

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 613.26/29:54.01:614.77

ГІГІЄНИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ КОРЕКЦІЇ ТАБЛИЦЬ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ АНТРОПОГЕННОГО ЗАБРУДНЕННЯ ҐРУНТІВ



Борисенко Андрій Анатолійович,
e-mail: andrey-b.07@mail.ru

Борисенко А.А.

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

Резюме. В статті проведено аналіз літературних джерел щодо встановлення закономірностей між ландшафтно-геохімічним екологічним станом територій України та хімічним складом харчових продуктів. Досліджено залежність якісного складу рослинної продукції, вирощеної при різних технологіях застосування хімічних засобів захисту рослин. Обумовлено необхідність проведення додаткових досліджень, спрямованих на поглиблену оцінку харчової та біологічної цінності сільськогосподарської продукції, отриманої в умовах інтенсивного землеробства.

Ключові слова: хімічний склад харчових продуктів, важкі метали, антропогенний вплив, пестициди, інтенсивні технології захисту рослин.

Вступ. Одним із показників оцінки рівня та якості життя в Україні є індекс людського розвитку, який, внаслідок зниження рівня доходів на душу населення, відображає невтішну картину: в Україні зафіксовано низькі показники народжуваності і, водночас, високу поширеність хронічних неінфекційних захворювань (ХНІЗ). Значною проблемою для громадського здоров'я є епідемія ХНІЗ. Особливої актуальності ця проблема набуває в Україні, де ХНІЗ зумовлюють понад 86% глобального тягаря хвороб. Високі рівні захворюваності та смертності від ХНІЗ в Україні пов'язані зі значними масштабами поширеності таких чинників як високий артеріальний тиск, паління, зловживання алкоголем, підвищений рівень холестерину в крові, надмірна маса тіла, недостатнє споживання фруктів і овочів, малорухливий спосіб життя. Важливою складовою здорового способу життя і профілактики розвитку захворювань є здорове харчування [1, 2, 8].

На сьогодні для покращення якості харчування та максимального забезпечення організму всіма необхідними нутрієнтами (а це не менше 90 компонентів) слід звертати увагу на такий показник як біологічна цінність, або харчова насиченість продукту необхідними харчовими речовина-

ми. Не новим є той факт, що біологічна цінність харчових продуктів рослинного та тваринного походження має прямий і опосередкований зв'язок із хімічним складом ґрунтів, на яких вирощена дана сировина [3, 4, 5, 6]. Так, високі концентрації важких металів у ґрунті знижують не тільки урожай сільськогосподарських культур, але і якість отриманого врожаю, тоді як саме якість товарної продукції має регламентувати її придатність в їжу і на корм худобі.

Складний ланцюг міграції елементів з ґрунту і води в рослини, організм тварин, а потім в організм людини має свої особливості для кожного біогеохімічного району і залежить від дуже багатьох умов, в тому числі і від антропогенного впливу на хімічний склад ґрунтів [7].

Аналіз літературних джерел показав [4, 5], що вміст білків, жирів, вуглеводів, мікро- та макроелементів чітко корелює з насиченістю ґрунтів певними хімічними речовинами.

Високі концентрації важких металів у ґрунті не тільки знижують врожай сільськогосподарських культур, але й якість зібраного врожаю. Результати експертизи сортів рослин (зернових, круп'яних, зернобобових та інших) на придатність до поширення в Україні та за її межами напяр-

му залежать від якості врожаю. Багаточисельні експериментальні дослідження вказують на високу фітотоксичність більшості важких металів. Так, наприклад, свинець (Pb) впливає на процеси фотосинтезу, мітозу, поглинання води, що пов'язано з інгібування процесів дихання та фотосинтезу. Кадмій (Cd) володіє тропністю до сульфгідрильних груп білкових з'єднань, є дані щодо специфічного синтезу метіоніну та цистеїну під дією Cd. Крім того, фітотоксичність Cd проявляється також в інгібуючому впливі на фотосинтез рослини, порушенні транспірації та фіксації CO₂, зміні проникності мембранної стінки [10]. Висока концентрація свинцю, кадмію, міді призводить до зниження вмісту хлорофілу, аскорбінової кислоти та каротину у рослинній продукції. За даними [5], збільшення вмісту білку в зерні ячменю, що був вирощений на ґрунтах з високим вмістом важких металів, пов'язане з накопиченням спирто- та лужно-розчинних білків (проламінів і глутелінів). Вміст альбумінів та глобулінів при цьому не змінюється, але амінокислотний аналіз свідчить про зниження біологічної цінності білків. Під дією важких металів відбувається збільшення загальної суми всіх амінокислот на фоні зниження кількості незамінних амінокислот (лізину, лейцину, ізолейцину, метіоніну).

Окрім забруднення ґрунтів важкими металами, як наслідок розвитку гірничодобувної металургії, хімічної промисловості та ін., не менш важливого значення набуває цілеспрямоване, планове внесення пестицидів для підвищення ефективності вирощування сільськогосподарських культур. Пріоритетним напрямком роботи аграрного сектору є застосування інтегрованих систем захисту рослин, які передбачають захист від бур'янів, хвороб та шкідників шляхом обробки рослинни препаратів різних хімічних класів протягом одного вегетаційного сезону. Державним законодавством України передбачено обов'язковий контроль сільськогосподарської продукції, вирощеної із застосуванням хімічних засобів захисту рослин (ХЗЗР), за вмістом залишкових кількостей діючих речовин та визначення органолептичних властивостей сировини. Контроль за зміною хімічного складу харчової продукції, вирощеної за даних умов, не передбачено на державному рівні.

Нами було досліджено залежність якісного складу рослинної продукції, вирощеної при різних технологіях застосування ХЗЗР. Пестициди різних класів хімічних сполук (хлорорганічні, фосфорорганічні, піретроїди, похідні

сим-триазину та ін.) і різного призначення (інсектициди, фунгіциди, гербіциди тощо) прямо чи опосередковано впливають на хімічний склад широкого асортименту харчових продуктів.

Вивчення поведінки досліджуваних хімічних сполук проводили за допомогою специфічного гігієнічного методу натурного експерименту згідно [11] в різних агрокліматичних зонах. Відбір проб ґрунту (верхній шар завтовшки 10 см), зеленої маси та урожаю проводили згідно [12], починаючи з першого дня обробки, а в подальшому через рівні проміжки часу протягом періоду вегетації культури до збирання врожаю. Вивчення динаміки залишкових кількостей діючих речовин у ґрунті, зеленій масі та урожаї проводили хроматографічними методами за існуючими методичними вказівками.

Встановлено, що залишкові кількості діючих речовин у рослинах і урожаєх томатів, огірків, цибулі, капусти, баклажанів, перцю солодкого, картоплі та винограду знижувалися з різною швидкістю. Аналіз одержаних результатів показав, що спостерігається деяка різниця в тривалості параметрів деградації азоксистробіну (в помідорах, цибулі), однак, в момент збору урожаю речовина в продуктах не знайдена, однак, азоксистробін є найменш стабільний в огірках, помідорах. В ґрунті ділянок, де вирощували досліджені культури, до 14 доби вміст азоксистробіну перевищував межю кількісного визначення, а в період збору урожаю вміст азоксистробіну був на межі визначення, або нижче межі визначення (рис. 1).

На Рис. 2 видно, що в день обробки залишкові кількості тіаметоксаму в досліджуваних культурах (в рослинах) були співставні, за винятком капусти, де залишкові кількості речовини були майже у два рази вищі. Однак, в подальшому характер динаміки вмісту тіаметоксаму був схожим у всіх культурах. Слід відзначити, що залишкові кількості речовини були знайдені лише в рослинах, продукти урожаю не були забруднені тіаметоксамом.

Динаміка вмісту залишкових кількостей пенконазолу в огірках (рис.3) характеризується тривалістю періоду напіврозпаду, що становить від 16, 28 до 24, 61 діб. Ще задовго до збору урожаю пенконазол в огірках не був знайдений або кількість його була на межі визначення. В продуктах урожаю залишкових кількостей пенконазолу не знайдено.

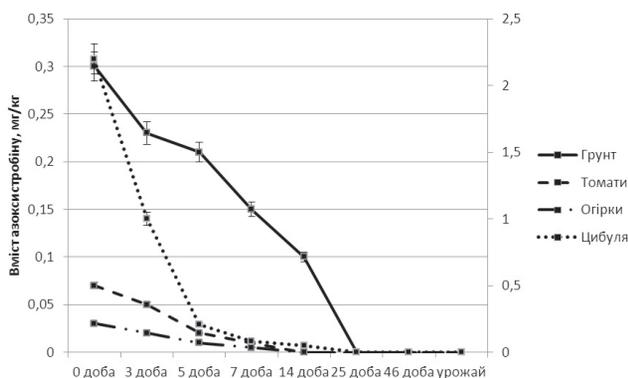


Рис. 1. Динаміка залишкових кількостей азоксистробіну в овочах і ґрунті після обробки насаджень препаратом Квадріс 250 SC, к.с.

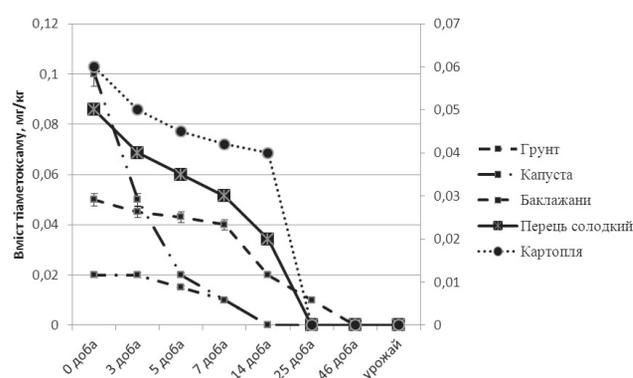


Рис. 2. Динаміка залишкових кількостей тіаметоксаму в овочах і ґрунті після обробки насаджень препаратом Актара, 240 WG, в.з. (штангове обприскування)

В ґрунті період напіврозпаду пенконазолу становить від 26,89 до 29,58 діб (ф50). Практично повна деградація речовини в ґрунті відбувалась в середньому за 189,24 діб (ф95).

Через 20 діб після останньої обробки вміст валіфеналу у винограді зменшився у 2,4 рази порівняно з початковою концентрацією і визначався на рівні МКВ або нижче нього. Концентрація тебуконазолу за аналогічний проміжок часу зменшувалася в рослинах більш інтенсивно (в 46 разів порівняно з початковим вмістом). На момент збору врожаю ні в зеленій масі, ні в ягодах винограду залишко-

вих кількостей обох діючих речовин існуючими методами не було визначено.

Очищення ґрунту від досліджуваних хімічних сполук характеризувалося іншими закономірностями. Вміст валіфеналу у даному середовищі довкілля вже на першу добу після обробки був нижчим за його МКВ. В той же час вміст тебуконазолу у ґрунті знижувався досить повільно порівняно з концентрацією у день внесення. На момент збору врожаю (40 доба після обробки) вміст тебуконазолу у ґрунті був нижчим за МКВ (рис. 4, рис. 5).

Розуміння вищевикладеного науково обґрунтованого зв'язку між антропогенно зміненим хімічним складом ґрунту, застосуванням ХЗЗР, нових технологій вирощування сільськогосподарських культур та хімічним складом харчових продуктів, вирощених на цих ґрунтах, викликає гостру необхідність імплементації цих результатів у повсякденне життя населення України, починаючи із законодавчого рівня.

У 2000 році Кабінет міністрів України прийняв спеціальну постанову "Про затвердження наборів продуктів харчування, наборів непродовольчих товарів та наборів послуг для основних соціальних і демографічних груп населення". У ній було визначено основні параметри виживання українців. За основу при формуванні набору продовольчих товарів було взято "Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії" [9]. Набір харчових продуктів, що входить до складу споживчого кошика населення проводили з використанням таблиць хімічного складу та енергетичної цінності харчових продуктів.

Востаннє таблиці хімічного складу, в Україні, переглядалися у 1987 році і враховуючи, що сьогодні змінено не тільки технології вирощування культур, застосування інтенсивних технологій захисту рослин, впроваджено використання генетично модифікованого посівного матеріалу, але і постійних змін зазнає хімічний склад ґрунтів на яких вирощуються культури.

Беручи до уваги вищевикладене, можемо зробити наступні висновки:

1. Вдосконалення та впровадження в сільське господарство нових технологій, у тому числі біотехнологій, зміна умов зберігання і транспортування сировини та харчових продуктів, впровадження нових технологій у переробній і харчовій промисловості, поява нових видів харчових продуктів і розширення зовнішньої торгівлі вимагають постійної роботи по досліджуванню вмісту харчових речовин в продовольчій сировині і готових продуктах.

2. Встановлення закономірностей та проведення їх аналізу між ландшафтно-геохімічним екологічним станом території України та хімічним складом і енергетичною цінністю харчових продуктів.

3. Необхідність перегляду та оновлення таблиць хімічного складу основних харчових продуктів до складу яких входять рослинні компоненти.

4. Впровадження на державному рівні отриманих результатів для обґрунтування "Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії".

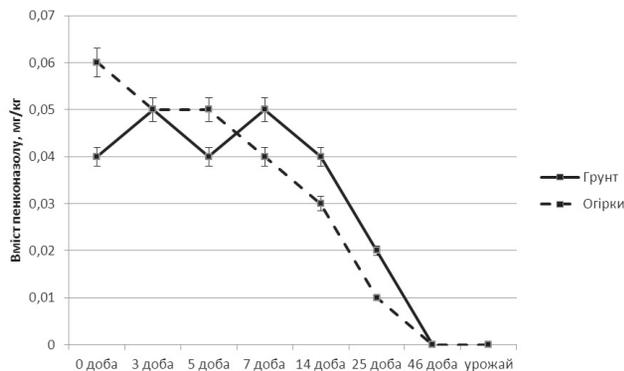


Рис. 3. Динаміка залишкових кількостей пенконазолу в огірках і ґрунті після обробки насаджень препаратом Топаз, 100 ЕС, к.е. (ранцєве обприскування)

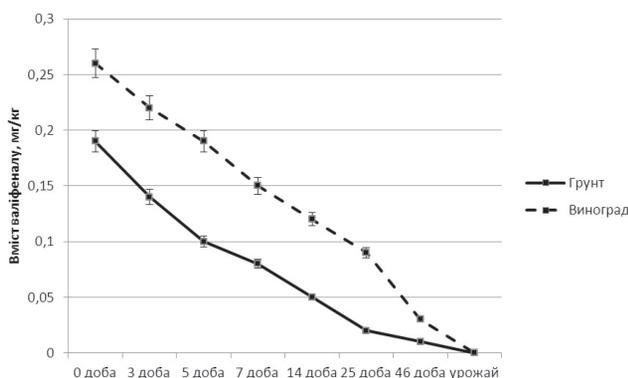


Рис. 4. Динаміка залишкових кількостей валіфеналу в винограді і ґрунті після обробки насаджень препаратом Валіс М, в.г. (вентиляторна обробка)

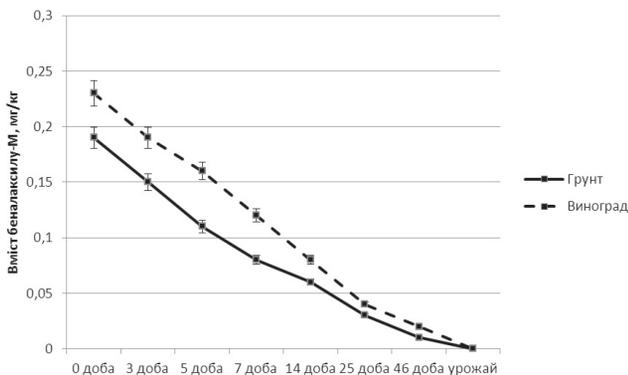


Рис. 5. Динаміка залишкових кількостей беналаксилу-М в винограді і ґрунті після обробки насаджень препаратом Фантик М, з.п. (вентиляторна обробка)

Отримані результати обумовили необхідність проведення додаткових досліджень, спрямованих на поглиблену оцінку харчової та біологічної цінності сільськогосподарської продукції, отриманої в умовах інтенсивного землеробства.

Рецензент: член-кореспондент НАМН України,
д.мед.н., професор В.Г. Бардов

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Добровольская М.В. Человек и его пища. Пищевые специализации и проблемы антропогенеза. – М.: Научный мир, 2005. – 368 с.
2. Москаленко В.Ф. Особливості харчування населення України та їх вплив на здоров'я / В.Ф. Москаленко, Т.С. Грузева, Л.І. Галієнко // *Наук. вісн. Нац. ун-ту ім. О.О. Богомольця*. – 2009. – № 3. – С. 64–73.
3. Вернадский В.И. Биогеохимические очерки / В.И. Вернадский. – Москва: АН СССР, 1940. – 250 с.
4. Протасова Н.А. Микроэлементы: биологическая роль, распределение в почвах, влияние на распространение заболеваний человека и животных / Н.А. Протасова, А.П. Щербак, М.Т. Копачева. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 1998. – 168 с.
5. Черных Н.А. Загрязнение почв тяжелыми металлами и качество растениеводческой продукции. / Н.А. Черных, И.С. Челтыгмашева, Ю.И. Баева // *Вестник РУДН. Сер. Экология и безопасность жизнедеятельности*. – 2003. – №9. – С. 179 – 187.
6. Экология города: учебник / под ред. Ф.В. Стольберга. – Киев: Либра, 2000. – 464 с.
7. Франчук Г.М. Управління еколого-геохімічним станом урболандшафтів / Г.М. Франчук, М.М. Радомська, С.М. Маджед // *Вісник Національного авіаційного університету*. – 2013. – № 2 (55) – С.168–174.
8. Коваленко В.М. Харчування і хвороби системи кровообігу: соціальні і медичні проблеми // *Український кардіологічний журнал*. – 2004. – №1. – С. 4–9.
9. Наказ від 18.11.1999 № 272 Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії.

10. Кабата-Пендиас А., Пендиас Х. Микроэлементы в почвах и растениях. Мир, 1989. – 440с.

11. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов № 4263-87. – К., 1988. – 210 с.

12. Унифицированные правила отбора проб сельскохозяйственной продукции, продуктов питания и объектов окружающей среды для определения микрочислительности пестицидов: Метод. Указания № 2051-79. – М.: МЗ СССР, 1980.

REFERENCES

1. Dobrovol'skaya M.V. Chelovek i ego pishcha. Pishchevye spetsializatsii i problemy antropogeneza. – M.: Nauchnyy mir, 2005. – 368 s.
2. Moskalenko V.F. Osoblivosti kharchuvannya naselennya Ukraini ta ikh vpliv na zdorov'ya / V.F. Moskalenko, T.S. Gruzeva, L.I. Galienko // *Nauk. visn. Nats. un-tu im. O.O. Bogomol'tsya*. – 2009. – № 3. – S. 64 – 73.
3. Vernadskiy V.I. Biogeokhimiicheskie ocherki / V.I. Vernadskiy. – Moskva: AN SSSR, 1940. – 250 s.
4. Protasova N.A. Mikroelementy: biologicheskaya rol, raspredelenie v pochvakh, vliyanie na rasprostranenie zabolevaniy cheloveka i zhivotnykh / N.A. Protasova, A.P. Shcherbakov, M.T. Kopaeva. – Voronezh: Izd-vo VGU, 1998. – 168 s.
5. Chernykh N.A. Zagryaznenie pochvy tyazhelymi metallami i kachestvo rastenievodcheskoy produktsii. / N.A. Chernykh, I.S. Cheltygmashcheva, Yu.I. Baeva // *Vestnik RUDN. Ser. Ekologiya i bezopasnost zhiznedeyatel'nosti*. – 2003. – №9. – S. 179 – 187.
6. Ekologiya goroda: uchebnik / pod red. F.V. Stolberga. – Kiev: Libra, 2000. – 464 s.
7. Franchuk G.M. Upravlinnya ekologo-geokhimiichnim stanom urbolandshaftiv / G.M. Franchuk, M.M. Radomska, S.M. Madzhd // *Visnik Natsionalnogo aviatsiynogo universitetu*. – 2013. – № 2 (55) – S.168–174.
8. Kovalenko V.M. Kharchuvannya i khvorobi sistemi krovoobigu: sotsialni i medichni problemi // *Ukrainskiy kardiologichniy zhurnal*. – 2004. – №1. – С. 4–9.
9. Nakaz vid 18.11.1999 № 272 Pro zatverdzhennya Norm fiziologichnikh potreb naselennya Ukraini v osnovnikh kharchovikh rechovinah ta energii.
10. Kabata-Pendias A., Pendias Kh. Mikroelementy v pochvakh i rasteniyakh. Mir, 1989. – 440s.
11. Metodicheskie ukazaniya po higienicheskoj otsenke novykh pestitsidov № 4263-87. – K., 1988. – 210 s.
12. Unifitsirovannye pravila otbora prob selskokhozyaystvennoy produktsii, produktov pitaniya i obektov okruzhayushchey sredy dlya opredeleniya mikrokolichestv pestitsidov: Metod. Ukazaniya № 2051-79. – M.: MZ SSSR, 1980.

ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ КОРРЕКЦИИ ТАБЛИЦ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АНТРОПОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОЧВЫ

Борисенко А.А.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. В статье проведен анализ литературных источников по установлению закономерностей между ландшафтно-геохимическим экологическим состоянием территорий Украины и химическим составом пищевых продуктов. Исследована зависимость качественного состава растительной продукции, выращенной при различных технологиях применения химических средств защиты растений. Обусловлено необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на углубленную оценку пищевой и биологической ценности сельскохозяйственной продукции, полученной в условиях интенсивного земледелия.

Ключевые слова: химический состав пищевых продуктов, тяжелые металлы, антропогенное воздействие, пестициды, интенсивные технологии защиты растений.

HYGIENIC SUBSTANTIATION OF NECESSITY TO CORRECT THE TABLES OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF FOOD DEPENDING ON THE LEVELS OF SOIL ANTHROPOGENIC POLLUTION

A. Borisenko

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Summary. In the article an analysis of literary sources on the establishment of relationships between landscape-geochemical ecological state of Ukrainian territories and chemical composition of foods was conducted. The dependence of the qualitative composition of the plant products grown under different technologies of chemical plant protection products application was investigated. Link between anthropogenically altered chemical composition of the soil, applying of plant protection chemicals, new crops growing technologies and chemical composition of foods grown in these soils was scientifically substantiated. The necessity of conduction of t additional studies aimed at in-depth evaluation of nutritional and biological value of agricultural products, obtained under conditions of intensive farming was substantiated.

Key words: chemical composition of food products, heavy metals, anthropogenic influence, pesticides, intensive technologies of plant protection.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК: 611.819-091.8-02:616-001.17]-092.9

ГІСТОЛОГІЧНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ НЕЙРОЦИТІВ СА1 ПОЛЯ ГІПОКАМПА В ДИНАМІЦІ ПІСЛЯ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ



Литвинюк Світлана Олександрівна,
e-mail: sveta-volkova@i.ua

Литвинюк С. О.

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України”,
м. Тернопіль, Україна

Резюме: в експерименті на білих лабораторних щурах проведені гістологічні та морфометричні дослідження нейроцитів СА1 поля гіпокампа після тяжкої термічної травми. Встановлено, що глибокі опіки викликають значне зменшення чисельної щільності нейроцитів, зростання кількості різко гіпо- та гіперхромних клітин, ступінь ураження яких залежить від терміну після опіку, найбільші пошкодження нейроцитів та морфометричні зміни встановлені в стадії септикотоксемії опікової хвороби.

Ключові слова: гіпокамп, гістологічні та морфометричні зміни, термічна травма.

Вступ. Незважаючи на досягнення сучасної комбустіології, проблема термічних травм продовжує залишатись однією із найбільш актуальних як теоретичної так і практичної медицини [6, 10, 11]. Численні дослідження свідчать, що глибокі опіки шкіри викликають морфофункціональні зміни нервової системи, які виникають внаслідок потоку нервово-больових імпульсів, які поступають в неї з вогнища ураження [3]. Центральній нервовій системі належить важлива роль в патогенезі опікової хвороби, проте характер і глибина морфологічних та морфометричних змін окремих її структур, зокрема гіпокампа залишається недостатньо вивченою [2, 4, 7, 9, 12-14].

Метою роботи було встановлення особливостей гістологічних та морфометричних змін нейроцитів СА1 поля гіпокампа тварин в динаміці після термічного ураження.

Матеріали і методи. Досліди проведено на 24 білих щурах – самцях, які були розподілені на 2 групи: інтактні тварини і тварини з опіковою травмою. Термічну травму наносили під кетаміновим наркозом двома мідними пластинами площею 14,5 см² нагрітими у кип'ячій воді до температури 97-100 °С на епільовану поверхню шкіри спини тварини протягом 15 секунд. Площа ураження становила 18-20 % поверхні тіла тварини, а опіки були III ступеня. Піддослідних тварин декапітували на 1, 7, 14 та 21

добі експерименту, що відповідає стадіям шоку, ранньої і пізньої токсемії та септикотоксемії після опіку. Для гістологічних досліджень забирали шматочки тканини великого мозку з ділянкою гіпокампа, фіксували в 96° спирті і 10 % нейтральному формаліні та заливали в парафінові блоки. Отримані на санному мікротомі гістологічні зрізи фарбували гематоксилін-еозином та толуїдиновим синім за методом Ніссля [5].

Морфометричні дослідження здійснювали, використовуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів. Зображення на монітор комп'ютера виводили з мікроскопа SEO SCAN за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Кількісні дослідження проведені за допомогою програм ВидеоТест-5.0 та Microsoft Excel на персональному комп'ютері. При морфометричному дослідженні вивчали популяцію нейронів поля СА1 гіпокампа головного мозку. Визначали чисельну щільність нейроцитів, площу тіл та ядер різних типів клітин та їх ядерно-цитоплазматичне співвідношення [1,8].

Результати та обговорення. Гістологічні дослідження нейроцитів поля СА1 гіпокампа встановили, що на першу добу після термічної травми для більшості нервових клітин характерним є тигроліз нейроплазми, що проявляється зменшенням розмірів грудок базофільної речов-

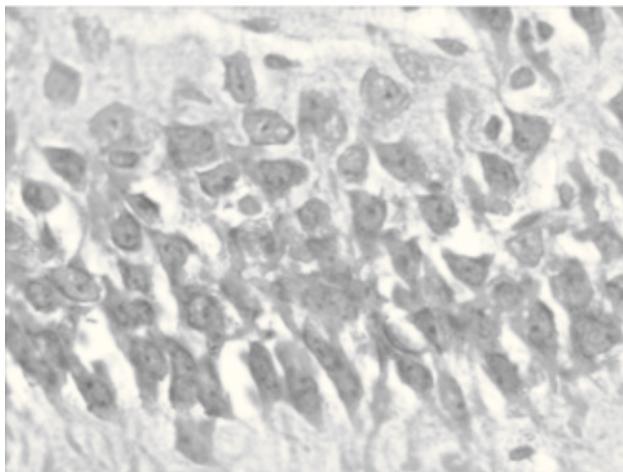


Рис. 1. Гістологічні зміни нейронів поля СА1 гіпокампа при експериментальній термічній травмі в стадії опікового шоку. Гіпохромні нейрони. Забарвлення толуїдиновим синім за методом Ніссля. $\times 400$.

вини або їх зникненням у значних ділянках нейронів. Тому нервові клітини стають гіпохромними. Для них характерне збільшення площі, округлення перикаріонів, потовщення і просвітлення відростків. Відмічається також перичелюлярний набряк. Світлі ядра гіпохромних нейронів виглядають збільшеними, вони іноді ексцентрично розміщені. Ядерця характеризуються схильністю до гіперхромії (рис. 1).

За результатами кількісного аналізу різних типів нейронів у СА1 полі гіпокампа інтактної групи тварин встановлено переважання в складі стрічки нейронів нормохромних клітин з помірною кількістю в нейроплазмі невеликих грудок хроматофільної речовини – 87,56 %, чисельна щільність яких становить – (3421 ± 114) на 1 мм^2 , гіпохромних нейронів становить 10,26 %, чисельна щільність яких дорівнює – (354 ± 12) на 1 мм^2 , а гіперхромних становить – 2,18 %, чисельна щільність яких дорівнює – $75,1 \pm 2,3$ (табл. 2).

Середнє значення площі клітин дорівнює $(86,05 \pm 3,37)$ мкм^2 , а їх ядер дорівнює $(40,80 \pm 1,4)$ мкм^2 . Середня площа перикаріона складає – $(45,25 \pm 1,84)$ мкм^2 , а ядерно-цитоплазматичне співвідношення нейрона становить $0,901 \pm 0,032$.

На першу добу дослідження чисельна щільність нейронів у полі гіпокампа змінюється недостоєрно. Вона становить (3425 ± 112) на 1 мм^2 , що відповідно складає 99,27 %

відносно показника тварин інтактної групи (табл. 1). Проте кількісний аналіз встановив, що збільшується відсоток гіпохромних нейронів до 37,26 %, в той час як нормохромних знижується до 56,17 %.

Число гіперхромних нейронів збільшується недовірно і становить 4,61 %. Наявні також різко гіпохромні клітини – 1,25 %, та незначний відсоток різко гіперхромних – 0,70 % (табл. 2).

В цей термін дослідження середнє значення площі гіпохромних нейронів дорівнюють $(143,07 \pm 4,15)$ мкм^2 , а їх ядер дорівнюють $(53,95 \pm 1,74)$ мкм^2 . Ядерно-цитоплазматичні співвідношення для таких клітин становлять $0,605 \pm 0,031$ (табл. 3). Середні значення площі гіперхромних нейронів становлять $(69,66 \pm 1,92)$ мкм^2 , а їх ядер – $(29,50 \pm 0,81)$ мкм^2 . Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення таких клітин становлять $0,735 \pm 0,037$ (табл. 3).

Таким чином, середні значення площі гіпохромних нейронів зростають в 1,66 раза, а їх ядер в 1,32 раза відносно показників норми. Середнє значення площі гіперхромних клітин зменшується і складає 0,80 раза, а їх ядер – 0,72 раза відносно показників тварин інтактної групи.

На 7 добу дослідження мікроскопічно у полі СА1 гіпокампа гістологічні зміни зростали. Гіпохромія нейронів і набухання відростків супроводжується значним тигролізом, зменшенням грудок базофільної речовини, яке поєднується з вакуолізацією цитоплазми і хроматолізом ядер (рис. 2).

У частині нейронів встановлений тотальний тигроліз з повним зникненням у нейроплазмі базофільної речовини. Такий різновид нейронів відноситься до різко гіпохромних. Для них характерне більш інтенсивне, ніж у нормохромних, забарвлення нейроплазми в темносиній колір, зменшення розмірів тіл і витончення відростків. Ядра та ядерця інтенсивно зафарбовуються, проте вони невеликі.

На 7 добу дослідження чисельна щільність нейронів у СА1 полі гіпокампа достовірно змінюється і становить (3190 ± 107) на 1 мм^2 , що відповідно складає 92,46 % відносно показника норми (табл. 1). Проте кількісний аналіз встановив, що збільшується відсоток гіпохромних нейронів до 39,00 % по відношенню з першою добою, в той час як нормохромних становить 28,99 % (табл. 2). У частині нейронів встановлений тотальний тигроліз з повним зникненням у нейроплазмі базофільної речовини. Такий різновид клітин відноситься до різко гіпохромних, їх

Таблиця 1.

Чисельна щільність нейронів у СА1 полі гіпокампа інтактних тварин і тварин в різні терміни після термічної травми ($m \pm m$)

Термін дослідження	СА1 поле гіпокампа	
	Кількість на 1 мм^2	% до відкормлення до норми
інтактні	3450 ± 107	100
1 добу	$3425 \pm 112^*$	99,27
7 добу	3190 ± 107	92,46
14 добу	2847 ± 91	82,52
21 добу	2563 ± 86	72,55

Примітка. * – середні величини у яких ($p > 0,05$), всі інші середні значення достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками тварин інтактної групи.

кількість збільшується до 12,01 %. Зростає кількість гіперхромних до 7,99 % та різко гіперхромних до 12,03 % нейроцитів (табл. 2).

В цей термін дослідів встановлено, що середні значення площ гіпохромних нейроцитів дорівнюють (145,8±3,7) мкм², а їх ядер дорівнюють (54,86±1,24) мкм². Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення таких клітин складає 0,603±0,027 (табл. 3). Середні значення площ гіперхромних нейроцитів дорівнюють (71,59±1,91) мкм², а їх ядер становлять (29,98±0,80) мкм². Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення таких клітин дорівнює 0,720±0,032. Середні значення площ різко гіпохромних нейроцитів становлять (188,6±7,1) мкм², а їх ядер дорівнює (22,22±0,76) мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення для таких клітин дорівнює 0,133±0,010. Середні значення площ різко гіперхромних нейроцитів становить (54,60±1,37) мкм², а їх ядер становлять (18,92±0,52) мкм². Їх

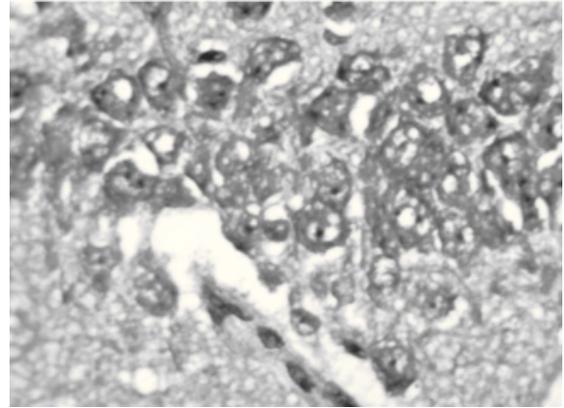


Рис. 2. Гістологічні зміни нейроцитів поля CA1 гіпокампа при експериментальній термічній травмі в стадії ранньої токсемії. Гіпохромні нейроцити. Забарвлення толуїдиновим синім за методом Ніссля. x 400.

