а) та ХС в ЛПНЩ [54]. Анасетрапід, інгібітор білків транспортерів ліпідів, також ефективно знижує як ХС ЛПНЩ так і Лп(а) [26]. На противагу цьому, тіболон, котрий знижує рівень Лп(а), може використовуватись для ізольованого підвищення Лп(а) [45].

За даними Н.К. Berthold та співавтор. (2013 р.), ніацин знижує рівень Лп(а) від 20 до 30 %, хоча дослідження the Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes Trial показало, що додавання ніацину до терапії статинами в майбутньому не знижує рівень СС подій [52].

Окрім того, все ще незрозуміло, чи може зниження рівня Лп(а) сприяти зниженню СС ризику. Рівень Лп(а) може бути патогенетично асоційований із СС захворюваннями [51], однак на сьогодні обмежена кількість клінічних досліджень для стратифікації ризику у таких пацієнтів.

Окремі препарати для корекції сироваткового рівня Лп(а) сьогодні перебувають на етапі клінічних досліджень: міпомерсен – блокатор синтезу аполіпопротеїну В на рівні рибонуклеїнової кислоти (РНК), інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)), інгібітори білків транспортерів холестерину (cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitors), епротіром. Інгібітор синтезу білків АпоВ – міпомерсен знижує концентрацію Лп(а) майже на 30% [51]. Анасетрапід – інгібітор CETP та аналог тиреоїдного гормону – епротіром знижують рівень Лп(а) практично на 40 % [51].

Встановлено, що фіbrates підвищують плазмовий рівень Лп(а) у пацієнтів із гіперхолестеринемією, хоча зміни останнього були пов'язані зворотнім кореляційним зв'язком із рівнем ТГ [43]. А. Sahebkar та співавтор. (2017р.) вказують, що фіbrates більш ефективно знижують сироватковий рівень Лп(а), однак даний механізм не є цілком зрозумілим [25]. Результати досліджень Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) and Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) не підтверджують значення терапії фібратами на кінцеву точку (ГІМ або смерть від СС патології) у пацієнтів із ЦД II типу, котрі отримували статини (хоча у даних дослідженнях високий рівень ЛП(а) не був критерієм включення) [28,29].

Цікавою інформацією є те, що розувастатин може достовірно підвищувати рівень Лп(а) [42]. Отримані дані співзвучні із результатами мета-аналізу, проведеного А. Sahebkar та співавтор. (2017 р.), зокрема виключення розувастатину супроводжувалось достовірною динамікою сироваткового рівня Лп(а). Більше того, результати дослідження the Justification for the Use of Statins

in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) виявили малий, але достовірний позитивний зсув плазмової концентрації Лп(а) при застосуванні розувастатину [47]. Також дослідження JUPITER вказує, що підвищений рівень Лп(а) є достовірним предиктором гострих СС подій у пацієнтів, що перебували на оптимальній терапії розувастатином [47].

Можливий ефект терапії фібратами для зниження рівня Лп(а) можна пояснити індукцією рецепторів PPAR- α та наступною активацією фарнезоїд Х рецепторів [50]. Пригнічення транскрипції апопротеїну (а) фарнезоїд Х рецептором може бути реалізоване за рахунок транслокації рецепторів в ядро, конкурентного зв'язування із печінковим нуклеарним фактором 4 α та стимульованого фібратами продукції фактора росту 19 кишечником [50]. Вивільнення жирних кислот із жирової тканини може бути іншим механізмом зниження фібратами рівня Лп(а) [50], однак вони все ще залишаються незрозумілими. Якщо брати до уваги, що Лп(а) насичений ТГ, зниження рівня ТГ гіпотетично може сприяти зниженню Лп(а), хоча даний механізм необхідно підтвердити [50].

Сучасні підходи до корекції маркерів неспецифічного системного запалення у лікуванні ГХ, поєднаної із НАЖХП

Враховуючи підвищення активності неспецифічного системного запалення (зокрема, достовірно вищий рівень сироваткового TNF- α в патогенезі НАЖХП) представлені дані про застосування анти-TNF- α агентів, в тому числі, пентоксифіліну, у пацієнтів із НАЖХП, що супроводжувалось покращенням лабораторних (зниженням рівнів трансаміназ) та гістологічних показників стану печінки [20]. Т. Zeng та співавтор. (2014 р.) зафіксували регрес НАСП у пацієнтів, які отримували пентоксифілін, хоча автори не відмічали достовірного впливу останнього на маркери неспецифічного системного запалення та концентрацію адипонектину сироватки крові. За результатами іншого дослідження, терапія пентоксифіліном не супроводжувалась достовірним покращенням показників маркерів НАСП та фіброзу печінки [31].

Рецептори, активовані проліфераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) на сьогодні розглядаються у якості адекватних молекулярних мішеней дизайну нових препаратів для лікування НАЖХП [6]. Відомо, що PPAR γ ліганди володіють прямим гепатопротекторним ефектом за рахунок пригнічення трансдиференціювання зірчастих клітин печінки в активовані міофібробласти [37]. PPAR α , в свою чергу, стимулюють процеси окислення жирних кислот (ЖК), попереджуючи, таким чином, розвиток НАСГ, однак експресія PPAR α в печінці піддослідних щурів при НАСП знижена [37].

Мононуклеотидний поліморфізм PPAR α Val227Ala у людей специфічно асоційований із

НАЖХП. Агоністи PPAR α — фенофібрати — покращують перебіг НАСП у щурів із генетичною патологією та щурів лінії OLETF із спонтанним розвитком НАЖХП. Однак, у дослідженні М.С. Расіна та співавтор. (2013 р.) представлені дані про те, що фенофібрат не впливає на показники запалення та фіброзу. Паралельно у цій же роботі відмічено протективний ефект іншої групи препаратів, а саме ω 3-поліненасичених ЖК, який корелює із активацією PPAR α .

На сьогодні не уточнено залишається доцільність застосування у складі комплексної терапії НАЖХП синтетичних високоафінних PPAR- γ агоністів тіазолідиндіонів, які володіють не лише гіпоглікемічними, а й антиліпідемічними властивостями.

Тіазолідиндіони збільшують диференціацію преадипоцитів до зрілих адипоцитів та інтенсифікують експресію специфічних адипозних генів (PERCK та P2); підвищують надходження інсулінозалежного білка транспортера глюкози-4 (GLUT-4) із внутрішньоклітинних везикул до клітинної мембрани, сприяючи транспорту глюкози до адипоцитів та скелетних м'язів; протидіють ефектам TNF β , знижують рівень вільних ЖК; активують білки транспортери ЖК (fatty acid translocase, FAT/CD36); активують ацилкоензимА-синтетазу та інші ферменти, задіяні у ліпогенезі; активують глікогенсинтетазу гепатоцитів та м'язових клітин; знижують виразність глюконеогенезу в печінці шляхом пригнічення фруктозо-1,6 та 2,6-біфосфатаз та окиснення довголанцюгових ЖК [6]. Паралельний протизапальний ефект тіазолідиндіонів полягає у збільшенні концентрації циркулюючого адипонектину, який знижує прогресування НАСП та володіє інсулінсенсibiliзуючим ефектом [37].

Доцільність терапії тіазолідиндіонами у пацієнтів із НАЖХП підтверджена у дослідженні G.A. Balsan та співавтор. (2015 р.), в якому лікування похідними тіазолідиндіонів супроводжувалось підвищенням рівня адипонектину сироватки крові. Хоча у дослідженні RCT за участі 247 пацієнтів без ЦД та цирозу печінки із НАЖХП, верифікованою за допомогою біопсії печінки, терапія тіазолідиндіонами не супроводжувалась статистично значимим ефектом порівняно із плацебо, зокрема, не відмічено зниження активності НАЖХП за шкалою NAFLD activity score (NAS) [56]. Варто відмітити, що такі побічні ефекти, як збільшення маси тіла, індукований остеопороз та патологічні переломи, підвищений ризик розвитку інфаркту міокарда, раку жовчного міхура при тривалій терапії тіазолідиндіонами обмежують широке застосування препаратів даної групи у хворих із НАЖХП [56].

Вивчення ефективності терапії НАЖХП препаратами віт.Е М.Е. Rinella та співавтор. (2016 р.) не виявило впливу останнього на виразність часточкового запалення, НАСП і фіброз печінки. Окрім того, терапія препаратами віт. Е супроводжувалась підвищеним ризиком розвитку гемо-

рагічного інсульту та раку простати серед чоловіків старше 50 років [56]. Ефект вітаміну Е при НАЖХП, за результатами М.С. Расіна та співавтор (2013 р.) корелює зі зниженням експресії PPAR α .

На сьогодні, новітнім напрямком терапії НАЖХП є вивчення ефективності препарату елефібранору (GFT-505) – подвійного ліганда PPAR α та PPAR γ рецепторів, дія якого прицільно спрямована на рецептори активації проліфераторів пероксисом (PPARs), ядерних гормональних рецепторів, що регулюють активність багатьох генів, задіяних у різних метаболічних процесах функціонування клітини. Інші члени даного суперсімейства представлені рецепторами до стероїдних гормонів, вітаміну D3, рецепторів до ретиноевої кислоти (RARs and RXRs) та рецепторів до тиреоїдних гормонів (THRs) [55].

Елефібранор (GFT-505) на моделі тварин із дієтоіндукованою НАЖХП продемонстрував ефект щодо зниження виразності НАСП та активності запалення. Окрім того, у елефібранору незалежно від метаболічних ефектів також відмічені антифібротичні властивості [39].

Ефективність елефібранору підтверджується покращенням показників лабораторних тестів функції печінки, дисліпідемії, чутливості до інсуліну та зниженням активності глюконеогенезу в гепатоцитах серед пацієнтів із ожирінням та IP [33,38]. Деяко протилежні дані наведені у дослідженні S. Francque та співавтор. (2016 р.), котрі вказують, що зміни вуглеводного обміну спостерігаються у пацієнтів, які мали не менше 6 балів активності за шкалою Nonalcoholic Fatty Liver Disease Activity Score (NAS) без ознак достовірних змін показників ліпідного обміну.

Однак, на сьогодні залишається спірним питання щодо впливу елефібранору на функцію нирок. Окремі дослідження фіксують підвищення рівня сироваткового креатиніну при тривалій терапії елефібранором. Окрім того, представлені дані щодо можливого розвитку раку товстого кишечника внаслідок активації PPAR γ рецепторів, а за результатами досліджень *in vitro* K. Hellemans та співавтор. (2003 р.) відмічено підвищення проліферації зірчастих клітин печінки внаслідок активації PPAR γ рецепторів. Представлені дані, які вказують, що PPAR γ впливають на мітохондріальну активність кардіомиоцитів [55].

Заключення

Таким чином, не дивлячись на фундаментальні відкриття в області ліпідології і гепатології, багато аспектів лікування та профілактики ліпідасоційованих захворювань печінки потребують подальшого вивчення та теоретичного обґрунтування.

Література

1. Антоненко О.М. Лечение неалкогольной жировой болезни печени / О.М. Антоненко // Медицинский совет. – 2013. – № 1. – С. 38-44.
2. Міщенко Л.А. Вплив розувастатину на структурні показники серця і функціональний стан нирок у пацієнтів із гіпертонічною хворобою / Л.А. Міщенко, Г.М. Боженко, В.В. Радченко, О.О. Матова // Український медичний часопис. – 2016. – № 5 (115). – С. 87-90.
3. Галеєва З.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и атерогенная дислипидемия: какие проблемы возникают у кардиолога? / З.М. Галеєва, И.А. Гималетдинова, Э.Б. Фролова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – № 7(1). – С. 55-59.
4. Журавлева Л.В. Применение урсодезоксихолиевой кислоты в комплексной терапии метаболического синдрома / Л.В. Журавлева, Е.М. Кривоносова // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 4 (78). – С. 90-96.
5. Михин В.П. Эффективность мельдония в составе комплексной терапии острого коронарного синдрома / В.П. Михин, М.А. Чернятина, Г.В. Панченко [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 11. – С. 11-19.
6. Камінський Д.В. Рецептори активації проліферації пероксисом як перспективні біомаркери для раціонального дизайну інноваційних лікарських засобів / Д.В. Камінський, А.П. Кришцишин, Р.Б. Лесик // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2013. – Т. 11. – № 1 (41). – С. 26-36.
7. Колеснікова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы / Е.В. Колеснікова // Український медичний часопис. – 2014. – № 3 (103). – С. 61-66.
8. Крахмалова О.О. Оцінка впливу комбінованої терапії карведилолом та лізиноприлом на функціональний стан лівого шлуночка у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні із кардіоваскулярною патологією / О.О. Крахмалова, О.П. Козлов // Український терапевтичний журнал. – 2013. – № 1. – С. 5-11.
9. Кузьміна Н.В. Частота виявлення неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з різною масою тіла та її зв'язок з маркерами серцево-судинного ризику / Н.В. Кузьміна, О.В. Грібенюк // Вісник Української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини». – 2016. – Том 16, № 4(56). Ч. 2. – С. 127-134.
10. Мітченко О. І. Оптимізація лікування пацієнтів із метаболічним синдромом та гіпертонічною хворобою із застосуванням Тризіпіну (мельдонію) / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, Г. Я. Ілюшина // Український медичний часопис. – 2014. – № 2. – С. 119-122.
11. Мітченко О. І. Порушення ліпідного обміну та сурогатні маркери атеросклерозу у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, Г.Я. Ілюшина // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 5. – С. 79-84.
12. Скрипник Н.В. Гепатопротекція - шлях до подолання інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічним синдромом (огляд літератури) / Н. В. Скрипник, В. А. Гриб, Л. Я. Білик // Ліки України. – 2012. – № 10 (166). – С. 20-25.
13. Фадєєнко Г.Д. Возможности комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени с использованием препарата вазонат / Г.Д. Фадєєнко, Е.В. Колеснікова // Медичні перспективи. – 2012. – Том XVII. – № 2. – С. 50-56.
14. Черных В.П. Клиническая фармация: базовый учеб. для студентов высш. фармац. заведений (фармац. фак.) IV уровня аккредитации ; [изд. доработ. и доп.] / В.П. Черных, И.А. Зупанец, И.Г. Купновицкая. – Харьков: Золотые страницы, 2015. – 1056 с.
15. Afroze S.H. Activation of the renin-angiotensin system stimulates biliary hyperplasia during cholestasis induced by extrahepatic bile duct ligation / S.H. Afroze, K. Munshi, A.K. Martinez // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2015. – Vol. 308 (8). – P. 691-701.
16. Cheng S. Adipose Tissue Dysfunction and Altered Systemic Amino Acid Metabolism Are Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease [Electronic resource] / S. Cheng, P. Wiklund, R. Autio [et al.] // PLOS ONE. – 2015. – Access mode: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138889>.
17. Jiang T. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets / T. Jiang, J. Yang, Y. Zhang [et al.] // Nature Reviews Cardiology. – 2014. – Vol. 11. – P. 413-426.
18. Rifai N. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study / N. Rifai, J. Ma, F.M. Sacks [et al.] // Clin Chem. – 2004. – Vol. 50. – P. 1364-1371.
19. Foster T. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial / T. Foster, M.J. Budoff, S. Saab [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2011. – VOL. 106. – P. 71-77.
20. Baran B. Non-alcoholic fatty liver disease: What has changed in the treatment since the beginning / B. Baran, F. Akyüz // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – P. 14219-14229.
21. Orlando R. Bile acids for nonalcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis / R. Orlando, L. Azzalini, S. Orando [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – № (1). – P. 51-60.
22. Chan D.C. Pathogenesis and management of the diabetogenic effect of statins: a role for adiponectin and coenzyme Q10? / D.C. Chan, J. Pang, G.F. Watts // Curr Atheroscler Rep. – 2015 Jan. – Vol. 17(1). – P. 472.
23. Chang E. Role of thiazolidinediones, insulin sensitizers, in non-alcoholic fatty liver disease E. Chang, C.-Y. Park, S. Woo Park // Journal of Diabetes Investigation. – 2013. – Vol. 4. – P. 517-524.
24. Kumar R. Clinicopathological characteristics and metabolic profiles of non-alcoholic fatty liver disease in Indian patients with normal body mass index: Do they differ from obese or overweight non-alcoholic fatty liver disease? / R. Kumar, A. Rastogi, M. Kumar Sharma [et al.] // Indian J Endocrinol Metab. – 2013 Jul-Aug. – Vol. 17(4). – P. 665-671.
25. Sahebkar A. Comparison of the effects of fibrates versus statins on plasma lipoprotein(a) concentrations: a systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials / A. Sahebkar, L.E. Simental-Mendía, F. Gerald [et al.] // BMC Medicine. – 2017. – Vol. 15(22). – P. 1-14.
26. Cannon C.P. Determining the Efficacy and Tolerability Investigators. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease / C.P. Cannon, S. Shah, H.M. Dansky [et al.] // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 2406-2415.
27. Marchesini G. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / G. Marchesini, C.P. Day, J.-F. Dufour [et al.] // Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 64. – P. 1388-1402.
28. Ginsberg H.N. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus / ACCORD Study Group, H.N. Ginsberg, M.B. Elam [et al.] // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 362(17). – P. 1563-74.
29. Scott R. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study / R. Scott, R. O'Brien, G. Fulcher, [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32(3). – P. 493-508.
30. Meher V.M. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a) / V.M. Meher, B.G. Brown, S.M. Marcovina [et al.] // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P. 1771-1774.
31. Du J. Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis / J. Du, Y.Y. Ma, C.H. Yu, Y.M. Li // World J Gastroenterol. – 2014 Jan. – 14. – Vol. 20(2). – P. 569-577.
32. Hirschfield G.M. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid / G.M. Hirschfield, A. Mason, V. Luketic [et al.] // Gastroenterology. – 2015. – Vol. 148(4). – P. 751
33. Ratziu V. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -delta, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening / V. Ratziu, S.A. Harrison, S. Franque [et al.] // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150. – P. 1147-1159.
34. Lim T.S. Elevated lipoprotein(a) levels predict cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: a 10-year prospective cohort study / T.S. Lim, J.S. Yun, S.A. Cha [et al.] // Korean J Intern Med. – 2016. – Vol. 31. – P. 1110-1119.
35. Pirola C.J. Epigenetic modification of liver mitochondrial DNA is associated with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease / C.J. Pirola, T.F. Gianotti, A.L. Burgueno [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62. – P. 1356-1363.
36. Cankurtaran M. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with NAFLD but without diabetes: effect of a 6 month regimen intervention / M. Cankurtaran, O. Tayfur, B. Yavuz [et al.] // Acta gastroenterol. belg. – 2007. – Vol. 70(3). – P. 253-259.
37. Hardy T. Nonalcoholic fatty liver disease: new treatments / T. Hardy, Q.M. Anstee, C.P. Day // Curr Opin Gastroenterol. – 2015 May. – № 31(3). – P. 175-183.
38. Sookoian S. Heat Shock Protein 27 is down-regulated in Ballooned Hepatocytes of Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) / S. Sookoian, G.O. Castano, R. Scian [et al.] // Sci Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 22528.
39. Staels B. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis / B. Staels, A. Rubenstrunk, B. Noel [et al.] // Hepatology. – 2013. – Vol. 58. – P. 1941-1952.
40. Hurr C. Sympathetic Overactivity Contributes to the Pathogenesis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease During Diet-induced Obesity / C. Hurr, H. Simonyan, C. N. Young // The FASEB Journal. April 2016 – Vol. 30. – P. 757.11
41. Te Riet L. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations / L. Te Riet, J.H. van Esch, A.J. Roks // Circ Res. – 2015. – Vol. 116(6). – P. 960-975.
42. Irudayam J.B. Effect of statins on lipoprotein(a) in dyslipidemic patients / J.B. Irudayam, R. Sivaraj, P. Nirmala // Int J Basic Clin Pharmacol. – 2014. – Vol. 3(6). – P. 1024-9.
43. Ko H.S. Effect of fenofibrate on lipoprotein(a) in hypertriglyceridemic patients: impact of change in triglyceride level