Таблиця 2.

Чисельна характеристика та співвідношення (%) різних типів нейроцитів у CA1 полі гіпокампа інтактних тварин і тварин у різні терміни після термічної травми (m±m)

Термін дослідів	Тип нейроцита	CA1 поле гіпокампа	
		кількість на 1 мм ²	%
інтактні	Неурохромний	3021±114	87,56
	Гіпохромний	354±12	10,26
	Гіперхромний	75,1±2,3	2,18
1 доба	Неурохромний	1924±78	56,17
	Гіпохромний	1276±59	37,26
	Різко гіпохромний	42,8±1,7*	1,25
	Гіперхромний	158±7	4,61
	Різко гіперхромний	24,0±0,8*	0,70
7 днів	Неурохромний	925±41	28,99
	Гіпохромний	1244±47	39,00
	Різко гіпохромний	383±17	12,01
	Гіперхромний	255±8	7,99
	Різко гіперхромний	385±15	12,01
14 днів	Неурохромний	869±31	30,52
	Гіпохромний	740±30	25,99
	Різко гіпохромний	455±18	15,98
	Гіперхромний	256±7	8,99
	Різко гіперхромний	527±28	18,51
21 днів	Неурохромний	438±22	17,50
	Гіпохромний	375±17	14,98
	Різко гіпохромний	770±28	31,00
	Гіперхромний	225±9	8,99
	Різко гіперхромний	688±30	27,49

Примітка. * – середні величини у яких (p>0,05), всі інші середні значення достовірні (p<0,05) у порівнянні з показниками тварин інтактної групи.

Таблиця 3.

Морфометрична характеристика нейроцитів у полі CA1 гіпокампа тварин у динаміці після термічної травми (m±m)

Показник	CA1 поле гіпокампа			
	1 доба	7 днів	14 днів	21 днів
Площа гіпохромного нейроцита, мкм ²	143,07±14,15	145,8±3,7	147,11±3,6	147,9±3,4
Площа ядра гіпохромного нейроцита, мкм ²	53,95±11,74	54,86±1,24	55,38±1,37	55,26±1,27
Площа перикариона гіпохромного нейроцита, мкм ²	89,12±2,81	90,97±1,85	91,72±1,84	92,64±1,75
ЯП/С	0,605±0,031	0,603±0,027	0,603±0,027	0,761±0,025
Площа гіперхромного нейроцита, мкм ²	69,66±1,92	71,59±1,91	70,69±1,87	69,37±1,74
Площа ядра гіперхромного нейроцита, мкм ²	29,56±0,81	29,98±0,80	30,96±0,75	30,37±0,81
Площа перикариона гіперхромного нейроцита, мкм ²	40,16±1,14	41,61±1,07	39,73±1,12	39±1,14
ЯП/С	0,735±0,037	0,720±0,032	0,779±0,029	0,778±0,031

Примітка. (p<0,05) у всіх випадках, порівняно з показниками тварин інтактної групи

ядерно-цитоплазматичне співвідношення дорівнює $0,530 \pm 0,021$ (табл. 3).

Таким чином, на 7 добу досліджуваної групи виявлено, що середнє значення площ гіпохромних нейронітів зростає відносно показників тварин інтактної групи у 1,68 рази, а їх ядер у 1,35 рази. Середнє значення площ різко гіпохромних клітин – 2,18 рази, а їх ядер значно зменшується – 0,55 відносно показників тварин інтактної групи. Середнє значення площ гіперхромних клітин зменшуються і складає 0,82, а їх ядер – 0,72 відносно показників тварин інтактної групи. Середнє значення площ різко гіперхромних клітин зменшується ще більш виразно і складає 0,62, а їх ядер – 0,45 відносно показників тварин інтактної групи. Тому, в цей термін досліджуваної групи у всіх різновидах нейронітів наявні зміни ядерно-цитоплазматичного співвідношення.

Проведені гістологічні дослідження поля СА1 гіпокампа встановили, що на 14 добу після термічної травми спостерігається значний поліморфізм стану нейронітів. Для частини нервових клітин характерним був тигроліз. Такі гіпохромні та різко гіпохромні клітини мали у нейроплазмі незначну кількість і невеликі грудки базofilної речовини. Тому, нейроніти виглядають світлими. Їх тіла збільшені, округлені, відростки потовщені. Крім цього у полі гіпокампа були наявні гіперхромні і різко гіперхромні нейроніти. Для них характерне інтенсивне забарвлення нейроплазми в темно-синій колір, зменшення розмірів тіл і витончення відростків (рис. 3).

На 14 добу експерименту чисельна щільність нейронітів гіпокампа достовірно змінюється. Вона дорівнює (2847 ± 91) на 1 мм^2 , що відповідно складає 82,52 % відносно показників тварин інтактної групи (табл. 1). Проте кількісний аналіз встановив, що знижується відсоток гіпохромних нейронітів до 25,99 % в порівнянні з показниками тварин інтактної групи 30,52 % та значно збільшується відсоток різко гіпохромних клітин до 15,98 %. Значний тигроліз таких нейронітів пов'язаний з набряком, вакуолізацією нейроплазми та дистрофією. Кількість гіперхромних нейронітів становить 8,99 %, різко гіперхромних – 18,51 % (табл. 2).

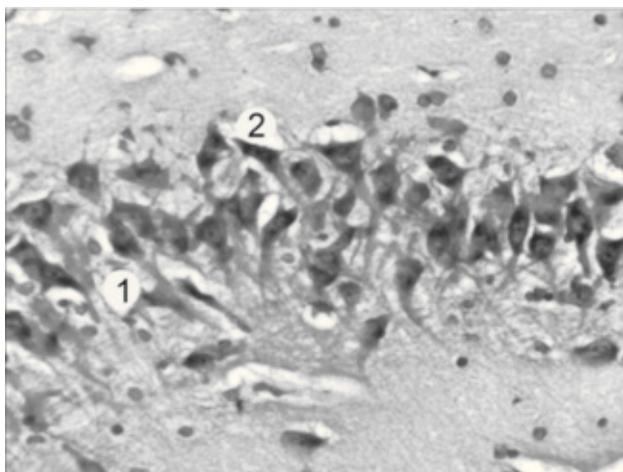


Рис. 3. Гістологічні зміни нейронітів поля СА1 гіпокампа на 14 добу після термічної травми. Різко гіпохромний (1) та різко гіперхромний нейроніти (2). Забарвлення толуїдиновим синім за методом Ніссля. $\times 600$.

В цей термін досліджуваної групи встановлено, що середнє значення площ гіпохромних нейронітів становить ($147,1 \pm 3,6$) мкм^2 , а їх ядер дорівнює ($55,38 \pm 1,37$) мкм^2 . Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення таких клітин складає $0,603 \pm 0,027$. Середнє значення площ гіперхромних нейронітів становить ($70,69 \pm 1,87$) мкм^2 , а їх ядер дорівнює ($30,96 \pm 0,75$) мкм^2 . Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення таких клітин становить $0,779 \pm 0,029$. Середнє значення площ різко гіпохромних нейронітів становить ($190,3 \pm 5,4$) мкм^2 , а їх ядер дорівнює ($22,05 \pm 1,07$) мкм^2 . Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення таких клітин становить $0,131 \pm 0,009$. Середнє значення площ різко гіперхромних нейронітів становить ($52,27 \pm 1,45$) мкм^2 , а їх ядер дорівнює ($18,62 \pm 0,48$) мкм^2 . Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення таких клітин складає $0,553 \pm 0,020$ (табл. 3).

В цей термін експерименту виявлено, що середнє значення площ гіпохромних нейронітів зростає – в 1,70 рази, а їх ядер складає 1,37 відносно показників тварин інтактної групи. Середні значення площ різко гіпохромних клітин зростає – в 2,20 рази, а їх ядер складає 0,55 відносно показників тварин інтактної групи. Середнє значення площ гіперхромних клітин зменшується – в 0,81 рази, а їх ядер складає 0,75. Середнє значення площ різко гіперхромних клітин зменшується – в 0,60 рази, а їх ядер складає 0,45. Тому, в цей термін досліджуваної групи для всіх різновидів нейронітів гіпокампа встановлені порушення ядерно-цитоплазматичного співвідношення.

На 21 добу досліджуваної групи мікроскопічно встановлено, що у полі СА1 гіпокампа гістологічні зміни ставали значними. Спостерігається поліморфізм стану нейронітів гіпокампа. У частині різко гіпохромних нейронітів встановлений тотальний тигроліз з повним зникненням у нейроплазмі базofilної речовини. У полі гіпокампа спостерігалось багато пікноморфних, різко гіперхромних нейронітів. Такі клітини мали інтенсивно забарвлену нейроплазму, зменшені тіла і витончені відростки. Про глибокі деструктивні зміни в гіпокампі тварин свідчать наявність клітин “тіней” і ділянок вільних від нейронів (рис. 4).

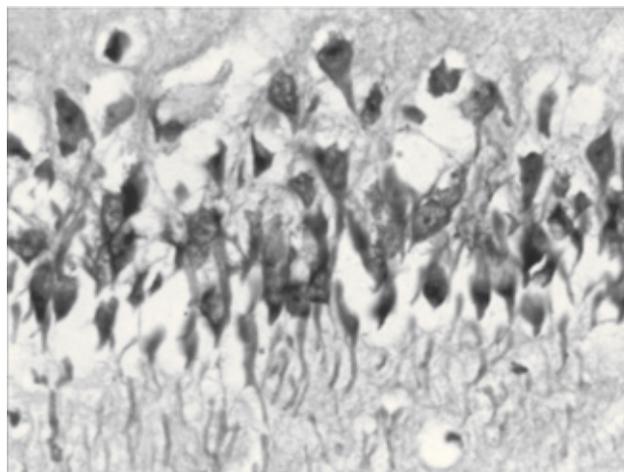


Рис. 4. Гістологічний стан нейронітів поля СА1 гіпокампа на 21 добу після термічної травми. Різко гіперхромні, пікнотично змінені та гіпохромні нейроніти. Забарвлення толуїдиновим синім за методом Ніссля. $\times 600$.

На 21 добу досліду чисельна щільність нейрокитів гіпокампа значно зменшується і становить (2503 ± 86) на 1 мм^2 , що відповідно складає 72,55 % відносно показника норми (табл. 1). Багато нейрокитів піддаються різному ступеню змін. В цей термін досліду збільшується кількість різко гіпохромних нейрокитів до 31 % та різко гіперхромних нейрокитів до 27,49 %, в той час як нормохромних суттєво знижується до 17,50 %. Кількість гіпохромних клітин становить до 14,98 %, гіперхромних – до 8,99 % (табл. 2).

В цей термін експерименту встановлено, що середнє значення площ гіпохромних нейрокитів дорівнює $(147,9 \pm 3,4) \text{ мкм}^2$, а їх ядер становить $(55,26 \pm 1,27) \text{ мкм}^2$. Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення для гіпохромних нейрокитів становить $0,761 \pm 0,025$. Середнє значення площ гіперхромних нейрокитів дорівнює $(69,37 \pm 1,74) \text{ мкм}^2$, а їх ядер становить $(30,37 \pm 0,81) \text{ мкм}^2$. Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення гіперхромних нейрокитів становить $0,778 \pm 0,031$. Середнє значення площ різко гіпохромних нейрокитів дорівнює $(186,4 \pm 4,1) \text{ мкм}^2$, а їх ядер складає $(21,80 \pm 0,83) \text{ мкм}^2$. Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення різко гіпохромних нейрокитів становить $0,132 \pm 0,008$. Середнє значення площ різко гіперхромних нейрокитів дорівнює $(51,63 \pm 1,35) \text{ мкм}^2$, а їх ядер становить $(18,23 \pm 0,48) \text{ мкм}^2$. Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення різко гіперхромних нейрокитів дорівнює $0,553 \pm 0,020$ (табл. 3).

Таким чином, середнє значення площ гіпохромних нейрокитів зростає в 1,70 раза, а їх ядер складає 1,37 раза відносно показників тварин інтактної групи. Середнє значення площ різко гіпохромних клітин зростає в 2,16 раза, а їх ядер складає 0,52 відносно показників тварин інтактної групи. Середнє значення площ гіперхромних клітин зменшується в 0,80 раза, а їх ядер складає 0,75 відносно показників тварин інтактної групи. Середнє значення площ різко гіперхромних клітин зменшується в 0,59, а їх ядер складає 0,45 відносно показників тварин інтактної групи.

Висновки. Термічна травма викликає суттєві гістологічні та морфометричні зміни нейрокитів СА1 поля гіпокампа. Послідовність і глибина порушення їх структурної організації перебувають у прямій залежності від терміну після експериментального опіку. В стадії шоку та ранньої токсемії (1-7 доби після опіку) відбуваються пристосувально-компенсаторні та початкові ознаки деструктивних процесів нейрокитів СА1 поля гіпокампа. Морфометрична реорганізація нервових клітин гіпокампа характеризується переважанням пристосувально-компенсаторних над альтеративними процесами та ознаками пригнічення регенерації. Морфометрично у стадії шоку та ранньої токсемії зростає відсоток гіпохромних та гіперхромних клітин, в яких порушуються ядерно-цитоплазматичні співвідношення. У віддалені терміни після термічних уражень (стадії пізньої токсемії та септикотоксемії – 14–21 доби досліду) розвиваються глибокі незворотні деструктивні зміни нейрокитів СА1 поля гіпокампа. Значно зменшується щільність нейрокитів у 1,38 раза та збільшується кількість різко гіпо- та гіперхромних клітин,

із найбільш зміненими ядерно-цитоплазматичними співвідношеннями.

Рецензент: д.мед.н., професор В.Г. Черкасов

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: руководство / Автандилов Г. Г. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Беліченко П. В. Морфометрическая характеристика непирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа мозга человека / П. В. Беліченко // Морфология. – 1993. – № 1–2. – С. 33–39.
3. Волков К. С. Морфологичні зміни гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи при опіковій травмі і після застосування антиоксидантів та ентеросорбентів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. біол. наук: спец. 03.00.11 "Цитологія, клітинна біологія, гістологія" / К. С. Волков. – Київ, 1995. – 48 с.
4. Гуцол А. А. Практическая морфометрия органов и тканей / А. А. Гуцол, Ю. Ю. Кондратьев. – Томск, 1986. – 206 с.
5. Клименко М. О. Опікова хвороба (патогенез і лікування) / М. О. Клименко, Л. Г. Нетюхайло. – Полтава, 2009. – 118 с.
6. Нетюхайло Л. Г. Патогенез опікової хвороби (в 2 частинах) / Л. Г. Нетюхайло, С. В. Харченко, А. Г. Костенко // Світ медицини та біології. – 2011. – № 1. – С. 127–135.
7. Отмахов Н. А. Нейрональная сеть гиппокампа: морфологический анализ / Н. А. Отмахов // Усп. физиол. наук. – 1993. – № 4. – С. 79–101.
8. Саморукова И. В. Постреанимационные изменения пирамидных нейронов гиппокампа: цитохимический и морфометрический анализ: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 03.00.25 "Гистология, цитология, клеточная биология" / И. В. Саморукова. – Москва, 2003. – 23 с.
9. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перова. – М.: Медицина, 1996. – 362 с.
10. Структурні зміни в гіпокампі при експериментальній ішемії мозку / Г. Г. Скибо, Т. М. Коваленко, І. О. Осадченко [та ін.] // Укр. неврологічний журнал. – 2006. – № 4. – С. 38–44.
11. Burn injury induces gelsolin expression and cleavage in the brain of mice / Q. H. Zhang, J. C. Li, N. Dong [et al.] // Neuroscience. – 2013. – № 3. – P. 60–72.
12. Hattiangady B. Acute seizures in old age leads to a greater loss of CA1 pyramidal neurons, an increased propensity for developing chronic TLE and a severe cognitive dysfunction / B. Hattiangady, R. Kuruba, A. K. Shetty // Aging Dis. – 2011. – Vol. 2. – P. 1–17.
13. Interictal spikes precede ictal discharges in an organotypic hippocampal slice culture model of epileptogenesis / J. Dyhrfeld-Johnsen, Y. Berdichevsky, W. Swiercz [et al.] // J. Clin. Neurophysiol. – 2010. – Vol. 27. – P. 418–424.
14. Spatiotemporal pattern of neuronal injury induced by DFP in rats: A model for delayed neuronal cell death following acute OP intoxication / Y. Li, P. J. Lein, C. Liu [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2011. – Vol. 253. – P. 261–269.

REFERENCES

1. Avtandilov G. G. Meditsinskaya morfometriya: rukovodstvo / Avtandilov G. G. – M.: Meditsina, 1990. – 384 s.
2. Belichenko P.V. Morfometricheskaya kharakteristika nepiramidnykh neuronov polya SA1 gippokampa mozga cheloveka / P.V. Belichenko // Morfologiya. – 1993. – № 1–2. – S. 33–39.
3. Volkov K.S. Morfologichni zmini gipotalamo-neyrohipofizarnoi sistemi pri opikoviy travmi i pislya zastosuvannya antioksidantiv ta enterosorbentiv: avto-ref. dis. na zdobuttya nauk.

stupnya dokt. biol. nauk: spets. 03.00.11 "Tsitologiya, klitinna biologiya, gistologiya" / K.S. Volkov. – Kiiv, 1995. – 48 s.

4. Gutsol A. A. *Prakticheskaya morfometriya organov i tkaney* / A.A. Gutsol, Yu. Yu. Kondratev. – Tomsk, 1986. – 206 s.

5. Klimenko M.O. *Opikova khvoroba (patogenez i likuvannya)* / M.O. Klimenko, L.G. Netyukhaylo. – Poltava, 2009. – 118 s.

6. Netyukhaylo L.G. *Patogenez opikovoї khvorobi (v 2 chas-tinakh)* / L.G. Netyukhaylo, S.V. Kharchenko, A.G. Kostenko // *Svit meditsini ta biologii*. – 2011. – № 1. – S. 127–135.

7. Otmakhov N.A. *Neyronalnaya set gippokampa: morfologicheskii analiz* / N. A. Otmakhov // *Usp. fiziol. nauk*. – 1993. – № 4. – S. 79–101.

8. Samorukova I.V. *Postreanimatsionnye izmeneniya piramidnykh neuronov gippokampa: tsitokhimicheskii i morfometricheskii analiz: avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya kand. med. nauk: spets. 03.00.25 "Gistologiya, tsitologiya, kletochnaya biologiya"* / I.V. Samorukova. – Moskva, 2003. – 23 s.

9. Sarkisov D.S. *Mikroskopicheskaya tekhnika* / D.S. Sarkisov, Yu. L. Perova. – M.: Meditsina, 1996. – 362 s.

10. *Ctrukturni zmini v gipokampi pri eksperimentalniy ishemii mozku* / G. G. Skibo, T. M. Kovalenko, I. O. Osadchenko [ta in.] // *Ukr. neurologichniy zhurnal*. – 2006. – № 4. – S. 38–44.

11. *Burn injury induces gelsolin expression and cleavage in the brain of mice* / Q. H. Zhang, J. C. Li, N. Dong [et al.] // *Neuroscience*. – 2013. – № 3. – P. 60–72.

12. *Hattiangady B. Acute seizures in old age leads to a greater loss of CA1 pyramidal neurons, an increased propensity for developing chronic TLE and a severe cognitive dysfunction* / B. Hattiangady, R. Kuruba, A. K. Shetty // *Aging Dis.* – 2011. – Vol. 2. – P. 1–17.

13. *Interictal spikes precede ictal discharges in an organotypic hippocampal slice culture model of epileptogenesis* / J. Dyhrfeld-Johnsen, Y. Berdichevsky, W. Swiercz [et al.] // *J. Clin. Neurophysiol.* – 2010. – Vol. 27. – P. 418–424.

14. *Spatiotemporal pattern of neuronal injury induced by DFP in rats: A model for delayed neuronal cell death following acute OP intoxication* / Y. Li, P. J. Lein, C. Liu [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 253. – P. 261–269.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ CA1 ПОЛЯ ГИППОКАМПА В ДИНАМИКЕ ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

Литвинюк С.А.

ГВНЗ "Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины", г. Тернополь, Украина

Резюме. В эксперименте на белых лабораторных крысах проведены гистологические та морфометрические исследования нейроцитов CA1 поля гиппокампа после тяжелой термической травмы. Установлено, что глубокие ожоги вызывают значительное уменьшение численной плотности нейронов, увеличение количества резко гипо- и гиперхромных клеток, степень поражения которых зависит от срока после ожога, наибольшие повреждения нейроцитов и морфометрических изменений установлены в стадии септикотоксемии ожоговой болезни.

Ключевые слова: гиппокамп, морфологические и морфометрические изменения, термическая травма.

HISTOLOGICAL AND MORPHOMETRIC CHANGES OF NEURONS OF HIPPOCAMPUS FIELD CA1 IN THE DYNAMIC AFTER THERMAL INJURY

S. Lytvyniuk

State Higher Educational Establishment "I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University", Ternopil, Ukraine

Summary. In the experiment on white laboratory rats histological and morphometric study of neurocytes of hippocampal field CA1 was performed after severe thermal injury. It was established that deep burns cause a significant decrease of the numerical density of neurocytes, increase the number of hypo- and hyperchromic cells, the degree of damage depends on the term of the experiment, the most damage of neurocyte and morphometric changes were revealed at the stage of septicotoxemia of burn disease.

Key words: hippocampus, morphological and morphometric changes, thermal injury.

ОГЛЯД

УДК 616.379-008.64:577.352.38:575.11

РОЛЬ ГЕНА РЕЦЕПТОРА АКТИВАТОРА ПЕРОКСИСОМ
ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ІІ ТИПУ

Мокрій Володимир Ярославович,
e-mail: mokriy.vol@gmail.com

Мокрій В.Я.

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

Резюме: Цукровий діабет [ЦД] ІІ типу – одне з найпоширеніших захворювань, що є глобальною медичною проблемою і становить загрозу для здоров'я людства. Це обумовлено тенденцією до зростання кількості таких хворих, особливо серед людей працездатного віку (40-59 років), та наявністю чисельних ускладнень, що визначають важкість захворювання. В основі ускладнень ЦД ІІ типу лежить гіперглікемія та перекисне окислення ліпідів, які ведуть до розвитку оксидативного стресу. Одне з провідних значень в патогенезі ЦД ІІ типу відіграє генетична передумова. Не дивлячись на полігенну природу ЦД ІІ типу, поліморфізм гена PPARG – основний маркер розвитку захворювання. Гомозиготи з 12Pro (PPARG) більш схильні до розвитку оксидативного стресу та судинних ускладнень ніж носії алеля Ala.

Ключові слова: ген рецептора активатора пероксисом; PPARG; ЦД 2 типу; цукровий діабет, перекисне окислення ліпідів, оксидативний стрес.

Вступ. В 2014 році рівень захворюваності на цукровий діабет (ЦД) по всьому світі склав 9% серед дорослого населення віком старше 18 років [1]. За різними оцінками, більше 1,5 мільйонна смертельних випадків відбулися по причині ЦД, більше 80% смертності по причині ЦД спостерігається в країнах з низьким рівнем доходу [2]. За прогнозами ВООЗ до 2030 року ЦД стане сьомою, за значенням, причиною смертності в світі [3]. За даними ВООЗ, ЦД ІІ типу відмічається у 90% хворих на ЦД [4].

Швидкі темпи урбанізації, малорухомих стиль життя та зміна харчової поведінки, у великій мірі являються причиною наростаючої епідемії ожиріння і як наслідок ЦД ІІ типу [5].

Медико-соціальна важливість ЦД ІІ типу обумовлена навіть не стільки поширеністю даної патології [6], скільки розвитком ускладнень, пов'язаних з ушкодженням ендотелію мікроциркуляторного русла судин, в основі якого лежить гіперглікемія та інтенсифікація пероксисомного окиснення ліпідів [7].

Приріст поширеності діабету в світі за даними Міжнародної діабетичної федерації за 2003-2013 рр. склав +62,7%, тобто більше ніж у 2 рази, і найбільше спостерігався у Західній частині Тихого океану (+161,3%) та країнах Африки (+137,5%), в той час як в країнах Європи

(-12,8%) та України (-69,2%) приріст захворюваності і поширеності діабету за 2003–2013 рр. має від'ємну тенденцію. Але якщо в країнах Європи це можна пояснити підвищенням якості діабетологічної допомоги та високим рівнем економічного розвитку, то в Україні – скоріше з великим відсотком недообліку пацієнтів з діабетом, великою кількістю пацієнтів з невиявленим чи прихованим діабетом, низькою якістю медичної допомоги та збору статистичних даних. З іншого боку, за даними Центру медичної статистики МОЗ України приріст показника поширеності ЦД, розрахованого на населення України за 2003–2013 рр., склав +55,1%, показника первинної захворюваності (виявлення) на ЦД +59,2%, отже, захворюваність та поширеність збільшилися майже у 2 рази, що призводить до втрати працездатності, передчасної смертності та надмірних витрат системи охорони здоров'я [8, 9, 10].

Враховуючи до уваги наведенні вище статистичні дані та результати мета-аналізів, можна зробити висновок, що розповсюдженість ЦД ІІ типу набуває епідемічного характеру, з 1985 року по 2003 кількість хворих на ЦД ІІ типу збільшилося в 6 разів і складало 177 млн. хворих [11]. Основну частину хворих цукровим діабетом (80-95%) складають пацієнти з цукровим діабетом ІІ типу [12,13]. Важливо відмітити, що реальна кількість хворих цукровим

діабетом II типу у 2-3 рази перевищує статистичні показники, крім того близько 200 млн. людей мають порушену толерантність до глюкози, яка розцінюється як престадія ЦД II типу [14].

Сучасні основи профілактики ЦД включають в себе виявлення факторів ризику серед населення та вплив на них. Основні фактори ризику ЦД II типу [15]: вік старше 45 років; надлишкова маса тіла та ожиріння; зниження фізичної активності; наявність ЦД у родичів; етнічні особливості; гестаційний діабет в анамнезі; порушена толерантність до глюкози; артеріальна гіпертензія; дизліпідемія; синдром полікістозних яєчників; серцево-судинні захворювання.

В 2009 році за редакцією члена-кореспондента, д.м.н., професора В.С. Баранова вийшла книга “Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины” [16], де автори чітко дають зрозуміти, що основою превентивної персоналізованої медицини є знання індивідуальних особливостей структури генома, розшифровка якого, стала можлива в останньому десятилітті.

ЦД II типу відноситься до захворювань зі спадковою схильністю, та розвивається у пацієнтів з відповідним генотипом (співпадінням варіантів генів) за умови провокативного впливу модифікованих факторів ризику. У зв'язку з тим, що варіантів генів, які лежать в основі схильності до патології багато, говорять про полігенну основу захворювання [17,18]. Важливість генетичних факторів в патогенезі ЦД II типу не викликає жодних сумнівів [18,19].

За даними різних авторів ризик розвитку ЦД II типу, якщо у одного із батьків в анамнезі присутній ЦД II типу, складає 35-39%, а якщо патологія присутня у батька і матері – 60-70% [19-22], у монозиготних близнюків ризик розвитку ЦД сягає – 58-65%, у гетерозиготних – 16-30% [23, 24,19]. Доказом генетичної схильності до ЦД II типу служать також дослідження на гібридних популяціях, де частота розвитку даної патології сягає 50% (американські індійці Піма, іспано-мовні американці) або менше 1% (деякі африканські популяції і племена Мапуче або Айма-ра в Південній Америці) [25,26].

Пілотні дослідження генетичної передумови були направлені на виявлення поліморфних маркерів в генах-кандидатах, продукти (білки) яких включені в патогенез ЦД II типу [27]. Таким чином були ідентифіковані гени, асоційовані з інсулінорезистентністю, ожирінням, дизфункцією в-клітин, зниженням інкретинової відповіді.

В 1997 році С.Г. Yen з співавторами описали зв'язок поліморфного маркера rs18012824 гена PPAR γ з підвищеним ризиком розвитку ЦД II типу [28]. Даний ген кодує рецептор проліфератора пероксидом гамма 2 типу (PPAR γ), який відноситься до групи ядерних рецепторів, що входять в групу факторів транскрипції. В результаті його активації спостерігається прискорення процесів адипогенеза, він також бере участь в регуляції обміну жирних кислот [29]. Доведено, що пацієнти, гомозиготні по 12Pro, відрізняються більш вираженою резистентністю до інсуліну та ожирінням, а ризик розвитку ЦД II типу, в порівнянні з носіями 12Ala, вищий на 20% [30].

На думку R. Robertson, в снові патогенезу ЦД II типу лежить персональний геном людини, який, як “заряджена

рушниця”, під впливом зовнішніх факторів, може “вистрілити” та ініціювати розвиток захворювання [31].

Не дивлячись на гетерогенність ЦД II типу, головними механізмами в патогенезі захворювання залишаються інсулінорезистентність та недостатність β -клітин, різної ступені вираженості, але єдиної думки про первинність наведених факторів не існує до теперішнього часу [32]. На сьогоднішній день патогенез ЦД II типу можливо представити у вигляді процесу, який поділяється на стадії [33,32]:

1. Наявність первинного зниження чутливості тканин до інсуліну та інших генетично обумовлених порушень, які призводять до зниження біологічної дії інсуліну;

2. Адаптація острівкового апарату підшлункової залози до підвищеної потреби в інсуліні, яка дає можливість забезпечити синтез інсуліну в такій кількості, яка необхідна для подолання сформованої інсулінорезистентності. Ця стадія супроводжується нормальним станом вуглеводного обміну і гіперплазією β -клітин підшлункової залози;

3. Помірна декомпенсація острівкового апарату підшлункової залози, яка супроводжується порушенням глікемії натщесерце та/або порушенням толерантності до глюкози;

4. Виражена декомпенсація β -клітин острівкового апарату підшлункової залози, що супроводжується клінічною маніфестацією захворювання;

5. Декомпенсація, яка супроводжується структурними змінами β -клітин і недостатньою секрецією інсуліну.

Необхідно відзначити, що крім патогенних факторів розвитку ЦД 2 типу, велике значення має генетична схильність до розвитку ускладнень гіперглікемії. Питому вагу генетичного фактора оцінюють на рівні не менш 60 % [18,19]. Саме цей фактор може відігравати ключову роль у визначенні індивідуальної резистентності хворих на ЦД. При цьому у різних осіб при інших однакових умовах прогресують різні ускладнення. Саме до цього має безпосереднє відношення генетична схильність і, на самперед – одноклеотидні поліморфізми генів-кандидатів, що мають відношення до прогресування патологічних змін, за умов ЦД II типу.

Перокисне окислення ліпідів складає основу для розвитку оксидативного стресу [34, 35], воно починається з ініціації ланцюга реакцій, результатом яких є утворення супероксидного O_2^- і гідроксильного радикалів OH^\cdot [36, 37]. У випадку, якщо один із таких радикалів утвориться коло клітинної мембрани, то він має властивість реагувати з поліненасиченими жирними кислотами бокових ланцюгів ліпідів з утворенням вільного радикала водню в мембрані. Останній, вступає в реакцію з молекулярним киснем та утворює перокисний радикал ліпиду (LOO^\cdot).

PPAR – це компактні білкові молекули, що складаються із 500 амінокислотних залишків. Свою назву PPAR отримали із-за того, що в процесі вивчення механізму проліферації пероксидом у гризунів, при введенні їм фібрів [1991 рік], вперше був виявлений PPAR α [38, 39]. У людей, PPAR α не має жодного відношення до механізмів проліферації пероксидом, так само, як і інші два типи PPAR – β і γ [40]. Кожний з PPAR керує активністю визначеного

набору генів, котрі контролюють велику кількість процесів внутріклітинного метаболізму, росту, диференціації та апоптозу ряду клітин, а також патологічні процеси, серед яких запалення, інсулінорезистентність, обмін ліпідів та інші [41].

PPAR активуються за допомогою відповідних активаторів – лігандів, після чого утворюють комплекс з іншим внутрішньоядерним білком – ретиноїд-Х-рецептором (retinoid X receptor – RXR) [42]. Після цього PPAR приєднується до специфічних ділянок ДНК – PPAR-елементів (PPAR element – PPARE), котрі безпосередньо зв'язані з промоторами генів, та контролюють їх транскрипцію. Таким чином, вони ініціюють або прискорюють транскрипцію одних генів та пригнічують чи уповільнюють – інших, виконуючи функцію диригента [43-46].

Структура PPAR складається з: ліганд- і ретиноїд-Х-зв'язуючого домену, котрий розміщений коло –COOH-терміналу (AF-2); ліганд-незалежно активуючого домену (AF-1), що розташований коло –NH₂-терміналу; а також домен, яким PPAR приєднується до PPARE. Після реакції з лігандом, конформація PPAR змінюється – відщеплюється корепресор, що дає можливість рецептору, за допомогою коактиватора, окислити хвіст гістона, в ділянці промотору гену, і таким чином ініціювати транскрипцію відповідного гена [43].

В світовій літературі виділяють наступні види рецепторів PPAR [47]:

1. PPAR α – найбільш виражений в печінці, нирках, серці, скелетних м'язах, жировій тканині [48];

2. PPAR β / δ – експресується в багатьох тканинах, але найбільш вивчений в головному мозку, жировій тканині та шкірі;

3. PPAR γ – цей PPAR виражений в трьох ізоформах:

3.1 PPAR γ 1 – найбільш вивчений в серці, м'язах, товстому кишечнику, нирках, підшлунковій залозі та селезінці;

3.2 PPAR γ 2 – основним чином експресується в жировій тканині [49,50] та макрофагах (в структурі на 28–30 амінокислот більше ніж в PPAR – 1)

3.3 PPAR γ 3 – основним чином виражений в макрофагах, товстому кишечнику та білій жировій тканині.

На відміну від інших ядерних транскрипційних факторів, яким притаманні строго специфічні ліганди, PPAR активуються широким спектром метаболітів та синтетичних активаторів з різною структурою та у відносно високих концентраціях (2–50 мкмоль/л). Після введення в терапевтичну практику тiazолідіндіонів, як ефективних препаратів для лікування ЦД II типу та інсулінорезистентності, стало зрозуміло, що ця група препаратів являється потужними активаторами PPAR γ . Це відкриття дало можливість вперше встановити чіткий зв'язок між PPAR γ , інсулінорезистентністю та гомеостазом глюкози [51, 52, 53].

В недавніх дослідженнях продемонстровано, що лікування препаратом (доксорубіцин), що здатні інгібувати експресію PPAR γ , призводить до ускладнень, в основі яких лежить ліпотоксичність, інсулінорезистентність, ЦД II типу та гіперболізовані запальні реакції [54], схожі дослідження проводили також з використанням мангололу [55] та умбеліферолу [56], що беззаперечно доводить на-

явність впливу PPAR γ на метаболізм ліпідів та вуглеводів в організмі.

Особливий інтерес викликає ген PPAR γ , котрий являється геном-кандидатом схильності до ЦД II типу, доведено, що він зв'язаний зі структурами, що являються мішенями для цукрознижувальних препаратів: тiazолідіндіонів і похідних сільфонілсечовини [51, 57, 58], але до теперішнього часу, механізм зв'язку поліморфних маркерів не до кінця зрозумілий, та не може бути використаний для індивідуального прогнозу перебігу захворювання. Цікаво також, що одиночні мутації генів PPAR γ і KCNJ11, також відомі, як рідкі моногенні синдроми (ліподистрофія і неонатальний діабет відповідно), характеризуються важкими метаболічними порушеннями, інсулінорезистентністю і дизфункцією β -клітин [58,59]

PPAR γ 1 та 3 мають ідентичну структуру, та відрізняються один від одного тільки на рівні синтезу, тому деякі автори об'єднують їх в PPAR γ 1, та виділяють дві ізоформи PPAR γ 1 та 2 [60]. PPAR γ 1 та PPAR γ 2 утворюються в результаті розщеплення відповідної інформаційної РНК, при цьому PPAR γ 2 має в своїй структурі додатково від 28 до 30 амінокислот в N-терміналі [43]. Природними лігандами PPAR γ є окислені ненасичені жирні кислоти, такі як олеїнова, ліноленова, ейкозопентаєнова та арахідонова, а також простогландини G₂. PPAR γ основним чином експресується в жировій тканині, бере участь в диференціації адипоцитів, визначає потреби м'язової тканини в глюкозі, її чутливість до інсуліну, та асоціюється з інсуліновою недостатністю [61-63].

Етіологічний варіант гена PPAR γ , асоційований з ЦД II типу [64, 65], представляє собою амінокислотний поліморфізм (rs1801282) – залишки проліна або аланіна в 12 кодоні (pro12ala) [66]. Не дивлячись на полігенну природу ЦД II типу, поліморфізм PPAR γ (Pro12Ala) і досі залишається основним маркером розвитку захворювання [67, 66].

Продукт гена PPAR γ – основний фактор регуляції диференціації адипоцитів [68], також він сприяє експресії білка, що транспортує жирні кислоти, підвищує експресію і активність ацетил-КоА-синтази, фосфатиділінозитол-3-кинази, збільшує експресію гена адипонектина, транспортера глюкози (GLUT-4), пригнічує експресію гена лептина, бере участь в регуляції білків окисного фосфориювання, інгібує експресію в жировій тканині ФНП-альфа, що супроводжується зниженням інсулінорезистентності і збільшенням секреції інсуліна β -клітинами [69]. Асоціація rs1801282 гена PPAR γ з ЦД II типу була підтверджена в дослідженнях на фінській, шведській, британській, французькій [70-72], а також російській популяціях [73-75].

Недавні дослідження також показують, що помірне зниження функції цього рецептора (варіант 12Ala гена PPAR γ) супроводжується зниженням інсулінорезистентності та збільшенням секреції інсуліну в-клітинами, що веде до зниження ризику розвитку ЦД 2 типу та інсулінорезистентності [76], наявність 12Ala також сприяє стабілізації інсулінового гомеостазу у відповідь на фізичне навантаження, чого не відбувається при генотипі 12Pro [77]. Доведено, що фізичне навантаження частково регулює експресію PPAR γ та збільшує активність каталази та супероксиддисмутази [78]. При генотипі 12Pro гена PPAR γ

відмічається також збільшення тригліцеридів та холестерину крові у здорових людей, чого не спостерігається у осіб наявністю алеля Ala [79].

Гомозиготи Pro12Pro гена PPAR γ виявилися більш схильними до розвитку ЦД II типу та ІХС ніж носії алеля Ala [76, 80-82], але в нещодавніх дослідженнях на українській популяції [Полтава], наявність проліну виявлена у здорових людей (12Pro), в той час, коли у гомозигот за аланіном (12Ala) діагностовано метаболічний синдром та інсулінорезистентність [83]. Генотип PPAR γ (12Pro) взаємодіє з геном субстратом інсулінового рецептора IRS-1 Gly972Arg, що призводить до підвищення ризику захворювання на ЦД II [84-87]. Дослідження, проведені на Італійській популяції свідчать, що носії алеля Ala, у порівнянні з 12Pro, мають більший індекс маси тіла та схильні до ожиріння, але систолічний тиск у них нижчий, асоціації з метаболічним синдромом не виявлено [88]. Натомість, мета-аналіз досліджень асоціації поліморфізму Pro12Pro гена PPAR γ з ЦД II типу на Китайській популяції, не виявив статистично значимих даних про існування зв'язку між генотипом Pro12Pro та ЦД II типу [89].

Таким чином, опираючись на противоречиві дані літератури, можна зробити висновки, що питання поліморфізму гена PPAR γ pro12ala, як етіологічного маркера ЦД II типу, залишається не до кінця зрозумілим, та потребує подальшого вивчення.

Генотип 12Pro гена PPAR γ являється маркером не тільки ЦД II типу [90], проведено велику кількість клінічних досліджень, серед яких виявлено чітку асоціацію даного генотипу з: синдромом полікістозних яєчників [91], діабетичною нефропатією [92], витривалістю спортсменів [93,94], неалкогольною жировою дистрофією печінки [95], індексом маси тіла [88, 96], ішемічною хворобою серця [81,97], діабетичною ретинопатією [79] тощо. Оскільки, для всіх перерахованих вище станів та патологічних процесів спільними є чутливість до інсуліну, ліпідний та вуглеводний метаболізм, а також оксидативний стрес, можна з впевненістю судити про незаперечний вплив PPAR γ на механізми розвитку перекисного окислення ліпідів, особливо на фоні ЦД II типу.

Роль PPAR в формуванні оксидативного стресу

Вивчення механізмів оксидативного стресу в кардіоміоцитах показують, що ядерні транскрипційні фактори PPAR значно підвищують стійкість кардіоміоцитів. Продемонстровано, що H₂O₂ ініціює апоптоз клітин, що супроводжується значним зниженням білка Bcl-2. Наведені дані дають можливість припустити, що PPAR підвищує стійкість клітини до оксидативного стресу, шляхом регуляції синтезу білка Bcl-2, що володіє сильною антиапоптотичною дією. При використанні синтетичного ліганда PPAR – розіглітазона (піоглатазона), відбувається значне зниження розвитку оксидативного стресу в клітинах та їх апоптозу відповідно [98, 99]. Клітини, з гіперекспресією PPAR γ , більш стійкі до оксидативного стресу та апоптозу, в той час, коли клітини з рецесивним мутантним геном PPAR γ надзвичайно чутливі до оксидативного стресу [100,101,79]. Таким чином, активація PPAR призводить до вираженої прогізапальної, антиапоптотичної [102] та антиоксидативної дії [103-106].

Активація PPAR γ , в ішемізованій клітині, призводить до пригнічення експресії p22phox, який є основним каталізатором NADPH-оксидази. Таким чином, відбувається пригнічення активації NADPH-оксидази, що веде до зниження кількості активних форм кисню, і як наслідок, захисту клітини від оксидативного стресу та апоптозу [107, 108].

Також, в дослідженнях на білих мишах з ЦД II типу продемонстровано, що розіглітазон значно зменшує прояви оксидативного стресу та утворення NADPH-оксидази, що свідчить про незаперечний вплив PPAR γ на механізми розвитку оксидативного стресу [109].

Оксидативний стрес здатний пригнічувати активність експресії PPAR в ендотеліальних клітинах судин, через інгібування транскрипції генів PPAR [110], але в той же час, в літературі наведені дані, котрі свідчать, що повторний розвиток оксидативного стресу призводить до підвищення активності та експресії PPAR, наслідком чого є пригнічення стресу [111,112].

Дані, отримані в експериментах на лабораторних мишах, при моделюванні оксидативного стресу, свідчать, що при активації PPAR γ значно знижується накопичення ліпідів в печінці, оксидативний стрес та утворення прозапальних цитокінів [113].

На відміну від інших тканин, активація PPAR γ в проксимальному каналцевоому епітелію, при ЦД II типу, не призводить до зниження оксидативного стресу, а навпроти посилює його з подальшою дестабілізацією мітохондрії, апоптозом клітин та розвитком нефропатії [114]. Генотип 12Pro гена PPAR γ є фактором ризику розвитку діабетичної нефропатії та посилює розвиток оксидативного стресу, в той час, коли пацієнти з генотипом Ala12Pro гена PPAR γ менш схильні до даних ускладнень ЦД II типу [115].

Висновок. Наведені дані про актуальність проблеми ЦД 2 типу, його генотипічних особливостей, важливість корекції перекисного окислення ліпідів при ЦД 2 типу та незаперечний вплив активатора гена проліферації пероксидом PPAR γ в різних його поліморфізмах на метаболізм ліпідів та активність антиоксидантних систем, визначають необхідність подальшого вивчення особливостей патогенетичної ролі поліморфізму гена PPAR γ на систему перекисного окислення ліпідів при ЦД 2 типу.

Рецензент: професор, д.мед.н. М.В. Кришталь

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Електронний ресурс]. – 2012. – Режим доступу до ресурсу: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1
2. World Health Organization. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012. Geneva // WHO – 2014.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. // PLoS Med – 2006, – 3[11] – с. 442.
4. Диабет – информационный бюллетень ВОЗ №312, январь, 2015 г. [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/>]

5. Hu FB. Globalization of Diabetes: The role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care* – 2011;34[6] – с. 1249–1257. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-0442>.
6. Mayer-Davis E.J. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and current research toward prevention and treatment // *J. Am. Diet. Assoc.* – 2008. – Vol.108, № 4 [Suppl 1]. – с. S45–S51.
7. Жураківська О.Я., Титик В.В., Жураківська В.М., Перцович В.М., Роль процесів перекисного окислення ліпідів у розвитку діабетичних мікроангіопатій // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини* – 2014 – № 12 – с. 232
8. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2003 рік [довідник]. – Київ, 2004. – с. 23.
9. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2003 рік // *Ендокринологія*. – 2014. – Т. 19, №1, додаток 1. – с. 40
10. Ткаченко В.І., к. мед. н., доцент, Аналіз поширеності та захворюваності на ЦД серед населення світу та України за 2003–2013 рр. // *Ліки України* – 2014 – №4 [21] – с.55–59
11. Zimmet P., *Abstract Book The 2nd Xenical Event Monte Carlo, March 14–16, 2003*.
12. Бутрова С.А., *От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета // Международный эндокринологический журнал* – 2013 – № 2[50] – с. 19–23, ISSN 2224-0721.
13. Суплотова Л.А., 2 Бельчикова Л.Н., 2 Рожнова Н.А. Эпидемиологические аспекты сахарного диабета 2 типа с манифестацией заболевания в молодом возрасте *Эпидемиология // Сахарный диабет*. – 2012;[1]: – с. 11–13.
14. Zimmet P., Alberti K. et al. // *Nature*. – 2001. – 414. С. 782–7.
15. Дедова И.И., Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. [6-й выпуск]. // *Сахарный диабет*. – 2013 – [1s] – с.1–120.
16. Баранов ВС, Глотов АС, Иващенко ТЭ. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. // Санкт-Петербург: Издательство Н-Л; – 2009.
17. Клюева С.К., Мультифакториальные заболевания. // СПб.: СПб. МАПО – 2002. – 144 с.
18. Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В., Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Персонализированный подход // *Сахарный диабет*. – 2014;[2] – с.10–19
19. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. – 2013;[4] – с.11–16.
20. Kobberling J, Tillil H., *Empirical risk figures for first degree relatives of non-insulin dependent diabetics*. In Kobberling J and Tattersall R. *The Genetics of Diabetes Mellitus*. // London: Academic Press – 1982 – с. 201–209.
21. Rich SS., *Mapping genes in diabetes. Genetic epidemiological perspective*. // *Diabetes* – 1990;39[11] – с.1315–1319. doi: 10.2337/diab.39.11.1315.
22. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW, *Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study*. // *Diabetes*. – 2000;[49] – с. 2201–2217.
23. Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD., *Concordance for type 2 [non-insulindependent] diabetes mellitus in male twins*. – *Diabetologia*. – 1987;30[10] – с. 763–768. doi: 10.1007/BF00275741.
24. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, et al. *Concordance for Type 1 [insulin-dependent] and Type 2 [non-insulin-dependent] diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland*. // *Diabetologia*. – 1992; 35[11] – с. 1060–1067. doi: 10.1007/BF02221682.
25. Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH. *Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis* // *Diabetes Metab Rev.* – 1990;6[1] – с. 1–27.
26. Grigorescu F, Ataoua R, Ait El Mkadem S, Radian E. *Susceptibility genes for insulin resistance and type 2 diabetes*. In Cheoa D [ed]. // *Genetics of diabetes. The Truth Unveiled*. Ed Acad. Rom, Bucuresti & S. Karger AG, Basel. – 2010 – с. 131–192.
27. Иванов В.И., *Геномика в медицине*. // М: Академкнига; – 2005 – с.392
28. Yen CJ, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, et al., *Molecular scanning of the human Peroxisome proliferator activated receptor g [PPARG] gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPARG2 missense mutation*. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1997;241[2] – с. 270–274. doi: 10.1006/bbrc.1997.7798.
29. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, et al. *A Pro12Ala substitution in PPARG2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity*. // *Nat Genet.* – 1998;20[3] – с. 284–287
30. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, et al., *The common PPARG Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes*. // *Nat Genet.* – 2000;26[1] – с.76–80.
31. Robertson R., *Beta-cell deterioration during diabetes: what's in the gun?* // *Trends Endocrinol Metab.* – 2009 Oct;20[8] с.388–93. doi:10.1016/j.tem.2009.05.004.
32. Ишонина О.Г., *Особенности метаболических изменений в крови пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от возраста и степени компенсации углеводного обмена // АВТОРЕФЕРАТ диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук* – 2014
33. Балаболкин М. И., *Лечение сахарного диабета и его осложнений.:// учеб. пособие для системы послевуз. проф. образования врачей / Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. – издат. Медицина, – 2005. – с.242 ISBN 5-225-04247-3*
34. А.М. Пристром, М Бенхамед, *Окислительный стресс и сердечно-сосудистые заболевания // Передовая статья Лечебное дело №1 [23] – 2012 г. – с.21-28.*
35. Т.П. Бардымова, Л.И. Колесникова, М.И. Долгих, *Перекисное окисление липидов, антиоксидантная система у больных сахарным диабетом и факторы внешней среды // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2006, №1[47]*
36. Суханова Г.А., Серебров В.Ю. // *Биохимия клетки*. – Томск: Чародей, 2000. – с. 91–142.
37. Казимирко В.К., Мальцев В.И., *Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека // [Електронний ресурс] <http://www.health-ua.com> – 2004*
38. Issemann II, Green S., *Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators* // *Nature*. – 1990 18;347[6294] – с.645–50.
39. Crabb DW1, Pinaire J, Chou WY, Sissom S, Peters JM, Harris RA, Stewart M., *Peroxisome proliferator-activated receptors [PPAR] and the mitochondrial aldehyde dehydrogenase [ALDH2] promoter in vitro and in vivo* // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2001 Jul;25[7] – с. 945–52.
40. М.С. Расин, И.П. Кайдашев, *Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии [обзор литературы]* // *Український медичний часопис*, 1 [99] – III 2014 – с.17–21.
41. Giordano Attianese GM1, Desvergne B1., *Integrative and systemic approaches for evaluating PPARs/θ [PPARD] function* // *Nucl Recept Signal.* – 2015 Apr 27;13:c. 001. doi: 10.1621/nrs.13001. eCollection 2015.
42. M. Ricote and C. K. Glass, *“PPARs and molecular mechanisms of transrepression,”* // *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids* – 2007, vol. 1771, № 8, с. 926–935.
43. А.М. Расин, И.П. Кайдашев, М.С. Расин, *Пероксисом пролифератор активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом obstructивном заболевании легких* // *Український терапевтичний журнал* – 2006 – № 2, – с. 100–108
44. Yu S, Reddy JK, *Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors* // *Biochim. Biophys. Acta* -2007 – 1771 [8] – с.936–51. doi:10.1016/j.bbali.2007.01.008.
45. J. Xu and Q. Li, *Review of the in vivo functions of the p160 steroid receptor coactivator family*, // *Molecular Endocrinology* – 2003 – vol. 17, no. 9, с. 1681–1692.
46. M. G. Rosenfeld, V. V. Lunnyak, and C. K. Glass, *Sensors and signals: a coactivator/corepressor/epigenetic code for integrating signal-dependent programs of transcriptional response* // *Genes and Development* – 2006 – vol. 20, № 11 – с. 1405–1428.
47. Berger J, Moller DE [2002]., *The mechanisms of action of PPARs*. // *Annu. Rev. Med.* – 2002 53 – с. 409–35. doi:10.1146/annurev.med.53.082901.104018.
48. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S, *The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases* // *J Adv Pharm Technol* – 2011 – Res 2 [4] – с. 236–40. doi:10.4103/2231-4040.90879.PMC 3255347.
49. P. Tontonoz and B. M. Spiegelman, *Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma* // *Annual Review of Biochemistry* – 2008 – vol. 77 – с. 289–312
50. A. Voutsadakis, *Peroxisome proliferator-activated receptor α [PPAR α] and colorectal carcinogenesis* // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* – 2007 – vol. 133, № 12 – с.917–928.
51. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA., *An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma [PPAR gamma]*. // *J Biol Chem* – 1995; 270[22] – с. 12953–12956. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.270.22.12953>
52. Fonseca VAl., *Management of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with cardiovascular disease* // *Am J Cardiol.* – 2003 Aug 18;92[4A] – с. 50J–60J.
53. Anani SI, Theuma P, Fonseca VA, *PPARgamma agonists and vascular risk factors: potential effects on cardiovascular disease* // *Metab Syndr Relat Disord.* – 2003 Mar;1[1] – с. 23–32. doi: 10.1089/154041903321648234.
54. Arunachalam SI, Tirupathi Pichiah PB, Achiraman S., *Doxorubicin treatment inhibits PPAR α and may induce lipotoxicity by mimicking a type 2*

- diabetes-like condition in rodent models // *FEBS Lett.* – 2013 Jan 16;587[2] – c. 105-10. doi: 10.1016/j.febslet.2012.11.019.
55. Lin M.H., Chen M.C., Chen T.H., Chang H.Y., Chou T.C., Magnolol ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats through PPAR α -dependent inhibition of NF- κ B activation // *Int Immunopharmacol.* – 2015 Jun 10;28[1] – c.270-278. doi: 10.1016/j.intimp.2015.05.051
56. Wang X1, Li R., Wang X., Fu Q., Ma S., Umbelliferone ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury via upregulating the PPAR gamma expression and suppressing TXNIP/NLRP3 inflammasome // *Neurosci Lett.* – 2015 Jul 23;600 – c.182-7. doi: 10.1016/j.neulet.2015.06.016.
57. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H, et al., Permanent neonatal diabetes due to mutations in *KCNJ11* encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. // *Diabetes* – 2004;53[10] – c. 2713–2718.
58. I. Prokopenko, Type 2 diabetes: new genes, new understanding // *Trends Genet.* – 2008. – Vol. 24[12]. – c. 613-621.
59. Вахромеєва К.А., Поліморфні генетическі маркери сахарного діабета 2-го типу і їх асоціації з клініко-метаболическими показателями в руській популяції // Дисертація – 2015.
60. Katsura S., Okumura T., Ito R., Sugawara A., Yokoyama A., Identification of Posttranslational Modifications in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Using Mass Spectrometry // *PPAR Res.* – 2014 – c.468-925. doi: 10.1155/2014/468925.
61. Meirhaeghe A, Amouyel P., "Impact of genetic variation of PPARgamma in humans".// *Mol. Genet. Metab.* – 2004 – 83 [1-2] – c. 93–102. doi:10.1016/j.ymgme.2004.08.014.
62. Z. E. Floyd and J. M. Stephens, Controlling a master switch of adipocyte development and insulin sensitivity: covalent modifications of PPAR α // *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease* – 2012 – vol. 1822, № 7 – c. 1090–1095
63. Davies NA, Watkeys L, Butcher L, Potter S, Hughes M.G., Moir H, Morris K, Thomas A.W., Webb R, The contributions of oxidative stress, oxidised lipoproteins and AMPK towards exercise-associated PPAR α signalling within human monocytic cells. // *Free Radic Res.* – 2015 – Jan;49[1] – c.45-56. doi: 10.3109/10715762.2014.978311.
64. Herder C, Rathmann W, Strassburger K, Finner H, Grallert H, Huth C, Meisinger C, Gieger C, Martin S, Giani G, Scherbaum WA, Wichmann HE, Illig T, Variants of the PPAR α , IGF2BP2, CDKAL1, HHEX, and TCF7L2 genes confer risk of type 2 diabetes independently of BMI in the German // *KORA studies.* – 2008 – 40[10] – c.722-726
65. Hebe N. Gouda, Gurdeep S. Sagoo, Anne-Helen Harding, Jan Yates, Manjinder S. Sandhu, and Julian P. T. Higgins, The Association Between the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α [PPAR α] Pro12Ala Gene Variant and Type 2 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-Analysis // *Am J Epidemiol.* – 2010 – Mar 15; 171[6] – c. 645–655.
66. Buzzetti R, Petrone A, Ribaldo M.C, Alemanno I, Zavarella S, Mein C.A., Maiani F, Tiberti C., Baroni M.G., Vecchi E., Arca M., Leonetti F., Di Mario U, The common PPAR-gamma2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity // *European Journal of Human Genetics* – 2004 – 12[12] – c.1050–4. doi:10.1038/sj.ejhg.5201283.
67. Sanghera D.K., Demirci F.Y., Been L., Ortega L., Ralhan S, Wander G.S., Mehra N.K., Singh J, Aston C.E., Mulvihill J.J., Kamboh I.M., PPAR α and ADIPOQ gene polymorphisms increase type 2 diabetes mellitus risk in Asian Indian Sikhs: Pro12Ala still remains as the strongest predictor. // *Metabolism.* – 2010 – Apr;59[4] – c.492-501. doi: 10.1016/j.metabol.2009.07.043
68. Shan T., Ren Y., Wang Y., Sirtuin 1 affects the transcriptional expression of adipose triglyceride lipase in porcine adipocytes // *J Anim Sci.* – 2013 – Mar;91[3] – c.1247-54. doi: 10.2527/jas.2011-5030.
69. D.A. Chistiakov, The rs11705701 G>A polymorphism of IGF2BP2 is associated with IGF2BP2 mRNA and protein levels in the visceral adipose tissue – a link to type 2 diabetes susceptibility // *The Review of Diabetic Studies.* – 2010 – Vol. – 9[2] – c. 105-115.
70. E. Zeggini, Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes // *Science.* – 2007 – Vol. 316[5829]. – c. 1336-1341.
71. R. Saxena, Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels // *Science.* – 2007. – Vol. 316[5829]. – c. 1331-1336.
72. L.J. Scott, A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants // *Science.* – 2007. – Vol. 316[5829]. – c. 1341-1345.
73. И.А. Бондарь, Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPAR α [Pro12Ala] с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области // *Сахарный диабет.* – 2013. – №4. – c.17-22.
74. Потапов В.А., Поиск генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сосудистым сахарному диабету 2 типа // автореф. дис. канд. биол. наук: 03.01.03. – М., 2010. – c. 20.
75. D.A. Chistiakov, The PPARgamma Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycaemic and type 2 diabetic subjects // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2010. – Vol. 7[1]. – c. 56-62.
76. И.П. Кайдашев, А.М. Расин, О.А. Шлыкова, И.М. Горбась, И.П. Смирнова, А.В. Петрушов, М.С. Расин, Частота про12ала полиморфизма гена PPAR α в украинской популяции и его возможная связь с развитием метаболического синдрома // *Цитология и генетика.* – 2007. – 41 № 5 – c.43-47, ISSN 0564–3783.
77. Ruchat S.M., Rankinen T., Weisnagel S.J., Rice T., Rao D.C., Bergman R.N., Bouchard C., Pürusse L., Improvements in glucose homeostasis in response to regular exercise are influenced by the PPAR α Pro12Ala variant: results from the HERITAGE Family Study // *Diabetologia.* – 2010 – Apr;53[4] – c.679-89. doi: 10.1007/s00125-009-1630-2
78. Cheng Y.Y., Kao C.L., Ma H.I., Hung C.H., Wang C.T., Liu D.H., Chen P.Y., Tsai K.L., SIRT1-related inhibition of pro-inflammatory responses and oxidative stress are involved in the mechanism of nonspecific low back pain relief after exercise through modulation of Toll-like receptor 4 // *J Biochem.* – 2015 – Apr 27. – pii: c.041.
79. Costa V, Ciccodicola A., Is PPAR α the key gene in diabetic retinopathy? // *Br J Pharmacol.* – 2012 – Jan;165[1] – c.1-3. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01443.x.
80. Jose C. Florez, Kathleen A. Jablonski, Maria W. Sun, Nick Bayley, Steven E. Kahn, Harry Shamon, Richard F. Hamman, William C. Knowler, David M. Nathan, David Altshuler, Effects of the Type 2 Diabetes-Associated PPAR α P12A Polymorphism on Progression to Diabetes and Response to Troglitazone // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007 – Apr;92(4) – c.1502-9
81. Ho J.S., Germer S, Tam C.H., So W.Y., Martin M, Ma R.C., Chan J.C., Ng M.C., Association of the PPAR α Pro12Ala polymorphism with type 2 diabetes and incident coronary heart disease in a Hong Kong Chinese population // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2012 – Sep;97[3] – c.483-91. doi: 10.1016/j.diabres.2012.03.012.
82. Chan K.H., Niu T., Ma Y., You N.C., Song Y., Sobel E.M., Hsu Y.H., Balasubramanian R., Qiao Y., Tinker L., Liu S., Common genetic variants in peroxisome proliferator-activated receptor- α [PPAR α] and type 2 diabetes risk among Women's Health Initiative postmenopausal women // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013 – Mar;98[3] – c.E600-4. doi: 10.1210/jc.2012-3644.
83. Ganesh Chauhan, Charles J. Spurgeon, Rubina Tabassum1, Seema Bhaskar, Smita R. Kulkarni, Anubha Mahajan, Sreenivas Chavali, M.V. Kranthi Kumar, Swami Prakash, Om Prakash Dwivedi, Saurabh Ghosh, Chittaranjan S. Yajnik, Nikhil Tandon, Dwaipayan Bharadwaj and Giriraj R. Chandak, Impact of Common Variants of PPAR α , KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the Risk of Type 2 Diabetes in 5,164 Indians // 2010 – Aug;59[8] – c.2068-74. doi: 10.2337/db09-1386.
84. Н.А. Кравченко, Н.В. Ярмыш, Роль ppar α и его изоформ при метаболических нарушениях, связанных с инсулинорезистентностью и диабетом // *Цитология и генетика.* – 2011 – № 3 – c. 68-75.
85. Stumvoll M., Stefan N., Fritsche A. et al. Interaction effect between common polymorphisms in PPAR α 2 [Pro12Ala] and insulin receptor substrate 1 [Gly972Arg] on insulin sensitivity // *J. Mol. Med.* – 2002. – 80, № 1. – c. 33–38.
86. Mousavinasab F. Common polymorphisms in the PPARgamma2 and IRS-1 genes and their interaction influence serum adiponectin concentration in young Finnish men // *Mol. Genet. Metab.* – 2005. – 84. – c. 344–348.
87. Vergotine Z, Yako Y.Y., Kengne A.P., Erasmus R.T., Matsha T.E., Proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala interacts with the insulin receptor substrate 1 Gly972Arg and increase the risk of insulin resistance and diabetes in the mixed ancestry population from South Africa // *BMC Genet.* – 2014 – Jan 21;15:10. doi: 10.1186/1471-2156-15-10.
88. Passaro A., Dalla Nora E, Marcello C, Di Vecce F, Morieri M.L., Sanz J.M., Bosi C, Fellin R, Zuliani G., PPAR α Pro12Ala and ACE ID polymorphisms are associated with BMI and fat distribution, but not metabolic syndrome // *Cardiovasc Diabetol.* – 2011 – Dec 14;10 – c.112. doi: 10.1186/1475-2840-10-112.
89. Guo W.L., Tang Y, Han X.Y., Ji L.N., Meta-analysis of the association of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator activated receptorgamma gene with type 2 diabetes in Chinese Han population // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* – 2011 – Dec;33[6] – c.593-9.
90. Islam M., Awan F.R., Baig S.M., Development of ARMS-PCR assay for genotyping of Pro12Ala SNP of PPAR α gene: a cost effective way for case-control studies of type 2 diabetes in developing countries // *Mol Biol Rep.* – 2014 – Sep;41[9] – c.5585-91. doi: 10.1007/s11033-014-3213-7.
91. Baldani D.P., Skrgatic L., Cerne J.Z., Ferk P., Simunic V., Gersak K, Association of PPAR α Pro12Ala polymorphism with insulin sensitivity and body mass index in patients with polycystic ovary syndrome // *Biomed Rep.* – 2014 – Mar;2[2] – c.199-206.
92. Yu R., Bo H., Huang S., Association between the PPAR α gene polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: a meta-analysis // *Genet Test Mol Biomarkers* – 2012 – May;16[5] – c.429-34. doi: 10.1089/gtmb.2011.0242.

93. Drozdovska S.B., Dosenko V.E., Ahmetov I.I., Ilyin V.N., The association of gene polymorphisms with athlete status in Ukrainians // *Biol Sport* – 2013 – Sep;30[3] – c.163-7. doi: 10.5604/20831862.1059168
94. Дроздовська С.Б., Бобровицький В.І., Криворученко О.В., Ільїн В.М., Поліморфізми генів, що сприяють високій фізичній працездатності у швидкісно-силового видух легкої атлетики // *Слобожанський науково-спортивний вісник* – 2013 – №2 – c.49-55
95. Yang Z., Wen J., Li Q., Tao X., Ye Z., He M., Zhang W., Huang Y., Chen L., Ling C., Qu S., Hu R., PPAR γ gene Pro12Ala variant contributes to the development of non-alcoholic fatty liver in middle-aged and older Chinese population // *Mol Cell Endocrinol.* – 2012 – Jan 2;348[1] – c.255-9. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.001.
96. Lamri A., Abi Khalil C., Jaziri R., Velho G., Lantieri O., Vol S., Froguel P., Balkau B., Marre M., Fumeron F., Dietary fat intake and polymorphisms at the PPAR γ locus modulate BMI and type 2 diabetes risk in the D.E.S.I.R. prospective study // *Int J Obes [Lond]*. – 2012 – Feb;36[2] – c.218-24. doi: 10.1038/ijo.2011.91.
97. Yilmaz-Aydogan H., Kurnaz O., Kurt O., Akadam-Teker B., Kucukhuseyin O., Tekeli A., Isbir T., Effects of the PPAR γ P12A and C161T gene variants on serum lipids in coronary heart disease patients with and without Type 2 diabetes // *Mol Cell Biochem.* – 2011 – Dec;358[1-2] – c.355-63. doi: 10.1007/s11010-011-0987-y.
98. Korolczuk A., Maciejewski M., Smolen A., Dudka J., Czechowska G., Widelska L., The role of peroxisome-proliferator-activating receptor gamma agonists: rosiglitazone and 15-deoxy-delta12,14-prostaglandin J2 in chronic experimental cyclosporine A-induced nephrotoxicity // *J Physiol Pharmacol.* – 2014 – Dec;65[6] – c.867-76.
99. Wang P., Li B., Cai G., Huang M., Jiang L., Pu J., Li L., Wu Q., Zuo L., Wang Q., Zhou P., Activation of PPAR α by pioglitazone attenuates oxidative stress in aging rat cerebral arteries through upregulating UCP2 // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2014 – Dec;64[6] – c. 497-506. doi: 10.1097/FJC.0000000000000143.
100. Ren Y., Sun C., Sun Y., Tan H., Wu Y., Cui B., Wu Z., PPAR gamma protects cardiomyocytes against oxidative stress and apoptosis via Bcl-2 upregulation // *Vascul Pharmacol.* – 2009 – Aug-Sep;51[2-3] – c.169-74. doi: 10.1016/j.vph.2009.06.004.
101. Ivanova E.A., Parolari A., Myasoedova V., Melnichenko A.A., Bobryshv Y.V., Orekhov A.N., Peroxisome proliferator-activated receptor [PPAR] gamma in cardiovascular disorders and cardiovascular surgery // *J Cardiol.* – 2015 – Jun 10. – c. pii: S0914-5087[15]00154-9. doi: 10.1016/j.jcc.2015.05.004.
102. Han S., Lv X., Wang Y., Gong H., Zhang C., Tong A., Zhang B., Yao H., Effect and mechanism of peroxisome proliferator-activated receptor- α on the drug resistance of the U-87 MG/CDDP human malignant glioma cell line // *Mol Med Rep.* – 2015 – Aug;12[2] – c.2239-46. doi: 10.3892/mmr.2015.3625.
103. Yi J.H., Park S.W., Brooks N., Lang B.T., Venuganti R., PPARgamma agonist rosiglitazone is neuroprotective after traumatic brain injury via anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms // *Brain Res.* – 2008 Dec 9;1244 – c.164-72. doi: 10.1016/j.brainres.2008.09.074.
104. Zhang S., Gu H., Hu N., Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α in Ocular Diseases // *J Ophthalmol.* – 2015 – c.275-435. doi: 10.1155/2015/275435.
105. Abdel-Raheem I.T., Omran G.A., Katory M.A., Irbesartan, an angiotensin II receptor antagonist, with selective PPAR γ -modulating activity improves function and structure of chemotherapy-damaged ovaries in rats // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2015 – Jun;29[3] – c.286-98. doi: 10.1111/fcp.12119
106. Mahmoud A.M., Hesperidin protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by upregulation of PPAR α and abrogation of oxidative stress and inflammation // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2014 – Sep;92[9] – c.717-24. doi: 10.1139/cjpp-2014-0204.
107. Wu J.S., Tsai H.D., Cheung W.M., Hsu C.Y., Lin T.N., PPAR- γ Ameliorates Neuronal Apoptosis and Ischemic Brain Injury via Suppressing NF- κ B-Driven p22phox Transcription // *Mol Neurobiol.* – 2015 – Jun 25.
108. Ketsawatsomkron P., Sigmund C.D., Molecular mechanisms regulating vascular tone by peroxisome proliferator activated receptor gamma // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2015 – Mar;24[2] – c.123-30. doi: 10.1097/MNH.0000000000000103
109. Hwang J., Kleinhenz D.J., Rupnow H.L., Campbell A.G., Thullu P.M., Sutliff R.L., Hart C.M., The PPARgamma ligand, rosiglitazone, reduces vascular oxidative stress and NADPH oxidase expression in diabetic mice // *Vascul Pharmacol.* – 2007 – Jun;46[6] – c.456-62.
110. Blanquicett C., Kang B.Y., Ritzenthaler J.D., Jones D.P., Hart C.M., Oxidative stress modulates PPAR gamma in vascular endothelial cells. // *Free Radic Biol Med.* – 2010 – Jun 15;48[12] – c.1618-25. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.03.007.
111. Jiang B., Liang P., Zhang B., Huang X., Xiao X., Enhancement of PPAR-beta activity by repetitive low-grade H₂O₂ stress protects human umbilical vein endothelial cells from subsequent oxidative stress-induced apoptosis // *Free Radic Biol Med.* – 2009 – Mar 1;46[3] – c.555-63. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.051.
112. Jiang B., Liang P., Zhang B., Song J., Huang X., Xiao X., Role of PPAR-beta in hydrogen peroxide-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells // *Atherosclerosis.* – 2009 – Jun;204[2] – c.353-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.009.
113. Zhang Y., Cui Y., Wang X.L., Shang X., Qi Z.G., Xue J., Zhao X., Deng M., Xie M.L., PPAR δ agonists and antagonists differently affect hepatic lipid metabolism, oxidative stress and inflammatory cytokine production in steatohepatitic rats // *Cytokine.* – 2015 – Sep;75[1] – c.127-35. doi: 10.1016/j.cyt.2015.05.031.
114. Small D.M., Morais C., Coombes J.S., Bennett N.C., Johnson D.W., Gobe G.C., Oxidative stress-induced alterations in PPAR α and associated mitochondrial destabilization contribute to kidney cell apoptosis // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2014 – Oct 1;307[7] – c. F814-22. doi: 10.1152/ajprenal.00205.2014.
115. Liu L., Zheng T., Wang F., Wang N., Song Y., Li M., Li L., Jiang J., Zhao W., Pro12Ala polymorphism in the PPAR γ gene contributes to the development of diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* – 2010 – Jan;33[1] – c.144-9. doi: 10.2337/dc09-1258.