- and liver function / H.S. Ko, C.J. Kim, W.S. Ryu // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 405-411.
44. Lim S. Mechanistic link between nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic disorders / S. Lim, T.J. Oh, K.K. Koh // *International Journal of Cardiology.* – 2015. – № 15. – P. 404-414.
 45. Kotani K. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Tibolone decreases lipoprotein(a) levels in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of 12 studies with 1009 patients / K. Kotani, A. Sahebkar, C. Serban [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 242. – P. 87-96.
 46. Luc G. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study / G. Luc, J.M. Bard, D. Arveiler [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2002 Aug. – Vol. 163(2). – P. 377-384.
 47. Khera A.V. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) / A.V. Khera, B.M. Everett, M.P. Caulfield [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129(6). – P. 635-642.
 48. Eckardstein A. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk / A. Eckardstein, H. Schulte, P. Cullen, G. Assmann // *Journal of American College of Cardiology.* – 2001. – Vol. 37 (2). – P. 434-439.
 49. Danik S.J. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women / S.J. Danik, N. Rifai, J.E. Buring, P.M. Ridker // *JAMA.* – 2006. – Vol. 296(11). – P. 1363-70.
 50. Staels B. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism / B. Staels, J. Dallongeville, J. Auwerx [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98(19). – P. 2088-2093.
 51. Moon M.K. Lipoprotein(a): a not-so-well-known risk factor for the development of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus / M.K. Moon // *Korean J Intern Med.* – 2016. – Vol. 31. – P. 1061-1063.
 52. Boden W.E. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy / AIM-HIGH Investigators, W.E. Boden, J.L. Probstfield [et al.] // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 2255-2267.
 53. Sangyeoup L. Obesity is the only independent factor associated with ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional case-control study / L. Sangyeoup, K. Y. Jin, J. T. Yong [et al.] // *Scand Journal of Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41(5). – P. 566-572.
 54. Robinson J.G. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events / J.G. Robinson, M. Farnier, M. Krempf [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 1489-1499.
 55. Liu J. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor/Activation in Adult Hearts Facilitates Mitochondrial Function and Cardiac Performance Under Pressure-Overload Condition / J. Liu, P. Wang, J. Luo [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57. – P. 223-230.
 56. Rinella M.E. Management of NAFLD: a stage-based approach / M. E. Rinella, A. J. Sanyal // *Nature Reviews Gastroenterology And Hepatology.* 2016. – Vol. 13. – P. 196-205.
 57. Sookoian S. Elafibranor for the treatment of NAFLD: One pill, two molecular targets and multiple effects in a complex phenotype / S. Sookoian, C.J. Pirola // *Annals of Hepatology.* – 2016. – Vol. 15 (4). – P. 604-609.
 58. Betteridge D. J. The diabetogenic action of statins — mechanisms and clinical implication / D. J. Betteridge, R. Carmena // *Nature Reviews Endocrinology.* – 2016. – Vol. 12. – P. 99-110.
 59. Pastori D. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease / D. Pastori, L. Polimeni, F. Barattaa // *Digestive and Liver Disease.* – 2015. – Vol. 47. – P. 4-11.
 60. Yokohama S. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis / S. Yokohama, M. Yoneda, M. Haneda [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – № 40. – P. 1222-1225.

Реферат

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Кузьминова Н.В., Грибенюк О.В., Осовская Н.Ю., Шмалий В.И.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, лечение.

Современный поиск новых направлений лечения сочетанного течения гипертонической болезни и неалкогольной жировой болезни печени предусматривает не только четкий контроль цифр артериального давления, но и изучение методов коррекции поражения печени. Такие препараты базисной антигипертензивной терапии, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, обладают собственными антифибротическими эффектами и наряду с улучшением морфологического состояния сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью способны замедлять прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени. К сожалению, все еще спорным остается вопрос применения препаратов статинов, особенно в максимальных дозах, среди пациентов с повышенным артериальным давлением и параллельным поражением печени. Одним из новейших направлений лечения является комбинация статинов с кардиопротекторами. Наиболее оптимальным среди препаратов данной группы считается мельдоний, который наряду с кардиопротекторным эффектом обладает дополнительным влиянием на показатели липидного обмена (снижает уровень проатерогенных липопротеинов), углеводного (снижает выраженность инсулинорезистентности) и жирового (повышает уровень адипонектина) обменов. Интересным является комплексное применение статинов и гепатопротекторов, в том числе, урсодезоксихолиевой кислоты. Данный препарат обладает антиоксидантным, противовоспалительным, цитопротекторным, антихолестеринемическим, иммуномодулирующим и дополнительным гипохолестеринемическим действием, способствуя снижению общего сердечно-сосудистого риска у пациентов с гипертонической болезнью и неалкогольной жировой болезнью печени. Кроме того, на сегодня окончательно не выяснено участие в патогенезе коморбидности артериальной гипертензии и поражения печени липопротеина (а) - компонента липидтранспортной системы, который все чаще считается наследственным фактором повышенного сердечно-сосудистого риска и таким, который не поддается медикаментозной коррекции. Продолжаются исследования новейших методов коррекции сывороточного уровня липопротеина (а) при участии препаратов группы статинов, мипомерсена, ингибиторов фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, ингибиторов белков транспортеров холестерина, епротирома. Учитывая важную роль активации процессов неспецифического системного воспаления и расстройств углеводного обмена с последующей инсулинорезистентностью для становления гипертонической болезни и неалкогольного поражения печени, дополнительными возможными направлениями их комплексной терапии является применение противовоспалительных препаратов (в том числе, елэфибранона) и коррекция повышенного уровня инсулина сыворотки крови тиазолидиндионами. Однако, несмотря на фундаментальные открытия в области кардио- и гепатологии, многие аспекты лечения и профилактики гипертонической болезни, сочетанной с неалкогольной жировой болезнью печени, требуют будущего изучения и теоретического обоснования.

Summary

PATHOGENETIC BASES FOR MEDICAL CORRECTION OF METABOLIC STATUS INDICATORS IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF ESSENTIAL HYPERTENSION AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Kuzminova N. V., Gribenyuk O.V., Osovska N. Yu., Shmaliu V. I.

Key words: hypertension, nonalcoholic fatty liver disease, treatment.

Searching for up-to-date effective approaches in the treatment of comorbidity of essential hypertension and non-alcoholic fatty liver disease involves not only precise blood pressure monitoring, but investigating methods for liver pathology correction. Such antihypertensive drugs as angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers have their own anti-fibrotic effects. They are able to slow down the progression of nonalcoholic fatty liver disease and at the same time improve the morphological state of the heart and blood vessels in hypertensive patients. Unfortunately, the issue on applying statins, especially in their maximum dose, in patients with high blood pressure and comorbid liver pathology is still disputable. One of the newest directions of the therapy is the combination of statins and cardioprotectors. Meltedonium is considered as the optimal preparation in this group, which along with cardioprotection action has an additional pronounced effect on lipid metabolism indices (reduces the level of proatherogenic lipoproteins), carbohydrate (reduces insulin resistance) and lipid (increases the adiponectin level) metabolism. The integrated application of statins and hepatoprotectors including an ursodeoxycholic acid, deserves particular attention as well. This drug has antioxidant, anti-inflammatory, cytoprotective, anti-cholestatic, immune protective and additional hypocholesterolemic properties, reducing overall cardiovascular risk in patients with hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. Up to date, there is no clear understanding of lipoprotein (a) role in pathogenesis of comorbidity of hypertension and hepatic pathology. Today lipoprotein (a) is considered as a hereditary factor of increased cardiovascular risk and one, which resists to medical correction. The researches of the newest methods for lipoprotein (a) serum level correction with statin drugs, mipomersen, inhibitors of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, inhibitors of protein transporters of cholesterol, eprotirom are now under meticulous study. Taking into account the important role of activation of nonspecific systemic inflammation processes and carbohydrate metabolism disorders with subsequent insulin resistance for the formation of hypertension and non-alcoholic fatty liver disease, additional possible directions of their integrated therapy include anti-inflammatory drugs (including elefibranone) and correction of elevated serum insulin level by thiazolidinediones. However, despite the fundamental discoveries in cardiology and hepatology, many aspects of the treatment and prevention of hypertension and concomitant non-alcoholic fatty liver disease require further research to substantiate theoretical results.

УДК 616. 995. 132

Моїсєєва Н.В., Капустянська А.А., Вахненко А.В., Рум'янцева М.О., Кулик Л.Г.

ТОКСОКАРОЗ – СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ

ВДНЗ України “Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

У статті висвітлені та узагальнені літературні дані, що стосуються захворюваності на токсокароз, питання етіології, епідеміології, патогенезу, лабораторної діагностики, особливостей клінічного перебігу та лікування. Токсокароз – зоонозне паразитарне захворювання, що характеризується потраплянням, міграцією і шкідливою життєдіяльністю в організмі людини личинок нематод домашніх м'ясоїдних тварин (круглих черв'яків) – токсокар, з можливим ураженням різних внутрішніх органів і систем. У патологічний процес при цій інвазії залучаються різні органи, і органна патологія відрізняється великою різноманітністю симптомів, особливостями діагностичних підходів і лікувальної тактики. Групи ризику: 1) вікові – діти 3-10 років, інтенсивно контактують з ґрунтом; 2) професійні – ветеринари та працівники розплідників для собак, автоводії, автослюсарі (контакт з елементами ґрунту при обслуговуванні автомобілів), робітники комунального господарства, продавці овочевих магазинів; 3) поведінкові – розумово відсталі і психічно хворі зі звичкою геофагією і низьким рівнем гігієнічних навичок, а також психічно нормальні люди зі звичкою геофагії; 4) інші – власники присадибних ділянок, городів, особи, що займаються полюванням з собаками, власники домашніх собак. Ряд досліджень показують соціальну належність до токсокарозу, який найчастіше зустрічається серед мешканців, які мають низький соціально-економічний статус. Падіння загального рівня життя в нашій країні привело до того, що абсолютна більшість жителів не мають адекватної інформації не тільки про токсокароз, але і про ризик зоонозних інвазій взагалі. В таких умовах важко сподіватися на усвідомлену поведінку людей та дотримання норм та правил гігієни, що сприяє профілактиці зараження, тому найважливішим завданням є санітарна освіта населення. З іншого боку, сімейним лікарям і іншим спеціалістам слід більш уважно підходити до оцінки стану здоров'я пацієнтів, особливо у випадках з вираженим поліморфізмом клінічних проявів. Всебічно обстежити пацієнтів із залученням фахівців різного профілю.

Ключові слова: токсокароз, *Toxocara canis*, глистна інвазія.

В сучасних умовах розвитку цивілізації, зростаючому темпі урбанізації і зниження контролю над темпами забруднення навколишнього середовища, неконтрольному розмноженні і чисельності бродячих тварин, порушення правил утримання домашніх улюбленців, доводиться констатувати збільшення в людській популяції поширення глистних інвазій. Одна з яких, на жаль, набирає все більшого значення, це токсокароз – інвазія людини, що викликається аскарідатами собак (*Toxocara canis*) [1,2,19,22,25].

В останнє десятиліття у зв'язку з прогресивним зростанням чисельності собак, їх неконтрольним утриманням, безперешкодною доступністю тварин до жилих об'єктів і масивним забрудненням навколишнього середовища інвазійним матеріалом – фекаліями, це захворювання стало серйозною медико-соціальною проблемою для багатьох країн світу, включаючи і Україну [3,4,9].

Сьогодні популяція собак величезна і становить в США – 43 млн., Великобританії – 5,6 млн. Частка домоволодінь, в яких утримуються собаки, досягає в США і Франції 30%, Великобританії – 25%, Японії – 13%, Швейцарії – 11% [19,22]. При великій чисельності собак і з урахуванням того, що багато з них не мають хазяїна, проблема забруднення навколишнього середовища фекаліями собак загострюється. Цьому сприяє обмеженість спеціально виділених місць для виходу собак і низький рівень санітарної свідомості власників собак. Проведені дослідження в різних

країнах, встановили забрудненість ґрунту населених пунктів яйцями токсокар від 1 до 60% [9,10,11]. Більш негативна ситуація складається в рекреаційних зонах міст, куди жителі виїжджають на відпочинок, часто з собаками. Чисельність їх різко зростає на невеликих територіях у вихідні дні. Слід зазначити, що забрудненість ґрунту в сільських населених пунктах, як правило, вище, ніж в містах. Дані дослідження Л. А. Колос в Києві показали, що ураженість токсокарами собак склала 21,9%, цуценят – 87,4%, кішок – 9,5% [5]. При повному гельмінтологічному дослідженні собак встановлена ураженість тварин в 67% випадків. Виявлена висока забрудненість ґрунту, зелені, овочів, ягід яйцями токсокар. Подібні результати отримані в Харківській області, інших областях України, де всюди підкреслена висока забрудненість яйцями токсокар ґрунту міст, ігрових майданчиків в дитячих дошкільних установах, парках, дворах [6].