REFERENCES

- Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Elektronnyy resurs]. – 2012. – Rezhim dostupu do resursu: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1
- World Health Organization. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000 – 2012. Geneva // WHO – 2014.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. // *PLoS Med* - 2006, - 3[11] – s. 442.
- Diabet – informatsionnyy byulleten VOZ №312, yanvar, 2015 g. [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/]
- Hu FB. Globalization of Diabetes: The role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care* – 2011;34[6] – s. 1249–1257. [Elektronnyy resurs]. – Rezhim dostupu do resursu: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-0442>
- Mayer-Davis E.J. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and current research toward prevention and treatment // *J. Am. Diet. Assoc.* – 2008. – Vol.108, № 4 [Suppl 1]. – s.S45-S51.
- Zhurakivska O.Ya., Titik V.V., Zhurakivska V.M., Pertsovich V.M., Rol protsesiv perokisnogo okslenniya lipidiv u rozvitku diabetichnikh mikroangiopatij // *Zdubutki klinichnoi i eksperimentalnoi meditsini* – 2014 – № 12 – s.232
- Osnovni pokazniki diyalnosti endokrinologichnoi sluzhbi Ukraini za 2003 rik [dovidnik]. – Kiyv, 2004. – s. 23.
- Dovidnik osnovnikh pokaznikiv diyalnosti endokrinologichnoi sluzhbi Ukraini za 2003 rik // *Yendokrinologiya*. – 2014. – T. 19, №1, dodatok 1. – s. 40
- Tkachenko V.I., k. med. n., dotsent, Analiz poshirenosti ta zakhvoryuvanosti na TsD sered naseleennyia svitu ta Ukraini za 2003–2013 rr. // *Liki Ukraini* – 2014 - №4 [2] – s. 55-59.
- Zimmet P., Abstract Book The 2nd Xenical Event Monte Carlo, March 14–16, 2003.
- Butrova S.A., Ot epidemii ozhireniya k epidemii sakharnogo diabeta // *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal* – 2013 - № 2[50] – s. 19-23, ISSN 2224-0721.
- Suplotova L.A., 2 Belchikova L.N., 2 Rozhnova N.A. Epidemiologicheskie aspekty sakharnogo diabeta 2 tipa s manifestatsiej zabolevaniya v molodom vozraste Epidemiologiya // *Sakharnyy diabet.* - 2012;[1]: - s. 11–13.
- Zimmet P., Alberti K. et al. // *Nature.* - 2001. – 414. S. 782-7.
- Dedova I.I., Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bolnym sakharnym diabetom. [6-y vypusk]. // *Sakharnyy diabet.* – 2013 - [1s] – s.1–120.
- Baranov V.S., Glotov A.S., Ivashchenko T.E. Geneticheskij pasport – osnova individualnoy i prediktivnoy meditsiny. // *Sankt-Peterburg: Izdatelstvo N-L;* - 2009.
- Klyueva S.K., Multifaktorialnye zabolevaniya. // *SPb.: SPb. MAPO* - 2002. – s.144
- Dedov I.I., Smirnova O.M., Kononenko I.V. Znachenie rezultatov polnogenomnykh issledovaniy dlya pervichnoy profilaktiki sakharnogo diabeta 2 tipa i ego oslozheniy. Personalizirovannyi podkhod // *Sakharnyy diabet.* - 2014;[2] – s.10–19
- Bondar I.A., Shabelnikova O.Yu. Geneticheskie osnovy sakharnogo diabeta 2 tipa // *Sakharnyy diabet.* - 2013;[4] – s.11–16
- Kobberling J, Tillil H., Empirical risk figures for first degree relatives of non-insulin dependent diabetics. In Kobberling J and Tattersall R. *The Genetics of Diabetes Mellitus.* // London: Academic Press – 1982 – s. 201–209.
- Rich S.S., Mapping genes in diabetes. *Genetic epidemiological perspective.* // *Diabetes* - 1990;39[11] – s.1315–1319. doi: 10.2337/diab.39.11.1315.
- Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW, Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. // *Diabetes.* - 2000;[49] – s. 2201–2217.

23. Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD., Concordance for type 2 [non-insulin-dependent] diabetes mellitus in male twins. - *Diabetologia*. - 1987;30[10] - s. 763-768. doi: 10.1007/BF00275741.
24. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, et al. Concordance for Type 1 [insulin-dependent] and Type 2 [non-insulin-dependent] diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. // *Diabetologia*. - 1992; 35[11] - s. 1060-1067. doi: 10.1007/BF02221682.
25. Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH. Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis // *Diabetes Metab Rev*. - 1990;6[1] - s. 1-27.
26. Grigorescu F, Attaoua R, Ait El Mkaem S, Radian S. Susceptibility genes for insulin resistance and type 2 diabetes. In Cheoua D [ed]. // *Genetics of diabetes. The Truth Unveiled*. Ed Acad. Rom, Bucuresti & S. Karger AG, Basel. - 2010 - s. 131-192.
27. Ivanov V.I., *Genomika v meditsine*. // M: Akademična; - 2005 - s. 392
28. Yen CJ, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, et al., Molecular scanning of the human Peroxisome proliferator activated receptor γ [PPAR γ] gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR γ 2 missense mutation. // *Biochem Biophys Res Commun*. - 1997;241[2] - s. 270-274. doi: 10.1006/bbrc.1997.7798.
29. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, et al. A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. // *Nat Genet*. - 1998;20[3] - s. 284-287
30. Alshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, et al., The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. // *Nat Genet*. - 2000;26[1] - s.76-80.
31. Robertson R., Beta-cell deterioration during diabetes: what's in the gun? // *Trends Endocrinol Metab*. - 2009 Oct;20[8] s.388-93. doi:10.1016/j.tem.2009.05.004.
32. Isonina O.G., *Osobennosti metabolicheskikh izmeneniy v krovi patientsok s sakharnym diabetom 2 tipa v zavisimosti ot vozrasta i stepeni kompensatsii uglevodnogo obmena* // AVTORYeFeRAT dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni kandidata biologicheskikh nauk - 2014.
33. Balabolkin M. I., *Lechenie sakharnogo diabeta i ego oslozhneniy.// ucheb. posobie dlya sistemy poslevuz. prof. obrazovaniya vrachey / Ye.M. Klebanova, V.M. Kreminskaya. - izdat. Meditsina, - 2005.- s.242 ISBN 5-225-04247-3*
34. A.M. Pristrom, M Benkhamed, *Oksidativnyy stress i serdechno-sosudistye zabolevaniya* // *Peredovaya statya Lechebnoe delo №1 [23] - 2012g. - s.21-28*
35. T.P. Bardymova, L.I. Kolesnikova, M.I. Dolgikh, *Perekisnoe okislenie lipidov, antioksidantnaya sistema u bolnykh sakharnym diabetom i faktory vneshney sredy* // *Byulleten VSNTS SO RAMN, 2006, №1[47]*.
36. Sukhanova G.A., Serebrov V.Yu. // *Biokhimiya kletki. — Tomsk: Charodey, 2000. — s. 91-142.*
37. Kazimirko V.K., Maltsev V.I., *Antioksidantnaya sistema i ee funkcionirovanie v organizme cheloveka* // [Yelektronnyy resurs] <http://www.health-ua.com> - 2004.
38. Issemann II, Green S., Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators // *Nature*. - 1990 18;347[6294] - s.645-50.
39. Crabb DW1, Pinaire J, Chou WY, Sissom S, Peters JM, Harris RA, Stewart M., Peroxisome proliferator-activated receptors [PPAR] and the mitochondrial aldehyde dehydrogenase [ALDH2] promoter in vitro and in vivo // *Alcohol Clin Exp Res*. - 2001 Jul;25[7] - s. 945-52.
40. M.S. Rasin, I.P. Kaydashev, *Rol yadernykh transkriptsionnykh faktorov v sintropii sovremennoy vnutrenney patologii [obzor literatury]* // *Ukrainskiy medichniychasopis, 1 [99] - I/II 2014 - s.17-21*
41. Giordano Attianese GM1, Desvergne B1., Integrative and systemic approaches for evaluating PPAR α /PPAR δ [PPAR δ] function // *Nucl Recept Signal*. - 2015 Apr 27;13:s. 001. doi: 10.1621/nrs.13001. eCollection 2015.
42. M. Ricote and C. K. Glass, "PPARs and molecular mechanisms of transrepression," // *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids - 2007, vol. 1771, № 8, s. 926-935*
43. A.M. Rasin, I.P. Kaydashev, M.S. Rasin, *Peroxisom proliferator aktiviruyushchie retseptory i ikh rol v sistemnom vospalenii, aterogeneze, arterialnoy gipertenzii i khronicheskom obstruktivnom zabolevanii legkikh* // *Ukrainskiy terapevtichniy zhurnal - 2006 - № 2, - s. 100-108.*
44. Yu S, Reddy JK., Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors // *Biochim. Biophys. Acta -2007 - 1771 [8] - s.936-51. doi:10.1016/j.bbaliip.2007.01.008.*
45. J. Xu and Q. Li, Review of the in vivo functions of the p160 steroid receptor coactivator family, // *Molecular Endocrinology - 2003 - vol. 17, no. 9, s. 1681-1692*
46. M. G. Rosenfeld, V. V. Lunyak, and C. K. Glass, Sensors and signals: a coactivator/corepressor/epigenetic code for integrating signal-dependent programs of transcriptional response // *Genes and Development - 2006 - vol. 20, № 11 - s. 1405-1428.*
47. Berger J, Moller DE [2002].,The mechanisms of action of PPARs". // *Annu. Rev. Med.* - 2002 53 - s. 409-35. doi:10.1146/annurev.med.53.082901.104018.
48. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S, The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases // *J Adv Pharm Technol - 2011 - Res 2 [4] - s. 236-40. doi:10.4103/2231-4040.90879.PMC 3255347.*
49. P. Tontonoz and B. M. Spiegelman, Fat and beyond: the diverse biology of PPAR γ // *Annual Review of Biochemistry - 2008 - vol. 77 - s. 289-312*
50. A. Voutsadakis, Peroxisome proliferator-activated receptor γ [PPAR γ] and colorectal carcinogenesis // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology - 2007 - vol. 133, № 12 - s.917-928*
51. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma [PPAR gamma]. // *J Biol Chem* - 1995; 270[22] - s. 12953-12956. DOI:<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.270.22.12953>
52. Fonseca VA1., Management of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with cardiovascular diseases // *Am J Cardiol*. - 2003 Aug 18;92[4A] - s. 50J-60J.
53. Asnani SI, Theuma P, Fonseca VA, PPAR γ agonists and vascular risk factors: potential effects on cardiovascular disease // *Metab Syndr Disord*. - 2003 Mar;1[1] - s. 23-32. doi: 10.1089/154041903321648234.
54. Arunachalam SI, Tirupathi Pichiah PB, Achiraman S., Doxorubicin treatment inhibits PPAR α and may induce lipotoxicity by mimicking a type 2 diabetes-like condition in rodent models // *FEBS Lett*. - 2013 Jan 16;587[2] - s. 105-10. doi: 10.1016/j.febslet. 2012.11.019.
55. Lin M.H., Chen M.C., Chen T.H., Chang H.Y., Chou T.C., Magnolol ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats through PPAR α -dependent inhibition of NF- κ B activation // *Int Immunopharmacol*. - 2015 Jun 10;28[1] - s.270-278. doi: 10.1016/j.intimp.2015.05.051
56. Wang XI, Li R., Wang X., Fu Q., Ma S., Umbelliferone ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury via upregulating the PPAR gamma expression and suppressing TXNIP/NLRP3 inflammasome // *Neurosci Lett*. - 2015 Jul 23;600 - s.182-7. doi: 10.1016/j.neulet.2015.06.016.
57. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H, et al., Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. // *Diabetes - 2004;53[10] - s. 2713-2718.*
58. I. Prokopenko, Type 2 diabetes: new genes, new understanding // *Trends Genet*. - 2008. - Vol. 24[12]. - s. 613-621.
59. Vakhromeeva K.A., Polimorfnye geneticheskie markery sakharnogo diabeta 2-go tipa i ikh assotsiatsii s kliniko- metabolicheskimi pokazatelyami v russkoy populyatsii // *Dissertatsiya - 2015*
60. Katsura S., Okumura T., Ito R., Sugawara A., Yokoyama A., Identification of Posttranslational Modifications in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Using Mass Spectrometry // *PPAR Res*. - 2014 - s.468-925. doi: 10.1155/2014/468925.
61. Meirhaeghe A, Amouyel P., "Impact of genetic variation of PPAR γ in humans" // *Mol. Genet. Metab*. - 2004 - 83 [1-2] - s. 93-102. doi:10.1016/j.ymgme.2004.08.014.
62. Z. E. Floyd and J. M. Stephens, Controlling a master switch of adipocyte development and insulin sensitivity: covalent modifications of PPAR α // *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease - 2012 - vol. 1822, № 7 - s. 1090-1095*
63. Davies NA, Watkeys L, Butcher L, Potter S, Hughes M.G., Moir H, Morris K, Thomas A.W., Webb R, The contributions of oxidative stress, oxidised lipoproteins and AMPK towards exercise-associated PPAR α signalling within human monocytic cells. // *Free Radic Res*. - 2015 - Jan;49[1] - s.45-56. doi: 10.3109/10715762.2014.978311.
64. Herder C, Rathmann W, Strassburger K, Finner H, Grollert H, Huth C, Meisinger C, Gieger C, Martin S, Giani G, Scherbaum WA, Wichmann HE, Illig T, Variants of the PPAR γ , IGF2BP2, CDKAL1, HHEX, and TCF7L2 genes confer risk of type 2 diabetes independently of BMI in the German // *KORA studies*. - 2008 - 40[10] - s.722-726.
65. Hebe N, Gouda, Gurdeep S, Sagoo, Anne-Helen Harding, Jan Yates, Manjinder S, Sandhu, and Julian P. T. Higgins, The Association Between the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α 2 [PPAR α 2] Pro12Ala Gene Variant and Type 2 Diabetes Mellitus: A HuGe Review and Meta-Analysis // *Am J Epidemiol*. - 2010 - Mar 15; 171[6] - s. 645-655
66. Buzzetti R, Petrone A, Ribaudo M.C, Alemanno I, Zavarella S, Mein C.A., Maiani F, Tiberti C., Baroni M.G., Vecchi E., Arca M., Leonetti F., Di Mario U, The common PPAR γ 2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity // *European Journal of Human Genetics - 2004 - 12[12] - s.1050-4. doi:10.1038/sj.ejhg.5201283.*
67. Sanghera D.K., Demirci F.Y., Been L., Ortega L, Ralhan S, Wander G.S., Mehra N.K., Singh J, Aston C.E., Mulvihill J.J., Kamboh I.M., PPAR γ and ADIPOQ

- gene polymorphisms increase type 2 diabetes mellitus risk in Asian Indian Sikhs: Pro12Ala still remains as the strongest predictor. // *Metabolism*. – 2010 - Apr;59[4] – s.492-501. doi: 10.1016/j.metabol.2009.07.043.
68. Shan T, Ren Y, Wang Y, Sirtuin 1 affects the transcriptional expression of adipose triglyceride lipase in porcine adipocytes // *J Anim Sci*. – 2013 - Mar;91[3] – s.1247-54. doi: 10.2527/jas.2011-5030.
69. D.A. Chistiakov, The rs11705701 G>A polymorphism of IGF2BP2 is associated with IGF2BP2 mRNA and protein levels in the visceral adipose tissue - a link to type 2 diabetes susceptibility // *The Review of Diabetic Studies*. – 2010 - Vol. - 9[2] – s. 105-115.
70. E. Zeggini, Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes // *Science*. – 2007 - Vol. 316[5829]. – s. 1336-1341.
71. R. Saxena, Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels // *Science*. – 2007. - Vol. 316[5829]. - s. 1331-1336.
72. L.J. Scott, A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants // *Science*. – 2007. - Vol. 316[5829]. – s. 1341-1345.
73. I.A. Bondar, Assotsiatsiya polimorfnykh markerov rs7903146 gena TCF7L2 i rs1801282 gena PPARG [Pro12Ala] s sakharomym diabetom 2 tipa v Novosibirskoy oblasti // *Sakharomyi diabet*. – 2013. - №4. – s.17-22.
74. Potapov V.A., Poisk genetycheskikh markerov, opredelyayushchikh predispozitsionnost k sosudistym sakharomym diabetu 2 tipa // avtoref. dis. kand. biol. nauk: 03.01.03. - M., 2010. – s. 20
75. D.A. Chistiakov, The PPARgamma Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycaemic and type 2 diabetic subjects // *Diab. Vasc. Dis. Res*. – 2010. - Vol. 7[1]. – s. 56-62.
76. I.P. Kaydashev, A.M. Rasin, O.A. Shlykova, I.M. Gorbas, I.P. Smirnova, A.V. Petrushov, M.S. Rasin, Chastota pro12ala polimorfizma gena ppar2 v ukrainskoy populatsii i ego vozmozhnaya svyaz s razvitiem metabolicheskogo sindroma // *Tsitologiya i genetika*. – 2007. – 41 № 5 – s.43-47, ISSN 0564-3783.
77. Ruchat S.M., Rankinen T., Weisnagel S.J., Rice T., Rao D.C., Bergman R.N., Bouchard C., Pürusse L., Improvements in glucose homeostasis in response to regular exercise are influenced by the PPARG Pro12Ala variant: results from the HERITAGE Family Study // *Diabetologia*. – 2010 - Apr;53[4] – s.679-89. doi: 10.1007/s00125-009-1630-2.
78. Cheng Y.Y., Kao C.L., Ma H.L., Hung C.H., Wang C.T., Liu D.H., Chen P.Y., Tsai K.L., SIRT1-related inhibition of pro-inflammatory responses and oxidative stress are involved in the mechanism of nonspecific low back pain relief after exercise through modulation of Toll-like receptor 4 // *J Biochem*. – 2015 - Apr 27. - pii: s.041.
79. Costa V., Ciccodicola A., Is PPARG the key gene in diabetic retinopathy? // *Br J Pharmacol*. – 2012 - Jan;165[1] – s.1-3. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01443.x.
80. Jose C. Florez, Kathleen A. Jablonski, Maria W. Sun, Nick Bayley, Steven E. Kahn, Harry Shamon, Richard F. Hamman, William C. Knowler, David M. Nathan, David Alshuler, Effects of the Type 2 Diabetes-Associated PPARG P12A Polymorphism on Progression to Diabetes and Response to Troglitazone // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2007 - Apr;92(4) – s.1502-9
81. Ho J.S., Germer S, Tam C.H., So W.Y., Martin M, Ma R.C., Chan J.C., Ng M.C., Association of the PPARG Pro12Ala polymorphism with type 2 diabetes and incident coronary heart disease in a Hong Kong Chinese population // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2012 - Sep;97[3] – s.483-91. doi: 10.1016/j.diabres.2012.03.012.
82. Chan K.H., Niu T., Ma Y., You N.C., Song Y., Sobel E.M., Hsu Y.H., Balasubramanian R., Qiao Y., Tinker L., Liu S., Common genetic variants in peroxisome proliferator-activated receptor- γ [PPARG] and type 2 diabetes risk among Women's Health Initiative postmenopausal women // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013 - Mar;98[3] – s.E600-4. doi: 10.1210/jc.2012-3644.
83. Ganesh Chauhan, Charles J. Spurgeon, Rubina Tabassum, Seema Bhaskar, Smita R. Kulkarni, Anubha Mahajan, Sreenivas Chavali, M.V. Kranthi Kumar, Swami Prakash, Om Prakash Dwivedi, Saurabh Ghosh, Chittaranjan S. Yajnik, Nikhil Tandon, Dwaipayan Bharadwaj and Giriraj R. Chandak, Impact of Common Variants of PPARG, KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the Risk of Type 2 Diabetes in 5,164 Indians // 2010 - Aug;59[8] – s.2068-74. doi: 10.2337/db09-1386.
84. N.A. Kravchenko, N.V. Yarmysh, Rol ppar i ego izoform pri metabolicheskikh narusheniyyakh, svyazamykh s insulinorezistentnostyu i diabetom // *Tsitologiya i genetika*. – 2011 - № 3 – s. 68-75.
85. Stumvoll M., Stefan N., Fritsche A. et al. Interaction effect between common polymorphisms in PPAR γ 2 [Pro12Ala] and insulin receptor substrate 1 [Gly972Arg] on insulin sensitivity // *J. Mol. Med*. – 2002. – 80, № 1. – s. 33-38.
86. Mousavinasab F. Common polymorphisms in the PPARgamma2 and IRS-1 genes and their interaction influence serum adiponectin concentration in young Finnish men // *Mol. Genet. Metab*. – 2005. – 84. – s. 344-348
87. Vergotine Z, Yako Y.Y., Kengne A.P., Erasmus R.T., Matsha T.E., Proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala interacts with the insulin receptor substrate 1 Gly972Arg and increase the risk of insulin resistance and diabetes in the mixed ancestry population from South Africa // *BMC Genet*. – 2014 - Jan 21;15:10. doi: 10.1186/1471-2156-15-10.
88. Passaro A., Dalla Nora E, Marcello C, Di Vece F, Morieri M.L., Sanz J.M., Bosi C, Fellin R, Zuliani G., PPAR γ Pro12Ala and ACE ID polymorphisms are associated with BMI and fat distribution, but not metabolic syndrome // *Cardiovasc Diabetol*. – 2011 - Dec 14;10 – s.112. doi: 10.1186/1475-2840-10-112.
89. Guo W.L., Tang Y, Han X.Y., Ji L.N., Meta-analysis of the association of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator activated receptor gamma gene with type 2 diabetes in Chinese Han population // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. – 2011 - Dec;33[6] – s.593-9.
90. Islam M., Awan F.R., Baig S.M., Development of ARMS-PCR assay for genotyping of Pro12Ala SNP of PPARG gene: a cost effective way for case-control studies of type 2 diabetes in developing countries // *Mol Biol Rep*. – 2014 - Sep;41[9] – s.5585-91. doi: 10.1007/s11033-014-3213-7.
91. Baldani D.P., Skrgatic L., Cerne J.Z., Ferk P., Simunic V., Gersak K, Association of PPARG Pro12Ala polymorphism with insulin sensitivity and body mass index in patients with polycystic ovary syndrome // *Biomed Rep*. – 2014 - Mar;2[2] – s.199-206.
92. Yu R., Bo H., Huang S., Association between the PPARG gene polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: a meta-analysis // *Genet Test Mol Biomarkers* - 2012 - May;16[5] – s.429-34. doi: 10.1089/gtmb.2011.0242.
93. Drozdovska S.B., Dosenko V.E., Ahmetov I.L., Ilyin V.N., The association of gene polymorphisms with athlete status in Ukrainians // *Biol Sport* - 2013 - Sep;30[3] – s.163-7. doi: 10.5604/20831862.1059168
94. Drozdovska S.B., Bobrovnik V.I., Krivoruchenko O.V. Ilin V.M., Polimorfizmi geniv, shcho spriyayut visokiy fizichniy pratsездatnosti u shvidkисno-silovikh vidakh legkoї atletiki // *Slobozhanskiy naukoivo-sportivniy visnik* – 2013 - №2 – s.49-55
95. Yang Z., Wen J., Li Q., Tao X., Ye Z., He M., Zhang W., Huang Y., Chen L., Ling C., Qu S., Hu R., PPARG gene Pro12Ala variant contributes to the development of non-alcoholic fatty liver in middle-aged and older Chinese population // *Mol Cell Endocrinol*. – 2012 - Jan 2;348[1] – s.255-9. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.001.
96. Lamri A., Abi Khalil C., Jaziri R., Velho G., Lantieri O., Vol S., Froguel P., Balkau B., Marre M., Fumeron F., Dietary fat intake and polymorphisms at the PPARG locus modulate BMI and type 2 diabetes risk in the D.E.S.I.R. prospective study // *Int J Obes [Lond]*. – 2012 - Feb;36[2] – s.218-24. doi: 10.1038/ijo.2011.91.
97. Yilmaz-Aydogan H., Kurnaz O., Kurt O., Akadam-Teker B., Kucukhuseyin O., Tekeli A., Isbir T., Effects of the PPARG P12A and C161T gene variants on serum lipids in coronary heart disease patients with and without Type 2 diabetes // *Mol Cell Biochem*. – 2011 - Dec;358[1-2] – s.355-63. doi: 10.1007/s11010-011-0987-y.
98. Korolczuk A., Maciejewski M., Smolen A., Dudka J., Czechowska G., Widelska I., The role of peroxisome-proliferator-activating receptor gamma agonists: rosiglitazone and 15-deoxy-delta12, 14-prostaglandin J2 in chronic experimental cyclosporine A-induced nephrotoxicity // *J Physiol Pharmacol*. – 2014 - Dec;65[6] – s.867-76.
99. Wang P., Li B., Cai G., Huang M., Jiang L., Pu J., Li L., Wu Q., Zuo L., Wang Q., Zhou P., Activation of PPAR- γ by pioglitazone attenuates oxidative stress in aging rat cerebral arteries through upregulating UCP2 // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2014 - Dec;64[6] – s. 497-506. doi: 10.1097/FJC.0b00000000000143.
100. Ren Y., Sun C., Sun Y., Tan H., Wu Y., Cui B., Wu Z., PPAR gamma protects cardiomyocytes against oxidative stress and apoptosis by Bcl-2 upregulation // *Vascul Pharmacol*. – 2009 - Aug-Sep;51[2-3] – s.169-74. doi: 10.1016/j.vph.2009.06.004.
101. Ivanova E.A., Parolari A., Myasoedova V., Melnichenko A.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N., Peroxisome proliferator-activated receptor [PPAR] gamma in cardiovascular disorders and cardiovascular surgery // *J Cardiol*. – 2015 - Jun 10. – s. pii: S0914-5087[15]00154-9. doi: 10.1016/j.jcc.2015.05.004.
102. Han S., Lv X., Wang Y., Gong H., Zhang C., Tong A., Zhang B., Yao H., Effect and mechanism of peroxisome proliferator-activated receptor- γ on the drug resistance of the U-87 MG/CDDP human malignant glioma cell line // *Mol Med Rep*. – 2015 - Aug;12[2] – s.2239-46. doi: 10.3892/mmr.2015.3625.
103. Yi J.H., Park S.W., Brooks N., Lang B.T., Vemuganti R., PPARgamma agonist rosiglitazone is neuroprotective after traumatic brain injury via anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms // *Brain Res*. – 2008 Dec 9;1244 – s.164-72. doi: 10.1016/j.brainres.2008.09.074.
104. Zhang S., Gu H., Hu N., Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ in Ocular Diseases // *J Ophthalmol*. – 2015 – s.275-435. doi: 10.1155/2015/275435.
105. Abdel-Raheem I.T., Omran G.A., Katary M.A., Irbesartan, an angiotensin II receptor antagonist, with selective PPAR-gamma-modulating activity improves function and structure of chemotherapy-damaged ovaries in rats // *Fundam Clin Pharmacol*. – 2015 - Jun;29[3] – s.286-98. doi: 10.1111/fcp.12119
106. Mahmoud A.M., Hesperidin protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by upregulation of PPAR γ and abrogation of oxidative

stress and inflammation // *Can J Physiol Pharmacol.* - 2014 - Sep;92[9] – s.717-24. doi: 10.1139/cjpp-2014-0204.

107. Wu J.S., Tsai H.D., Cheung W.M., Hsu C.Y., Lin T.N., PPAR- α Ameliorates Neuronal Apoptosis and Ischemic Brain Injury via Suppressing NF- κ B-Driven p22phox Transcription // *Mol Neurobiol.* - 2015 - Jun 25.

108. Ketsawatsomkron P., Sigmund C.D., Molecular mechanisms regulating vascular tone by peroxisome proliferator activated receptor gamma // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* - 2015 - Mar;24[2] – s.123-30. doi: 10.1097/MNH.000000000000103

109. Hwang J., Kleinhenz D.J., Rupnow H.L., Campbell A.G., Thulü P.M., Sutliff R.L., Hart C.M., The PPARgamma ligand, rosiglitazone, reduces vascular oxidative stress and NADPH oxidase expression in diabetic mice // *Vascul Pharmacol.* - 2007 - Jun;46[6] – s.456-62.

110. Blanquicett C., Kang B.Y., Ritzenthaler J.D., Jones D.P., Hart C.M., Oxidative stress modulates PPAR gamma in vascular endothelial cells. // *Free Radic Biol Med.* - 2010 - Jun 15;48[12] – s.1618-25. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.03.007.

111. Jiang B., Liang P., Zhang B., Huang X., Xiao X., Enhancement of PPAR-beta activity by repetitive low-grade H₂O₂ stress protects human umbilical vein endothelial cells from subsequent oxidative stress-induced apoptosis // *Free*

Radic Biol Med. - 2009 - Mar 1;46[5] – s.555-63. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.051.

112. Jiang B., Liang P., Zhang B., Song J., Huang X., Xiao X., Role of PPAR-beta in hydrogen peroxide-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells // *Atherosclerosis.* - 2009 - Jun;204[2] – s.353-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.009.

113. Zhang Y., Cui Y., Wang X.L., Shang X., Qi Z.G., Xue J., Zhao X., Deng M., Xie M.L., PPAR δ agonists and antagonists differently affect hepatic lipid metabolism, oxidative stress and inflammatory cytokine production in steatohepatic rats // *Cytokine.* - 2015 - Sep;75[1] – s.127-35. doi: 10.1016/j.cyt.2015.05.031.

114. Small D.M., Morais C., Coombes J.S., Bennett N.C., Johnson D.W., Gobe G.C., Oxidative stress-induced alterations in PPAR- α and associated mitochondrial destabilization contribute to kidney cell apoptosis // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2014 - Oct 1;307[7] – s. F814-22. doi: 10.1152/ajprenal.00205.2014.

115. Liu L., Zheng T., Wang F., Wang N., Song Y., Li M., Li L., Jiang J., Zhao W., Pro12Ala polymorphism in the PPARG gene contributes to the development of diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* - 2010 - Jan;33[1] – s.144-9. doi: 10.2337/dc09-1258.

РОЛЬ ГЕНА РЕЦЕПТОРА АКТИВАТОРА ПЕРОКСИСОМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ II ТИПА

Мокрий В.Я.

Национальний медичинський університет
імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Резюме: Сахарний діабет [СД] II типу – одно из самых распространенных заболеваний, которое является глобальной медицинской проблемой и представляет угрозу для здоровья человечества. Это обусловлено тенденцией к росту количества таких больных, особенно среди людей трудоспособного возраста (40-59 лет), и наличием многочисленных осложнений, определяющих тяжесть заболевания. В основе осложнений СД II типа лежит гипергликемия и перекисное окисление липидов, которые ведут к развитию оксидативного стресса. Одно из ведущих значений в патогенезе СД II типа играет генетическая предрасположенность. Несмотря на полигенную природу СД II типа, полиморфизм гена PPARG является основным маркером развития заболевания. Гомозиготы с 12Pro (PPARG) более склонны к развитию оксидативного стресса и сосудистых осложнений при СД II типа, чем носители аллеля Ala.

Ключевые слова: ген рецептора активатора пероксисом; PPAR; сахарный диабет 2 типа; сахарный диабет, перекисное окисление липидов, оксидативный стресс.

ROLE OF RECEPTORS GENE OF ACTIVATOR PEROXISOME IN DIABETES TYPE II

V. Mokriy

Bogomolets National Medical University,
Kiev, Ukraine

Summary: Diabetes mellitus [T2DM] II type – one of the most common diseases, which is a global health problem and a threat to human health. This is due to the tendency to increase the number of such patients, especially among people of working age (40-59 years), and the presence of numerous complications, determine the severity of the disease. At the heart complications of T2DM is hyperglycemia and lipid peroxidation, which leads to oxidative stress. One of the leading role in the pathogenesis of type II diabetes genetic predisposition plays. Despite the polygenic nature of T2DM, gene polymorphism PPARG is the main marker of the disease. Homozygotes with 12Pro (PPARG) more likely to develop oxidative stress and vascular complications in T2DM, than carriers of allele Ala.

Keywords: peroxisome activator receptor gene; PPAR; type 2 diabetes; T2DM; diabetes, lipid peroxidation, oxidative stress.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 546. 666'61'63'65

МАГНІТНІ ВЛАСТИВОСТІ
ВИСОКОТЕМПЕРАТУРНИХ НАДПРОВІДНИКІВ

Тимошук Ольга Борисівна,
e-mail: nichiporuk@ua.fm

Тимошук О.Б.

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

Резюме. Успіх практичного використання ВТНП матеріалів залежить від багатьох взаємозалежних властивостей надпровідників. Серед цих властивостей чинне місце має хімічна стабільність. Саме тому питання стабілізації надпровідних властивостей ВТНП сполук має дуже важливе практичне значення. Питання стабілізації надпровідних властивостей ВТНП сполук має дуже важливе практичне значення. Досліджено вплив заміщення Ln на РЗЕ на стабілізацію надпровідної фази, що є важливою складовою у вирішенні питання щодо поліпшення технічних характеристик надпровідних матеріалів. Проведено синтез зразків у системах $Er_{1-x}A_xBa_2Cu_3O_y$ ($A=Pr, Tb, Ce; 0,05 \leq x \leq 0,5$). Серії зразків синтезовано за керамічною технологією. В кожній системі проведено рентгенографічні дослідження синтезованих сполук, визначено вміст кисню (y) та залежність його вмісту від ступеня заміщення РЗЕ, що є важливою складовою у вирішенні питання щодо поліпшення технічних характеристик надпровідних матеріалів та подальшого розвитку наукових і матеріалознавчих уявлень. Відомо, що зміна вмісту кисню в сполуках Ln123, викликане термообробкою, приводить до структурних фазових перетворень, які тісно пов'язані зі зміною електронних та магнітних властивостей. Збільшення кисневого індексу у як правило обумовлено збільшенням концентрації інтеркальованого кисню в SiO базисних площинах. Для опису процесу заповнення SiO шарів киснем та утворення впорядкованих структур в ряду робіт була використана двомірна модель Ізінга, що дозволило провести розрахунок фазових діаграм синтезованих сполук. Відомим є той факт, що зі збільшенням кількості інтеркальованого кисню в Ln123 концентрація вільних носіїв (дірок) зростає пропорційно зміни кисневого індексу. Однак на межі переходу з тетрагональної фази в ромбічну відбуваються також фазовий перехід напівпровідник-метал та зникнення антиферомагнітного впорядкування в SiO шарах, що проявляється в концентраційних залежностях таких властивостей, як провідність, діелектрична проникність та магнітна сприйнятливість. Вивчена електропровідність зразків та знайдена залежність надпровідних властивостей від типу заміщуючих атомів.

Ключові слова: заміщення, рентгенографія, твердофазний синтез, надпровідники, киснева стехіометрія.

Вступ. Відкриття явища високотемпературної надпровідності для купратів поставили перед науковцями важливі задачі, пов'язані з вивченням процесів одержання, фазоутворення, поліпшення структурних та електрофізичних характеристик, оскільки можливості практичного використання високотемпературних надпровідних матеріалів (ВТНП) залишаються багатообіцяючими для медицини. Магнітні властивості ВТНП знайшли своє застосування в томографах.

Діамагнетизм надпровідників – це поверхневий ефект, магнітне поле не проникає в товщу зразка. Проте воно не

може бути повністю виштовхнуто зі свого обсягу металу, включаючи його поверхню. Інакше на поверхні магнітне поле стрибком зменшується до нуля. струмовий шар не мав би товщини, і щільність струму була б нескінченною, що фізично неможливо. Отже, магнітне поле хоч трохи, проникає в провідник. Саме в цьому тонкому приповерхневому шарі і протікають незгасаючі струми, які і екранують від впливу зовнішнього магнітного поля області, віддалені від поверхні. Товщина цього шару, який отримав назву глибини проникнення поля λ , є однією з найважливіших характеристик надпровідника. Глибина про-

никнення не є постійною величиною – вона залежить від температури зразків. Чим більше температура відрізняється від критичної, тим на меншу глибину до зразка проникає магнітне поле. У міру наближення до температури переходу магнітне поле все глибше проникає в товщу зразка. Поки нарешті в самій точці переходу в нормальний стан не захопить весь обсяг газу. Поблизу критичної температури надпровідники вже не є ідеальними діелектриками.

Спільною рисою всіх Рu-вмісних ВТНП матеріалів, в тому числі сполук типу Ln123 є належність до перовскіто-подібних сполук [3].

Сполуки $\text{LnBa}_2\text{Pu}_3\text{O}_{7-y}$ можуть існувати у вигляді орторомбічної (надпровідної) і тетрагональної (ненадпровідної) фаз в залежності від значення параметру d . І орторомбічна, і тетрагональна фази характеризується надструктурою з параметрами елементарної комірки, пов'язаними з параметрами перовскітної комірки $a_{\text{п}} \cong 3,8$ А співвідношеннями: $a : b : a_{\text{п}} : c : 3a_{\text{п}}$. Потроєний надперіод по осі c утворюється за рахунок впорядкованого розташування по кристалографічним позиціям катіонів рідкісноземельного елементу і барію. Іони міді займають в структурі як тетрагональної так і орторомбічної фаз дві нееквівалентні позиції Pu(1) і Pu(2). В орторомбічній кристалічній структурі на одну формульну одиницю припадає два шари PuO_2 та один ланцюг PuO. Така сполука є надпровідником з T_c до 100 К. Тетрагональна структура не володіє надпровідними властивостями. Такий орто-тетра перехід здійснюється через зміну кисневого індексу, як наслідок ланцюги втрачають свій довго лінійний порядок, структура стає тетрагональною

Надпровідна фаза $\text{J Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_8$ була вперше відкрита як частина планарного дефекту в тонких плівках $\text{J Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_6$ та одразу була визначена як надпровідник з $T_c=80$ К. Ця сполука мала кращу термічну стабільність в порівнянні з $\text{J Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_6$. Її відносно низька температура переходу в надпровідний стан (80 К) підвищувалася до 90 К при частковому заміщенні атомів ітрію кальцієм. З точки зору прикладних задач, J 124 має більший потенціал застосування в різноманітних технологічних процесах, ніж J 123 [4, 5].

У зв'язку з перспективами практичного використання ВТНП-матеріалів особливу увагу приділяють вивченню впливу легуючих добавок на властивості ВТНП кераміки.

Відомо, що ітрієва кераміка $\text{J Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$ є високотемпературним надпровідником з $T_c=92$ К [3,4]. За даними [1], заміщення ітрію в сполуці $\text{J Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$ (123) на РЗЕ, крім Ре, Рг, Тб, Рт, майже не впливає на температуру переходу в надпровідний стан (T_c 90К). Можна помітити, що при збільшенні іонного радіусу іонів Ln^{3+} ($\text{LnBa}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$) T_c трохи підвищується від лютецію до неодиму, а потім знижується до лантану. Надпровідні 123-фази на основі Ре, Рг, Тб не утворюються [6].

Для вивчення можливостей стабілізації чи навіть поліпшення надпровідних властивостей було досліджено вплив заміщення Ег на Ln ($\text{Ln}=\text{Pr, Tb, Pe}$) в системах відповідно $\text{Eg}_{1-x}\text{A}_x\text{Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$ ($\text{A}=\text{Pr, Tb, Pe}; 0,05 \leq x \leq 0,5$).

Метою даної роботи є синтез зразків і вивчення надпровідних властивостей ВТНП-матеріалів $\text{Eg}124$, $\text{Eg}123$ з частковим заміщенням ербію на Pr, Tb, Pe.

Матеріали та методи. Зразки системи $\text{Eg}_{1-x}\text{A}_x\text{Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$ ($\text{A}=\text{Pr, Tb, Pe}; 0,05 \leq x \leq 0,5$) виготовляли методом твердофазного синтезу з J_2O_3 ч., $\text{Eg}(\text{NO}_3)_3$ ч., PeO_2 ч., BaPO_3 ч.д.а., PuO ч.д.а. Вміст основного компоненту визначили методом трилонометричного титрування. Суміші відповідних оксидів та карбонату металів ретельно гомогенізували в агатовій ступці. Спінання зразків проводили при температурі 100-900°C протягом 5 год. з поступовим підвищенням температури 100°/30 хв. При максимальній температурі (900°C) зразки витримували 168 год. Потім зразки охолоджували. Одержану шихту ще раз перетирали, пресували таблетки. Відпалювали протягом 6 год. в атмосфері кисню з поступовим зниженням температури з 900°C до 450°C та охолоджували разом з піччю.

Рентгенографічні дослідження проводили на порошках та таблетках (ДРОН-3М; $\text{Pu}_{\text{ка}}$ випромінювання з Ni-фільтром). Резистивні вимірювання проводили в інтервалі температур 300-78К стандартним чотирьох-контактним методом з використанням індій-галієвої евтектики.

Вміст кисню визначали методом йодометричного титрування [2].

Результати та обговорення. Синтезовано серію зразків Ln-123 фази методом керамічного синтезу, що відповідають складу $\text{LnBa}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$, де $\text{Ln}=\text{J, Eu, Eg}$.

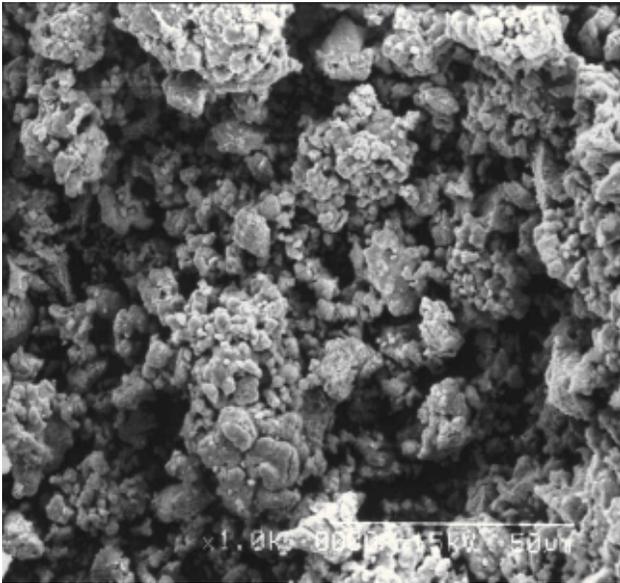
Для зразків складу $\text{Eg}_{1-x}\text{A}_x\text{Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$ ($\text{A}=\text{Pr, Tb, Pe}$) ($0 \leq x \leq 0,5$) також були проведені рентгенографічні дослідження, які показали, що область гомогенності для системи $\text{Eg}_{1-x}\text{A}_x\text{Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$, де $\text{A}=\text{Pr}$ складає $0 \leq x \leq 0,3$, для $\text{A}=\text{Tb}$ – $0 \leq x \leq 0,2$, для $\text{A}=\text{Pe}$ – $0 \leq x \leq 0,3$. Таким чином для системи $\text{Eg}_{1-x}\text{A}_x\text{Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$ ($\text{A}=\text{Pr, Tb, Pe}$) найбільшу область гомогенності мають зразки з більшим значенням іонного радіусу ніж Eu: $\text{A}=\text{Pr, Pe}$.

Отримані дифрактограми зразків складу $\text{Eg}_{1-x}\text{A}_x\text{Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$ ($\text{A}=\text{Pr, Tb, Pe}$) ($0 \leq x \leq 0,5$) показують, що при значеннях $x \geq 0,4$ для $\text{Eg}_{1-x}\text{A}_x\text{Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$ ($\text{A}=\text{Pr, Pe}$) та $x \geq 0,3$ для $\text{Eg}_{1-x}\text{Tb}_x\text{Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$ поряд із фазою $\text{Eg}123$ у зразках спостерігаються домішки.

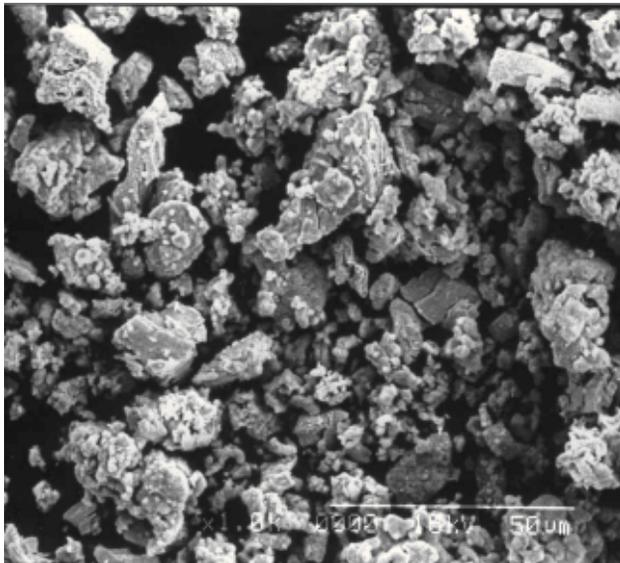
Методом просвічуючої електронної мікроскопії (ПЕМ) для уточнення складу фаз за даними рентгенографічного аналізу було досліджено мікроструктуру зразків $\text{Eg}_{1-x}\text{A}_x\text{Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$ ($\text{A}=\text{Pr, Tb, Pe}$). На рис. 1. наведено приклади мікрофотографій зразків отриманих методом просвічуючої електронної мікроскопії.

Так наприклад, показано, що структура зразка $\text{Eg}_{0,95}\text{Tb}_{0,05}\text{Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$ (рис. 1. а) є однорідною і для неї характерні досить чіткі зерна. Співставлення даних просвічуючої електронної мікроскопії і рентгенографічного аналізу дозволяє говорити про те, що склад гомогенних зразків $\text{Eg}_{1-x}\text{A}_x\text{Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$ ($\text{A}=\text{Pr, Tb, Pe}$) відповідає фазі $\text{Eg}123$. Зі збільшення ступеня заміщення x , зокрема у випадку $x=0,3$ для $\text{Eg}_{1-x}\text{Tb}_x\text{Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$ (рис. 1. б), поряд з більш крупними зернами фази $\text{Eg}123$ з'являється велика кількість дрібних зерен, які можна ідентифікувати як домішкові фази. Ці дані узгоджуються з даними рентгенографічного аналізу.

Рентгенографічні дослідження показали, що в системі $\text{Eg}_{1-x}\text{A}_x\text{Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$ ($\text{A}=\text{Pr, Tb, Pe}$) ($0 \leq x \leq 0,5$) зі збільшенням



а



б

Рис.1. ПЕМ фотографії зразків складу $Er_{1-x}Tb_xVa_2Cu_3O_y$, $x=0,05$ (а), $x=0,3$ (б)

ступеня заміщення x параметр c збільшується, параметр a змінюється не однаково в різних системах залежно від заміщуючого атому: змінюється зигзагоподібно у гомогенних системах $Er_{1-x}Tb_xVa_2Pu_3O_y$, збільшується у $Er_{1-x}Pr_xVa_2Pu_3O_y$ та $Er_{1-x}Ce_xVa_2Pu_3O_y$. Але останній факт не має вирішального значення на закономірності зміни об'єму елементарної комірки, значення якої зростає із збільшенням ступеня заміщення x для гомогенних зразків усіх систем (табл. 1). Це пов'язано з більшими значеннями іонних радіусів катіонів рідкісноземельних елементів в порівнянні з іонним радіусом Er^{3+} .

Таким чином визначено загальний вміст кисню для гомогенних зразків в усіх синтезованих систем. В системі $Er_{1-x}Tb_xVa_2Pu_3O_y$ ($0 \leq x \leq 0,5$) чіткої зміни значення y залежно від ступеню заміщення ербію на тербій не виявлено, значення y змінюються зигзагоподібно. В системі $Er_{1-x}Pr_xVa_2Pu_3O_y$ ($0 \leq x \leq 0,5$) спостерігається тенденція до зниження вмісту кисню, хоча це зниження є дуже незначним. Для системи $Er_{1-x}Ce_xVa_2Pu_3O_y$ ($0 \leq x \leq 0,5$) із збільшенням ступеня заміщення x значення y практично не змінюється і лежить в межах похибки експерименту від 6,96 до 7,00.

Встановлено, що в усіх досліджуваних системах $Er_{1-x}A_xVa_2Pu_3O_y$ ($A - Pr, Tb, Ce$) збільшення ступеня заміщення x призводить до зменшення орторомбічної деформації кристалічної ґратки і стабілізації тетрагональної фази. Сполуки $Er123$ є структурними аналогами сполуки $J 123$, тому і в даних системах $Er_{1-x}A_xVa_2Pu_3O_y$ ($A - Pr, Tb, Ce$) можна побачити аналогічний перехід від орторомбічної до тетрагональної фази. Цей факт підтверджений рентгеноструктурними дослідженнями. У сполуках в межах системи $Er_{1-x}A_xVa_2Pu_3O_y$ ($A - Pr, Tb, Ce$) можна спостерігати зміну рентгеновських рефлексів орторомбічної фази (020, 200) і тетрагональної фази (006) при збільшенні ступеня заміщення x . В межах кутів $46 \leq 2\theta \leq 47$ при $0 \leq x \leq 0,2$ для $Er_{1-x}Tb_xVa_2Pu_3O_y$ та $0 \leq x \leq 0,3$ $Er_{1-x}A_xVa_2Pu_3O_y$ ($A - Pr, Ce$) піки 020 і 200, що відповідають орторомбічній фазі спостерігаються окремо. При переході орторомбічної фази до тетрагональної ці піки з'єднуються і утворюється один 006, що відповідає тетрагональній фазі.

Висновки. Резистивні вимірювання зразків сполук у системах $Er_{1-x}A_xVa_2Pu_3O_y$ ($A - Pr, Tb, Ce$) в інтервалі температур 77-300 К показали, що надпровідний перехід при

Таблиця 1.

Параметри кристалічних ґраток, температури переходу у надпровідний стан та вміст кисню для гомогенних систем $Er_{1-x}A_xVa_2Cu_3O_y$ ($A - Pr, Tb, Ce$) ($0 \leq x \leq 0,5$)

Формула речовини	a , Å $\pm 0,002$	c , Å $\pm 0,004$	V , Å ³ $\pm 0,20$	T_c , К	y
$ErVaCu_3O_7$	3.812	11.654	172.40	91	7,00
$Er_{0,95}Pr_{0,05}VaCu_3O_7$	3.828	11.690	174.60		7,00
$Er_{0,9}Pr_{0,1}VaCu_3O_7$	3.829	11.696	174.80		7,00
$Er_{0,8}Pr_{0,2}VaCu_3O_7$	3.832	11.702	174.90		6,98
$Er_{0,7}Pr_{0,3}VaCu_3O_7$	3.833	11.703	175.00		6,98
$Er_{0,95}Tb_{0,05}VaCu_3O_7$	3.814	11.656	172.80	90	7,00
$Er_{0,9}Tb_{0,1}VaCu_3O_7$	3.812	11.659	173.20		6,98
$Er_{0,8}Tb_{0,2}VaCu_3O_7$	3.816	11.662	173.30		7,00
$Er_{0,95}Ce_{0,05}VaCu_3O_7$	3.830	11.696	174.80		6,96
$Er_{0,9}Ce_{0,1}VaCu_3O_7$	3.832	11.698	174.90		6,96
$Er_{0,8}Ce_{0,2}VaCu_3O_7$	3.834	11.701	175.00		6,98
$Er_{0,7}Ce_{0,3}VaCu_3O_7$	3.836	11.704	175.10		7,00

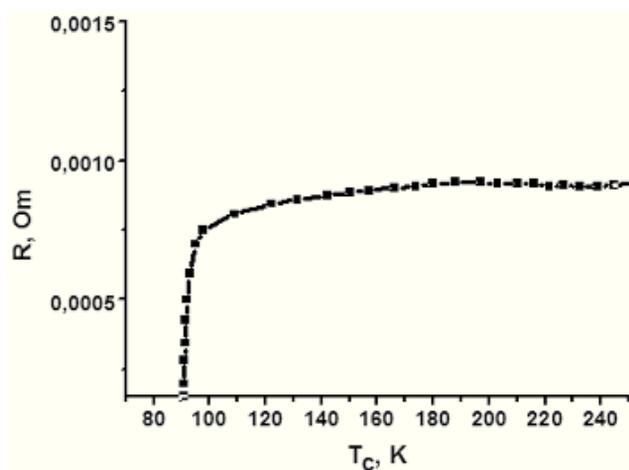


Рис. 2. Залежність електричного опору від температури для зразка $\text{Eu}_{0.95}\text{Tb}_{0.05}\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_y$.

температурі вище 77 К спостерігається лише для $\text{Er}_{1-x}\text{Tb}_x\text{Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$. Для зразків $\text{Er}_{1-x}\text{Pr}(\text{Pr})_x\text{Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$ ($0 \leq x \leq 0,5$) надпровідність в інтервалі температур 77–300 К не виявлено. Зразки $\text{Er}_{1-x}\text{Tb}_x\text{Ba}_2\text{Pu}_3\text{O}_y$ ($0 \leq x \leq 0,5$) зі ступенем заміщення більше 0,05 при температурах вище 77 К в надпровідний стан не переходять (рис. 2).

Проте багаточисельні дослідження ВТНП матеріалів показали, що існують суттєві труднощі в одержанні зразків з відтворюваними властивостями. Крім того, властивості керамічних матеріалів в більшості випадків суттєво залежать від температурних режимів обробки, хімічного складу, середовища та вмісту кисню. Причому саме наявність кисень-дефіцитних областей розглядається багатьма дослідниками як найбільш ймовірний механізм утворення центрів піннінгу. Тому особливий інтерес викликає явище кисневої стехіометрії в матеріалах на основі надпровідної кераміки складу $\text{Ln}123$, оскільки саме вміст кисню суттєво впливає на електрофізичні та структурні властивості цих складних оксидів.

Таким чином, пошук та дослідження взаємозв'язку між хімічним складом, структурою, електрофізичними властивостями, кисневою стехіометрією, впливу на величину кисневого індексу режимів та середовища термічної обробки, а також легуючих добавок, дозволяють одержувати дані, необхідні для покращення технічних параметрів ВТНП-матеріалів, для розуміння природи та механізмів високотемпературної надпровідності і для подальшого практичного застосування.

Рецензент: член-кор. НАПН України, д.фіз.-мат.н. професор., О.В. Чалий

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пашин С.Ф., Антинов Е.В., Ковба Л.М. Влияние катионного замещения в твердых растворах $\text{YBa}_2\text{Sr}_x\text{Cu}_3\text{O}_7$ на температуру сверхпроводимости // Сверхпроводимость: физика, химия, техника. – 1990. – Т.3., № 10. – Ч.2. – С.2386-2389.
2. Захарчук Н.Ф., Федина Т.П., Борисова Н.С. Определение кислорода в ВТСП материалах методом йодометрии. Новые возможности и перспективы метода. // Сверхпроводимость: физика, химия, техника. – 1991. – Т.4.№7. – С.1391-1399.
3. Sladeczek P., Neukirch U., Simmons. Et al. Tc superssion and rare-earth valency in $\text{Y}_{1-x}\text{M}_x\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$ ($\text{M}=\text{Ce}, \text{Pr}, \text{Tb}$)// Physica. – 1988. – Vol.C153-155. – P.916-917.
4. Aselage T., Keefer K.// J.Mater. Res. – 1988. – V. 3, № 6. – P. 1279-1285.
5. N. Kagava, T. Ishida, K. Okuda, S. Adachi, S. Tajima // Physica C. – 2001. – V.302. – P. 357-360.
6. T. Ishida, K. Katayama, N. Yamamoto, S. Adachi, S. Tajima // Physica C. – 2003. – V.271-271. – P. 388-389.

REFERENCES

1. Pashin S.F., Antinov Ye.V., Kovba L.M. Vliyanie kationnogo zameshcheniya v tverdykh rastvorakh $\text{YBa}_2\text{xSrxCu}_3\text{O}_7$ na temperaturu sverkhprovodimosti// Sverkhprovodimost: fizika, khimiya, tekhnika. – 1990. – T.3., № 10. – Ch.2. – S.2386-2389.
2. Zakharchuk N.F., Fedina T.P., Borisova N.S. Opredelenie kisloroda v VTSP materialakh metodom yodometrii. Noveye vozmozhnosti i perspektivy metoda. // Sverkhprovodimost: fizika, khimiya, tekhnika. – 1991. – T.4.№7. – S.1391-1399.
3. Sladeczek P., Neukirch U., Simmons. Et al. Tc superssion and rare-earth valency in $\text{Y}_{1-x}\text{M}_x\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$ ($\text{M}=\text{Ce}, \text{Pr}, \text{Tb}$)// Physica. – 1988. – Vol.C153-155. – P.916-917.
4. Aselage T., Keefer K. // J.Mater. Res. – 1988. – V. 3, № 6. – P. 1279-1285.
5. N. Kagava, T. Ishida, K. Okuda, S. Adachi, S. Tajima // Physica C. – 2001. – V.302. – P. 357-360.
6. T. Ishida, K. Katayama, N. Yamamoto, S. Adachi, S. Tajima // Physica C. – 2003. – V.271-271. – P. 388-389.

МАГНИТНЫЕ СВОЙСТВА ВЫСОКОТЕМПЕРАТУРНЫХ СВЕРХПРОВОДНИКОВ

Тимошук О.Б.

Национальный медицинский университет
имени О.О.Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. Успех практического использования ВТСП материалов зависит от многих взаимосвязанных свойств сверхпроводников. Среди этих свойств действующее место должно химическая стабильность. Именно поэтому вопрос стабилизации сверхпроводящих свойств ВТСП соединений имеет очень важное практическое значение. Вопрос стабилизации сверхпроводящих свойств ВТСП соединений имеет очень важное практическое значение. Исследовано влияние замещения Ln на РЗЭ на стабилизацию сверхпроводящей фазы, является важной составляющей в решении вопроса по улучшению технических характеристик сверхпроводящих материалов. Проведен синтез образцов в системах $Er_{1-x}A_xBa_2Cu_3O_y$ ($A = Pr, Tb, Ce: 0,05d \times d \times 0,5$). Серии образцов синтезированы по керамической технологии. В каждой системе проведения рентгенографические исследования синтезированных соединений, определено содержание кислорода (v) и зависимость его содержания от степени замещения РЗЭ, что является важной составляющей в решении вопроса по улучшению технических характеристик сверхпроводящих материалов и дальнейшего развития научных и материаловедческих представлений. Известно, что изменение содержания кислорода в соединениях Ln123, вызванное термообработкой, приводит к структурным фазовым превращениям, которые тесно связаны с изменением электронных и магнитных свойств. Увеличение кислородного индекса в обычно обусловлено увеличением концентрации интеркальованого кислорода в CuO базисных плоскостях. Для описания процесса заполнения CuO слоев кислородом и образования упорядоченных структур в ряду работ была использована двумерная модель Изинга, что позволило провести расчет фазовых диаграмм синтезированных соединений. Известным является тот факт, что с увеличением количества интеркальованого кислорода в Ln123 концентрация свободных носителей (дырок) растет пропорционально изменению кислородного индекса. Однако на грани перехода из тетрагональной фазы в ромбическую происходят также фазовый переход полупроводник-металл и исчезновения антиферромагнитного упорядочения в CuO слоях, проявляется в концентрационных зависимостях таких свойств, как проводимость, диэлектрическая проницаемость и магнитная восприимчивость. Изучена электропроводность образцов и найдена зависимость сверхпроводящих свойств от типа замещающих атомов.

Ключевые слова: замещение, рентгенография, твердофазный синтез, сверхпроводники, кислородная стехиометрия.

THE MAGNETIC PROPERTIES OF HIGH-TEMPERATURE SUPERCONDUCTORS

O. Tymochshuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. The success of the practical use of HTS materials depends on many interrelated properties of superconductors. These properties has chemical stability. That is why the question of stabilizing the superconducting properties of HTSC compounds has a very important practical significance. The effect of substitution of Ln for the rare earth elements was analysed, it is an important element in deciding ho whether to improve technical characteristics of superconducting materials. The synthesis of samples was made in systems $Er_{1-x}A_xBa_2Cu_3O_y$ ($A = Pr, Tb, Ce: 0,05d \times d \times 0,5$) by ceramic technology. In each system radiographic study of the synthesized compounds was performed, oxygen content was determined and dependence of its content on the degree of substitution of REE, which is an important element in deciding whether to improve technical characteristics of superconducting materials and further development of scientific ideas and material science. Well known that the change of oxygen content in compounds Ln123, caused by heat treatment, leads to structural phase transitions, which are closely related to changes in the electronic and magnetic properties. The increase in concentration of intercalated oxygen in intercalated basis CuO planes causes the increase of oxygen index y. Two-dimensional Ising model was used to describe the process of filling CuO layers with oxygen and the formation of ordered structures in a number of works, which allowed to calculate the phase diagrams of the synthesized compounds. Well known that an increasing number of intercalated oxygen Ln123 causes to increasing concentration of free carriers (holes) in proportion to changes in oxygen index. However, a phase semiconductor-metal transition occurs on the verge of transition from tetragonal phase to rhombic and disappearance of antiferromagnetic ordering in the CuO layers. It is showing in the concentration dependences of properties such as conductivity, permittivity and magnetic susceptibility. Electrical conductivity of the samples was studied and the dependence of the superconducting properties of the type of replacement atoms was found.

Key words: replacement, X-ray, solid-phase synthesis, superconductors, oxygen stoichiometry.

ORIGINAL ARTICLE

UDC 616.366-002.1-089.152-089.5-06:577.115

ALTERATIONS OF FATTY-ACID COMPOSITION OF BLOOD SERUM AND BILE IN PATIENTS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS AND HIGH OPERATIONAL AND ANESTHETIC RISK



Vladislav Moroz,
e-mail: morozvladislav2@gmail.com

V. Moroz, K. Murlanova, T. Briuzgina

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary: The results of the determination of fatty acid composition of bile and blood of patients with acute cholecystitis and high operational and anesthetic risk is described. The negative dynamics of the fatty acid spectrum of bile and blood of patients with acute cholecystitis indicates metabolic disorders of an organism as a result of oxidative stress and the incoordination of antioxidant defense systems. This study proves biochemically the right choice of treatment tactics of this group of patients and it is evidenced by the beginning of the process of lipid peroxidation normalization.

Key words: acute cholecystitis, percutaneous transhepatic cholecystostomy, high operational and anesthetic risk, fatty acid composition, oxidative stress.

Introduction. The number of patients with acute cholecystitis (ACh) is growing every year. The evidence of ACh traditionally ranks second among acute surgical pathology of the abdominal cavity. Particularly often destructive forms of ACh develop in elderly people with concomitant diseases. The most effective treatment of ACh is undoubtedly radical surgery like cholecystectomy that provides at the same time the removing of the source of inflammation and eliminates biliary hypertension. A special group of patients with ACh that bear high operational and anesthetic risk (OAR) is in need of specific approach in terms of selecting the amount and radicalism of treatment tactics [2].

Mortality rates in this group of patients according to the results of various research data are about 6-33%; and in the case of accompanying pathology of extrahepatic bile ducts the mortality rates increase up to 43% (V.A. Privalov, V.A. Shramchenko, A.V. Hubnitskiy, 2008). This fact makes it necessary to determine the optimal treatment strategy, to find new and improve existing methods of conservative and surgical treatment of these patients [1]. Conservative therapy that is usually applied in such cases is often inefficient, and the postponement of operation leads to the disease progression and adverse effects [20]. In 1984, D.L. Pikovsky

described the leading role of bile hypertension in the development of ACh. Obstructive cholecystitis is about 95-97% of all cases of ACh [4, 19]. Thus, the elimination of bile hypertension can effectively relieve acute cholecystitis signs that is confirmed in a number of works devoted to the treatment of ACh in patients with high OAR [14, 25]. An alternative method of surgery in this case is ultrasound guided percutaneous transhepatic cholecystostomy, which was recommended by the updated in 2013 Tokyo clinical guidelines for the treatment of acute cholangitis and cholecystitis (TG13), as the standard method of draining the gallbladder in patients with ACh and high OAR [6, 23]. We used the basic statements of these clinical guidelines in order to determine the treatment tactics for patients in the research group [24].