Токсокароз досить широко поширений в ряді регіонів і країн Африки, Південно-Східної Азії, Росії, США, Англії, Польщі та інших [19,25]. Це паразитоз, який раніше рідко зустрічався у людини, в основному поширений серед бродячих кішок і собак з довічним носійством личинок в організмі, і викидом яєць гельмінтів з фекаліями в житлових масивах. На сьогоднішній день в популяції людей позитивні імунологічні проби на токсокароз реєструються до 15% випадків [7].

Виявлена відносно висока ураженість токсокарозом деяких професійних груп, таких як ве-

теринари, що заражаються через шерсть тварин, і досягає 37,5%, автомобілістів і автослюсарів, що контактують з ґрунтом і становить 12,5%, робочих комунального господарства, які займаються прибиранням вулиць, відловом бездоглядних тварин (до 20,5%) [8,10]. Також має вагоме значення висока ураженість осіб, що займаються полюванням і використовують для цієї мети собак, також контактуючих із ґрунтом присадібних ділянок та городів в містах та сільській місцевості, які забруднено яйцями токсокар [1,11,22]. Триває вивчення альтернативних шляхів зараження, оскільки токсокароз часто зустрічається у тих, хто не має безпосереднього контакту з собаками. Доведено, що таргани поїдають значну кількість яєць токсокар (до 170 в експерименті), при цьому до 25% виділяються ними в життєздатному стані [12].

Ураженість жителів токсокарозом визначається зазвичай шляхом дослідження проб сироваток крові в серологічних реакціях, частіше в імуноферментному аналізі [13,19,22,25]. Слід пам'ятати про те, що не всі особи з позитивними результатами серологічних реакцій на токсокароз хворіють цим захворюванням. Число хворих в різних осередках складає 1,5% від числа серопозитивних. Високий відсоток осіб з антитоксокарозними антитілами в крові свідчить про велику інтенсивність епідемічного процесу в ряді осередків. Дані про серопозитивність токсокарозу згідно віку свідчать про те, що в більшості вогнищ вона дещо підвищується з віком, проте, все ж максимальне число осіб з клінічними проявами токсокароза припадають на дітей дошкільного та шкільного віку [14,15,18,19,25].

Ряд досліджень показують соціальну належність до токсокарозу, який найчастіше зустрічається серед мешканців, які проживають у сільській місцевості, у сімей із низьким рівнем річного доходу, високим чисельним складом, низьким освітнім рівнем, недостатньою кількістю житлових приміщень [16,22].

Токсокароз - це захворювання, про яке, незважаючи на широке поширення і важливу роль в патології, особливо у дітей, сімейні лікарі та терапевти знають небагато. Його симптоматика вкрай різноманітна [17] та характеризується важким, тривалим і рецидивуючим перебігом, поліморфізмом клінічних проявів, обумовлених міграцією личинок токсокар з різних органів і тканин. Зараження людини відбувається при ковтанні інвазійних яєць токсокар. У проксимальному відділі тонкого кишечника з яєць виходять личинки, які через слизову оболонку проникають в кровотік, потім заносяться в печінку і праву половину серця. Потрапивши в легеневу артерію, личинки продовжують міграцію і переходять з капілярів в легеневу вену, досягають лівої половини серця і потім розносяться кров'ю по різним органам і тканинам. Мігруючи, вони досягають пункту, де діаметр судини їх не пропускає, і тут вони залишають кров'яне русло. Личинки токсо-

кар осідають в печінці, легенях, серці, нирках, підшлунковій залозі, головному мозку, очах і інших органах і тканинах. Тут вони зберігають життєздатність протягом тривалого часу (місяці, роки). Личинки, що осіли в тканинах, перебувають в "пасивному" стані, а потім під впливом деяких факторів активізуються і продовжують міграцію. З плином часу частина личинок інкапсулюється і поступово руйнується всередині капсули [22,25].

Патогенез токсокарозу складний і складається із декількох чинників, обумовлених комплексною взаємодією системи "паразит-хазяїн". Мігруючи в організмі людини, личинки травмують тканини, залишаючи геморагії, некрози, запальні зміни. Провідна роль у розвитку імунологічних реакцій належить сенсibilізації організму екскреторно-секреторними антигенами, а також соматичними антигенами токсокар. В секретатах і екскретатах личинок містяться речовини, що володіють антигенною активністю (екзоантигени). Соматичні антигени (ендоантигени) потрапляють в організм людини після руйнування личинки. Антигенний вплив викликає розвиток алергічних реакцій негайного та уповільненого типу. Судячи з клініко-лабораторних показників, надходження антигенів в організм людини відбувається нерівномірно і посилюється при відновленні міграції після виходу з "дрімаючого" стану або після загибелі паразита [2,5,17,25,26].

У розвитку алергічної реакції негайного типу перший момент зустрічі організму людини з личинкою не викликає візуальних проявів, основні клінічні симптоми пов'язані з другою фазою, так званою "реакцією пізньої фази" у вигляді набряку, еритеми шкіри і збільшення резистентності дихальних шляхів. В "реакції пізньої фази" беруть участь гладкі клітини, базофіли, а також нейтрофіли. У цей час підвищується рівень гістаміну і хемотоксичного фактору нейтрофілів і інших клітин [21].

Основну роль в механізмі протипаразитарного імунітету грають еозинофіли. Ці клітини здійснюють захист організму людини в співдружності з імуноглобуліном E, рівень якого незмінно підвищується при токсокарозі, а також з тканинними базофілами, макрофагами. Як відомо, проліферація еозинофілів регулюється T-лімфоцитами [20,21,22]. Механізм залучення еозинофілів дуже складний і багаторазово дублюється [21]. У ньому беруть участь лімфокіни, що виділяються сенсibilізованими лімфоцитами, низькомолекулярний хемотоксичний фактор, що продукується нейтрофілами при взаємодії їх з імунними комплексами, лейкотрієни, які продукуються лімфоцитами, нейтрофілами, тканинними базофілами. Тканинні базофіли у людини знаходяться в слизових оболонках, шкірі, легенях. На шляху міграції личинки токсокар постійно стикаються з цими та іншими клітинами. Кількість тканинних базофілів залежить від ступеня сенсibilізації організму антигенами. Тканинні

базофіли виділяють активні аміни (гепарин, гістамін), які перешкоджають згортанню крові, розширюють судини, сприяють міграції клітин у вогнище ушкодження. У поєднанні з лейкотриєнами і іншими медіаторами вони викликають основні клінічні симптоми алергії, такі як гіперемія, свербіж шкіри, кропив'янку, бронхоспазм, що також характерно для токсокарозу. Процес звільнення активних амінів відбувається при з'єднанні IgE-антитіл з антигенними детермінантами клітин, активації комплементу, агрегації тромбоцитів або активації кінінової системи, що, призводить до тромбоцитопенії при токсокарозі. Полі-нуклеари на тлі цього процесу ушкоджують дрібні кровоносні судини. При цьому виділяються ендогенні пірогени, які часто викликають підвищення температури тіла. Імунні комплекси зосереджують у вогнищі уражені еозинофіли, в результаті чого утворюються еозинофільні інфільтрати. Еозинофіли частково руйнують імунні комплекси, пом'якшуючи цим тяжкість патологічних реакцій в тканинах. Сенсibiliзовані Т-лімфоцити, що скупчилися навколо личинки, виділяють лімфокіни, привертають і активують макрофаги та інші клітини, які включаються в процес формування гранульом. Гранульоми при токсокарозі можуть утворюватися в будь-якому органі і тканинах за рахунок механізмів реакції сповільненого типу. У центрі гранульоми є зона некрозу, по периферії - велика кількість еозинофілів, а також гістоцити, нейтрофіли, лімфоїдні, епітеліоїдні клітини і макрофаги. Численні гранульоми при токсокарозі знаходяться в печінці, легенях, а також в підшлунковій залозі, міокарді, мезентеріальних лімфатичних вузлах, головному мозку. Гістоморфологічно токсокароз - це дисемінований еозинофільний гранулематоз як прояв алергічної реакції сповільненого типу. Зараження яйцями токсокар відбувається протягом декількох днів з ураженням печінки з вираженою еозинофільною інфільтрацією інтерстиціальної тканини. У печінці при цьому утворюється багато гранульом з личинками і без них. Пізніше по периферії клітинного шару гранульоми з личинкою утворюється фіброзна капсула. Так само швидко формуються гранульоми в легенях, що призводить до гіперемії і набряку легеневої тканини, активної лімфоїдної реакції, а потім до виникнення пневмонії та альвеоліту. Протягом перших днів після зараження личинки потрапляють в головний мозок, нирки, м'язи та інші органи і тканини [22].

У селезінці розвиваються проліферативні зміни в фолікулах. У кірковому шарі нирок утворюються лейкоцитарні скупчення з наявністю безлічі еозинофілів, паразитарні гранульоми. У міокарді виникають клітинні інфільтрати і екстравазати. Після закінчення першого тижня від дня зараження число личинок в цих органах значно знижується. Личинки зберігають життєздатність багато місяців і років, а їх розподіл в органах і тканинах продовжує змінюватися. Чис-

ло личинок в печінці значно більше при реінфекціях, ніж при зараженні низькими дозами або при звичайному первинному зараженні [23].

Личинка в організмі людини може виживати до 10 років. Це як би суперечить функціонуванню імунної відповіді хазяїна, життєздатність личинки пов'язана з виділенням нею маскуючої субстанції, здатної захистити личинку від агресії еозинофілів і антитіл господаря за допомогою складної реакції, в результаті якої запобігається їх контакт з епікутикулою личинки.

Формування імунної відповіді - це основна захисна реакція організму і є головним механізмом патогенезу гельмінтозів взагалі, а токсокарозу зокрема. Імунологічні реакції, переходячи межі адекватної імунної відповіді, стають імунопатологічними і є причиною формування патологічного процесу [22,24].

Отже, всі патологічні прояви при токсокарозі пов'язані в основному з алергічними реакціями негайного й уповільненого типу. Однак, залишається ще низка невирішених питань в патогенезі токсокарозу. L.T. Glickman і P.W. Schantz висловили одну з гіпотез, що при низькій інтенсивності інвазії личинками токсокар сумарний антигенний вплив на організм недостатній, щоб викликати алергічну реакцію організму з розвитком алергічних реакцій, гранулематозного процесу, еозинофілії, тому личинки вільно мігрують по органам і тканинам [25].

Спектр клінічних проявів є похідною від інтенсивності вражаючої дози і частоти реінфекцій, поширення личинок в тих чи інших органах і тканинах, а також ступеня імунної відповіді хазяїна. Токсокароз характеризується тривалим рецидивуючим перебігом (від декількох місяців до декількох років), що пов'язано з періодичним відновленням міграції личинок токсокар. Летальні випадки при токсокарозі пов'язані з міграцією личинок в міокард і в ділянки центральної нервової системи. Існують дані про співвідношення частоти різних клінічних форм токсокарозу, а саме вісцеральний токсокароз виявляється у 20%, ураження очей у 67%, безсимптомний у 13% від загального числа зареєстрованих випадків. Ураження очей токсокарами вивчено досить добре, існують розроблені схеми діагностики та лікування даної патології, на жаль вісцеральної форми токсокарозу приділялося недостатньо уваги. [19,26,27].

За літературними даними при системному (вісцеральному) токсокарозі у зараженої людини в залежності від локалізації личинок виникають наступні симптоми і синдроми: інфекційно-токсичний синдром - можливе підвищення температури, підвищена стомлюваність, слабкість; печінковий синдром - печінка збільшується в розмірі, її структура ущільнюється, при пальпації виникають хворобливі відчуття; бронхолегеневий синдром - першіння в горлі, кашель, відчуття тяжкості і здавлення в грудній клітці, синюшого відтінку шкіри, у важких випадках можливий

розвиток астматичних станів; алергічний синдром – кропив'янка, задишка, набряк Квінке і т.д.; абдомінальний синдром, що проявляється болями в животі, розладами стулу, нудоти і блюванням, здуттям живота, зниженням апетиту; збільшення лімфовузлів та хворобливість м'язів. Системна форма хвороби, також, нерідко супроводжується ураженнями з боку серця, підшлункової залози, головного мозку. При ураженні центральної нервової системи у хворих на токсокароз виникають тривалі головні болі, синдром хронічної втоми і такі симптоми, як паралічі і парези, епілептиформні припадки, летаргічний стан [22,25,27].

Частіше у хворих на токсокароз виявляється субфебрильна температура, проте в деяких випадках спостерігається фебрильна температура, що може супроводжуватися ознобом. Температурна реакція, як правило, спостерігається в період легеневих проявів (62% випадків). Синдром ураження легень зустрічається у 65% хворих вісцеральним токсокарозом і варіює в широких межах: від катаральних явищ до важких астматичних станів. У хворих спостерігаються рецидивуючі катари, бронхіти, бронхопневмонії. Турбує сухий кашель, часті напади нічного кашлю, в деяких випадках – важка задишка з астматичним диханням і ціанозом. При аускультатії вислуховуються сухі, нерідко вологі хрипи. При токсокарозі відомі випадки розвитку важких пневмоній, які протікали з ускладненнями і закінчувалися летальними наслідками. У хворих, які тривалий час страждали на бронхіальну астму, виявлялася токсокарозна етіологія хвороби, виявлявся високий рівень специфічних антитіл. Повторні курси специфічної терапії призводили до зникнення специфічних проявів хвороби і поступового повного одужання. Дослідження, проведене в Нідерландах, показало, що серед хворих на бронхіальну астму або рецидивуючий бронхіт токсокароз виявляється з частотою 19,2% (у контрольній групі – 9,9%). При рентгенологічному дослідженні у 33,2% хворих виявляються множинні або поодинокі еозинофільні інфільтрати, посилення легеневого малюнка, картина бронхолегеневої інфільтрації. Поряд з синдромом ураження легень дуже часто (до 80%) відзначається збільшення розмірів печінки. Приблизно у 20% хворих збільшена селезінка, у 67% - лімфатичні вузли, аж до системної лімфаденопатії. Окрім перерахованих проявів, у 46% хворих відзначається абдомінальний синдром (болі в животі, здуття живота, нудота, іноді блювота, діарея). Іноді захворювання супроводжується різноманітного типу рецидивуючими висипаннями на шкірі (еритематозні, уртикарні) [5,9,19,22].

Деякі дослідники виділяють неврологічну форму токсокарозу, разом із вісцеральним і очним. При міграції личинок токсокар в головний мозок виявляються ознаки ураження центральної нервової системи у вигляді конвульсій типу "petit mal", епілептиформних нападів, парезів і паралі-

чів. Проведене обстеження дітей від 1 до 15 років показало, що інвазовані токсокарами діти мали суттєві відхилення від здорових дітей в багатьох нейропсихологічних тестах, моторної і пізнавальної функції [12,18,25].

Одним з провідних і найбільш постійних проявів вісцеральної форми токсокарозу є стійка тривала еозінофілія, аж до розвитку еозінофільно-лейкемоїдних реакцій крові. Зазвичай відносний рівень еозінофілів перевищує 30%, а в окремих випадках може досягати 90%. Загальна кількість лейкоцитів також підвищується до $15-20 \times 10^9/\text{л}$, а в деяких випадках – до $80 \times 10^9/\text{л}$. Еозінофілія може зберігатися протягом декількох місяців і навіть років, ШОЕ зазвичай підвищена, іноді значно. У хворих при тривалому перебігу хвороби поступово посилюється анемія, зменшується число еритроцитів, знижується рівень гемоглобіну. Різко наростає рівень імуноглобулінів класу E, який перевищує норму у окремих хворих в 25-30 разів [25].

Причому за життя паразитологічний діагноз токсокарозу встановити практично неможливо, оскільки виявити мігруючі личинки важко, а ідентифікувати їх по гістологічних зрізах дуже непросто. Тим не менш, остаточний паразитологічний діагноз токсокарозу ставлять без сумнівів тільки при виявленні личинок в біоптатах тканин. Обмежена можливість паразитологічної діагностики призводить до того, що провідними в діагностиці токсокароза є імунологічні тести [26].

Клінічні та лабораторні ознаки, які слід оцінити при діагностиці токсокарозу це наявність еозінофілії периферичної крові, лейкоцитоз, збільшення ШОЕ, гіперглобулінемія, гіпоальбумінемія, анемія, рецидивуючу лихоманку, легеневий синдром, рентгенологічні ознаки ураження легень, збільшення розмірів печінки, неврологічні розлади, шкірні ураження, лімфаденопатія, що вимагає від лікаря комплексного підходу до оцінки стану пацієнта і достатньою мірою обстеження. Суттєве значення в постановці діагнозу токсокарозу має епідеміологічний анамнез. Вказівка щодо утримання в сім'ї собаки або на тісний контакт з собаками свідчать про відносно високий ризик зараження токсокарозом. Наявність алергії на шерсть тварин також часто зустрічається при токсокарній інвазії [9,12,25,26].

Проблема специфічної терапії токсокарозу не може вважатися вирішеною. Задовільні результати отримують при призначенні мінтезолу (тіабендазолу), вермоксу (метобендазолу) і дітразіну (діетілкарбамазіну) [17,18,19].

Побічні явища, що виникають при застосуванні вищевказаних препаратів, можуть бути пов'язані не тільки з токсичною дією антигельмінтних препаратів, але і з реакцією організму на загибель личинок токсокар. Тому в процесі лікування доцільно призначати також антигістамінні, дезітоксикуючі засоби [27]. Критеріями ефективності лікування слід вважати прогресивне зниження рівня еозінофілії, регрес клінічних про-

явів хвороби, зниження рівня специфічних анти-тіл до рівня 1:800 і нижче. При повільному поліпшенні клініко-лабораторних показників курси специфічної терапії проводять через 3-4 місяці. Іноді потрібно від 4 до 5 курсів лікування. Прогноз при токсокарозі в більшості випадків сприятливий. Однак, при інтенсивній інвазії і проникненні личинок в життєво важливі органи захворювання може призвести до летального результату [19,22,27].

Падіння загального рівня життя в нашій країні привело до того, що абсолютна більшість жителів не мають адекватної інформації не тільки про токсокароз, але і про ризик зоонозних інвазій взагалі. В таких умовах важко сподіватися на усвідомлену поведінку людей та дотримання норм та правил гігієни, що сприяє профілактиці зараження, тому найважливішим завданням є санітарна освіта населення. З іншого боку, сімейним лікарям і іншим спеціалістам слід більш уважно підходити до оцінки стану здоров'я пацієнтів, особливо у випадках з вираженим поліморфізмом клінічних проявів. Всебічно обстежити пацієнтів із залученням фахівців різного профілю.

Література

1. Чередниченко В.М. Поражения глаз при токсокарозе / В.М. Чередниченко // Офтальмология. - 1985. - №5. - С. 236-239
2. Schantz P.M. Toxosara larva migrans now / P.M. Schantz // Am. J. Trop. Med. Hyg. - 1989. - V.4. - P. 21-34.
3. Возянова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни / Ж.И. Возянова. - К.: Здоров'я, 2001. - Т. 2. - С. 692 с.
4. Вінницька О.В. Гельмінтози: діагностичний пошук та лікування / О.В. Вінницька // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2009. - №4(23). - С.33-39.
5. Сергеев В.П. Паразитарные болезни человека / В.П. Сергеев, Ю.В. Лобзин, С.С. Козлов // СПб, Фамант. - 2006. - С. 211-448, 361-364, 352- 361.
6. Астафьев Б.А. Достижения отечественной науки в изучении патогенеза гельминтозов / Б.А. Астафьев // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. - 1998. - № 2. - С. 8-11.
7. Санітарно-паразитологічний моніторинг в Дніпропетровській області / [В.С. Борисенко, О.П. Борисенко, Н.А. Романюха і др.] // Матер. наук.-практ. семінару «Паразитарні інвазії та їх профілактика», 2-3 липня 2009 р. - Харків, 2009. - С. 32-33.
8. Guidelines for drinking water quality. / Recommendations; the 4nd ed. - World Health Organisation. - Geneva, 2011. - Vol. 1. - 541 p.
9. Мокиенко А.В. Паразитарные контаминанты питьевой воды: оценка риска и методов обеззараживания / А.В. Мокиенко, Н.Ф. Петренко, А.И. Гоженко // Питьевая вода. - 2008. - № 1 (43). - С. 2-13.

10. Мокиенко А.В. Характеристика загрязнения воды открытых водоемов Одесской области простейшими и гельминтами / А.В. Мокиенко, Л.И. Засыпка, Н.Д. Вегержинская [и др.] // Актуальні питання організації лабораторного бактеріологічного контролю та медичної паразитології: Матеріали наради-семінару 12-13 вересня 2012 р., м. Іллічівськ. - С. 106-107.
11. Ковальчук Л.И. Стратегія і тактика санітарно-гігієнічних та медико-екологічних досліджень Українського Приднунав'я / Л.И. Ковальчук, Н.Н. Надворний // Актуальні проблеми транспортної медицини. - 2013. - № 4 (34). - С. 32-36.
12. Schets F.M. Detection of infectious Cryptosporidium oocysts by cell culture immunofluorescence assay: Applicability to environmental Samples / F.M. Schets, G.B. Engels, M. During [et al.] // Applied and Environmental Microbiology. - 2005. - Vol. 71, N 11. - P. 6793-6798.
13. Gennaccaro A.L. Infectious Cryptosporidium parvum oocysts in final reclaimed effluent / A.L. Gennaccaro, M.R. McLaughlin, W. Quintero-Betancourt [et al.] // Applied and Environmental Microbiology. - 2003. - Vol. 69, N 8. - P. 4983-4984.
14. DiGiorgio C.L. Cryptosporidium and Giardia recoveries in natural waters by using environmental protection agency method 1623 / C.L. DiGiorgio, D.A. Gonzalez, C.C. Huitt // Applied and Environmental Microbiology. - 2002. - Vol. 68, N 12. - P. 5952-5955.
15. Ali M.A. Detection of enteric viruses, Giardia and Cryptosporidium in two different types of drinking water treatment facilities / M.A. Ali, A.Z. Al-Herrawy, S.E. El-Hawaary // Water Research. - 2004. - Vol. 38, N 18. - P. 3931-3939.
16. Бабак О.Я. Кишечные гельминтозы: ситуация и тенденции к их изменению / О.Я. Бабак // Здоров'я України. - 2006. - № 9/1. - С. 38-42.
17. Барсукова О. Нові підходи до лікування гельмінтозів та протозойних інфекцій у дітей / О. Барсукова // Аптека. - 2003. - № 410 (39). - С. 134-137.
18. Бодня Е.И. Клинико-иммунологические аспекты паразитарных болезней / Е.И. Бодня, И.П. Бодня // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2007. - № 3 (08). - С. 18-23.
19. Виноград Н.О. Паразитарні хвороби людини. Гельмінтози: навчальний посібник / Н.О. Виноград, Р.Ю. Грицко. - Львів, 2005. - 192 с.
20. Вінницька О.В. Гельмінтози: діагностичний пошук та лікування / О.В. Вінницька // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2009. - № 4 (23). - С. 33-39.
21. Дуднік В.М. Діагностика і патогенетичні аспекти лікування гельмінтозів / В.М. Дуднік, О.І. Ізюмець, Л.І. Лайко, Н.Д. Корольова // Современная педиатрия. - 2011. - № 4 (38). - С. 70-72.
22. Крамарев С. Гельмінтози у дітей / С. Крамарев // Педіатрія. - 2009. - № 4 (19). - С. 67-71.
23. Крамарев С.А. Гельмінтози у дітей і підлітків / С.О. Крамарев, И.Б. Ершова, Г.Г. Бондаренко. - Киев-Луганск, 2006. - 128 с.
24. Марушко Ю.В. Гельмінтози у дітей: стан проблеми, особливості діагностики і терапії / Ю.В. Марушко, М.Г. Грачова // Современная педиатрия. - 2011. - № 6 (40). - С. 58-62.
25. Марушко Ю.В. Современное состояние проблемы гельминтозов у детей. Вопросы диагностики и лечения / Ю.В. Марушко, М.Г. Грачова // Современная педиатрия. - 2012. - № 3 (43). - С. 15.
26. Паразитарные инвазии в практике детского врача / [В.Н. Тимченко, В.В. Леванович, Н.С. Абдукаева и др.]. - СПб.: ЭЛБИ, 2005. - 288 с.
27. Швец Н.И. Диагностика кишечных гельминтозов: современное состояние проблемы / Н.И. Швец, А.Р. Дацюк // Журнал практичного лікаря. - 2007. - № 5-6. - С. 46-52.

Реферат

ТОКСОКАРОЗ – СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

Моисеева Н.В., Капустянская А.А., Вахненко А.В., Румянцева Н.А., Кулик Л. Г.

Ключевые слова: токсокароз, Toxosara canis, глистная инвазия.

Освещены и обобщены литературные данные, касающиеся заболеваемости токсокарозом, вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза, лабораторной диагностики, особенностей клинического течения и лечения. Токсокароз – зоонозное паразитарное заболевание, характеризующееся попаданием, миграцией и вредной жизнедеятельностью в организме человека личинок нематод домашних плотоядных животных (круглых червей) – токсокар, с возможным поражением различных внутренних органов и систем. В патологический процесс при этой инвазии привлекаются различные органы, и органная патология отличается большим разнообразием симптомов, особенностями диагностических подходов и лечебной тактики. Группы риска: 1) возрастные – дети 3-10 лет, интенсивно контактируют с почвой; 2) профессиональные – ветеринары и работники питомников для собак, автоводители, автослесари (контакт с элементами почвы при обслуживании автомобилей), рабочие коммунального хозяйства, продавцы овощных магазинов; 3) поведенческие – умственно отсталые и психически больные с привычкой геофагия и низким уровнем гигиенических навыков, а также психически нормальные люди с привычкой геофагия; 4) другие – владельцы приусадебных участков, огородов, лица, зани-

маючі охоту с собаками, власники домашніх собак. Ряд досліджень показують соціальну належність до токсокарозу, який частіше зустрічається серед жителів, які мають низький соціально-економічний статус. Падіння загального рівня життя в нашій країні привело до того, що абсолютна більшість жителів не мають адекватної інформації не тільки про токсокарозу, але і про ризик зоонозних інвазій взагалі. В таких умовах важко сподіватися на свідоме поведінку людей і дотримання норм і правил гігієни, сприяє профілактиці зараження, тому найважливішою задачею є санітарне просвіщення населення. С іншої сторони, сімейним лікарям і іншим спеціалістам слід більш уважливо підходити до оцінки стану здоров'я пацієнтів, особливо в випадках з вираженим поліморфізмом клінічних проявів. Всестороннє обстеження пацієнтів з залученням спеціалістів різного профілю.

Summary

TOXOCARIASIS: MODERN ASPECTS OF ISSUE

Moisieva N.V., Kapustianska A.A., Vakhnenko A.V., Rumyantseva M.O., Kulyk L.G.

Key words: Toxocariasis, Toxocara canis, helminth invasion.

This review elucidates and summarizes the available data on the incidence of toxocariasis, its aetiology, epidemiology, pathogenesis, laboratory diagnostics, clinical course and treatment. Toxocariasis is a zoonotic parasitic disease characterized by ingestion of nematode larvae of domestic carnivores (roundworms), toxocara, their migration and harmful vital activity in the human body with possible damage to various internal organs and systems. The pathological process can affect various organs, and organ pathology is characterized by a large variety of symptoms that requires choosing the proper option of diagnostic approaches and therapeutic tactics. The risk groups include: 1) age, especially children of 3-10 years who contact with soil; 2) occupation, e.g., veterinarians and animal nursery workers, car drivers, car mechanics (due to contact with soil elements when servicing cars), communal service workers, sellers of vegetable stores; 3) behavioural peculiarities, i.e. mentally retarded and mentally ill individuals with habit of geophagia and low level of hygienic skills, as well as mentally normal people with a habit of geophagia; 4) others – owners of household plots, kitchen gardens, persons engaged in hunting with dogs, pet owners. A number of studies show a social association with toxocariasis, which is the most often found among people with low socioeconomic status. The fall in the overall standard of living in our country has led to the fact that the absolute majority of residents have not adequate information not only about toxocariasis, but also about the risk of zoonotic invasions in general. Therefore, it is difficult to rely upon people's conscious behaviour and compliance with hygiene standards and rules that contributes to the prevention of infection, so the most important task is health education of the population. On the other hand, family doctors and other professionals should be more careful in assessing the health status of patients, especially in cases with pronounced polymorphism of clinical manifestations.

УДК 579.61

Моложавая О.С., Ивахнюк Т.В., Макаренко А.Н., Брозь Р.Р.

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ МОЗГОМ И МИКРОФЛОРОЙ КИШЕЧНИКА В УСЛОВИЯХ НОРМЫ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко

Сумский государственный университет

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

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

В обзоре литературы систематизированы данные исследований влияния микробиоты кишечника и препаратов пробиотиков на постнатальные пути развития мозга, его функционирование на протяжении жизни, нейропсихическое состояние организма, стресс реактивность, когнитивные функции и развитие различных патологических состояний центральной нервной системы. Молекулярные механизмы, лежащие в основе многофакторных влияний микробиома кишечника на физиологию мозга, возможно позволят исследователям разработать совершенно новые профилактические и терапевтические подходы для лечения психических расстройств и нейродегенеративных заболеваний, низкая эффективность которых в настоящее время является общепризнанной.

Ключевые слова: микрофлора кишечника, мозг.

Микробиота человека состоит из множества населяющих организм симбиотических микроорганизмов - бактерий, архей, вирусов и эукариотических микроорганизмов. Симбиотические микроорганизмы имеют огромный потенциал для воздействия на физиологию и здоровье че-

ловека. Наиболее представленной и многочисленной является микрофлора желудочно-кишечного тракта, особенно кишечника. Кишечный микробиом включает коллективную систему генов, состоящую из триллионов микроорганизмов, проживающих в желудочно-кишечной эко-

системе. Взаимодействие между организмом человека и микробиомом кишечника очень сложны и многофакторны, изучением этих взаимоотношений занимаются давно, но, несмотря на это открываются все новые и новые факты о роли микрофлоры в реализации многих физиологических и патологических процессов в организме человека [26,4].

Микробиота кишечника осуществляет ферментную трансформацию белков, жиров, углеводов, синтезирует витамины, регулирует перистальтику кишечника, осуществляет детоксицирующие функции, регулирует проницаемость слизистой кишечника и т.д. Изучение взаимоотношений между кишечником и мозгом, так называемой кишечно-мозговой оси (*gut-brain-axis*), посредством которой мозг модулирует функции желудочно-кишечного тракта и наоборот, по-прежнему актуально, как и 100 лет назад – с момента их открытия И.П. Павловым [1,3].

За последние десять лет многие исследователи обнаружили связь между желудочно-кишечной патологией и психическими, а также неврологическими заболеваниями, такими как депрессия, тревожность, аутизм, шизофрения и нейродегенеративные расстройства. Растущий объем данных, в основном полученных на гнотобиологических (безмикробных) животных, выращенных в условиях стерильности, показывает, что именно микрофлора кишечника влияет на постнатальное развитие мозга, поведенческие реакции животных, стресс-реактивность, а также может изменять нейрохимию мозга [4,62]. Многие ученые скептически относятся к таким исследованиям, поскольку сложность взаимодействий в системе, которую называли кишечно-мозговой осью, пока не дает достаточных результатов для окончательных выводов о молекулярных механизмах этих взаимоотношений. Однако интерес к таким исследованиям неуклонно растет, за последние годы они достаточно активно финансируются в США и Евросоюзе. Национальный институт психического здоровья в США, штат Мэриленд, профинансировал семь плотных исследований бюджетом до 1 млн, \$, управление военно-морских исследований США в Арлингтоне, штат Вирджиния, согласился выделить примерно 14,5 млн \$ в течение ближайших 6-7 лет на исследование, изучающее роль кишечника в когнитивных функциях и ответе организма на стресс. Евросоюз вложил 9 миллионов € в пятилетний проект под названием *My New Gut* (Мой Новый Кишечник), две основные цели которого — изучить механизмы развития мозга и расстройства его деятельности под влиянием микробиоты кишечника.

Основными составляющими компонентами изучаемой оси микробиота-кишечник-мозг являются центральная нервная система (ЦНС), нейроэндокринная и нейроиммунная системы, симпатическая и парасимпатическая вегетативная нервная система, нервная система кишеч-

ника, и, конечно, совокупность кишечной микробиоты. Эти компоненты взаимодействуют друг с другом с образованием сложной многофакторной сети. С помощью этой сети сигналы от головного мозга могут влиять на двигательную, сенсорную и секреторную активность кишечника, и наоборот, висцеральные сигналы из кишечника, опосредуемые микробиотой, влияют на функции мозга [42].