According to literature data ACh progress especially in patients with high OAR, conditioned by existence and progression of polyorganic dysfunction is associated with structural and functional disorganization of cellular and subcellular membranes of hepatocytes [14, 16, 18, 19]. In this case, free radical processes (FRP) are playing huge role by increasing peroxidation of membrane lipids with subsequent activation of the lysosomal enzyme complex on a

background of absolute or relative deficiency of endogenous antioxidants [5, 10, 11, 20, 25].

FRP are general biological mechanisms of protecting against tissue damage [3]. Normally they are involved in energy processes in the electron transport chain in mitochondria, in proliferation and differentiation of cells and in the regulation of enzyme activity. FRP are integral elements of the inflammatory process associated with production of reactive oxygen species (ROS) by phagocytes. Excess of ROS initiates free radical lipid peroxidation (LPO) that causes damage to biological membranes [10]. A large number of free radicals causes the deterioration of electron transport in the mitochondrial chain. Disruption of oxidative phosphorylation as a result of LPO leads to a significant shortage of energy; it changes functions of enzymes, proteins, carbohydrates, proteins including DNA and RNA proteins. As a result, the cell loses its regulatory functions; abnormal proteins appear and the above mentioned stimulates secondary destructive processes. Described deterioration of membranes, and subsequently the total cell architectonics disruption leads to the cell death due to oxidative stress.

In recent years, the FRP are widely studied in cases of various diseases, but studies devoted to oxidative stress in patients with ACh are not numerous [14, 18, 19]. Considering the above mentioned it was natural and important to study free radical homeostasis in patients with high OAR and the dynamics of its changes in patients that have passed minimally-invasive puncture-drainage interventions.

Qualitative and quantitative changes in fatty acids (FA) are an informative sign of pathological state of an organism, considering the fact that biological membranes consist of fatty acids of phospholipids.

The aim of this work was to study the changes of serum and bile FA spectrum as FRP marker in organisms of ACh patients with high OAR.

Materials and Methods. We conducted examination and treatment of 21 patients (14 women and 7 men) with ACh in the age of 60 to 89 years who were treated from January 2013 to July 2015 at the surgical department of Kyiv City Clinical Hospital 18, on the clinical basis of the Department of Surgery №1 at the Bogomolets National Medical University. At admission, all patients underwent general clinical and biochemical blood tests, chest X-ray and X-ray of the abdominal cavity, ultrasound of the abdomen. Fibrogastro-duodenoscopy was performed in case of need for differential diagnosis and in case of absence of contraindications to perform this examination. Based on the surveys, according to the criteria of diagnosis and grading (TG13), the patients were diagnosed with acute cholecystitis. According to TG-13 selected group's patients were divided into 3 groups according to the severity of the ACh and the expression of concomitant diseases as follows: Grade -1 group (light severance of illness), Grade - 2 group (mild severance of illness) and Grade - 3 group (high severance of illness).

Ultrasound guided percutaneous transhepatic cholecystostomy is recommended for patients with ACh in case of mild and high severance of illness [15]. Ultrasound guided percutaneous transhepatic cholecystostomy and further intensive conservative treatment with regard to

decompensation of comorbidity is recommended for patients with ACh that belong to Group 3 (high severance of illness) [21].

Patients were divided as follows: 9 patients were selected into Grade - 2 group (mild severance of illness), 12 patients were selected into Grade - 3 group (high severance of illness). According to Tokyo guidelines, all the patients have passed puncture- draining interference in amount of ultrasound guided percutaneous transhepatic cholecystostomy. In order to determine the dynamics of fatty acids spectrum of lipids of blood serum, blood was taken from cubital vein in 5-10 minutes before performing ultrasound guided percutaneous transhepatic cholecystostomy and in 7-10 days after intervention. In order to determine the dynamics of the fatty acid spectrum of lipids in bile, bile in the amount of 5 ml was taken during the ultrasound guided percutaneous transhepatic cholecystostomy through a gallbladder drainage and in 7-10 days after the procedure.

Fatty acid lipid spectrum of the blood and bile of patients was determined by gas chromatography method, the principle of which is the extraction of lipids, hydrolysis and methylation of lipid components and analysis of fatty acid composition of lipids [2].

Chromatographic analysis of methyl esters of FA of lipids was performed by using gas chromatograph "ЦВЕР-500" with flame ionization detector in isothermal mode, the volume of the sample was 3 - 5 ml.; the duration of analysis was 20 minutes.

In the spectrum of blood and bile lipids there were identified 7 most informative FA: $C_{14:0}$ - myristic, $C_{16:0}$ - palmitic, $C_{18:0}$ - stearic (together they make up the amount of saturated FA) and $C_{18:1}$ - oleic, $C_{18:2}$ - linoleic, $C_{18:3}$ - linolenic, $C_{20:4}$ - arachidonic (together they make up the amount of unsaturated FA). FA peaks are identified by comparing with the retention time of the standard FA. Quantitative assessment of FA of lipids was performed by measuring peaks of methylated derivatives of FA and determining their content in percentage.

The obtained data was statistically processed using the Student's criterion. The relationship between parameters was assessed using correlation analysis. Concentrations of FA composition were compared with the control data [12]. The study was conducted according to the WMA Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" (1964) and agreed by the Ethics Committee.

Results and Discussion. Intensification of lipid peroxidation of biological membranes is the starting point of phospholipase activation that leads to the release of fatty acids from phospholipids of cell membranes, causes lipid ratio deterioration that is confirmed by the data of chromatographic analysis of bile and serum of patients with ACh (see Table 1).

In ACh patients' bile the sum of saturated fatty acids (SFA) increases reliably by 1.7 times as a result of increased levels of palmitic and stearic acids as opposed to decreased level of unsaturated fatty acids (UFA). The sum of UFA decreased up to 1.6 times due to linoleic acid level decrease in comparison to the control data. Meanwhile the sum of

polyunsaturated fatty acids (PUFA), lipid peroxidation substrates, decreases by 1.8 times in ACh patients' bile (see Figure 1).

The increase of arachidonic acid (by 8.6%) in bile of patients with ACh compared with the control data is a marker of inflammation. There are two main ways of arachidonic acid metabolism: cyclooxygenase and lipoxygenase pathways. Cyclooxygenase pathway leads to the formation of prostaglandins and thromboxane A2 that are main mediators of inflammation, which in turn greatly intensify the processes of free radical oxidation [17]. The increase of the arachidonic acid content may be explained by its mechanisms of activation for the further enzyme formation of inflammation mediators, activation of macro- and microphagocytes, T-cells. These indicators are not reflecting changes only in the studied pathology, but they authentically prove the beginning of the process of lipid peroxidation.

A tendency towards FA balance stabilization in patients' bile is observed after ultrasound guided percutaneous transhepatic cholecystostomy completion, that appears in decrease of SFA sum and increase of UFA and PUFA sum as compared to patients' fatty acid specter level on the draining day. The increase of SFA and the decrease of UFA by 8% is an indicator of the beginning of the process of lipid peroxidation normalization and it certifies the efficiency of mini-invasive surgical method that was used.

In blood serum all FA fractions' amount is disrupted in comparison to control data (see Table 2). A reliable increase

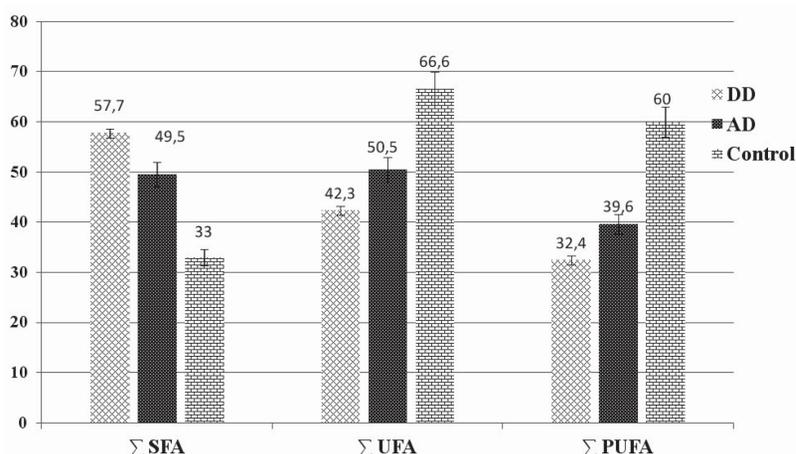


Figure 1. Correlation of total concentrations of SFA, UFA and PUFA in bile of patients

of SFA up to 1.4 times and 2.0 times decrease of UFA were spotted (see Figure 2).

There was also found the increased level of arachidonic acid in the blood serum, like in bile of patients. Arachidonic acid is synthesized as a result of enzymatic cascade reactions. These lipoxygenase reactions play an important biochemical role in the increase of terminal blood circulation that determines tissue hypoxia and damage of cellular membranes.

The reduced content of linoleic acid that possesses pro-oxidant properties in serum in 1.6 times is the indicator of systematic reduction of fluidity of biological membranes of cells in combination with tissue hypoxia and accumulation of free FA.

Table 1.

Alterations of fatty-acid composition of bile of patients

Fatty acid	During drainage (DD)	After drainage (AD)	Control
C _{16:0} Palmitic	49.6 ± 1.6*	43.5 ± 1.4*	28.5 ± 1.5
C _{18:0} Stearic	8.1 ± 0.6*	6.0 ± 0.5*	4.5 ± 0.5
C _{18:1} Oleic	9.9 ± 0.3	10.9 ± 1.0	6.6 ± 0.7
C _{18:2} Linoleic	19.9 ± 1.2*	28.0 ± 1.4*	56.6 ± 1.6
C _{18:3} Linolenic	0.7 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.2 ± 0.05
C _{20:4} Arachidonic	11.8 ± 0.5*	10.7 ± 1.2*	3.2 ± 0.3
Σ SFA	57.7 ± 1.6*	49.5 ± 1.3*	33.0 ± 1.5
Σ UFA	42.3 ± 1.1*	50.5 ± 0.9*	66.6 ± 1.5
Σ PUFA	32.4 ± 0.8*	39.6 ± 0.7*	60.0 ± 1.3

*p<0.05 concerning the control group

Table 2.

Alterations of fatty-acid composition of blood serum of patients

Fatty acid	Before drainage (BD)	After drainage (AD)	Control
C _{14:0} Myristic	9.6 ± 0.8*	9.8 ± 1.0*	1.9 ± 0.3
C _{16:0} Palmitic	50.6 ± 1.5*	39.1 ± 1.2*	40.0 ± 1.5
C _{18:0} Stearic	18.4 ± 1.2	14.8 ± 0.9	15.1 ± 1.0
C _{18:1} Oleic	8.1 ± 0.8	18.9 ± 0.3	24.2 ± 1.3
C _{18:2} Linoleic	10.1 ± 0.6*	12.9 ± 0.2*	16.0 ± 1.0
C _{18:3} Linolenic	0.1 ± 0.05*	0.9 ± 0.1*	0.3 ± 0.1
C _{20:4} Arachidonic	3.1 ± 0.4*	3.6 ± 0.3*	2.5 ± 0.3
Σ SFA	78.6 ± 1.8*	63.7 ± 1.2*	57.0 ± 1.8
Σ UFA	21.4 ± 1.6*	36.3 ± 1.1*	43.0 ± 1.8
Σ PUFA	13.3 ± 1.5*	17.4 ± 0.4*	18.8 ± 1.5

*p< 0.05 concerning the control group

Negative FA changes in the blood of patients are important markers of peroxisome dysfunction. Peroxisomal enzymes catalyze dozens of biochemical reactions, including the oxidation of fatty acids [8].

Changes in the composition of fatty acids in blood serum are sufficiently informative indicators of oxidative stress that is associated with the pathogenesis of ACh. The presence of comorbidities, which causes the development of multiple organ dysfunction, also changes the balance of FA composition in the direction of FRP strengthening.

There are positive dynamics in improving the fatty acid composition of blood serum in patients after ultrasound guided percutaneous transhepatic cholecystostomy. It was observed the decline in the amount of SFA almost by 15% compared to patients SFA spectrum on the draining day.

Comparing the fatty acid composition of bile lipids and blood serum lipids we have determined one-sided changes. Total sum of SFA increases, while the sum of UFA and PUFA conversely decreases. The existence of correlation between fatty acid composition of blood and bile could determine metabolic disruptions in the patient's organism due to oxidative stress and the discoordination of anti-oxidative defense system. Violation of the FA balance between total concentrations of SFA, UFA and PUFA at the system level (in blood serum) and in bile indicates dysmetabolic changes and reduction of adaptive capacity in ROS elimination, formation of radicals during the peroxidation and further deterioration of cell membranes in patients with ACh.

According to the results of comparative study of total UFA concentrations, there were determined one-sided changes of FA specter in peripheral blood circulation and bile that could be used as criteria of pathological process course feedback. The abovementioned gives an opportunity to use the study of fatty acid composition changes as an addition to traditional diagnostic methods.

Positive dynamics in changing indicators towards improving the balance of FA composition of bile and blood of patients proves biochemically the right choice of treatment tactics of the studied group of patients and it is evidenced by the beginning of the process of lipid peroxidation normalization.

Conclusions. 1. Acute cholecystitis progress especially in patients with high operational and anesthetic risk, conditioned by existence and progression of polyorganic dysfunction is associated with structural and functional disorganization of cellular and subcellular membranes of hepatocytes which in turn is reflected by violation of lipid metabolism due to oxidative stress.

2. It was established that in bile and blood serum of patients with acute cholecystitis significantly increases the amount of saturated fatty acids on the background of the content decrease of unsaturated fatty acids. The amount of polyunsaturated fatty acids that are substrates of lipid peroxidation, decreases. The existence of correlation between fatty acid composition of serum and bile could determine metabolic disruptions in the patient's organism

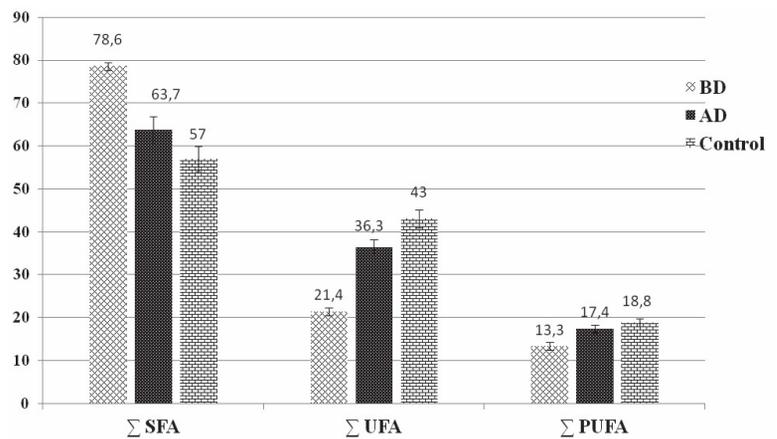


Figure 2. Correlation of total concentrations of SFA, UFA and PUFA in blood serum of patients

due to oxidative stress and the discoordination of the antioxidative defense system.

3. Correct selection and effectiveness of ultrasound guided percutaneous transhepatic cholecystostomy could be confirmed by normalization of the lipoperoxidation process: the amount of saturated fatty acids decreases and the amount of unsaturated fatty acids increases.

4. Determined one-sided changes of FA spectrum in blood serum and bile could be used as criteria of pathological process course feedback and it gives an opportunity to use the study of fatty acid composition changes as an addition to traditional diagnostic methods.

Reviewer: professor O.Yu.Ioffe

Conflict of interest statement.

This study had not been supported by state, public or commercial organizations. There are no conflicts of interest with respect to this article.

REFERENCES

1. Бебуришвили А.Г. Эволюция подходов к хирургическому лечению осложненного холецистита / А.Г. Бебуришвили, А.В. Быков, Е.Н. Зюбина // Хирургия. – 2005. – №1. – С. 43–47.
2. Брюзгина Т.С. Газохроматографическое определение жирных кислот фосфолипидов. / Т.С. Брюзгина, Э.Я. Кравченко // Лаб. дело. – 1991. – № 9. – С. 18 – 19.
3. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции) / С.А. Румянцева, В.А. Ступин, В.В. Афанасьев и др. // М: Медицинская книга 2010. – 176 с.
4. Доскалицев Ж.А., Адылханов С.А., Наржанов Б.А., Галиев И.Ж. Осложнения после лапароскопической холецистэктомии. // Новые технологии в хирургии. Хирургическая инфекция.- Новгород, 1999. С. 29-30.
5. Красавина Г.В. Состояние некоторых показателей окислительно-восстановительных процессов у больных острым холециститом и их коррекция / Г.В. Красавина // Медико-социальные аспекты состояния здоровья и медицинской помощи работникам водного транспорта. 2000. – С. 8994.
6. Мороз В.В. Вибір методу мінінвазивних ендобіліарних втручань в лікуванні гострого холециститу у пацієнтів з високим оперативно-анестезіологічним ризиком / Мороз В.В., Сткльмах А.І. // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – №4. – С. 59-64.
7. Ничитайло М. Ю. Порівняльна оцінка хірургічних способів біліарної декомпресії у хворих за критичних та некритичних форм непухлинної обтураційної жовтяниці / М.Ю. Ничитайло

майло, А.І. Годлевський, С. І. Саволок та ін. // Клінічна хірургія. – 2011. – №11. – С. 37.

8. Осипенко А.Н. Дисфункция пероксисом как одна из возможных причин развития синдрома полиорганной недостаточности. / А.Н. Осипенко, А.В. Марочков, Н.В. Акулич // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН– 2012. – № 4(86). – С. 96 – 100.

9. Пиковский Д.Л. Первичный острый обтурационный холецистит и его лечение / Д.Л. Пиковский, В.А. Гольдбрайт // Хирургия. 1984. – № 2. – С. 22-24.

10. Сорокин Д.В. Изменения липидной организации мембран и активности ПОЛ иммунокомпетентных клеток у больных холециститом. / Д.В. Сорокин // Науч. вестн. Тюменской мед. акад. – 2002. № 3. – С. 67-73.

11. Терехина Н.А. Показатели антиоксидантной защиты при остром и хроническом холецистите. / Н.А. Терехина // Клин. лаб. Диагностика. – 2008. – № 4. – С. 41–43.

12. Теслюк І. І. Порушення імунної реактивності, обміну жирних кислот і їх корекція при хірургічному лікуванні хворих з гнійними ускладненнями калькульозного холециститу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.03 "хірургія" / Теслюк Ігор Іванович – Київ, 2002. – 20 с.

13. Хірургія / М. П. Захараш, Н. Д. Кучер, А. П. Пойда и др.; под ред. М.П. Захараша. – Вінниця: Нова книга, 2014. – 688 с. – (ISBN 978-966-382-373-7).

14. Хоконов М.А. Свободнорадикальные процессы у больных с острым калькулезным холециститом / М.А. Хоконов, Е.В. Сулина, В.А. Ступин и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – №2. – С. 58-64.

15. Barak O. Conservative treatment for acute cholecystitis: clinical and radiographic predictors of failure / O. Barak, R. Elazary, L. Appelbaum, A. Rivkind, G. Almogy // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2009. – №11. – P. 739–43.

16. Fagan S.P. Prognostic factors for development of gangrenous cholecystitis. / S.P. Fagan, S.S. Awad, K. Rahwan, K. Hira // *Am J Surg* – 2003. – V. 186: 5. – P. 481– 485.

17. Ferrucci L. Relationship of Plasma Polyunsaturated Fatty Acids to Circulating Inflammatory Markers / L. Ferrucci, A. Cherubini, S. Bandinelli et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2006. – V. 91. – P. 439– 446.

18. Glantzounis G. K. Laparoscopic surgery-induced changes in oxidative stress markers in human plasma. / G.K. Glantzounis, A.D. Tselepis, A.P. Tambaki // *Surgical Endoscopy* – 2001. – V. 15. – P. 1315–1319.

19. Hakan Bukan M. Effects of Open vs. Laparoscopic Cholecystectomy on Oxidative Stress/ M.H. Bukan, N. Bukan, N. Kaymakcioglu, T. Tufan // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2004. – V. 202. – P. 51–56.

20. Karadeniz G. Oxidized low-density-lipoprotein accumulation is associated with liver fibrosis in experimental cholestasis. / G. Karadeniz, S. Acikgoz, I.O. Tekin // *Clinics*. – 2008. – V. 4: 63. – P. 531-540.

21. Lee, S.W. The role of the Tokyo guidelines in the diagnosis of acute calculous cholecystitis / S.W. Lee, C.S. Chang, T.Y. Lee, C.F. Tung // *Journal of Hepatobiliary-pancreatic science*.-2010.-Vol.17 (6).-P.879-884.

22. Rodriguez Sanjuan J.C. Acute cholecystitis in high surgical risk patients: percutaneous cholecystostomy or emergency cholecystectomy? / J.C. Rodriguez Sanjuan, A. Arruabarrena, L. Sanchez Moreno, F. Gonzalez Sanchez, L.A. Herrera, M. Gomez Fleitas // *Am. J. Surg.* – 2012. – №204(1). – P. 54–9.

23. Schunemann H.J., Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies / H.J. Schunemann, A.D. Oxman, J. Brozek, P.Glasziou, R. Jaeschke, G.E.Vist, et al. // *BMJ*. – 2008. – № 17(336). – P. 1106–1110.

24. Yokoe M. TG13: Updated Tokyo Guidelines for acute cholangitis and acute cholecystitis / M. Yokoe, T. Takada • Steven M. Strasberg, S. Strasberg et al. // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2013. – №20. – P. 35–46.

25. Younes R.N. Obstructive jaundice induces early depression of mitochondrial respiration in rat hepatocytes / R.N. Younes, R.S. Poggetti, B. Fontes et al. // *Acta Cir Bras*. – 2007. – V. 22:4. –P. 251-254.

TRANSLITERATION REFERENCES

1. Beburishvili A.G., Bykov A.V., Zjubina E.I. Evolution of approaches to the surgical treatment of complicated cholecystitis. *Hirurgija* 2005;1;43–48.

2. Bryuzgina T.S., Kravchenko E.Ya. Gas chromatographic determination of the fatty acid phospholipids. *Lab. Delo* 1991; 9;18 – 19.

3. Rumyantseva S.A., Stupin V.A., Afanasev V.V. i dr. Vtoroy shans (sovremennyye predstavleniya ob energokorreksii) [Second

Chance (modern ideas about the energy correction)]. Moscow. Meditsinskaya kniga., 2010. 176 p..

4. Doskaliev Zh.A., Adyilhanov S.A., Narzhanov B.A., Galiev I.Zh. Complications after laparoscopic cholecystectomy. *Novyye tehnologii v hirurgii. Hirurgicheskaya infektsiya. Novgorod*; 1999; 29-30.

5. Krasavina G.V. Status of some indicators of redox processes in patients with acute cholecystitis and their correction. *Mediko-sotsialnyye aspektyi sostoyaniya zdorov'ya i meditsynskoy pomoschi rabotnikam vodnogo transporta* 2000; 8994.

6. Moroz V.V., Stelmach A.I. The choice of method endobiliary mini-invasive surgery in the treatment of acute cholecystitis in patients with high operative and anesthetic risk. *Ukrainskiy naukovomedychnyi molodizhnyi zhurnal* 2014; 4; 59-64.

7. Nychytajlo M. Ju., Godlevs'kyj A.I., Savoljuk S. I. ta in. Comparative evaluation of methods of surgical biliary decompression in patients with critical and non-critical for the forms of non-cancer obstructive jaundice. *Klinichna hirurgija* 201; 11; 37.

8. Osypenko A.N., Marochkov A.V., Akulych N.V. Peroxisome dysfunction as one of the possible causes of the syndrome of multiple organ failure. *Bjulleten' VSNC SO RAMN* 2012; 4(86); 96 – 100.

9. Pykovskiy D.L., Gol'dbrajkh V.A. Primary acute obstructive cholecystitis and its treatment. *Hirurgija* 1984; 2; 22-24

10. Sorokyn D.V. Changes in the organization of the lipid membrane lipid peroxidation and activity of immune cells in patients with cholecystitis. *Nauch. vestn. Tjumenskoj med. akad* 2002; 3; 67-73.

11. Terehyna N.A. Indicators of antioxidant defense in acute and chronic cholecystitis. *Klyn lab. Dyagnostyka* 2008; 4; 41– 43.

12. Tesljuk I. I. Porushennja imunno' reaktivnosti, obminu zhyrnyh kyslot i i'h korekcija pry hirurgichnomu likuvanni hvoryh z gnijnymy uskladnennjamy kal'kul'oznogo holecystytu [Violation of immune reactivity; metabolism of fatty acids and their correction in the surgical treatment of patients with purulent complications calculous cholecystitis]: avto-ref. dys. na zdobuttja nauk. stupenja kand. med. nauk: spec. 14.01.03 "hirurgija"; Tesljuk Igor Ivanovich; Kyi'v; 2002; 20 p.

13. Zakharash M.P., N.D. Kucher, A.A. Poyda and others. *Hirurgija [Surgery]*; Vinnitsa, New Book., 2014; 688 p. – (ISBN 978-966-382-373-7).

14. Hokonov M.A., Silina E.V., Stupin V.A. i dr. Free-radical processes in patients with acute calculous cholecystitis. *Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2011; 2; 58-64.

15. Barak O., Elazary R., Appelbaum L., Rivkind A., Almogy G. Conservative treatment for acute cholecystitis: clinical and radiographic predictors of failure. *Isr. Med. Assoc. J.* 2009; 1; 739–43.

16. Fagan S.P., Awad S.S., Rahwan K., Hira K. Prognostic factors for development of gangrenous cholecystitis. *Am J Surg* 2003;V. 186; 5; 481– 485.

17. Ferrucci L., Cherubini A., Bandinelli S. et al. Relationship of Plasma Polyunsaturated Fatty Acids to Circulating Inflammatory Markers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;V. 91; 439– 446.

18. Glantzounis G. K., Tselepis A.D., Tambaki A.P. Laparoscopic surgery-induced changes in oxidative stress markers in human plasma. *Surgical Endoscopy* 2001; V. 15; 1315– 1319.

19. Bukan M., Bukan N., Kaymakcioglu N., Tufan T. Effects of Open vs. Laparoscopic Cholecystectomy on Oxidative Stress. *Tohoku J. Exp. Med.* 2004; V. 202; 51– 56.

20. Karadeniz G., Acikgoz S., Tekin I.O. Oxidized low-density-lipoprotein accumulation is associated with liver fibrosis in experimental cholestasis. *Clinics* 2008; V. 4; 63; 531-540.

21. Lee, S.W., Chang C.S., Lee T.Y., Tung C.F. The role of the Tokyo guidelines in the diagnosis of acute calculous cholecystitis. *Journal of Hepatobiliary-pancreatic science* 2010;V.17 (6); 879-884.

22. Rodriguez Sanjuan J.C., Arruabarrena A., Sanchez Moreno L., Gonzalez Sanchez F., Herrera L.A., Gomez Fleitas M. Acute cholecystitis in high surgical risk patients: percutaneous cholecystostomy or emergency cholecystectomy? *Am. J. Surg* 2012; 204(1); 54–9.

23. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008; 17(336): 1106–10.

24. Yokoe M., Takada T., Steven, Strasberg M., Strasberg S. et al. TG13: Updated Tokyo Guidelines for acute cholangitis and acute cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 2013;20; 35–46.

25. Younes R.N., Poggetti R.S., Fontes B. et al. Obstructive jaundice induces early depression of mitochondrial respiration in rat hepatocytes. *Acta Cir Bras* 2007; V. 22:4; 251-254.

ЗМІНИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРУ КРОВІ ТА ЖОВЧІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ХОЛЕЦИСТИТ З ВИСОКИМ ОПЕРАЦІЙНО-АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНИМ РИЗИКОМ

Мороз В.В., Мурланова К.С., Брюзгіна Т.С.

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

Резюме. Вступ. Хворі на гострий холецистит (ГХ) з високим операційно-анестезіологічним ризиком (ОАР) потребують особливого підходу у виборі об'єму та радикальності лікувальної тактики. Альтернативним способом хірургічного втручання в такому випадку стала черезшкірно-черезпечінкова холецистостомія під ультразвуковим контролем (ЧЧХЦС). ГХ, особливо у хворих з високим ОАР, обумовлений наявністю та прогресуванням поліорганної дисфункції, в значній мірі пов'язаний зі структурно-функціональною дезорганізацією клітинних та субклітинних мембран гепатоцитів. Важливу роль у цьому процесі відіграють вільнорадикальні процеси (ВРП). Якісна та кількісна зміна жирних кислот (ЖК) є інформативним показником, що свідчить про патологічний стан організму. Тому, **метою** даної роботи стало вивчення змін спектру ЖК сироватки крові та жовчі як маркера ВРП у пацієнтів хворих на ГХ з високим ОАР.

Матеріали і методи. Представлено досвід лікування 21 хворого на ГХ з високим ОАР. Згідно TG13 пацієнти досліджуваної групи були розділені наступним чином: 9 хворих віднесено до групи помірною ступеня тяжкості (Grade II) та 12 хворих – до групи з високим ступенем тяжкості (Grade III). Усім пацієнтам виконані пункційно-дренуючі втручання в об'ємі ЧЧХЦС під УЗ-контролем. Динаміку показників жирнокислотного спектру ліпідів сироватки крові та жовчі визначали методом газової хроматографії в день дренивання та на 7-10 день після втручання. В спектрі ЖК ліпідів крові і жовчі було ідентифіковано 7 найбільш інформативних ЖК.

Результати та обговорення. У жовчі пацієнтів з ГХ достовірно в 1,7 разів зростає сума насичених жирних кислот (НЖК) за рахунок росту рівня пальмітинової та стеаринової кислот на фоні зниження вмісту ненасичених жирних кислот (ННЖК). Сума ННЖК зменшується в 1,6 разів за рахунок зниження рівня лінолевої кислоти у порівнянні з даними контролю. При цьому сума поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), субстратів ПОЛ, знижується в 1,8 разів у жовчі пацієнтів з ГХ. В сироватці крові вміст усіх фракцій ЖК порушений у порівнянні з контролем. Виявлено достовірне збільшення НЖК майже у 1,4 рази, та зменшення ННЖК у 2 рази. Спостерігається тенденція до покращення балансу жирних кислот у жовчі та сироватці крові пацієнтів після проведення ЧЧХЦС, що проявляється зниженням суми насичених жирних кислот та зростанням суми ненасичених та поліненасичених жирних кислот у порівнянні з показниками жирнокислотного спектру пацієнтів в день дренивання.

Висновки. Наявність кореляції між змінами жирнокислотного складу ліпідів жовчі та сироватки крові дозволяє встановити метаболічні порушення в організмі хворого внаслідок оксидативного стресу та дискоординації систем антиоксидантного захисту.

Правильність обрання та ефективність черезшкірно-черезпечінкової холецистостомії підтверджується встановленням процесу нормалізації ліпопероксидації. Встановлені однакові зміни жирнокислотного спектру у сироватці крові і у жовчі можуть служити критерієм оцінки перебігу патологічного процесу та дають можливість використовувати вивчення змін жирнокислотного спектру як доповнення до традиційних діагностичних методів.

Ключові слова: гострий холецистит, черезшкірно-черезпечінкова холецистостомія, високий операційно-анестезіологічний ризик, спектр жирних кислот, оксидативний стрес.

ИЗМЕНЕНИЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРА КРОВИ И ЖЕЛЧИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ С ВЫСОКИМ ОПЕРАЦИОННО-АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИМ РИСКОМ

Мороз В.В., Мурланова К.С., Брюзгина Т.С.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Резюме. Вступление. Больные на острый холецистит (ОХ) с высоким операционно-анестезиологическим риском (ОАР) нуждаются в особенном подходе при выборе объема и радикальности лечебной тактики. Альтернативным путем хирургического вмешательства является чрескожно-чреспеченочная холецистостомия (ЧЧХЦС) под ультразвуковым контролем. ОХ, особенно у больных с высоким ОАР, обусловленный наличием и прогрессированием полиорганной дисфункции, в значительной степени связан со структурно-функциональной дезорганизацией клеточных и субклеточных мембран гепатоцитов. Важную роль в этом процессе играют свободнорадикальные процессы (СРП). Качественное и количественное изменение жирных кислот (ЖК) является информативным показателем, который свидетельствует о патологическом состоянии организма. Поэтому, **целью** данной работы стало изучение изменений спектра ЖК кислот сыворотки крови и желчи как маркера СРП у пациентов с ОХ и высоким ОАР.

Материалы и методы. Представлен опыт лечения 21 пациента с ОХ и высоким ОАР. Согласно TG13 пациенты исследуемой группы были разделены следующим образом: 9 пациентов отнесены к группе средней степени тяжести (Grade II) и 12 пациентов – к группе с высокой степенью тяжести. (Grade III). Всем пациентам были выполнены пункционно-дренирующие вмешательства в объеме ЧЧХЦС под ультразвуковым контролем. Динамику показателей жирнокислотного спектра липидов сыворотки крови и желчи определяли методом газовой хроматографии в день дренирования и на 7–10 день после вмешательства. В спектре ЖК липидов крови и желчи было идентифицировано 7 наиболее информативных ЖК.

Результаты и обсуждение. В желчи пациентов с ОХ в 1,7 раз достоверно возрастает сумма насыщенных жирных кислот (НЖК) за счет роста уровня пальмитиновой и стеариновой кислот на фоне снижения содержания ненасыщенных жирных кислот (ННЖК). Сумма ННЖК снижена в 1,6 раз за счет уменьшения уровня линолевой кислоты в сравнении с данными контроля. При этом сумма полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), субстратов перекисного окисления липидов, снижена в 1,8 раз в желчи пациентов с ОХ. В сыворотке крови содержание всех фракций ЖК нарушено в сравнении с контрольными значениями. Виявлено увеличение НЖК почти в 1,4 раз, и уменьшение ННЖК в 2 раза. Наблюдается тенденция к улучшению баланса жирных кислот в желчи и сыворотке крови пациентов после проведения ЧЧХЦС, что проявляется снижением суммы НЖК и возрастанием суммы ННЖК и ПНЖК в сравнении с показателями жирнокислотного спектра пациентов в день дренирования.