Классический сигнальный путь кишечный микробиом - ЦНС функционирует с помощью регуляторных механизмов процессов питания и насыщения. Изменения в рационе питания может влиять на доступность различных питательных веществ для микрофлоры кишечника и, следовательно, на их качественный и количественный состав [1,62]. Известно, что мозгу и, в частности, гипоталамусу, принадлежит ключевая роль в регуляции энергетического метаболизма и потребления пищи. Гипоталамо-гипофизарный тракт и ствол мозга - основные центры мозга, контролирующие аппетит. Желудочно-кишечный тракт тесно связан с гипоталамо-гипофизарной системой через нейроэндокринные и сенсорные сигналы от кишечника, в котором освобождаются пептиды, контролирующие ответ мозга. Потребление пищи инициирует каскад нейронных и гормональных реакций, запускающих ответ центральной нервной системы. Сигнал от механорецепторов передается посредством афферентных нервных импульсов к блуждающему нерву и дорзальному ядру солитарного тракта, нейроны которого координируют моторику желудочно-кишечного тракта. Проекция от ядер солитарного тракта поступают в висцеросенсорную зону таламуса. Сигналы из кишечника имеют также решающее значение для контроля аппетита и регуляции энергетического баланса, гомеостаза глюкозы и жирового метаболизма. Микробиоту кишечника также можно отнести к важному элементу эндокринной системы. Она выполняет ферментативную трансформацию сложных стероидных соединений и производных азота (последние попадают в организм с пищей или образуются в результате гидролиза в желудке или кишечнике ферментами поджелудочной железы), относимых к классу прогормонов. Потребление пищи также вызывает синтез в кишечнике различных гормонов, стимулирующих (грелин), либо угнетающих аппетит (пептид подобный глюкагону, холецистокинин, пептид тирозин-тирозин, панкреатический полипептид, оксинтомодулин). Связывание гормонов с рецепторами в гипоталамусе приводит к синтезу орексигенных или анорексигенных пептидов [11,13].

Влияние микробиоты начинается с момента рождения организма. Показано, что внешние восходящие сигналы, полученные от кишечной микрофлоры, имеют важное значение для раннего постнатального программирования и развития мозга [29,22]. В основополагающей рабо-

те Heijtz и соавторов [44] было установлено, что колонизация микрофлорой кишечника имеет очень важное значение для постнатального человеческого развития мозга и психического здоровья. Было обнаружено, что изменения в экспрессии генов у животных и формирование определенного поведенческого фенотипа у гнотобиологических (безмикробных) мышей напрямую зависит от постнатальной колонизации кишечника. В период внутриутробного развития плода, формирование мозга происходит с повышенной скоростью, и к моменту рождения мозг достигает полного формирования по количеству нейронов, но развитие, программирование мозга не прекращается и после рождения [22,41]. В младенчестве мозг активно развивается за счет установления синаптических связей, обеспечивающих функционирование сетей мозга, лежащих в основе восприятия и познания. Особый интерес представляют данные [44] о снижении экспрессии синаптических белков - синаптофизина и PSD-95 в полосатом теле у гнотобиологических мышей по сравнению с нормальными мышами. Учитывая, что эти белки участвуют в формировании синапсов, авторы предполагают, что микрофлора кишечника способна модулировать синаптогенез. Также было показано, что колонизация микрофлорой кишечника для развития мозга и формирование определенного психологического фенотипа должна происходить в определенные критические периоды жизни, как правило в ранний постнатальный период.

Одним из центральных механизмов взаимодействия кишечной микрофлоры и ЦНС является влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС). Бактерии кишечника посредством модуляции данной оси влияют на функционирование целостного мозга. Показано, что постнатальная микробная колонизация организма определяет, во многом, и развитие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [46]. Например, микрофлора кишечника принимает активное участие в развитии реакций организма на стресс. Нарушения функционирования ГГНС были обнаружены у гнотобиологических мышей, т.к. у животных возрастала стресс-реактивность и наблюдались когнитивные нарушения [7]. Тем не менее, у таких мышей острая реакция на стресс модулировалась до нормальных показателей с помощью трансплантации бактерий от здоровых животных [9]. У нормально колонизированных микробами животных наблюдается повышенная проницаемость слизистой оболочки кишечника, что в свою очередь позволяет организму быстро адаптироваться и приводит к активации иммунной системы и образований гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [32]. При экспериментальном моделировании депрессии у мышей наблюдается изменение микробного профиля кишечника. Было установлено, что при моделирова-

нии депрессии и тревожных проявлений наблюдается повышение уровней кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ), увеличение нейрональных c-Fos белков, экспрессирующихся при активации ГГНС, повышение уровней серотонина и моторики толстого кишечника. Эти изменения связывали с изменениями состава кишечной микрофлоры и с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [5]. Сигнальные молекулы, продуцируемые кишечными нейронами, энтерохромаффинными клетками и афферентами блуждающего нерва воздействуют на различные рецепторы, например, CRFR2 (рецептор кортикотропин-рилизинг-фактора), что влияет на состав кишечной микрофлоры, и функциональные свойства кишечника, такие как проницаемость, моторика, иммунная и воспалительная реакция, вызванная стрессом [15,16,25,30].

Бактерии, колонизирующие кишечник, могут непосредственно влиять на ЦНС через продукцию активных медиаторов: серотонина, мелатонина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), катехоламинов, гистамина и ацетилхолина, часть из которых являются основными нейромедиаторами и могут влиять не только на кишечную нервную систему, но, в первую очередь, – на центральную. Кроме того, продукция подобных молекул, вероятно, имеет непосредственное влияние и на микрофлору кишечника. Clarke и соавторы обнаружили наличие бактериального рецептора Qse C для адреналина и норадреналина у бактерий, что может объяснить биохимические основы сигнализации у представителей микрофлоры кишечника [58].

Установлено, что влиять на стресс-реактивность организма можно с помощью различных пробиотиков. Пробиотические препараты влияют на развитие реакций на острый стресс, после их применения снижалась стресс-реактивность организма [48]. У крысят стресс отделения от матери повышал уровень кортикостерона в крови, что приводило к активации иммунной системы и вызывало изменения в составе микрофлоры кишечника [19]. Напротив, применение бактерий *Lactobacillus helveticus* и *Bifidobacterium infantis* приводило к нормализации реакций на стресс и снижению уровней кортикостерона у экспериментальных животных [49,7,56]. Пробиотические культуры микроорганизмов *Lactobacillus helveticus* и *Bifidobacterium longum* оказывали благотворное влияние на психологическое состояние, которое объясняли со снижением уровней кортизола в крови [50]. Тревожный или нетревожный фенотип у экспериментальных мышей был получен после трансплантации кишечной микробиоты гнотобиологическим животным от животного с определенным фенотипом [18]. После 30 дней перорального применения пробиотических культур микроорганизмов *Lactobacillus helveticus* и *Bifidobacterium longum* уровень свободного кор-

тизола у експериментальних мишей был ниже, чем в контрольной группе. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что лечение пробиотиками и пребиотиками, т.е. веществами, способствующими росту полезных бактерий, приводит к изменению уровней кортизола и изменению эмоциональных реакций у здоровых людей [6,47]. Употребление кисломолочных продуктов, богатых пробиотическими культурами бактерий, изменяло активность головного мозга у людей в ответ на визуальные эмоциональные раздражители, что подтверждалось показателями функциональной магнитно-резонансной томографии [19].

Молекулярные механизмы взаимодействия микрофлоры, кишечника и мозга, по мнению исследователей, реализуются во многом посредством активации иммунной системы организма. Иммунная система первой реагирует на колонизацию организма микрофлорой, обеспечивая их симбиотические взаимоотношения. Исследования в этом направлении показывают, что иммунная система также способна модулировать функции мозга во время его развития и в зрелом возрасте [12,14,20]. Установлено, что нейроны, астроциты и клетки микроглии мозга экспрессируют на мембранах рецепторы, которые являются специфическими для молекулярных продуктов клеток иммунной системы [12,14,20]. Клетки мозга способны отвечать на цитокины, хемокины и компоненты каскадной системы комплемента [12,31,53,59]. Иммунная сигнализация происходит не только с участием астроцитов и микроглиоцитов, которые тесно взаимодействуют с моноцитами и макрофагами, но и в нейронах и эндотелиальных клетках мозга [51]. При развитии инфекционного процесса и воспаления в организме происходит изменение настроения, наблюдается когнитивная дисфункция. В частности, мозг способен узнавать о внедрении патогенных микроорганизмов и отвечать чувством тревоги и беспокойства. Механизмы передачи сигнала об опасности и внедрении чужеродных патогенов в желудочно-кишечный тракт прежде всего передаются посредством нейроиммунных взаимодействий. В эксперименте это изучено при пероральном введении патогенных бактерий *Campylobacter jejuni* или *Citrobacter rodentium* мышам. Используемые дозы не вызывали классических симптомов острой инфекции, в крови и мозгу отсутствовали бактерии и провоспалительные цитокины [27]. Чувствительные нейроны блуждающего нерва контактируют с иммунными клетками субслизистой в местах непосредственного взаимодействия патогена и организма. Выявление c-Fos белков, частично синтезируемых в т.ч. и нейронами, и являющегося функциональным маркером их активации, в чувствительных нейронах блуждающего нерва после инокуляции патогенных бактерий, свидетельствовало о важной роли систем блуждающим нервом в данном процессе

[27,33].

Симбиотическая микрофлора также модулирует аутореактивность иммунных клеток в отношении центральной нервной системы [10]. Микрофлора организма играет важную определяющую роль в патогенезе многочисленных иммуно-опосредованных расстройств, таких как спондилоартрит, ревматоидный артрит, экспериментальный аутоиммунный энцефалит. Показано, что гнотобиологические мыши устойчивы к развитию этих заболеваний [52]. Иммунные клетки безмикробных мышей слабо экспрессируют Толл-подобные рецепторы (TLR), которые распознают чужеродные структуры микроорганизмов (ПАМП-патоген-ассоциированные паттерны). Их отсутствие у безмикробных мышей приводит к неадекватности иммунного и нейроэндокринного ответа [45]. Было показано, что иммунная система является одним из ключевых сенсоров сигналов, принимающих участие во взаимодействии системы кишечных бактерий и мозгом. Исследования, проведенные с использованием нокаутных мышей, у которых отсутствовали TLR 4 рецепторы на иммунных клетках, показали, что у них не наблюдалась активация ГГНС [28]. Этот рецептор является ключевым в активации клеток иммунной системы в ответ на важнейший компонент грамотрицательных бактерий – ЛПС (липополисахарид). Большинство грамотрицательных бактерий в организме представлены именно в составе симбиотической микрофлоры кишечника. Интересным является также тот факт, что TLR-3, 7 (распознавание вирусной РНК) и TLR-2, 4 (распознавание пептидогликана и липополисахарида) экспрессируются не только клетками иммунной системы, но и нейронами кишечника мышей и человека [60].

Активация TLR рецепторов приводит к активации клеток иммунной системы и синтезу химических медиаторов – цитокинов, которые являются мощными регуляторами не только реакций иммунной системы, но и функционирования мозга. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов на периферии, таких как интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-6, Фактор некроза опухолей (ФНО), может вызывать различные нарушения поведенческих реакций организма. В частности была выявлена корреляция между уровнями провоспалительных цитокинов и патогенезом депрессии, биполярного расстройства и шизофрении [62,15]. Роль кишечной микрофлоры в развитии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) также стала очевидной благодаря многочисленным исследованиям. Оказалось, что изменение состава кишечной флоры способно спровоцировать симптомы раздраженного кишечника. При этом, в фекальных образцах пациентов было обнаружено завышенное количество *Veillonella* и *Lactobacillus* по сравнению со здоровыми волонтерами. Также, у них был повышен уровень уксусной и пропионовой кислот, наличие которых коррелировало с тяжестью бо-

лезни, нарушением качества жизни и проявлением негативных эмоций, в том числе депрессивного состояния [36,37]. Депрессия сопровождается активацией системы воспаления в организме, а провоспалительные цитокины и ЛПС могут индуцировать хронизацию депрессивных симптомов. Уровень антител против поверхностного липополисахарида энтеробактерий (*Hafnia*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Pseudomonas*) был значительно выше у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми волонтерами [40].

Представители бифидобактерий *Bifidobacterium infantis* являются одной из пробиотических культур бактерий, которые в условиях экспериментальных исследований изменяли профиль про- и противовоспалительных цитокинов [35]. Показано, что применение пробиотических бактерий культуры *Lactobacillus helveticus* у мышей снижало тревожность и предотвращало депрессивное поведение, однако данный эффект не наблюдался в группе мышей с ослабленным иммунитетом. Bailey и соавторы показали, что после многократных стрессовых воздействий состав кишечной микрофлоры у мышей изменяется в зависимости от уровней цитокинов [24]. Как уже упоминалось выше, микроорганизмы кишечной микрофлоры обладают способностью синтезировать и реагировать на различные нейромедиаторы и нейромодуляторы. Например, представители *Lactobacillus* и *Bifidobacteria* способны продуцировать гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), *Escherichia*, *Bacillus* и *Enterococcus* синтезируют норадреналин, *Lactobacillus* может продуцировать ацетилхолин, *Streptococcus*, *Escherichia* – серотонин, в то время как представители рода *Bacillus* могут синтезировать допамин [2,38,39]. Нейротрансмиттеры поступают в просвет кишечника и могут стимулировать нервные клетки, влияющие на нейротрансмиссию в энтеральной нервной системе или действуют непосредственно на первичные афферентные аксоны. Микробиом может влиять на ЦНС непосредственно через блуждающий нерв [17,34]. Bravo и соавторы показали, что применение у мышей культур лактобактерий приводит к изменениям в системе ГАМК. Это индуцированное изменение экспрессии мРНК GABAB1b отмечено в части поясной извилины и снижением экспрессии в гиппокампе, миндалинах и области голубого пятна. Кроме того, экспрессия мРНК GABA α 2 уменьшилась в префронтальной коре и миндалине и увеличивалась в гиппокампе. Показано, что изменения экспрессии мРНК было связано со снижением уровня кортикостерона, что приводило к снижению беспокойства и депрессивного поведения после воздействия стрессора. Интересно, что ваготомия предотвращала поведенческие и нейрохимические эффекты применения пробиотической культуры лактобактерий [51]. Экспериментальные данные показали, что

стимуляция блуждающего нерва влияет на физиологию допаминэргической системы. Т.о., пробиотические бактерии, влияя на блуждающий нерв, могут оказывать влияние на дофамин-связывающие области мозга [21]. Heijtz и соавторы обнаружили у гнотобиологических мышей повышенный уровень дофамина в стриатуме, что было связано с их гиперактивным фенотипом [43]. Исследования гнотобиологических мышей также показали нарушение в серотонинэргической системе гиппокампа, связанное с повышенными уровнями серотонина и его метаболитов [55], нарушение гиппокампа-ассоциированной памяти [8]. Нарушение серотонинэргических и кинурениновых путей метаболизма триптофана влияют на патологические состояния в ЦНС - развитие слабоумия, болезни Хантингтона и Альцгеймера [61]. Пробиотическое лечение изменяет уровни кинуренина и улучшает состояние при патологиях ЦНС [57].

Заключение

Таким образом, многочисленные исследования показывают, что микрофлора кишечника, быстро колонизирующая организм после рождения, может модулировать постнатальные пути развития мозга, его функционирование на протяжении жизни, влиять на нейропсихическое состояние, стресс реактивность, когнитивные функции и развитие различных патологических состояний ЦНС. В то же время, остается много вопросов относительно роли кишечного микробиома в развитии различных расстройств и заболеваний ЦНС. Изучение взаимовлияний микробиом-кишечник-мозг могут оказаться очень важными для профилактики и терапии не только кишечных расстройств, но и заболеваний центральной нервной системы, таких как шизофрения, болезни Паркинсона или Альцгеймера. Молекулярные механизмы, лежащие в основе многофакторных влияний микробиома кишечника на физиологию мозга, возможно, позволят исследователям разработать совершенно новые профилактические и терапевтические подходы для лечения психических расстройств и нейродегенеративных заболеваний, низкая эффективность которых в настоящее время является общепризнанной.

Литература

1. Бондаренко В.М. Значение нервной системы при воспалительных заболеваниях кишечника / В.М. Бондаренко, Е.В. Рябиченко // Журн. микробиол. – 2011. - № 1. - С. 92–100.
2. Макаренко О.М. Дослідження наявності дофамін-, серотонін- та глутаматергічних рецепторів у *St.aureus* та *E.coli* / О.М. Макаренко, Л.В. Новік, Є.О. Василенко // Вісник Львівського університету. Серія Біологія. – 2004. – Вип. 35. – С. 205-209.
3. Парфенов А.И. Что нам дал вековой опыт познания симбионтной кишечной микрофлоры / А.И. Парфенов, В.М. Бондаренко // Архив патологии. – 2012. – № 2. – С. 21–25.
4. Sherwina Eoin A gut (microbiome) feeling about the brain / Eoin Sherwina, Kieran Reaa, Timothy G. [et al.] // Curr Opin Gastroenterol. - 2016. - Vol. 32, № 2. - P. 96–102.
5. Park A.J. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression / A.J. Park, J. Collins, P.A. Blennerhassett [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. - 2013. - Vol. 25 (9). - P. 733–775.

6. Messaoudi M. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects / M. Messaoudi, R. Lalonde, N. Violle [et al.] // *Br. J. Nutr.* - 2010. - Vol. 105 (05). - P. 755–764.
7. Gareau M.G. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice / M.G. Gareau, E. Wine, D.M. Rodrigues [et al.] // *Gut.* - 2011. - Vol. 60 (3). - P. 307–317.
8. Gareau M.G. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice / M.G. Gareau, E. Wine, D.M. Rodrigues [et al.] // *Gut.* - 2011. - Vol. 60 (3). - P. 307–317.
9. Bailey M.T. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys / M.T. Bailey, C.L. Coe // *Dev Psychobiol.* - 1999. - Vol. 35 (2). - P. 146–155.
10. Berer K. Commensal gut flora and brain autoimmunity: a love or hate affair? / K. Berer, G. Krishnamoorthy // *Acta Neuropathol.* - 2012. - Vol. 123 (5). - P. 639–651.
11. Berthoud H.R. Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction / H.R. Berthoud // *Neurogastroenterol Motil.* - 2008. - Vol. 20, S1. - P. 64–72.
12. Bhat R. Innate and adaptive autoimmunity directed to the central nervous system. / R. Bhat, L. Steinman // *Neuron.* - 2009. - Vol. 64. - P. 123–132.
13. Bienenstock J. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Psycho-neuroimmunology and the intestinal microbiota: clinical observations and basic mechanisms / J. Bienenstock, S. Collins // *Clin. Exp. Immunol.* - 2010. - Vol. 160 (1). - P. 85–91.
14. Boulanger L.M. Immune proteins in brain development and synaptic plasticity / L.M. Boulanger // *Neuron.* - 2009. - Vol. 64. - P. 93–109.
15. Chrobak A.A. Interactions between the gut microbiome and the central nervous system and their role in schizophrenia, bipolar disorder and depression / A.A. Chrobak, J. Nowakowski, D. Dudek // *Archives of Psychiatry and Psychotherapy.* - 2016. - Vol. 2. - P. 5–11.
16. Teitelbaum A.A. Chronic peripheral administration of corticotropin-releasing factor causes colonic barrier dysfunction similar to psychological stress / A.A. Teitelbaum, M.G. Gareau, J. Jury [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* - 2008. - Vol. 295 (3). - P. G452–459.
17. Dinan T.G. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior / T.G. Dinan, R.M. Stilling, C. Stanton [et al.] // *J Psychiatr Res.* - 2015. - Vol. 63. - P. 1–9.
18. Collins S.M. The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications / S.M. Collins, Z. Kassam, P. Bercik // *Curr Opin Microbiol.* - 2013. - Vol. 16 (3). - P. 240–245.
19. Tillisch K. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity / K. Tillisch, J. Labus, L. Kilpatrick [et al.] // *Gastroenterology.* - 2013. - Vol. 144 (7). - P. 1394–1401.
20. Deverman B.E. Cytokines and CNS development / B.E. Deverman, P.H. Patterson // *Neuron.* - 2009. - Vol. 64. - P. 61–78.
21. Surowka A.D. Does peripheral vagus nerve impairment affect biochemical composition of dopamine-related brain regions? / A.D. Surowka, A. Krygowska-Wajs, A. Ziomber [et al.] // *Brain Stimul.* - 2015. - Vol. 8 (2). - P. 355.
22. Douglas-Escobar M. Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain / M. Douglas-Escobar, E. Elliott, J. Neu // *JAMA pediatrics.* - 2013. - Vol. 167. - P. 374–379.
23. O'Mahony S.M. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses / S.M. O'Mahony, J.R. Marchesi, P. Scully [et al.] // *Biol Psychiatry.* - 2009. - Vol. 65 (3). - P. 263–267.
24. M.T. Bailey Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation / Bailey M.T., Dowd S.E., Galley J.D. [et al.] // *Brain Behav Immun.* - 2011. - Vol. 25 (3). - P. 397–407.
25. Gareau M.G. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage / M.G. Gareau, M.A. Silva, M.H. Perdue // *Curr Mol Med.* - 2008. - Vol. 8 (4). - P. 274–281.
26. Ghaisas S. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases / S. Ghaisas, J. Maher, A. Kanthasamy // *Curr Opin Gastroenterol.* - 2015. - Jan; 31(1). - P. 69–75.
27. Goehler L. E. Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety: implications for psychoneuroimmunology / L.E. Goehler, M. Lyte, R.P.A. Gaykema // *Brain Behav. Immun.* - 2007. - Vol. 21 (6). - P. 721–726.
28. Gosselin D. MyD88 signaling in brain endothelial cells is essential for the neuronal activity and glucocorticoid release during systemic inflammation / D. Gosselin, S. Rivest // *Mol Psychiatry.* - 2008. - Vol. 13 (5). - P. 480–497.
29. Al-Asmakh M. Gut microbial communities modulating brain development and function / M. Al-Asmakh, F. Anuar, F. Zadjali [et al.] // *Gut microbes.* - 2012. - Vol. 3. - P. 366–373.
30. Hosoi T. Electrical stimulation of afferent vagus nerve induces IL-1beta expression in the brain and activates HPA axis / T. Hosoi, Y. Okuma, Y. Nomura // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* - 2000. - Vol. 279 (1). - P. 141–147.
31. Guyon A. How cytokines can influence the brain: A role for chemokines? / A. Guyon, F. Massa, C. Rovere [et al.] // *J Neuroimmunol.* - 2008. - Vol. 198. - P. 46–55.
32. Maes M. Increased IgA responses to the LPS of commensal bacteria is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity in chronic fatigue syndrome / M. Maes, F.N.M. Twisk, M. Kubera [et al.] // *J Affect Disord.* - 2012. - Vol. 136 (3). - P. 909–917.
33. Otsubo H. Induction of Fos expression in the rat forebrain after intragastric administration of monosodium L-glutamate, glucose and NaCl / H. Otsubo, T. Kondoh, M. Shibata [et al.] // *Neuroscience.* - 2011. - Vol. 196. - P. 97–103.
34. Bravo J.A. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve / J.A. Bravo, P. Forsythe, M.V. Chew [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2011. - Vol. 108 (38). - P. 16050–16055.
35. O'Mahony L. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles / L. O'Mahony, J. McCarthy, P. Kelly [et al.] // *Gastroenterology.* - 2005. - Vol. 128 (3). - P. 541–551.
36. Lakhani S.E. Neuroinflammation in inflammatory bowel disease / S.E. Lakhani, A. Kirchgessner // *J. Neuroinflammation.* - 2010. - Vol. 7. - P. 37.
37. Lee K.J. Altered intestinal microbiota in irritable bowel syndrome / K.J. Lee, J. Tack // *Neurogastroenterol. Motil.* - 2010. - Vol. 22 (5). - P. 493–498.
38. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior / M. Lyte // *PLoS Pathog.* - 2013. - Vol. 9 (11). - P. 9–11.
39. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics / M. Lyte // *Bio Essays.* - 2011. - Vol. 33 (8). - P. 574–581.
40. Maes M. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increase translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression / M. Maes, M.M. Kubera, J.C. Leunis // *Neuro. Endocrinol. Lett.* - 2008. - Vol. 29 (1). - P. 117–24.
41. Marín-Padilla M. The Human Brain: Prenatal Development and Structure / M. Marín-Padilla. - New York : Springer. - 2010.
42. O'Mahony S.M. Maternal separation as a mode of brain-gut axis dysfunction / S.M. O'Mahony, N.P. Hyland, T.G. Dinan [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.).* - 2011. - Vol. 214. - P. 71–88.
43. Heijtz R.D. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior / R.D. Heijtz, S. Wang, F. Anuar [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2011. - Vol. 108 (7). - P. 3047–3052.
44. Heijtz R.D. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior / R.D. Heijtz, S. Wang, F. Anuar [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2011. - Vol. 108. - P. 3047–3052.
45. O'Hara A.M. The gut flora as a forgotten organ / A.M. O'Hara, F. Shanahan // *EMBO Rep.* - 2006. - Vol. 7 (7). - P. 688–693.
46. Sudo N. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice / N. Sudo, Y. Chida, Y. Aiba [et al.] // *J Physiol.* - 2004. - Vol. 558 (1). - P. 263–275.
47. Schmidt K. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers / K. Schmidt, P.J. Cowen, C.J. Harmer [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.).* - 2015. - Vol. 232 (10). - P. 1793–1801.
48. Ait-Belgnaoui A. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats / A. Ait-Belgnaoui, H. Durand, C. Cartier [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* - 2012. - Vol. 37 (11). - P. 1885–1895.
49. Gareau M.G. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation / M.G. Gareau, J. Jury, G. MacQueen [et al.] // *Gut.* - 2007. - Vol. 56 (11). - P. 1522–1528.
50. Davari S. Probiotics treatment improves diabetes-induced impairment of synaptic activity and cognitive function: behavioral and electrophysiological proofs for microbiome-gut-brain axis / S. Davari, S.A. Taleai, H. Alaei [et al.] // *Neuroscience.* - 2013. - Vol. 240. - P. 287–296.
51. Greenwood J. Review: leucocyte-endothelial cell crosstalk at the blood-brain barrier: a prerequisite for successful immune cell entry to the brain / J. Greenwood, S.J. Heasman, J.I. Alvarez [et al.] // *Neuropathol Appl Neurobiol.* - 2011. - Vol. 37. - P. 24–39.
52. Ochoa-Repáraz J. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis / J. Ochoa-Repáraz, D.W. Mielcarz, L.E. Ditrilo [et al.] // *J Immunol.* - 2009. - Vol. 183 (10). - P. 6041–6050.
53. Stevens B. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination / B. Stevens, N.J. Allen, L.E. Vazquez [et al.] // *Cell.* - 2007. - Vol. 131. - P. 1164–1178.
54. McVey Neufeld K.A. The microbiome is essential for normal gut in trinsic primary afferent neuron excitability in the mouse / K.A.

- McVey Neufeld, Y.K. Mao, J. Bienenstock [et al.] // *Neurogastroenterol Motil.* – 2013. - Vol. 25 (2). - P. 183–188.
55. Clarke G. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner / G. Clarke, S. Grenham, P. Scully [et al.] // *Mol Psychiatry.* - 2013. - Vol. 18 (6). - P. 666–673.
56. Desbonnet L. The probiotic *Bifidobacteriainfantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat / L. Desbonnet, L. Garrett, G. Clarke [et al.] // *J Psychiatr Res.* - 2008. - Vol. 43 (2). - P. 164–174.
57. Desbonnet L. The probiotic *Bifidobacteriainfantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat / L. Desbonnet, L. Garrett, G. Clarke [et al.] // *Journal of psychiatric research.* - 2008. - Vol. 43. - P. 164–174.
58. Clarke M.B. The QseC sensor kinase: a bacterial adrenergic receptor / M.B. Clarke, D.T. Hughes, C. Zhu [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* - 2006. - Vol. 103. - P. 10420–10425.
59. Ma Y. TLR8: an innate immune receptor in brain, neurons and axons / Y. Ma, R.L. Haynes, R.L. Sidman [et al.] // *Cell Cycle.* - 2007. - Vol. 6. - P. 2859–2868.
60. Barajon I. Toll-like receptors 3, 4, and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia / I. Barajon, G. Serrao, F. Arnaboldi [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* - 2009. - Vol. 57 (11). - P. 1013–1023.
61. Ruddick J.P. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications / J.P. Ruddick, A.K. Evans, D.J. Nutt [et al.] // *Expert reviews in molecular medicine.* - 2006. - Vol. 8. - P. 1–27.
62. Wang Yan The role of microbiome in central nervous system disorders / Yan Wang, Lloyd H. Kasper // *Brain Behav Immun.* - 2014. - Vol. 38. - P. 1-12.

Реферат

ВЗАЄМВІДНОСИНИ МІЖ МОЗГОМ І МІКРОФЛОРОЮ КИШКІВНИКА В УМОВАХ НОРМИ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Моложава О.С., Івахнюк Т.В., Макаренко О.М., Брозь Р.Р.

Ключові слова: мікрофлора кишківника, мозок.

В огляді літератури систематизовані дані літератури щодо впливів мікробіоти кишківника і препаратів пробіотиків на постнатальні шляхи розвитку мозку, його функціонування протягом життя, нейропсихічний стан організму, стрес реактивність, когнітивні функції та розвиток різних патологічних станів центральної нервової системи. Молекулярні механізми, що лежать в основі багатфакторних впливів мікробіома кишечника на фізіологію мозку, можливо дозволять дослідникам розробити абсолютно нові профілактичні та терапевтичні підходи для лікування психічних розладів і нейродегенеративних захворювань, низька ефективність яких в даний час є загальновідомою.

Summary

RELATIONSHIP BETWEEN BRAIN AND INTESTINAL MICROBIOTA IN NORMAL CONDITIONS AND IN MODELLED PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

Molozhavyaya O.S., Ivakhnyuk T.V., Makarenko A.N., Broz R.R.

Key words: intestinal microbiota, brain.

This literature review is devoted to the analysis and generalizing of available data on the influence of intestinal microbiota and probiotics on the postnatal developmental pathways of the brain, its functioning throughout life, the neuropsychological state of the organism, stress reactivity, cognitive functions, and the development of various pathological states of the central nervous system.

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

УДК 616.329 – 007.21

Терещенко Т.В., Курик О.Г., Яковенко В.О.

СТРАВОХІД БАРРЕТТА: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

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

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ

Стравохід Барретта, що характеризується метаплазією плаского епітелію стравоходу в циліндричний, є актуальною проблемою тому, що асоціюється з розвитком аденокарциноми стравоходу. В статті розглянуті питання патогенезу стравоходу Барретта і можливі механізми канцерогенезу циліндричного епітелію. Представлені сучасні методи ендоскопічної діагностики стравоходу Барретта: відеоезофагогастроскопія у білому світлі, у вузькополосному спектрі, збільшуюча ендоскопія, хромоендоскопія. Показана роль біопсії і результатів морфологічного дослідження у діагностиці стравоходу Барретта. Представлені морфологічні типи стравоходу Барретта – фундальна, кардіальна і кишкова метаплазія, а також морфологічні ознаки інтраепітеліальної неоплазії (дисплазії) низького і високого ступеня. В залежності від типу метаплазії і наявності дисплазії епітелію визначені основні моменти тактики ведення пацієнтів із стравоходом Барретта.

Ключові слова: стравохід Барретта, циліндроклітинна метаплазія, інтраепітеліальна неоплазія, ендоскопічна діагностика, морфологічне дослідження.

Стравохід Барретта (СБ) характеризується метаплазією плаского епітелію стравоходу циліндричним (шлунковим або кишковим) з можливою подальшою неопластичною прогресією і розвитком аденокарциноми стравоходу.

На сьогоднішній день між провідними дослідницькими школами, які займаються теоретичними і клінічними питаннями проблеми, існують розбіжності у трактуванні поняття СБ, зумовлені відмінностями в поглядах на роль різних типів метаплазії в розвитку аденокарциноми стравоходу [1,12,28]. Включення в поняття "стравохід Барретта" не тільки кишкової, але і шлункової метаплазії слизової оболонки стравоходу, відображає сучасні уявлення про патогенез захворювання, як стадійному процесі, і дозволяє включити в групу спостереження пацієнтів з будь-якими типами змін, які несуть потенційний ризик розвитку аденокарциноми [23].

СБ асоціюється з підвищеним ризиком розвитку аденокарциноми стравоходу, що спостерігається у 0,5-1% випадків [15]. Статистичний ризик виникнення аденокарциноми стравоходу при циліндроклітинній кишковій метаплазії становить 0,2-0,8% на рік [9,10]. Потенційний ризик малігнізації епітелію при СБ, за даними різних авторів, становить від 5,4 до 12% протягом життя [28,44]. Існують також дані, що 95% випадків раку стравоходу діагностують у хворих із СБ [14].