Выводы. Наличие корреляции между изменениями ЖК состава липидов желчи и сыворотки крови разрешает установить метаболические нарушения в организме вследствие оксидативного стресса и дискоординации систем антиоксидантной защиты. Правильность выбора и эффективность ЧЧХЦС под УЗ-контролем подтверждается установлением процесса нормализации липопероксидации. Установленные одинаковые изменения жирнокислотного спектра в сыворотке крови и в желчи могут служить критерием оценки течения патологического процесса и дают возможность использовать показатели изменений жирнокислотного спектра как дополнение к традиционным диагностическим методам.

Ключевые слова: острый холецистит, чрескожно-чреспеченочная холецистостомия, высокий операционно-анестезиологический риск, спектр жирных кислот, оксидативный стресс.

CLINICAL CASE

UDC 616.11-002+616.98

EBV-INFECTION ASSOCIATED NON-EFFUSIVE PERICARDITIS: TWO CASE REPORTS

Sharayeva Marina,
e-mail: malesha@bigmir.net

M. Sharayeva

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. Two cases of non-effusive pericarditis associated with serologically proven Epstein – Barr virus were reported. Almost healthy young males had complaints of abrupt onset of retrosternal chest pain that appeared during breathing or moving. Other common causes of chest pain must be ruled out, including cardiac ischemia, pneumonia, costochondritis, pulmonary embolism and substance abuse (cocaine). The past medical history were unremarkable, they denies recent use of medications. During physical examination a pericardial friction rub was not heard, X-ray was normal. The 2015 updated European Society of Cardiologists Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases recommended ECG, Echo, measurement of inflammatory or myocardial injury markers. The presentation and discussion of ECG typical changes and Echo signs that proved diagnosis of acute pericarditis were reported. Potential causes of pericarditis are numerous and include trauma, viral infection, tuberculosis, malignant disease and autoimmune conditions. The search for causative factors is often fruitless, because the condition is deemed to be idiopathic. It is common that viruses can lead to acute pericarditis, but only few cases of EBV-associated pericarditis have been previously published. Broad serological tests of infectious diseases were taken. EBV-associated effusive or non-effusive pericarditis may develop without any signs of the infectious mononucleosis in young and almost healthy patients. Both patients made a good physical recovery after being placed on special non-steroid anti-inflammatory drugs, colchicine therapy.

Key words: acute pericarditis, Epstein – Barr virus, ECG changes, transthoracic Echo, NSAID.

Case 1

A 26-year-old Caucasian man had a four days history of acute retrosternal chest pain associated with chills, fever and sore throat. He had had no previous medical history and hadn't been on any medications. On the day of admission to the hospital he developed nausea, vomiting and diarrhea, associated with extreme headache, tiredness and weakness. The chest pain had the patient to sitting forward and was extremely severe, so he hadn't been able sleep for several nights, even to breathe that worse on inspiration.

His physical examination revealed several abnormalities: patient was in acute distress, sweating, had red vascular injected conjunctivas, his throat was erythematous, tonsils were enlarged and exudative, containing purulence, right retro-auricular region was painful to palpation, body temperature was $37,2^{\circ}\text{C}$; lungs were almost clear to auscultation and percussion, only soft rub in the lower left paras-

ternal area was suspected. During cardiovascular system examination borders of the absolute and relative heart dullness were slightly extended, fine cardiac tones without additional murmurs were auscultated, mild tachycardia presented, BP was 120/80 mm Hg; respiratory rate was 20 breaths per minute, $\text{SpO}_2 = 95\%$ were detected. Heart sounds were normal with no evidence of pericardial friction rub. Abdomen was soft, distended, flat, with hyperactive typical gurgling bowel sounds, negative Blumberg sign. No hepatomegaly or uncle edema were discovered.

It was necessary to exclude various disorders as acute pneumonia, pleural reactive involvement, myositis, ischemic heart disease, acute pericarditis, acute pancreatitis, acute gastric ulcer and acute gastroenterocolitis. Radiographs of the chest and ultrasound examination of the abdomen were normal, gastroscopy revealed the presence of duodenogastral reflux only. On the ECG sinus tachycardia,

102 beats per minute, diffuse myocardium changes were observed (Fig.1). Transthoracic Echo revealed no structural abnormalities, with good contractility of myocardium and normal amount of pericardial fluid, E<A, and thickening of the pericardium layers in the posterior – basal area up to 4 mm (normal thickness less than <2 mm) [1]. Laboratory investigations, such as cell blood count (CBC), urinalysis, a routine biochemical profile and coagulation tests were almost normal: with except an acceleration for an erythrocyte sedimentation rate (ESR) - 21 mm/hour. The preliminary diagnosis of acute pericarditis included serological evaluations, blood culture analysis, and polymerase – chain reaction (PCR). Blood culture was sterile. An immunology test and PCR revealed reactivation of the latent EBV infection (positive EBV VCA IgG and EBV EBNA IgG). PCR was also positive for EBV DNA. The patient was treated for 7 days with IV ceftriaxone (2 g q 24 hours), azythromycin 500 mg, diclofenac 75 mg, dexamethazone 4 mg, colchicine 0,5 mg, omeprazole 20 mg, bisoprolol 2,5 mg, acetylsalicylic acid (ASA) 100 mg, spasmolitics. As a result, his condition improved. After one month without complaints ECG revealed several pathological changes as negative T-waves on the V4-V6 leads (Fig.2), no changes in Echo data. Patient was recommended to continue ASA 75 mg twice per day and small doses of â-blocker; two months later no ECG changes was confirmed.

Case 2

A 35-year-old Asian man was admitted to the hospital with complaints of a sore throat, discomfort in the chest like atypical pain, associated with chills and fever. The pain in the chest rose while moving or changing of the body position and most of the time patient was sitting bent forward. Patient was ill-appearing, in no acute distress; his conjunctivas and throat were clear, and tonsils were not enlarged. No lymphadenopathy and thyriodmegaly were discovered. The case considered as upper respiratory tract infection (URI). Cardiovascular system examination revealed non-extended borders of the absolute and relative heart dullness, but soft rub in the lower left parasternal area was suspected. Mild tachycardia was the only abnormality observed on physical examination: cardiac tones without murmur or S3/S4 gallop, pulse was weak, BP = 110/60 mm Hg; SpO2 = 95 %. Nothing special abdomen abnormalities were detected.

As for the suspicion of the URI, an X-ray examination was provided and no pathological changes were observed. The results of patient's blood analysis were as follows: C-reactive protein level (88,79) mg/l and erythrocyte sedimentation rate were elevated; however, the troponin and creatinine kinase levels were within normal limits.

ECG demonstrated regular sinus rhythm, ST elevation up to 1-1,5 mm in II, aVF leads were observed (Fig.3). Echo observed normal myocardium contractility (EF =57%), heart with bright and a bit thick pericardium leaves with their separation up to 7 mm and 5 mm (posterior and anterior wall respectively). Chest CT revealed no abnormalities, except the amount of pericardial fluid was less than 8 mm (normally – less than 5 mm under the posterior wall of left ventricle) [2]. An acute stage of pericarditis was confirmed. Broad

serological tests of infectious diseases were taken, including Brucella, Mycoplasma, CMV, VDRL, HIV, Coxsackie viruses, EBV and rheumatic factors. Immunology panel results were positive for EBV immunoglobulins (VCA IgG, EBNA IgG, EA IgG) and PCR (EBV DNA). The following treatment for the next 5 days was initiated with ertapenem 1g, prednisolone 90 mg, ibuprofen 400 mg, omeprazole 20 mg, which resulted in clinical recovery and marked improvement by the following



Fig. 1. ECG from a 26-year-old man with atypical chest pain for 4 days, worsened by supine position. Stage II: T-wave flattening

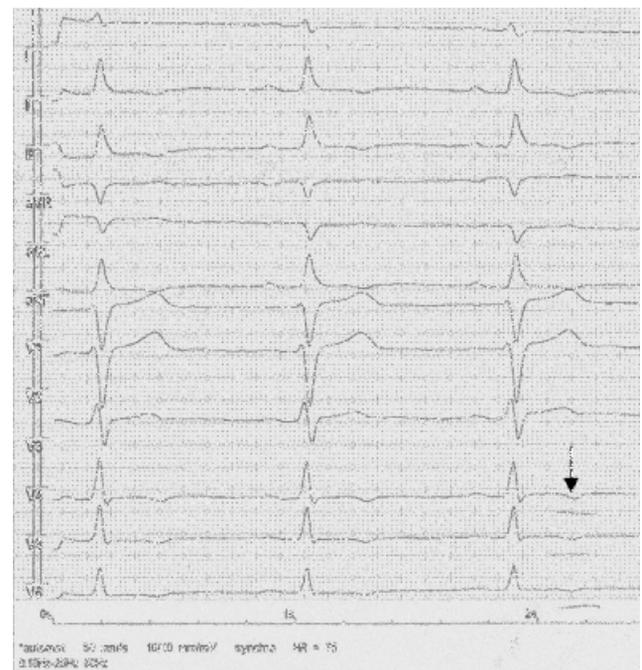


Fig. 2. ECG from the same patient one month later following treatment with NSAIDs Stage III: T-wave inversion

days. He was discharged with a prescription for ASA and colchicine 0.5 mg once daily for three months. At one-week follow-up, the patient's symptoms had resolved and his C-reactive protein level was normal. During the follow-up after discharge the patient was doing well: no pathological changes in observation, ECG (Fig.4) and Echo examination.

Discussion

Acute pericarditis is an inflammation of the pericardium that can result in chest pain, pericardial friction rub, and serial ECG changes. [3] Acute pericarditis may have different etiologic causes and can develop due to varied conditions.

To make an accurate diagnosis and assess for complications in patients with suspected pericarditis, updated guidelines recommend that an ECG, a transthoracic echocardiogram and a chest radiograph be obtained, as well as measurement of inflammatory markers (leukocyte count, C-reactive protein level and erythrocyte sedimentation rate) and markers of myocardial injury (cardiac troponin levels and creatinine kinase level)[4]. Other common causes of pleuritic chest pain must be ruled out, including cardiac ischemia, pneumonia, costochondritis, pulmonary embolism and substance abuse (notably cocaine).

Patients must have 2 of the following 4 clinical criteria for diagnosis: typical pericardial chest pain, pericardial friction rub, widespread ST-segment elevation or PR depression, and new or worsening pericardial effusion on echocardiography. In patients with acute pericarditis, chest pain is generally abrupt in onset; pleuritic, and substernal or left precordial in location; may radiate to the neck, arms, or jaw; and is relieved by leaning forward and worsened by lying supine. A pericardial friction rub can be detected in 85% of patients, it is best heard at the left lower border of the sternum. [4]

The 4 ECG stages of pericarditis include: 1) diffuse ST elevation and/or PR depression, 2) normalization of ST- and PR-segments, 3) diffuse T-wave inversions with isoelectric ST-segments, and 4) normalization of the ECG. Widespread ST-segment elevation has been reported as a typical hallmark sign of acute pericarditis [4,5]. However, changes in the ECG imply inflammation of the epicardium, since the parietal pericardium itself is electrically inert. Typical ECG changes have been reported in up to 60% of cases. In our cases all four stages of the ECG changes were presented. The temporal evolution of ECG changes with acute pericarditis is highly variable from one patient to another and is affected by therapy. Major differential diagnoses include acute coronary syndromes with ST-segment elevation and early repolarization.

A protocol recommendation for the patients with suspected pericarditis as the transthoracic echocardiography was provided. Echo helps in the detection, localization and quantification of pericardial effusion because the presence of an effusion helps to confirm the diagnosis, and clinical or echocardiographic evidence of tamponade indicates the need for pericardiocentesis. The appearance of the normal pericardium in M-mode or two-dimensional Echo is that of bright, dense layers of echoes inseparable from the epicardium echo (generally the pericardial echo is slightly greater than 2 mm). The size of the effusion may be graded as small (echo-free space in diastole < 10 mm), moderate (10-20 mm) and large (>20 mm)[1]. In our cases pericarditis was non-effusive, that is why Echo allowed evaluating thickness of pericardium. Assessment of markers of inflammation (i.e. CRP) and myocardial injury (i.e. CK, troponin) is recommended in patients with suspected acute pericarditis. Plasma troponin concentrations are elevated in a finding that is thought to be caused by epicardial inflammation rather than myocardial necrosis. Elevation of markers of inflammation [i.e. C-reactive protein (CRP) and erythrocyte



Fig. 3. ECG from 35-year old patient on the admission . Stage 1: Diffuse up-sloping ST-segment elevation seen in leads I, II, aVL with concordance of T waves; ST-segment depression in V1.



Figure 4. ECG from 35-year old patient 7 days after admission; Stage 4: Gradual resolution of T-wave inversion V1

sedimentation rate (ESR), as well as elevation of the white blood cell count] is a common and supportive finding in patients with acute pericarditis and may be helpful for monitoring the activity of the disease and efficacy of therapy[4].

Potential causes of pericarditis are numerous and include trauma, viral infection, tuberculosis, malignant disease and autoimmune conditions. Infectious pericarditis, caused by viruses, occurred in 30-50 %. Among viruses, which cause pericarditis are Coxsackie A9, B1-4, Echo 8, Mumps, Epstein-Barr Virus, CMV, Varicella, Rubella, parvovirus B19, adenovirus, herpes viruses, hepatitis viruses, HIV and enteroviruses etc [7]. Viral and idiopathic non-specific causes are the most prevalent etiologies and generally have a benign course [3]. EBV infection is common in the general population and has diverse clinical manifestations and complications. Sporadic cases describing EBV-associated acute pericarditis have been described in the medical literature emphasizing the connection between infectious mononucleosis and pericarditis [8-10]. However, in these current cases, no signs of infectious mononucleosis were observed. Diagnosis were based on the results of ECG, Echo, positive serology and PCR for EBV, and by exclusion of other viral etiologies [9]. Observational studies in developed countries have shown that the search for causative factors is often fruitless, because the condition is deemed to be idiopathic in more than 80% of patients. The diagnosis of viral pericarditis is not possible without the evaluation of pericardial effusion, preferably by PCR or in-situ hybridization. A fourfold rise in serum antibody levels is suggestive but not diagnostic for viral pericarditis. Routine viral serology is not recommended, with the possible exception of HIV and HCV patients. [11,12] Acute viral pericarditis often presents as a self-limited disease, with most patients recovering without complications.

Acute pericarditis has generally a brief and benign course after empiric treatment by non-steroidal anti-inflammatory drugs, and routine hospitalization of most patients may be unnecessary. Our patients without severe features were managed as outpatients with empiric anti-inflammatories and short-term follow-up after one week to assess the response to treatment. Treatment is primarily directed at reducing the severity and duration of symptoms and the risk of recurrence. ASA or NSAIDs are recommended as first-line therapy for acute pericarditis with gastroprotection. The therapy is based on antimicrobial and NSAIDs: in our cases ibuprofen, diclofenac were prescribed. Colchicine appeared to be effective in combination with ibuprofen in pericarditis treatment [4,13]. As the result, it was not necessary to prescribe glucocorticosteroids. Treatment is typically given for one to two weeks if a first episode and for two to four weeks if a recurrent episode, with tapering over three months.

Conclusion EBV-associated acute pericarditis may develop without any signs of the infectious mononucleosis in young and almost healthy patients. Such pathological condition may be effusive or non-effusive. Echo and ECG are the main instrumental investigations, which allow to provide the correct diagnosis. Patients usually require non-specific symptomatic treatment using NSAIDs, colchicine and glucocorticoids. It is important to be able to determine a variety of possible viruses for the confirmation of the diagnoses of acute pericarditis.

Reviewer: Corresponding Member NAMS Ukraine, professor V.Z.Netiazhenko

Conflict of interests.

Author indicate that there is no conflict of interests that would prejudice the impartiality of the research.

Sources of funding.

This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector

REFERENCES

1. M. Pepi, M. Muratori: Echocardiography in the diagnosis and management of pericardial disease. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2006, 7:533-544.
2. Aditya Shetty, Frank Gaillard: Pericardial effusion. *Radiopaedia. Org*
3. M.LeWinter, Acute Pericarditis *N Engl J Med* 2014;371:2410-2416
4. ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J* 2015; 36:42: 2921-2964
5. Spodick DH. Acute pericarditis: current concepts and practice. *JAMA*. 2003;289:1150.
6. Baljedly R, Spodick DH. PR-segment deviation as the initial electrocardiographic response in acute pericarditis. *Am J Cardiol*. 1998;81:1505-6.
7. Zayas R, Anguita M, Torres F, et al. Incidence of specific etiology and role of methods for specific etiologic diagnosis of primary acute pericarditis. *Am J Cardiol* 1995;75:378-82
8. Mijailovic Z, Canovic P, Gajovic O, Tomasevic S: Myopericarditis during acute Epstein -Barr virus infection: a case report. *Medicinski preglad* 2006; 59: 490 – 493.
9. Lentini S, Klingel K., Skowasch D., Kandolf R., Bauriedel G.: Epstein – Barr virus – associated pericarditis. *Deutsch Med Wochenscher* 2001 Sep 21; 126 (39): 1043-1046.
10. Akpek M., Yarlioglu M., Durmaz S., Kaya MG.: Pericardial tamponade associated with Epstein – Barr virus in an Immunocompetent young patient. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2011 Jul; 39 (5): 407-409.
11. B. Zafir, A. Aviv, N.Reichman, E. Flatau: Epstein – Barr virus – associated pericarditis and pericardial effusion: case report and diagnostic aspects. *European Journal of Internal Medicine* 2005; 16: 528 -530
12. F. Roubille, G. Gahide, T. Moore –Morris, M. Granier, J – M. Davy, H. Vernhet, C. Piot: Epstein – Barr virus (EBV) and acute myopericarditis in an immunocompetent patient: first demonstrated case and discussion. *Internal Medicine* 2008; 47: 627 -629.
13. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, et al. Day-hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1042-6.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК616.37-003.4-006-07

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІАГНОСТИЧНИХ МЕТОДІВ ПРИ КІСТОЗНИХ НЕОПЛАЗМАХ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ



Горlach Андрій Іванович,
e-mail: gorlach_andrey@bigmir.net

Горlach А.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
Київський Центр хірургії захворювань печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози
імені В.С. Земскова, м. Київ, Україна

Резюме. Проведено проспективне нерандомізоване дослідження, в якому приймали участь 99 пацієнтів з гістологічно верифікованими кістозними утвореннями підшлункової залози. Хворі були розподілені на дві, репрезентативні за статтю, віком групи, що відрізнялися за радіологічними та лабораторними критеріями на ймовірні псевдокісти та кістозні неоплазми. З сонографічних та радіологічних ознак кістозних неоплазм вважалися наявність перетинок та солідного компоненту в кістозній порожнині, відсутність кальцинатів в паренхімі та протоках підшлункової залози та нормальний діаметр головної панкреатичної протоки. З лабораторних тестів досліджували вміст кісти підшлункової залози, отриманий шляхом тонкозолкової аспірації з дослідженням концентрації онкомаркерів СЕА, СА-125, СА-19.9, та цитологічним дослідженням. Для визначення результатів достовірності розраховували чутливість та специфічність кожного методу діагностики. За діагностичний "золотий стандарт" використовувалося гістологічне дослідження стінки кістозного утворення. З підозрою на кістозні неоплазми підшлункової залози, за даними доопераційного обстеження, оперовані 36 пацієнтів, але діагноз був підтвержений гістологічно в 24 випадках (24%). Серед усіх пацієнтів з кістозними ураженнями підшлункової залози до операції передбачалась псевдокіста у 63 хворих, але у 75, за даними післяопераційного морфологічного дослідження, діагностовано псевдокісти. Серед кістозних неоплазм – цистоаденома визначалась у 3 хворих (12%), цистоаденокарцинома верифікована в 17 випадках (71%), у 4 пацієнтів (17%) визначена погранична кістозна пухлина. Морфологічні варіанти кістозних неоплазм характеризувались різноманіттям: серозна кістозна неоплазма 2 (8%) випадки, муциозна кістозна неоплазма – 6 (25%), інтрадуктальна папілярна муциозна неоплазма – 2 хворих (8%), солідно-псевдопапілярна пухлина – 3 (13%), кістозна дегенерація солідних пухлин представлена злоякісною формою нейроендокринної пухлини в 6 випадках (25%), протокової аденокарциноми у 5 (21%). Найбільш інформативними методами інструментальної діагностики кістозних неоплазм вважаємо мультиспіральну комп'ютерну томографію з внутрішньовенним підсиленням (чутливість – 85%, специфічність – 83%) та магнітнорезонансну томографію (чутливість – 88%, специфічність – 94%). Висока концентрація онкомаркерів СЕА та Са-125 спостерігалася в кістозному вмісті муциозних кістозних та інтрадуктальних папілярних муциозних неоплазм. Відповідно маркери СА-125 та СЕА інформативні для діагностики муциозних пухлин. Цитологічне дослідження та визначення онкомаркеру СА-19.9 у кістозному вмісті неінформативні для диференційної діагностики кістозних неоплазм та псевдокіст.

Ключові слова: діагностика, кістозні неоплазми, підшлункова залоза

Вступ. В зв'язку з розвитком нових діагностичних методів візуалізації органів черевної порожнини збільшилась виявляємість кістозних утворень підшлункової залози [1]. Також у епоху стрімкого збільшення частоти гос-

трого і хронічного панкреатиту поширеним їх ускладненням є розвиток панкреатичних кіст. При великій схожості клінічних та інструментальних ознак в 10-15% випадків кістозні утворення мають пухлинну природу. Згідно класифікації ВООЗ (1996), кістозні неоплазми підшлункової залози (КНПЗ) мають наступні різновиди: серозна кістозна неоплазма, муциозна кістозна неоплазма, інтрадуктальна папілярна муциозна неоплазма, солідно-псевдопапілярна пухлина, ацинарно-клітинна цистоаденокарцинома, зріла тератома, лімфоепітеліальна кіста та лімфангіома, кістозна дегенерація солідних пухлин (протокової аденокарциноми, нейроендокринної пухлини) [8]. Муциозні кістозні пухлини та солідні псевдопапілярні пухлини мають абсолютну схильність до злоякісної трансформації. Ця обставина висуває особливі вимоги до якості діагностики, своєчасного і адекватного вибору лікувальної тактики при даній патології [4]. За спостереженнями С. Bassi (2002) біля 40% кістозних неоплазм були до операції невірні діагностовані як псевдокісти, та 25% цих хворих, виконані дренажні оперативні втручання, що привело до ускладнень в післяопераційному періоді [3].

Для визначення характеру кістозного утворення використовується весь спектр сучасної діагностики – ультразвукове дослідження (УЗД), спіральна комп'ютерна томографія (СКТ) без внутрішньовеного підсилення, мультидетекторна спіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) з внутрішньовенним болюсним підсиленням, магнітнорезонансна томографія (МРТ) [11]. Можливості МСКТ мають певну перевагу над СКТ, завдяки внутрішньовенному контрастуванню паренхіми підшлункової залози та вогнищевих уражень в ній, що дає змогу більш якісно візуалізувати структуру кістозної стінки [2,6,7,9]. Дослідження вмісту кісти з визначенням онкомаркерів (СЕА, СА-125, СА-19.9) цитологічним дослідженням [3,10]. Однак ще залишається до кінця не визначеною інформативність вищезазначених методів дослідження для діагностування КНПЗ [5].

Мета роботи: Оцінити ефективність результатів клінічного обстеження, УЗД, МСКТ, МРТ, дослідження кістозного вмісту з визначенням онкомаркерів СЕА, СА-125, СА-19.9, цитологічним дослідженням для діагностики кістозних неоплазм підшлункової залози.

Матеріали та методи: Проспективне нерандомізоване дослідження виконувалося з 2009 по 2013 рік. Протягом цього періоду досліджені 99 пацієнтів з кістозними ураженнями підшлункової залози (70 чоловіків та 29 жінок), які мали гістологічно доведений діагноз. Середній вік хворих складав 43,3 роки (діапазон від 18 до 72 років).

У протокол дослідження включені пацієнти з кістозними ураженнями підшлункової залози, що були розділені відповідно по радіологічних та лабораторних критеріях як імовірні псевдокісти та імовірні кістозні неоплазми. Критерії виключення – гострі рідинні парапанкреатичні скупчення. З радіологічних ознак достовірними для кістозних пухлин вважалися наявність перетинки та солідного компоненту в кістозному утворенні, відсутність кальцинатів у панкреатичній паренхімі і кістозній стінці, нормальний діаметр головної панкреатичної протоки (ГПП). До операції під сонографічним

контролем з кіст аспірували вміст, з проведенням аналізу вмісту онкомаркерів (СЕА, СА-125, СА-19.9,) та цитологічним дослідженням.

Для визначення результатів достовірності методу розраховували його чутливість та специфічність. Чутливість визначається як відсоток пацієнтів із захворюванням, у яких спостерігалися позитивні результати тесту при використанні даного методу. Специфічність визначалась як відсоток осіб без захворювання, що мали негативні результати при використанні діагностичного методу. Високочутливі тести особливо цінні у випадках виключення наявності захворювання, тобто негативний результат практично виключає у хворого КНПЗ. Чим вище специфічність тесту, тим більше вірогідність того, що обстежений пацієнт без захворювання буде виключений з тих, у кого дане захворювання може бути виявлено. Якщо тест високоспецифічний, то позитивний результат тесту припускає наявність КНПЗ. За діагностичний “золотий стандарт” використовувалося гістологічне дослідження стінки кістозного утворення.

При доопераційній діагностиці КНПЗ дійсно позитивним враховувався результат, при якому діагноз КНПЗ, що запідозрений одним з методів дагностики, був підтверджений при дослідженні гістологічного матеріалу. Коли при УЗД, МСКТ та МРТ визначалися у кістозному утворенні перетинки, солідний компонент, а в кістозному аспіраті концентрація онкомаркерів складала СА19.9 – 900 та більше Од/мл; СЕА- 200 та більше нг/мл; СА 125 – 100 та більше нг/мл [3], при цитологічному дослідженні мали місце епітеліальні чи атипові клітини передбачалися КНПЗ. Хибнопозитивним вважався результат, при якому встановлений до операції діагноз КНПЗ не підтверджувався гістологічно, тобто вищезазначені інструментальні та лабораторні ознаки КНПЗ не співпадали з морфологічними. Хибнонегативні це ті тести, на підставі яких прогнозувалася псевдокіста, але КНПЗ визначалася при гістологічному дослідженні. Дійснонегативний результат виключав КНПЗ по даним тестів та діагноз КНПЗ виключався при гістологічному дослідженні. Наявність кальцинатів у кістозній стінці та панкреатичній паренхимі, низький вміст онкомаркерів (СА19.9, СЕА, СА 125) та запальні клітини при цитології кістозної рідини передбачають наявність псевдокісти та виключають КНПЗ.

Для оцінки достовірності методів діагностики в дослідженні визначалися чутливість та специфічність УЗД, МСКТ, МРТ, вмісту онкомаркерів СА-19.9, СЕА, СА-125 в кістозному вмісті, цитологічного дослідження кістозного аспірату. Чутливість та специфічність діагностичних методів визначалася за наступними формулами:

Чутливість (Se) = $a / a+c$; Специфічність (Sp) = $b / b+d$, де a – дійсно позитивний результат; b – дійсно негативний результат; c – хибнонегативний результат; d – хибно позитивний результат.

Результати та обговорення. В дослідження включені 99 хворих з кістозними ураженнями підшлункової залози. З підозрою на КНПЗ, за даними доопераційного обстеження, оперовані 36 пацієнтів, але діагноз був підтверджений гістологічно в 24 випадках (24%). Серед усіх пацієнтів з кістозними ураженнями підшлункової залози до опе-

рації передбачалась псевдокіста у 63 хворих, але у 75 за даними післяопераційного морфологічного дослідження діагностовано кістозне ураження запального генезу. Серед прооперованих хворих з КНПЗ цистоаденома визначалась у 3 хворих (12%), цистоаденокарцинома верифікована в 17 випадках (71%), у 4 пацієнтів (17%) визначена погранична кістозна неоплазма. Морфологічні варіанти КНПЗ вказані в таблиці 1.

Що до інструментальних методів високу чутливість для діагностики КНПЗ мають практично усі методи, максимальна чутливість спостерігалась при МСКТ з підсиленням та МРТ – 85% та 88% відповідно, також відносно висока чутливість відзначалась при УЗД та СКТ без внутрішньовенного підсилення, складала 76%. Специфічність останніх двох методів (при УЗД – 63%, при СКТ без в/в підсилення 67%) була недостатня для діагностування КНПЗ. Тобто серед усіх кістозних уражень підшлункової залози СКТ без підсилення чи УЗД можливо застосовувати для скринінг відбору пацієнтів з підозрою на КНПЗ. Специфічність МСКТ з внутрішньовенним підсиленням та МРТ становила 83% та 94% відповідно. Дослідження онкомаркерів в кістозному вмісті відрізнялися за своїми показниками. Так значна кількість хибнопозитивних результатів при визначенні СА-19.9 у кістозному аспіраті значно знизила специфічність тесту, складала 28%, чутливість також була невисокою – 53%. Онкомаркери СЕА та СА-125 при чутливості 83% та 85% відповідно, мали високу специфічність, яка становила для СЕА – 92%, для СА-125 – 94%. Висока концентрація онкомаркерів СЕА та СА-125 спостерігалась в муцинозних кістозних пухлинах (муци-

нозна кістозна неоплазма та інтрадуктальна папілярна муцинозна неоплазма) та була низькою в серозних кістозних неоплазмах та соліднопсевдопапілярних неоплазмах, які були присутні в групі КНПЗ. Незначна кількість хибнонегативних результатів онкомаркерів СЕА та СА-125 була за рахунок серозних кістозних неоплазм та солідно-псевдопапілярних пухлин. Цитологічне дослідження кістозного вмісту відрізнялося відносно високою специфічністю та низькою чутливістю, тобто даний тест може бути застосований при виключенні з групи імовірних КНПЗ хворих з псевдокістами. Отримані результати при різних методах діагностики висвітлені у таблиці 2.

Висновки: Враховуючи доступність та відносно високу чутливість (76%), УЗД та СКТ можуть бути застосовані для скринінгового обстеження пацієнтів із кістозними ураженнями підшлункової залози для визначення групи хворих, де прогнозувалася КНПЗ. МРТ має максимальну специфічність 94%, при високій чутливості-88%, що дає змогу відібрати хворих з псевдокістами з групи пацієнтів, де припускалася КНПЗ за даними доопераційного обстеження. Дослідження онкомаркерів САЕ та СА-125 в кістозному аспіраті корисно для діагностики муцинозних кістозних пухлин, які мають схильність до злоякісної трансформації. Дослідження онкомаркеру СА-19.9 у вмісті кісти не інформативне для діагностики КНПЗ. Цитологічне дослідження кістозної рідини має низьку чутливість та відносно високу специфічність та може бути застосовано в діагностичному алгоритмі разом з іншими тестами. КНПЗ потребують застосування високоінформативних інструментальних методів діагно-

Таблиця 1.

Морфологічні варіанти КНПЗ

Морфологічний варіант КНПЗ	Абсолютні одиниці	%
Серозна кістозна неоплазма	2	8%
Муциноза кістозна неоплазма	6	25%
Інтрадуктальна папілярна муцинозна неоплазма	2	8%
Солідно-псевдопапілярна пухлина	3	13%
Кістозна дегенерація нейроендокринної пухлини	6	25%
Кістозна дегенерація протокової аденокарциноми	5	21%
Всього	24	

Таблиця 2.

Результати різних методів діагностики КНПЗ

Метод \ Результат	дослідження кістозного вмісту							
	УЗД	СКТ без підсилення	МСКТ з підсиленням	МРТ	СА-19.9	СЕА	СА-125	цитологія
Позитивний	7	10	6	8	15	20	20	15
Хибнопозит.	19	11	1	1	25	3	2	6
Хибнонегат.	11	8	1	1	13	4	4	13
Негативний	45	35	5	4	10	35	37	21
чутливість	76%	76%	85%	88%	53%	83%	85%	53%
спецефічність	63%	67%	83%	94%	28%	92%	94%	82%

стики у комплексі з дослідженням онкомаркерів СА-125 та СЕА у кістозному вмісті. Інформативність МСКТ з внутрішньовенним підсиленням та МРТ для діагностики КНПЗ потребує подальшого вивчення, враховуючи невелику вибірку хворих, яким були застосовані данні діагностичні методи.

Рецензент: д. мед. н., професор О.І. Дронов

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Минько Б.А. Пручанский В.С. Корытова Л.И. Комплексная лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы // СПб.: Гипократ.-2001.- С.136.
2. Пугачева О.Г. Кармазановский Г.Г. Лучевая диагностика внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли поджелудочной железы (Обзор литературы) // Медицинская визуализация.-№1.- С.21-33.
3. Bassi C., Salvia R., Gumbs A.A. et al. The value of standard serum tumor markers in differentiating mucinous from serous cystic tumors of the pancreas: CEA, CA 19-9, CA 125, CA15-3//Arch Surg.-2002.- Vol.387.-P. 22281-2285.
4. Brugge W., Lauwers G., Sahani D. et al. Cystic Neoplasms of the Pancreas // N Engl J Med. -2004.- Vol.351.- P.1218-1226.
5. Brugge W.R., Lewandrowski K., Lee-Lewandrowski E. et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study// Gastroenterology. -2004.-Vol.126.- P.1330-1336.
6. Katz S.D., Friedel D.M., Kho D. et al. Relative accuracy of CT and MRI for characterization of cystic pancreatic masses// American Journal of Roentgenology.-2007.-Vol. 189.-P.657-661.
7. Kim Y. H., Saini S., Sahani D. et al. Imaging diagnosis of cystic pancreatic lesions: pseudocyst versus nonpseudocyst// RadioGraphics.-2005.-Vol.25.-P. 671-685.
8. Kloppel G., Solcia E., Longnecker D.S. et al. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas: World Health Organization international histological classification of tumors. 2nd ed// New York: Springer-Verlag.-1998.- P.876.