Питання патогенезу циліндроклітинної метаплазії слизової оболонки стравоходу до теперішнього часу дискутуються. СБ визначається як ускладнення гастроєзофагеальної рефлюксної

хвороби (ГЕРХ), що проявляється метаплазією епітелію стравоходу у відповідь на дію хімічно агресивного шлункового або дуоденального рефлюкату. Метаплазія - це заміщення нормального епітелію, в даному випадку плаского незроговілого епітелію стравоходу, клітинами іншої будови – циліндричним шлунковим або кишковим епітелієм, який більш стійкий до дії кислого або лужного рефлюкату, тобто метаплазія є проявом захисної реакції організму. Основними факторами, що пошкоджують епітелій нижньої третини стравоходу і призводять до метаплазії є як соляна кислота і пепсин, так і компоненти дуоденального вмісту - жовчні кислоти, лізолецитин і трипсин, причому дія головного пошкоджуючого агента – кон'югованих жовчних кислот – реалізується лише в умовах кислого рН. Тому саме поєднання дуоденогастрального і кислотного гастроєзофагального рефлюкса призводить до розвитку СБ [43].

З сучасних позицій розвиток альтерації і метаплазії плаского епітелію як основних проявів СБ пов'язують з дією жовчних кислот, які при рН від 3 до 6 знаходяться в іонізованому стані і здатні проникати крізь мембрану епітеліальних клітин і спричиняти токсичну дію на органели [37]. Також вважають, що диспластичні механізми в метаплазованому епітелії стравоходу спричиняє *Helicobacter pylori*. Значна роль у виникненні СБ відводиться фізіологічним факторам – дискоординації нейрогуморального впливу, що призводить до тривалої релаксації, порушення моторики і механічної неспроможності нижнього стра-

вохідного сфінктеру, що спричиняє патологічний рефлюкс. Отже, формування СБ є наслідком складного комплексу органічних і функціональних факторів [43].

Поширеною є теорія, згідно з якою загибель поверхневих шарів сквамозного епітелію в результаті шлункового або дуоденального вмісту призводить до більш поверхневого поверхневого розміщення стовбурових клітин слизової оболонки стравоходу з їх подальшим диференціюванням у циліндричний епітелій [8].

Механізми виникнення та прогресії інтраепітеліальної неоплазії і розвитку аденокарциноми при циліндроклітинній метаплазії слизової оболонки стравоходу до кінця не з'ясовані. У генетичних дослідженнях описані хромосомні аберації (4q, 5q, 8q, 9p, 17q, 13q, 18q, 20q) і випадкові ампліфікації генів (7q, 8q і 17q). Важливу роль в канцерогенезі можуть відігравати геномні мутації синтезу регуляторних білків стовбуровими епітеліальними клітинами і імуніцитами (циклооксигенази 2, регулятора апоптозу Bcl-2, фактора транскрипції p53, інгібіторів проліферації P16, P27, цикліну D1, епідермального фактора росту ERB-B2, E-кадгерін-катенина, пухлинних супресорів Rb, APC, DCC, VHL і ін.), що призводять до порушення процесів апоптозу і проліферації [21,26,33,36].

СБ діагностують у 2,2-8,5% пацієнтів, що проходять скринінгову езофагогастроскопію, і у 12-20% пацієнтів, що страждають на ГЕРХ [43]. Такий широкий діапазон статистичних даних можна пояснити регіональними, соціальними, віковими особливостями досліджуваних груп населення, різними підходами у розумінні морфологічного субстрату СБ, відсутністю загальноприйнятих стандартів моніторингу хворих з виявленою метаплазією. У жителів Сполучених Штатів Америки і Європи поширеність стравоходу Барретта варіює від 1,6% до 6,8% [25].

Факторами ризику розвитку циліндроклітинної метаплазії слизової оболонки стравоходу, при наявності гастроєзофагеального рефлюксу, вважаються чоловіча стать, похилий вік, наявність грижі стравохідного отвору діафрагми, підвищений індекс маси тіла, абдомінальний тип ожиріння, тютюнопаління та вживання міцного алкоголю; певну роль відіграють спадкові чинники [38].

Основним методом діагностики СБ є ендоскопія – відеоезофагогастроскопія у білому світлі, у вузькополосному спектрі (NBI), збільшуюча ендоскопія, хромоендоскопія з обов'язковою прицільною політопною біопсією [11,15].

На сьогоднішній день основним і об'єктивним критерієм верифікації СБ є морфологічне заключення після вивчення біоптатів слизової оболонки дистального відділу стравоходу, взятих при ендоскопічному дослідженні [4]. Перед контрольною біопсією пацієнту із СБ повинна бути проведена протизапальна терапія, оскільки гостре запалення може спричинити клітинну

атипію і можливість морфологічної помилки [3].

Численні клінічні, експериментальні і статистичні дослідження останніх років призвели до розуміння прогностичного значення не лише факту метаплазії слизової оболонки стравоходу, але й поширеності цих змін [6]. У 1961р. J. Hayward описав наявність вогнищ епітелію кардіального типу на 2 см вище анатомічної границі стравоходу (Z – лінії) у здорових осіб, і це в значній мірі визначило уявлення про клініко-морфологічні критерії діагностики із виділенням СБ з коротким (до 3см) і довгим (більше 3см) сегментом. Це мало практичне значення для стандартизації критеріїв діагностики СБ, зниження кількості випадків гіпердіагностики даного стану і формування груп пацієнтів з високим ризиком розвитку аденокарциноми стравоходу. Короткий сегмент змін епітелію стравоходу тривалий час розцінювався як фізіологічний варіант, однак при більш ретельному аналізі морфологічного матеріалу в подальшому була доведена висока вірогідність виникнення кишкової метаплазії з дисплазією і в ділянках довжиною до 3см [7].

Подальші клінічні та експериментальні дослідження етіопатогенетичних механізмів езофагеальної аденокарциноми встановили, що вірогідність розвитку диспластичних порушень і малигізації прогресивно зростає із збільшенням сумарної площі зони метаплазії, тобто необхідно оцінювати зміни епітелію не лише у вертикальному, але й у поперечному (циркулярному) напрямку. Ця концепція стала основою створення достатньо інформативної і зручної у використанні ендоскопічної класифікації С&М (Прага, 2004) [39]. Ця класифікація враховує: критерій С – довжина (вертикальна) кругового сегмента метаплазії (см); критерій М – довжина максимального вертикального сегмента метаплазії (см).

На сьогоднішній день в залежності від зміщення Z-лінії відносно стравохідно-шлункового переходу виділяють ультракороткий сегмент СБ (менше 1см), короткий сегмент (до 3 см) і довгий сегмент СБ (більше 3см). З урахуванням критеріїв класифікації С&М такий підхід дозволяє максимально точно і індивідуально описувати кожен випадок СБ.

Впровадження нових ендоскопічних технологій дозволило підвищити ефективність діагностики СБ. Ендоскопічне дослідження в білому світлі може бути доповнене хромоскопією, при якій використовують такі барвники, як розчин Люголя, індигокармін, розчин метиленового синього і розчин оцтової кислоти, генціан-віолет. Розчин Люголя використовують для уточнення границь регенерації епітелію у пацієнтів із СБ. Розчин метиленового синього активно поглинається тканинами тонко- і товстокишкового епітелію, при цьому плаский епітелій стравоходу і залозистий шлунковий епітелій не забарвлюються. Ділянки епітелію з дисплазією або неоплазією виглядають більш світлими на синьому фоні кишкової метаплазії. Розчин оцтової кислоти забез-

печує підсилення структури поверхні слизової. При контакті з оцтовою кислотою виникає зворотна денатурація білків слизової оболонки, яка набухає, ділянки метаплазії стають більш контурними. Індигокармін затікає у проміжки між клітинами, в ямки, і підкреслює малюнок слизової оболонки [4].

Ендоскопія з високим збільшенням і вузькосмуговим дослідженням дозволяє з високою вірогідністю припустити тип метаплазії на основі аналізу тонких деталей слизової оболонки і судинного малюнка слизової і підслизової оболонок стравоходу. При застосуванні ендоскопії із системою ZOOM для оцінки результатів запропонована класифікація (Sakaki's classification), згідно якої типи шлункового епітелію позначаються латинськими буквами (A, AB, B, BC, C, CD, D) і кожному типу відповідає своя поверхнева структура. Типи A, AB і B характерні для епітелію фундального відділу шлунка, BC і C – для пілоричного відділу шлунка, а CD і D – для кишкової метаплазії. За допомогою збільшуючої ендоскопії можливе виявлення безструктурних ділянок епітелію, що вказує на наявність вираженої дисплазії [31].

Вузькоспектральна ендоскопія (NBI) дає можливість здійснювати огляд у вузькому спектрі світлової хвилі (415 нм), яка проникає переважно у слизовий і частково в підслизовий шари стінки стравоходу, покращує візуалізацію поверхневих структурних змін слизової оболонки. Також, світлова хвиля краще поглинається гемоглобіном, що дозволяє детально дослідити судини поверхневих шарів стінки і визначити ділянки з порушенням судинного малюнка. При NBI дослідженні виділяють різні типи «ямкового малюнка» слизової оболонки при СБ, характерні для метаплазії по кардіальному типу – округлі овальні ямки; по фундальному типу – прямі овальні ямки; по типу спеціалізованої кишкової метаплазії – видовжені гострокінцеві ямки у вигляді мозкових борозд або ворсин. При великому збільшенні по краю ворсин спостерігається феномен «світло-блакитних гребнів» (Light blue crest – LBC), що відповідає циліндричному епітелію. Відсутність чіткого ямкового малюнка, без структурності може свідчити про наявність дисплазії [4].

Перспективними методиками верифікації циліндроклітинної метаплазії слизової оболонки стравоходу і початкових проявів неоплазії є конфокальна ендоскопічна мікроскопія, оптична когерентна томографія, фотодинамічна і аутофлуоресцентна ендоскопія [11]. Конфокальна лазерна ендомікроскопія є принципово новим комбінованим методом ендоскопічної і морфологічної діагностики, що дозволяє досліджувати тканини на клітинному рівні у стані фізіологічної життєдіяльності і встановлювати діагноз під час ендоскопічної процедури [2].

На сьогоднішній день обов'язковим методом оцінки типу змін слизової оболонки стравоходу

при циліндроклітинній метаплазії є морфологічний аналіз біопсійного матеріалу, отриманого при ендоскопічному дослідженні.

Для гістологічного підтвердження виявленої при ендоскопічному огляді циліндроклітинної метаплазії більшістю наукових співтовариств рекомендується забір матеріалу з кожного квадранта зміненої слизової оболонки стравоходу через кожні 1-2 см. Використання даної методики дозволяє мінімізувати ймовірність помилки при інтерпретації макроскопічних змін слизової оболонки стравоходу при циліндроклітинній метаплазії; додатково повинна здійснюватися прицільна біопсія з найбільш змінених або підозрілих щодо інтраепітеліальної неоплазії ділянок метаплазованого епітелію стравоходу [4,31].

Фундальна метаплазія слизової оболонки стравоходу характеризується наявністю в мікропрепаратах слизистих і обкладочних клітин шлунку. Кардіальна метаплазія слизової оболонки стравоходу характеризується формуванням залоз кардіального типу шлунка, утворених однотипними клітинами, що продукують слиз. Саме цей тип змін лежить в основі подальшого розвитку кишкової метаплазії [1].

Кишкова метаплазія слизової оболонки стравоходу має найбільший потенціал неопластичної трансформації. Морфологічним критерієм даного типу змін є келихоподібні клітини, які виявляються в поверхнево-ямковому епітелії або серед окремих залоз. Найбільш небезпечними в плані ризику малігнізації є ділянки кишкової метаплазії, що містять сульфомуцини. В таких ділянках метаплазії значно порушена регуляція проліферації і апоптоза в епітеліоцитах, а в частині клітин виявляється мутація p53, що забезпечує даним клітинам можливість подальшої малігнізації під дією різних мутагенів, оскільки вони захищені від апоптоза [48].

Поширеність кишкової метаплазії зростає разом із збільшенням сегмента СБ. При поширеності циліндроклітинної метаплазії 3 см і більше вогнища кишкового епітелію виявляються практично завжди [7].

Трансформація циліндроклітинної метаплазії в аденокарциному зазвичай проходить ряд етапів, які морфологічно характеризують як дисплазію низького і високого ступенів.

Дисплазія циліндричного епітелію стравоходу низького ступеня характеризується папілярними виростами слизової оболонки з подовженими ямками. Відмічається виражена проліферація клітин камбіального шару. На світловому рівні визначається слабка атипія епітелію: гіперхроматоз ядер і збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення. Ядра виглядають витягнутими, поляризованими, розташованими базально. Має місце слабка або помірні мітотична активність. Разом з тим загальна архітектура епітелію не порушується. Багаторядне розташування клітин практично не зустрічається [16].

При дисплазії високого ступеня відзначаються більш виражені ознаки клітинної атипії: анізокаріоз, гіперхроматоз ядер, різке збільшення ядерно-цитоплазматичних співвідношень, висока мітотична активність з фігурами патологічних мітозів [6].

Інтраепітеліальна карцинома відрізняється від неоплазії високого ступеня інвазією за межі базальної мембрани у власну пластинку слизової оболонки. Визначення відмінностей між цими стадіями канцерогенезу на світловому рівні являє значні труднощі [6].

Перехід ранніх проявів неопластичного процесу (метаплазії з неоплазією низького ступеня) до більш важких морфологічних змін (неоплазії високого ступеня або інтраепітеліальної карциноми) не завжди є послідовним. Неоплазія високого ступеня або аденокарцинома при метаплазії слизової оболонки стравоходу можуть розвинути стибкоподібно, минаючи стадію мінімальної атипії [17].

Впродовж останніх десятиліть інтенсивно розвиваються різні методи молекулярно-генетичної діагностики циліндроклітинної метаплазії і виявлення диспластичної прогресії при СБ [5,32]. З великого числа вивчених на сьогоднішній день молекулярно-генетичних маркерів неопластичної прогресії при СБ практичну значимість, в сукупності з даними ендоскопічного і морфологічного дослідження, представляє визначення експресії аномального p53 [29].

Фундальна метаплазія з мінімальним ризиком розвитку аденокарциноми стравоходу дозволяє виключити пацієнта з групи динамічного спостереження з рекомендаціями звернення за консультацією до гастроентеролога при появі клінічних симптомів. У тих випадках, коли присутні додаткові чинники ризику, при СБ з фундальною метаплазією виправданим є індивідуальний вибір частоти ендоскопічного спостереження, наприклад - раз в п'ять років [40].

Кардіальна метаплазія зазвичай передуює розвитку кишкової метаплазії, вимагає більш частого динамічного спостереження. При кардіальній метаплазії, що поширюється менше 3 см, і відсутності додаткових факторів ризику можливе проведення ендоскопічного контролю раз в п'ять років. При наявності факторів ризику прогресії СБ, недостатньою ефективністю контролю рефлюксу - доцільно здійснення більш частого контролю, раз на три роки [23].

Кишковий тип метаплазії слизової оболонки стравоходу несе найбільший ризик виникнення неопластичного процесу і вимагає регулярного ендоскопічного і морфологічного контролю [23,41].

При СБ з кишковою метаплазією, що поширюється до 3 см, доцільним є проведення езофагоскопії з використанням апаратури з високою роздільною здатністю і додаткових методик дослідження (хромоскопія, NBI), з біопсією з найбільш підозрілих ділянок і кожного квадранта

зміненої слизової оболонки з кроком 1-2 см раз в три роки. При кишкової метаплазії, що поширюється понад 3 см, ймовірність розвитку аденокарциноми стравоходу істотно зростає. Подібний тип змін вимагає проведення ендоскопічного і морфологічного контролю раз на два роки [23].

Дисплазія низького ступеня є маркером початкової стадії канцерогенезу. Виявлення подібного типу морфологічних змін, підтверджених експертом або консиліумом патологів, є підставою для включення пацієнтів в групу підвищеного ризику розвитку неоплазії високого ступеня / аденокарциноми стравоходу і визначення тактики лікування.

На сьогоднішній день загальноприйнятим стандартом лікування циліндроклітинної метаплазії є терапія інгібіторами протонної помпи [30]. Однак, пригнічення секреції соляної кислоти не виключає повністю біологічну активність ферментів шлункового, панкреатичного і дуоденального походження, а також солей жовчних кислот, що відіграють важливу роль в ініціації і прогресії неопластичного процесу [30].

Альтернативним підходом є хірургічне лікування стравоходу Барретта. Недоліком хірургічного лікування СБ є висока частота рецидиву гастроєзофагеального рефлюксу у віддалені терміни після антирефлюксної операції [42].

В даний час не існує єдиної думки про необхідність виконання абляції при циліндроклітинній метаплазії з інтраепітеліальною неоплазією низького ступеня [34,35]. Однак теоретичні уявлення про високий ризик прогресії неоплазії низького ступеня в високу, а потім - в аденокарциному, обґрунтовують доцільність застосування цієї методики. Для лікування СБ з інтраепітеліальною неоплазією низького ступеня застосовують аргонно-плазмову коагуляцію, кріодеструкцію, фотодинамічну терапію; лазерну мультиполярну електротермічну і радіочастотну абляцію [19,20,27,35].

Загальним недоліком всіх методик абляції є неможливість отримання матеріалу для морфологічного дослідження, щоб оцінити наявність або відсутність інвазії глибших шарів стравоходу. Дана обставина є важливою, оскільки без оцінки морфологічних змін неможливо встановити ризик подальшого прогресування інвазивної неоплазії [45].

Для оцінки наявності або відсутності інвазії, глибини інвазії інтраепітеліальної неоплазії з переходом в аденокарциному необхідне застосування спеціальних методик ендоскопічного дослідження (ендосонографії - EUS, конфокальної лазерної ендомікроскопії - CLM) і експертна оцінка біопсії консиліумом патологів [2,4].

Виявлення при СБ неоплазії високого ступеня або інтраепітеліальної аденокарциноми є показанням до видалення зміненої частини слизової оболонки (частини стравоходу) в межах здорових тканин. В даний час застосовують як класичні методи хірургічного лікування, так і ендоско-

пічні методики резекції слизової оболонки стравоходу. Перевагою ендоскопічних методик є можливість збереження природної анатомічної і функціональної повноцінності травного тракту, а також у зменшенні показників ускладнень та летальності ендоскопічного лікування даної патології в порівнянні з резекцією стравоходу [5].

Для лікування неоплазії високого ступеня і інтраепітеліальної аденокарциноми стравоходу застосовують резекцію слизової оболонки (EMR, EMR-C), диссекцію новоутворення в підслизовому шарі (ESD) [23,40]. Перевагою ендоскопічних мініінвазивних технологій у порівнянні з абляцією є можливості отримання повноцінного матеріалу для морфологічного дослідження, що дозволяє оцінити радикальність оперативного втручання [5].

Обов'язковими умовами ендоскопічного лікування СБ з неоплазією високого ступеня і аденокарциноми в межах слизової є оцінка глибини інвазії новоутворення до виконання процедури на підставі даних ендосонографії (EUS). При інтраепітеліальній аденокарциномі застосування ендоскопічних методик резекції є радикальним при T1a стадії (інвазії на глибину не більше 500 мкм підслизового шару) [23]. Остаточно радикальність резекції новоутворення повинна оцінюватися при морфологічному дослідженні видаленого матеріалу.

У разі підтвердження при морфологічному дослідженні видаленого в ході ендоскопічної резекції / диссекції новоутворення неоплазії високого ступеня або інтраепітеліальної аденокарциноми, необхідне виконання повної абляції метоплазії в зв'язку з високою (до 80%) ймовірністю повторного виникнення подібних змін в інших ділянках епітелію з метоплазією [22].

За наявності інвазивної аденокарциноми стравоходу (стадії T1b і вище) необхідно проводити резекцію стравоходу або езофагектомію і, у разі необхідності, додаткові методи протипухлинного лікування [23]. Ендоскопічні методики абляції або резекції слизової оболонки стравоходу при інвазивній аденокарциномі є нерадикальними методами лікування.

Отже, діагностика і визначення морфологічного субстрату СБ, має вирішальне значення для формування груп спостереження і тактики лікування пацієнтів. Разом з тим, формування СБ як стійкого патологічного стану є наслідком складного комплексу органічних і функціональних факторів, взаємодія яких і кінцевий результат з позицій сьогоденної медичної науки не завжди підлягають аналізу і не дозволяють прогнозувати і коректувати ризик трансформації метоплазованого стравохідного епітелію в аденокарциному, отже потребують подальшого вивчення.

Література

1. Зайратьянц О.В. Патологическая анатомия пищевода Барретта. / О.В. Зайратьянц, И.В. Маев, В.А. Смольяникова, П.П. Моляева // Архив патологии. – 2011. - №3. – С. 21-26.

2. Курик О.Г. Морфология гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби. / О.Г. Курик, Г.А. Соловйова, В.О. Яковенко // Сучасна гастроентерологія. – 2010. - №2. – С. 27-32.

3. Кирова М.В. Конфокальная лазерная эндомикроскопия и уточняющие эндоскопические методики в диагностике пищевода Барретта. / М.В. Кирова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. - №4. – С. 98-103.

4. Яковенко В.О. Стравохід Барретта / В.О. Яковенко, О.Г. Курик // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2012. - № 16(3). – С. 17-22.

5. Alvi M.A. DNA methylation as an adjunct to histopathology to detect prevalent, inconspicuous dysplasia and early-stage neoplasia in Barrett's esophagus. / M.A. Alvi, X. Liu, M. O'Donovan [et al.] // Clin Cancer Res. – 2013. – V.19. – P. 878-888.

6. Anaparthi R. Association between length of Barrett's esophagus and risk of highgrade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. / R. Anaparthi, S. Gaddam, V. Kanakadandi [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. - 2013. – V.11. – P. 1430-1436.

7. Anders M. Subsquamous extension of intestinal metaplasia is detected in 98% of cases of neoplastic Barrett's esophagus. / M. Anders, Y. Lucks, M.A. El-Masry [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2014. – V.12. – P. 405-410.

8. Bani-Hani K. Pathogenesis of columnar-lined esophagus. / K. Bani-Hani, D. Bani-Hani // W. J. Gastroenterol. – 2006. – V.12. – P. 1521-1528.

9. Bhat S. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. / S. Bhat, H.G. Coleman, F. Yousef [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2011. – V.103. – P.1049-1057.

10. Bhat S.K. Esophageal adenocarcinoma and prior diagnosis of Barrett's oesophagus: a population-based study. / S.K. Bhat, D.T. McManus, H.G. Coleman [et al.] // Gut. – 2014. – V.64(1). – P. 20-25.

11. Boerwinkel D.F. The clinical consequences of advanced imaging techniques in Barrett's esophagus. / D.F. Boerwinkel, A.F. Swager, W.L. Curvers, J.J. Bergman // Gastroenterology. – 2014. – V.146. – P. 622-629.

12. Burke Z.D. Barrett's metaplasia as a paradigm for understanding the development of cancer. / Z.D. Burke, D. Tosh // Curr Opin Genet Dev. – 2012. – V.22. – P. 494-499.

13. Chandrasoma P.T. Histologic definition of gastro-esophageal reflux disease. / P.T. Chandrasoma // Curr Opin Gastroenterol. – 2013. – V.29. – P. 460-467.

14. Coleman H.G. Increasing incidence of Barrett's oesophagus: a population-based study. / H.G. Coleman, S. Bhat, L.J. Murray [et al.] // Eur J Epidemiol. – 2011. – V.26. – P. 739-745.

15. Corley D.A. Impact of endoscopic surveillance on mortality from Barrett's esophagus-associated esophageal adenocarcinomas. / D.A. Corley, K. Mehtani, C. Quesenberry [et al.] // Gastroenterology. – 2013. – V.145. – P. 312-319.

16. Curvers W.L. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. / W.L. Curvers, F.J. ten Kate, K.K. Krishnadath [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2010. – V.105. – P. 1523-1530.

17. Desai T.K. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. / T.K. Desai, K. Krishnan, N. Samal [et al.] // Gut. – 2012. – V.61. – P. 970-976.

18. Dunbar K.B. The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review. / K.B. Dunbar, S.J. Spechler // Am J Gastroenterol. – 2012. – V.107. – P. 850-862.

19. Dunbar K.B. Endoscopic eradication therapy for mucosal neoplasia in Barrett's esophagus. / K.B. Dunbar // Curr Opin Gastroenterol. – 2013. – V.29. – P. 446-453.

20. Gray N.A. Buried metaplasia after endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a systematic review. / N.A. Gray, R.D. Odze, S.J. Spechler // Am J Gastroenterol. - 2011. – V.106. – P. 1899-1908.

21. Greer K.B. Association of insulin and insulinlike growth factors with Barrett's oesophagus. / K.B. Greer, C.L. Thompson, L. Brenner [et al.] // Gut. – 2012. – V.61. – P. 665-672.

22. Gupta M. Recurrence of esophageal intestinal metaplasia after endoscopic mucosal resection and radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: results from a US Multicenter Consortium. / M. Gupta, P.G. Iyer, L. Lutzke [et al.] // Gastroenterology. – 2013. – V.145. – P. 79-86.

23. Fitzgerald R.C. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. / R.C. Fitzgerald, M. di Pietro, K. Ragnunath [et al.] // Gut. – 2014. – V.63. – P. 7-42.

24. Fleischer D.E. The case for endoscopic treatment of non-dysplastic and low-grade dysplastic Barrett's esophagus. / D.E. Fleischer, R. Odze, B.F. Overholt [et al.] // Dig Dis Sci. – 2010. – V.55. – P.1918-1931.

25. Hayeck T.J. The prevalence of Barrett's esophagus in the US: estimates from a simulation model confirmed by SEER data. / T.J. Hayeck, C.Y. Kong, S.J. Spechler [et al.] // Dis Esophagus. – 2010. – V.23. – P. 451-457.

26. Huo X. Deoxycholic acid causes DNA damage while inducing apoptotic resistance through NF-κB activation in benign Barrett's epithelial cells. / X. Huo, S. Juergens, X. Zhang [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2011. – V.301. – P. 278-286.
27. Hur C. The cost effectiveness of radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. / C. Hur, S.E. Choi, J.H. Rubenstein [et al.] // *Gastroenterology.* – 2012. – V.143. – P. 567-575.
28. Hvid-Jensen F. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. / F. Hvid-Jensen, L. Pedersen, A.M. Drewes, H.T. Sørensen, P. Funch-Jensen // *N Engl J Med.* – 2011. – V.365. – P. 1375-1383.
29. Kastelein F. Aberrant p53 protein expression is associated with an increased risk of neoplastic progression in patients with Barrett's oesophagus. / F. Kastelein, K. Biermann, E.W. Steyerberg [et al.] // *Gut.* – 2013. – V.62. P. 1676-1683.
30. Kastelein F. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. / F. Kastelein, M.C. Spaander, E.W. Steyerberg [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – V.11. – P. 382-388.
31. Kuryk O. Types of metaplastic changes and frequency of dysplasia of esophageal mucosa in patients with Barrett's esophagus. / O. Kuryk, V. Yakovenko, G. Solovyova, I. Korendovych // *The 26th European Congress of Pathology, 2014. - London, United Kingdom. Virchows Arch.* – 2014. – V.465 (1). – P.136-137.
32. Lagergren J. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. / J. Lagergren, P. Lagergren // *CA Cancer J Clin.* – 2013. – V.63. – P. 232-248.
33. Orloff M. Germline mutations in MSR1, ASCC1, and CTHRC1 in patients with Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. / M. Orloff, C. Peterson, X. He [et al.] // *JAMA.* – 2011. – V.306. – P. 410-419.
34. Orman E.S. Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: systematic review and meta-analysis. / E.S. Orman, N. Li, N.J. Shaheen // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – V.11. – P.1245-1255.
35. Phoa K.N. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. / K.N. Phoa, F.G. van Vilsteren, B.L. Weusten [et al.] // *JAMA.* – 2014. – V.311. – P.1209-1217.
36. Pohl H. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? / H. Pohl, B. Sirovich, H.G. Welch // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2010. – V.19. – P.1468-1470.
37. Quante M. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia. / M. Quante, G. Bhagat, J.A. Abrams [et al.] // *Cancer Cell.* – 2012. – V.21. – P. 36-51.
38. Rubenstein J.H. Prediction of Barrett's esophagus among men. / J.H. Rubenstein, H. Morgenstern, H. Appelman [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – V.108. – P. 353-362.
39. Sharma P. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. / P. Sharma, J. Dent, D. Armstrong [et al.] // *Gastroenterology* – 2006. – V.131. – P. 1392-1399.
40. Spechler S.J. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. / S.J. Spechler, P. Sharma, R.F. Souza, J.M. Inadomi, N.J. Shaheen // *Gastroenterology.* – 2011. – V.140(3). – P. 18-52.
41. Spechler S.J. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. / S.J. Spechler // *JAMA.* – 2013. – V.310. – P. 627-636.
42. Spechler S.J. Does Barrett's esophagus regress after surgery (or proton pump inhibitors)? / S.J. Spechler // *Dig Dis.* – 2014. – V.32. – P.156-163.
43. Taylor J.B. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus. / J.B. Taylor, J.H. Rubenstein // *Am J Gastroenterol.* – 2010. – V.105. – P. 1729-1737.
44. Thrift A.P. The incidence of esophageal adenocarcinoma continues to rise: analysis of period and birth cohort effects on recent trends. / A.P. Thrift, D.C. Whiteman // *Ann Oncol.* – 2012. – V.23. – P. 3155-3162.
45. Titi M. Development of subsquamous high-grade dysplasia and adenocarcinoma after successful radiofrequency ablation of Barrett's esophagus. / M. Titi, A. Overhiser, O. Ulusarac [et al.] // *Gastroenterology.* – 2012. – V.143. – P. 564-566.
46. Wani S. Risk factors for progression of low-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. / S. Wani, G.W. Falk, J. Post [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011. – V.141. – P. 1179-1186.
47. Watanabe N. Esophageal carcinogenesis. / N. Watanabe, M. Masahito Shimizu, T. Kochi [et al.] // *Op. J. Pathol.* – 2014. – V.4. – P. 151-170.
48. Westerhoff M. Effects of dropping the requirement for goblet cells from the diagnosis of Barrett's esophagus. / M. Westerhoff, L. Hovan, C. Lee // *J. Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – V.10. – P. 1232-1236.

Реферат

ПІЩЕВОД БАРЕТТА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Терещенко Т.В., Курик Е.Г., Яковенко В.А.

Ключевые слова: пищевод Барретта, цилиндрическая метаплазия, интраэпителиальная неоплазия, эндоскопическая диагностика, морфологическое исследование.

Пищевод Барретта, характеризующийся метаплазией плоского эпителия пищевода в цилиндрический, является актуальной проблемой, потому что ассоциируется с развитием аденокарциномы пищевода. В статье рассмотрены вопросы патогенеза пищевода Барретта и возможные механизмы канцерогенеза цилиндрического эпителия. Представлены современные методы эндоскопической диагностики пищевода Барретта: видеоэзофагогастроскопия в белом свете, в узкополосном спектре, увеличивающая эндоскопия, хромоэндоскопия. Показана роль биопсии и результатов морфологического исследования в диагностике пищевода Барретта. Представленные морфологические типы метаплазии при пищеводе Барретта - фундальная, кардиальная и кишечная метаплазия, а также морфологические признаки интраэпителиальной неоплазии (дисплазии) низкой и высокой степени. В зависимости от типа метаплазии и дисплазии эпителия определены основные моменты тактики ведения пациентов с пищеводом Барретта.

Summary

BARRETT'S ESOPHAGUS: CURRENT STATUS OF ISSUE

Tereshchenko T.V., Kuryk O.G., Yakovenko V.O.

Key words: Barrett's oesophagus, cylindrical metaplasia, intraepithelial neoplasia, endoscopic diagnosis, morphological study.

Barrett's oesophagus, a condition whereby native squamous epithelial lining of the lower oesophagus is replaced by columnar epithelium, is typically associated with the development of oesophageal adenocarcinoma. This article highlights the issues on the pathogenesis of Barrett's esophagus and possible mechanisms of carcinogenesis of columnar epithelium; describes the up-to-date endoscopic diagnostic techniques of Barrett's esophagus as light video endoscopy, high-resolution, high magnifying, narrow band imaging and chromoendoscopy. The role of biopsy and the results of morphological research in the diagnosis of Barrett's oesophagus have been discussed as well. There are following morphological types metaplasia in Barrett's esophagus as fundal, cardiac and intestinal metaplasia, as well as morphological signs of intraepithelial neoplasia (dysplasia) of low and high degree. Depending on the type of metaplasia and the presence of dysplasia of the epithelium, the main points of the management of patients with Barrett's oesophagus have been lined out.