9. Laffan T. A., Horton K. M., Klein A. P. et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT // American Journal of Roentgenology.-2008.- Vol. 191.- P. 802-807.

10. Recine M., Kaw M., Evans D.B. et al. Fine-needle aspiration cytology of mucinous tumors of the pancreas// Cancer.-2004.- Vol.102.- P.92-99.

11. Fisher W.E., Hodges S.E., Yagnic V. et al. Accuracy of CT in predicting malignant potential of cystic pancreatic neoplasms// The Official Journal of the International HepatoPancreatoBiliary Association.-2008.-Vol.10.- P. 483-490.

REFERENCES

1. Minko B.A. Pruchanskiy V.S. Korytova L.I. Kompleksnaya luchevaya diagnostika zabolevaniy podzhehudochnoy zhelezy // SPb.: Gipokrat. - 2001. - S.136.
2. Pugacheva O.G. Karmazanovskiy G.G. Luchevaya diagnostika vnutripotokovoy papillyarnoy mutsinoznoy opukholi podzhehudochnoy zhelezy (Obzor literatury) // Meditsinskaya vizualizatsiya.-№1.- S.21-33.
3. Bassi C., Salvia R., Gumbs A.A. et al. The value of standard serum tumor markers in differentiating mucinous from serous cystic tumors of the pancreas: CEA, CA 19-9, CA 125, CA15-3//Arch Surg.-2002.- Vol.387.-P. 22281-2285.
4. Brugge W., Lauwers G., Sahani D. et al. Cystic Neoplasms of the Pancreas // N Engl J Med. -2004.- Vol.351.- P.1218-1226.
5. Brugge W.R., Lewandrowski K., Lee-Lewandrowski E. et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study// Gastroenterology. -2004.-Vol.126.- P.1330-1336.
6. Katz S.D., Friedel D.M., Kho D. et al. Relative accuracy of CT and MRI for characterization of cystic pancreatic masses// American Journal of Roentgenology.-2007.-Vol. 189.-P.657-661.
7. Kim Y. H., Saini S., Sahani D. et al. Imaging diagnosis of cystic pancreatic lesions: pseudocyst versus nonpseudocyst// RadioGraphics.-2005.-Vol.25.-P. 671-685.
8. Kloppel G., Solcia E., Longnecker D.S. et al. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas: World Health Organization international histological classification of tumors. 2nd ed// New York: Springer-Verlag. - 1998. - P.876.
9. Laffan T. A., Horton K. M., Klein A. P. et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT // American Journal of Roentgenology.-2008.- Vol. 191.- P. 802-807.
10. Recine M., Kaw M., Evans D.B. et al. Fine-needle aspiration cytology of mucinous tumors of the pancreas// Cancer.-2004.- Vol.102.- P.92-99.
11. Fisher W.E., Hodges S.E., Yagnic V. et al. Accuracy of CT in predicting malignant potential of cystic pancreatic neoplasms// The Official Journal of the International HepatoPancreatoBiliary Association.-2008.-Vol.10.- P. 483-490.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ КИСТОЗНЫХ НЕОПЛАЗМАХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Горлач А.И.

*Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина
Киевский Центр хирургии заболеваний печени,
желчных протоков и поджелудочной железы*

Резюме. Проведено проспективное нерандомизированное исследование, в котором участвовали 99 пациентов с гистологически-верифицированными кистозными образованиями поджелудочной железы. Все больные были распределены на две, сопоставимые по возрасту и полу, группы, которые отличались по радиологическим, сонографическим и лабораторным критериям на вероятные псевдокисты и кистозные неоплазмы. Для кистозных неоплазм характерными сонографическими и лучевыми критериями считались: наличие перегородок, солидного компонента в кистозной полости, отсутствие кальцинатов в паренхиме и протоках поджелудочной железы, нормальный диаметр главного панкреатического протока. Из лабораторных тестов исследовали содержимое кисты поджелудочной железы, полученное путем тонкоигольной аспирации с определением концентрации онкомаркеров СЕА, СА-125, СА-19.9, и цитологическим исследованием. Информативность каждого из методов диагностики базировалась на оценке чувствительности и специфичности. Морфологическое исследование являлось “золотым стандартом” диагностики. По данным дооперационного исследования диагноз кистозных неоплазм предполагался у 36 пациентов, но гистологически был подтвержден в 24 случаях (24 %). Псевдокиста до операции предполагалась у 63 больных, но гистологически верифицирована у 75. Среди кистозных неоплазм цистаденома верифицирована у 3 пациентов (12 %), цистаденокарцинома – в 17 случаях (71 %), у 4 больных (17 %) – пограничная кистозная неоплазма. Морфологические варианты, диагностированных кистозных опухолей характеризовались следующим диапазоном: серозная кистозная неоплазма 2 (8 %) случая, муцинозная кистозная неоплазма – 6 (25 %), интрадуктальная папиллярная муцинозная неоплазма верифицирована у 2 больных (8 %), солидно-псевдопапиллярная опухоль – 3 (13 %), кистозная дегенерация солидных опухолей была представлена злокачественной формой нейроэндокринной опухоли в 6 случаях (25 %), протоковой аденокарциномы в 5 (21 %). Наиболее информативными методами инструментальной диагностики кистозных неоплазм поджелудочной железы считаем мультиспиральную компьютерную томографию с внутривенным контрастированием (чувствительность – 85 %, специфичность – 83 %) и магнитнорезонансную томографию (чувствительность – 88 %, специфичность – 94 %). Высокая концентрация онкомаркеров СЕА и СА-125 наблюдалась в кистозном содержимом муцинозных кистозных неоплазм и интрадуктальных папиллярных муцинозных неоплазм, независимо от их биологических свойств. Соответственно маркеры СЕА и СА-125 являются информативными для диагностики муцинозных кистозных опухолей. Цитологическое исследование и определение концентрации онкомаркера СА-19.9 в кистозном содержимом не информативны для дифференциальной диагностики кистозных неоплазм и псевдокист.

Ключевые слова: диагностика, кистозные неоплазмы, поджелудочная железа

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF DIAGNOSTIC METHODS OF CYSTIC NEOPLASMS OF THE PANCREAS

A. Gorlach

*Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine
Kiev Liver, Bile Ducts and Pancreas Surgery Center*

Summary. A prospective randomized study was performed which included 99 patients with histologically-confirmed cystic pancreatic formations. Patients were divided into two representative groups by gender and age, distinguished by radiological and laboratory criteria for probable pseudocyst and cystic neoplasms. With sonographic and radiological signs of cystic neoplasms considered the presence of membranes and a solid component in cystic cavities, no calcification in the parenchyma and pancreatic ducts and normal diameter of the main pancreatic duct. The concentrations of tumor markers CEA, CA-125, CA-19.9, and cytological examination were evaluated in fine needle aspirate from the pancreatic cyst. To determine the reliability of the results calculated sensitivity and specificity of each method of diagnosis. As a diagnostic “golden standard” examination of wall of cystic formation was used. Patients with suspected cystic neoplasms of the pancreas, according to preoperative examination were operated (36 patients), but the diagnosis was confirmed histologically in 24 cases (24%). Among all 99 patients with cystic lesions of the pancreas pseudocyst were diagnosed in 63 prior to surgery, but according to postoperative morphological studies pseudocyst was diagnosed in 75 patients. Among cystic neoplasms – cystadenoma determined in 3 patients (12%), cystadenocarcinoma was confirmed in 17 cases (71%), in 4 patients (17%) borderline cystic tumor was detected. Morphological variations of cystic neoplasms are characterized by diversity: serous cystic neoplasm 2 (8%), mucinous cystic neoplasm – 6 (25%) intraductal papillary mucinous neoplasm – 2 patients (8%), solid-pseudopapillary neoplasm – 3 (13%), cystic degeneration of malignant solid tumors presented in neuroendocrine tumors form in 6 cases (25%) and ductal adenocarcinoma in 5 (21%). The most informative instrumental methods of diagnosis of cystic neoplasms were multislice computed tomography with intravenous strengthening (sensitivity – 85%, specificity – 83%) and MRI (sensitivity – 88%, specificity – 94%). High concentration of tumor markers CEA and CA -125 were observed in mucinous cyste and cystic intraductal papillary mucinous neoplasm contents. Marker CA-125 and CEA were informative for the diagnosis of mucinous tumors. Cytological examination and determination of tumor markers CA 19.9 in cystic contents were uninformative.

Key words: diagnostic, cystic neoplasms, pancreas

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.366-002.1-06-089.87-053.89/9:616.127-008

АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ МИОКАРДА ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ОСЛОЖНЕННОГО ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА



Иванецк Владимир,
e-mail: v.ivantsok@gmail.com

Иванецк В.М., Кондратенко С.А., Бондарев Р.В.

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. Проведен сравнительный анализ функциональных нарушений миокарда у 517 больных в возрасте от 60 лет и старше с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС), которым проведено оперативное лечение по поводу осложненного острого холецистита (ОХ). Больные были распределены на три группы. В группе сравнения №1 (n=178) проводилась традиционная холецистэктомия (ТХЭ), в группе сравнения №2 – лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) и, в основной группе – ЛХЭ с бактериофагеальной терапией. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по данным 24-часового мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру. Применение бактериофагеальной терапии при осложненном ОХ у больных пожилого и старческого возраста с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) позволило более быстрее купировать воспалительный процесс в брюшной полости, что уменьшило проявления эндогенной интоксикации (ЭИ), снизив степень нарушений реполяризации в миокарде и его гипоксического повреждения, что позитивно сказалось на условиях гемодинамики (в частности на снижении частоты сердечных сокращений (ЧСС)) и, в свою очередь, привело к уменьшению проявлений нарушений реполяризации миокарда.

Ключевые слова: осложненный острый холецистит, традиционная холецистэктомия, лапароскопическая холецистэктомия, бактериофагеальная терапия.

Вступление. Несмотря на внедрение новых технологий, совершенствование хирургической техники, применение новых антибактериальных препаратов, уровень летальности и частота послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при ОХ не имеют тенденции к снижению, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [1, 2, 4]. Основными причинами летальности у больных старшей возрастной группы являются сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, инфаркт миокарда, тромбоэмболические осложнения, в частности тромбоэмболия легочной артерии [3, 5]. Основными причинами послеоперационных летальных исходов у больных с острым деструктивным холециститом [6] являются истощение компенсаторных механизмов гомеоста-

за, возникновение и нарастание синдрома ЭИ. Актуальными остаются вопросы выявления взаимосвязи проявления ЭИ у больных с осложненным ОХ и степенью нарушения реполяризации миокарда, путей уменьшения ЭИ с целью снижения степени нарушения реполяризации миокарда и его гипоксического повреждения.

Цель работы. Провести сравнительный анализ функциональных нарушений миокарда после ТХЭ, ЛХЭ и ЛХЭ с бактериофагеальной терапией.

Материалы и методы исследования. Проведен сравнительный анализ функциональных нарушений миокарда у 517 больных в возрасте от 60 лет и старше с сопутствующей ИБС, которым проведено оперативное лечение по поводу осложненного ОХ. Мужчин было 84

(16,2%), женщин – 433 (83,8%). ОХ осложненный эмпиемой желчного пузыря, местным серозным перитонитом наблюдали в 185 (35,8%) случаях; ОХ осложненный перивезикальным абсцессом, местным гнойным, диффузным гнойным перитонитом – у 332 (64,2%) пациентов. Сопутствующие по два и более заболеваний присутствовали у всех наблюдаемых больных.

Больным осуществляли клинический осмотр, оценку общеклинических, биохимических показателей, рентгеноскопию (рентгенографию) грудной и брюшной полостей, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ЭКГ, по показаниям – фиброэзофагогастродуоденоскопию, компьютерную томографию. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по данным 24-часового мониторинга ЭКГ по Холтеру. Для объективизации клинической оценки уровня ЭИ в качестве критериев использовали определение уровня лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и концентрацию молекул средней массы (МСМ) в плазме крови.

Лечение больных начинали с общепринятой интенсивной консервативной терапии. Комплексное лечение включало применение инфузионной, трансфузионной терапии с целью коррекции дегидратации, гиповолемии, гипопротейнемии, нарушений электролитного состава, дезинтоксикации, коррекции метаболизма. Проводили антибактериальную, кардиотропную терапию, введение спазмолитиков, ингибиторов протеаз, антиагрегантов, по показаниям – кортикостероиды, низкомолекулярные гепарины. Больным, госпитализированным с клиникой перитонита, после минимальной предоперационной подготовки выполнялись экстренные оперативные вмешательства.

В зависимости от метода проводимого оперативного лечения пациенты были распределены на три группы. В первой группе (группа сравнения № 1, n = 178) хирургическое лечение осуществлялось в объеме ТХЭ, санация брюшной полости физиологическим раствором и раствором декасана. Во второй группе (группа сравнения № 2, n = 214) хирургическое лечение включало ЛХЭ, санацию брюшной полости физиологическим раствором и раствором декасана. И третью группу (основная группа, n = 125) составили пациенты, которым после ЛХЭ и санации брюшной полости физиологическим раствором проводили орошение последней лечебными бактериофагами (БФ) в объеме 50 – 100 мл. У больных с перивезикальным абсцессом и гнойным перитонитом в послеоперационном периоде вводили БФ через трубчатые дренажи в брюшную полость в объеме по 20 мл каждые 8 часов.

По половому признаку, возрастному составу, характеру сопутствующей патологии, морфологическим изменениям в желчном пузыре и видам осложнений ОХ больные в группах были сопоставимы.

Результаты. Уровень ЛИИ до операции у больных с эмпиемой желчного пузыря, местным серозным перитонитом составлял $3,44 \pm 1,25$, концентрация МСМ – $0,48 \pm 0,06$ усл.ед. У больных с местным гнойным перитонитом, перивезикальным абсцессом уровень ЛИИ равнялся $4,72 \pm 0,89$, МСМ – $0,66 \pm 0,09$ усл.ед., а у больных с

диффузным гнойным перитонитом показатели ЛИИ и МСМ составили – $5,91 \pm 1,1$ и $0,79 \pm 0,07$ усл.ед. соответственно, что свидетельствует о тяжелой степени проявлений эндотоксикоза. Снижение показателей ЛИИ и МСМ к нормальной величине в основной группе наблюдали на 2-3 суток быстрее, чем у больных во 2-й группе сравнения и на 4-6 суток в сравнении с 1-й группой сравнения.

У больных основной группы и групп сравнения выявлены изменения, отражающие нарушения ритма сердечной деятельности. Нарушения реполяризации миокарда на ЭКГ зарегистрированы в 72,8% случаев у больных основной группы, в 76,4% у больных 2-й группы и 79,7% пациентов 1-й группы сравнения. В основном нарушения реполяризации характеризовались депрессией сегмента ST > 1 мкВ. Во всех случаях не наблюдали болевого синдрома, связанного с нарушениями реполяризации миокарда.

Отмечена особенность зарегистрированных нарушений реполяризации миокарда. Из таблицы видно, что достаточно продолжительный промежуток времени сохранялось относительно небольшое смещение сегмента ST.

В наблюдавшихся отведениях, при регистрации потенциалов передней, боковой и задней стенок миокарда, отмечен диффузный характер нарушений реполяризации (достоверных отличий между группами по исходным показателям, характеризующим нарушения реполяризации миокарда, не было, $p < 0,05$).

На 3-е сутки уменьшение количества эпизодов нарушений реполяризации было отмечено во всех группах. Однако, в 1-й группе (после ТХЭ) сравнения их количество было уменьшено на 59,8%, во 2-й группе на 64,2%, во время как в основной группе снижение этого показателя наблюдали на 88%.

Уменьшение времени общей продолжительности нарушения реполяризации также наблюдали во всех группах. При этом в 1-й группе уменьшение данного показателя отмечено на 61,4%, во 2-й группе – на 71,7%, в основной группе – на 92,2%.

Уменьшение значения интеграла смещения ST в 1-й группе на 3-е сутки отмечено на 56,8%, во 2-й группе на 67,3%, напротив, в основной группе смещение интеграла ST было снижено на 89,5%.

В течении суток регистрировались различные нарушения ритма сердечной деятельности на фоне синусовой тахикардии.

Характерными видами аритмий являлись суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы. В ряде случаев наблюдали эпизоды суправентрикулярной и желудочковой пароксизмальной тахикардии, эпизоды фибрилляций предсердий.

На 3-е сутки послеоперационного периода отмечено уменьшение общего количества эпизодов аритмий во всех группах. Снижение количества эпизодов аритмий связываем с регрессированием проявлений эндотоксикоза. Количество эпизодов желудочковых нарушений ритма в 1-й группе уменьшилось на 13,8%, во 2-й группе на 21,3%, в основной группе – на 22,7%. Уменьшение количества эпизодов наджелудочковых аритмий отмечено на 13,6%, 16,4% и 17,1% соответственно.

В основной группе больных к 3-м суткам лечения наблюдали более значимое уменьшение ЧСС на 19,7%, чем в группах сравнения (в 1-й группе уменьшение ЧСС составило на 7,4%, во 2-й группе – на 10,2%).

Наблюдали три летальных исхода. В 1-й группе сравнения (после ТХЭ) умерло 2 (1,1%) пациента. У одного больного при наличии множественных гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, по данным коронаровентрикулографии (КВГ), развился инфаркт миокарда, у второго – остановка кровообращения на фоне острого нарушения сердечного ритма (внезапная сердечная смерть аритмического генеза, в следствии фибрилляции желудочков). Во 2-й группе сравнения (после ЛХЭ) – умер 1 (0,5%) больной. В связи с внезапной сердечной смертью аритмического генеза.

Таким образом, определение функциональных нарушений миокарда в послеоперационном периоде у больных с осложненным ОХ пожилого и старческого возраста с сопутствующей ИБС объективно отражает характер действия повреждающих факторов при эндотоксикозе на сердечно-сосудистую систему. Основанием для этого служит проявление более выраженной динамики сокращения частоты и продолжительности эпизодов нарушения реполяризации в миокарде, уменьшение числа суточных эпизодов нарушений реполяризации у больных с более быстрым регрессированием воспалительного процесса в брюшной полости.

Выводы. Применение лечебных БФ при осложненном ОХ у больных пожилого и старческого возраста с сопутствующей ИБС позволяет более быстрее купировать воспалительный процесс в брюшной полости, что уменьшает проявления ЭИ, снижая степень нарушений реполяризации в миокарде и его гипоксического повреждения, что позитивно сказывается на условиях гемодинамики (в частности на снижении ЧСС) и, в свою очередь, приводит к уменьшению проявлений нарушений реполяризации миокарда.

Рецензент: д. мед. н., професор В.Г. Мішалов

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винокуров М.М. Лапароскопическая холецистэктомия при остром холецистите / М.М. Винокуров, А.Е. Васильев, Е.С. Гилев // Эндоскопическая хирургия. – 2014. – №1(приложение). – С. 96 – 97.
2. Жидков С.А. Влияние сопутствующей патологии на исходы острого холецистита у больных старше 60 лет / С.А. Жидков, И.А. Елин // Новости хирургии. – 2009. – Том 17, №4. – С. 16–22.
3. Пути повышения эффективности эндоскопических методов лечения острого холецистита и его осложнений / П.М. Назаренко, Д.П. Назаренко, О.Н. Тарасов, Я.В. Янголенко // Хирургия. – 2010. – №9. – С. 42– 46.
4. Complications of laparoscopic cholecystectomy: A study of 1100 cases at Sukkur, Pakistan / K. M. Sohu, A. A. Shah, R. A. Solangi // RMJ. – 2012. – Vol. 37, №4. – P. – 399–402.
5. Definition, pathophysiology, and epidemiology of cholangitis and cholecystitis / Y. Kimura, T. Takada, Y. Kawarada // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2007. – Vol. 14. – P. 15–26.
6. Prognostic factors for development of gangrenous cholecystitis / S.P. Fagan, S.S. Awad, K. Rahwan, K. Hira // Am.J. Surg. – 2003. – Vol. 186, №5. – P. 481–485.

REFERENCES

1. Vinokurov M.M. Laparoskopicheskaya kholistsistektomiya pri ostrom kholistsistite / M.M. Vinokurov, A.Ye. Vasilev, Ye.S. Gilev // Endoskopycheskaya khirurgiya. – 2014. - №1 (prilozhenie). – S.96–97.
2. Zhidkov S.A. Vliyaniye soputstvuyushchey patologii na iskhody ostrogo kholistsistita u bolnykh starshe 60 let / S.A. Zhidkov, I.A. Yelin // Novosti khirurgii. – 2009. – Tom 17, №4. – S. 16–22.
3. Puti povysheniya effektivnosti endoskopicheskikh metodov lecheniya ostrogo kholistsistita i ego oslozhneniy / P.M. Nazarenko, D.P. Nazarenko, O.N. Tarasov, Ya. V. Yangulenko // Khirurgiya. – 2010. – №9. – S. 42 – 46.
4. Complications of laparoscopic cholecystectomy: A study of 1100 cases at Sukkur, Pakistan / K. M. Sohu, A. A. Shah, R. A. Solangi // RMJ. – 2012. – Vol. 37, №4. – P. 399 – 402.
5. Definition, pathophysiology, and epidemiology of cholangitis and cholecystitis / Y. Kimura, T. Takada, Y. Kawarada // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2007. – Vol. 14. – P. 15–26.
6. Prognostic factors for development of gangrenous cholecystitis / S.P. Fagan, S.S. Awad, K. Rahwan, K. Hira // Am. J. Surg. – 2003. – Vol. 186, №5. – P. 481–485.

**АНАЛІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ
МІОКАРДА ПІСЛЯ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ
УСКЛАДНЕНОГО ГОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА
У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ**

Іванцок В.М., Кондратенко С.О., Бондарев Р.В.

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

Резюме. Проведено порівняльний аналіз функціональних порушень міокарда у 517 хворих у віці від 60 років і старше з супутньою ішемічною хворобою серця (ІБС), яким проведено оперативне лікування з приводу ускладненого гострого холецистититу (ГХ). Хворі були розподілені на три групи. У групі порівняння №1 (n = 178) проводилася традиційна холецистектомія (Тхе), у групі порівняння №2 – лапароскопічна холецистектомія (ЛХЕ) і в основній групі – ЛХЕ з бактеріофагеальною терапією. Функціональний стан серцево-судинної системи оцінювали за даними 24-годинного моніторингу електrokардіограми (ЕКГ) за Холтером. Застосування бактеріофагеальної терапії при ускладненому ГХ у хворих похилого та старечого віку з супутньою ішемічною хворобою серця (ІБС) дозволило більш швидко купувати запальний процес в черевній порожнині, що зменшило прояви ендогенної інтоксикації (ЕІ), знизивши ступінь порушень реполяризації в міокарді і його гіпоксичного ушкодження, що позитивно позначилося на умовах гемодинаміки (зокрема на зниженні частоти серцевих скорочень (ЧСС)) і, в свою чергу, призвело до зменшення проявів порушень реполяризації міокарда.

Ключові слова: ускладнений гострий холецистит, традиційна холецистектомія, лапароскопічна холецистектомія, бактеріофагеальна терапія.

**ANALYSIS OF FUNCTIONAL MYOCARDIUM
DISORDERS IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS
WITH COMPLICATED ACUTE CHOLECYSTITIS
AFTER CHOLECYSTECTOMY**

V.M. Ivantsok, S.O. Kondratenko, R.V. Bondarev

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Summary. A comparative analysis of functional myocardium disorders was performed in 517 patients aged 60 years and older with concomitant coronary artery disease (CAD) after surgical treatment for complicated acute cholecystitis (AC). Patients were divided into three groups. Traditional cholecystectomy (TCE) was performed in the comparison group №1 (n = 178), laparoscopic cholecystectomy (LCE) was performed in comparison group №2, and, LCE with bacteriophage therapy – in the main group. The functional state of the cardiovascular system was evaluated according to 24-hour Holter monitoring of the electrocardiogram (ECG). Application of bacteriophage therapy in patients with complicated AC and concomitant coronary artery disease (CAD) allowed to stop the inflammatory process in the abdominal cavity more quickly, reducing the manifestations of endogenous intoxication (EI), reducing the degree of impairment of repolarization in the myocardium and hypoxic damage that had positive impact on the hemodynamic conditions (in particular on reducing the heart rate (HR)) and, in turn, led to decrease of myocardial repolarization disorders.

Key words: complicated acute cholecystitis, traditional cholecystectomy, laparoscopic cholecystectomy, bacteriophage therapy.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.329-073:57.088.6

**ЭЗОФАГОСЦИНТИГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ
РАЗНОЙ ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВОДА**

Мазур Анастасия Геннадьевна,
e-mail: anastasiya.mazur@gmail.com

Мазур А.Г., Андриенко М.И.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. В данной статье представлены результаты эзофагосцинтиграфии 98 пациентов с разной патологией верхних отделов ЖКТ: 48 мужчин и 50 женщин возрастом от 14 до 64 лет. У половины из них, в основном с функциональной диспепсией (ФД) (18,4%), выявлено замедление прохождения радиофармпрепарата (РФП) по пищеводу, сопровождающееся снижением его клиренса до 60%. Сужение пищевода и локальная супрастенотическая задержка РФП >12с наблюдалась у 29,6% пациентов: с Mts в ГЛУ, с ВРВП и с РП. У 3 больных с Mts в ГЛУ была задержка РФП >20с с отклонением пищевода влево на границе верхней и средней трети. Гастроэзофагеальный рефлюкс выявлен у 53 исследуемых: с язвенной болезнью (20,4%), с ФД (19,4%), с хроническим гастритом (7,2%), с холециститом (5,7%) и у двух с раком пищевода и желудка. Сцинтиграфическими признаками гастроэзофагеального рефлюкса были противофазные изменения кривых на определенной секунде исследования, при превышении его активности более 5% активности желудка, он считался патологическим.

Ключевые слова: эзофагосцинтиграфия, пищевод, радиофармпрепарат, гастроэзофагеальный рефлюкс, клиренс, эзофагеальное транзитное время.

Введение. Долгительно традиционным лучевым методом исследования пищевода являлся рентгенологический с искусственным контрастированием его сульфатом бария. Однако, им можно получить только качественную оценку органа: проходимость, положение, форму, состояние слизистой [2]. Радионуклидный же метод исследования на сегодняшний день является “золотым стандартом” в исследовании функциональных нарушений верхних отделов ЖКТ, позволяя получить как качественные, так и количественные параметры [1]. Эзофагосцинтиграфия является неинвазивным, не требующим специальной подготовки пациента, методом. Лучевая нагрузка до 1,0 мЗв значительно меньше, чем предельно допустимая доза облучения для больных категории БД в Украине (до 20 мЗв/год), позволяет проводить эзофагосцинтиграфию любым пациентам с разной патологией пищевода [5]. Однако, на сегодняшний день этот метод в Украине не является широко используемым, что связано с недостаточной информированностью врачей по диагностическим возможностям радионуклидных методов, необходимостью

наличия специальной аппаратуры, РФП и специалистов по радионуклидной диагностике для интерпретации результатов.

Цель исследования: изучить диагностические возможности эзофагосцинтиграфии в выявлении разной патологии пищевода.

Материал и методы. В отделении радионуклидной диагностики КГКБ №14, расположенном на базе кафедры радиологии и радиационной медицины НМУ имени А.А. Богомольца, была проведена эзофагосцинтиграфия 98 пациентам (48 мужчинам и 50 женщинам) возрастом 14- 64 года с разной патологией верхних отделов ЖКТ (табл.1). Контрольную группу составили 14 человек, направленных на обследование для уточнения диагноза, у которых со стороны верхних отделов ЖКТ патологии выявлено не было.

Эзофагосцинтиграфию выполняли на сцинтилляционной гамма-камере ОФЭКТ-1, оснащенной ЭВМ (рис.1).

В качестве РФП использовали ^{99m}Tc-пертехнетат фирмы “Polatom” (Польша), вводимый per os в 100-150 мл

Распределение обследованных по нозологической форме заболеваний верхних отделов ЖКТ

Нозологическая форма заболевания	Количество пациентов	
	абс.	%
Язвенная болезнь (ЯБ)	26	26,5
Эрозия пищевода (ЭП)	4	4,1
Варикозное расширение вен пищевода (ВРВП)	6	6,1
Хронический гастрит (ХГ)	12	12,3
Рак пищевода (РП)	4	4,1
Рак желудка (РЖ)	6	6,1
Функциональная диспепсия (ФД)	23	23,5
Хронический холецистит (ХХ)	11	11,2
МЛс в грудные лимфатические узлы (МЛс в ГЛУ)	6	6,1
Всего:	98	100

ряженки активностью 1 МБк/кг веса пациента после 12-часового голодания.

Эзофагосцинтиграфия является частью скинтиграфического исследования верхних отделов ЖКТ, поэтому на первом этапе подсчитывается общая радиоактивность вводимого РФП и проводится наружное детектирование последовательных изменений скорости счета в течение 20 секунд с экспозицией 1 кадр/с над областью пищевода после максимального глотка РФП. На последующем этапе после приема оставшегося РФП продолжается запись последовательных изменений скорости счета в течение получаса над желудком с экспозицией 1 кадр/мин. Оптимальным являлось положение пациента сидя лицом к де-

тектору гамма-камеры, располагавшемуся параллельно передней поверхности тела, что позволяло длительно сохранять неподвижность, не испытывая неудобств (рис. 2).

Оценка результатов эзофагосцинтиграфии заключалась в следующем: получив серию изображений пищевода на экране ЭВМ, качественно анализировали его расположение, проходимость, контуры, наличие сужений (расширений), отклонений, задержку РФП в какой-либо части (рис. 3).

В норме пищевод расположен вертикально с небольшим отклонением в нижней трети влево. Контуры его ровные, четкие, прослеживаются на всем протяжении, просвет относительно одинаковый.

В дальнейшем приступали к количественному анализу данных эзофагосцинтиграфии. Выбрав зоны интереса пищевода (при необходимости верхнюю, среднюю, нижнюю треть) и кардиальную часть желудка, получали кривые динамического распределения РФП между ними (рис. 4).

С целью выявления гастро-эзофагеального рефлюкса за 3-4 минуты до окончания исследования область эпигастрии подвергалась компрессии.

Программная обработка результатов состояла в определении следующих параметров [6]:

1. Эзофагеального транзитного времени (ЭТВ, с) или времени очищения пищевода (от момента появления меченой жидкости в пищеводе до ее поступления в желудок). В норме $7,5 \pm 0,4$ с (6,5-10,0 с). Если ЭТВ > 12с – задержка РФП в пищеводе.

2. Клиренса пищевода (С, %) – процента очищения пищевода в момент перехода кривой активности в плато. В норме $90,4 \pm 1,4\%$ (86,6-94,2%). С < 90% – снижение степени очищения пищевода от РФП.

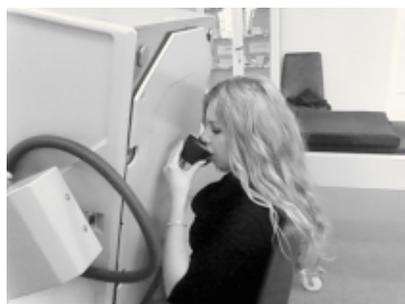


Рис. 1. Гамма-камера ОФЭКТ-1

Подсчет импульсов РФП



Максимальный глоток РФП



Запись информации



Рис. 2. Проведение эзофагосцинтиграфии

ЭВМ обработка результатов эзофагосцинтиграфии

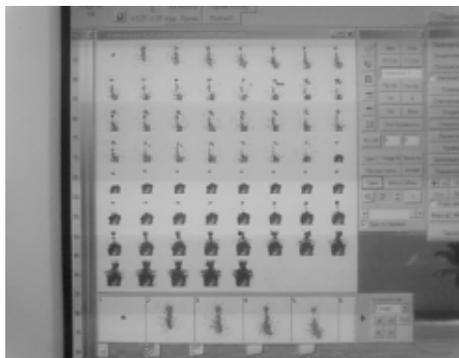


Рис. 3. Проведение качественного анализа эзофагосцинтиграфии

Варианты сцинтифото пищевода в норме



ЭВМ обработка результатов эзофагосцинтиграфии



Графическое отображение прохождения РФП по пищеводу в желудок в норме (А –пищевод, В – желудок)

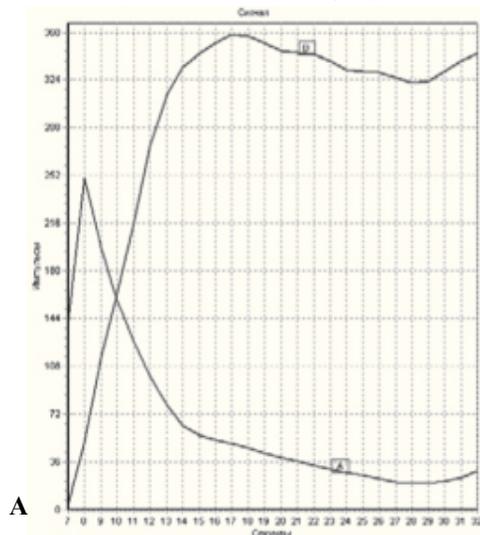


Рис. 4. Проведение количественного анализа эзофагосцинтиграфии

3. Средней скорости прохождения болюса РФП по пищеводу ($V_{cp} = \% / c$) – деление клиренса на время в секундах. В норме $13,3 \pm 0,4\% / c$ (11,4-15,0%/с).

4. Времени появления гастроэзофагеального рефлюкса.

Следует отметить, что показатели нормы не зависели от возраста и пола.

Результаты и их обсуждение. Результаты количественного анализа полученных параметров эзофагосцинтиграфии по диагнозам представлены в таблице 2.

У половины из 98 обследованных отмечалось замедление прохождения РФП по пищеводу, что сопровождалось и снижением его клиренса до 60%. Большинство из них были с ФД (18 из 23). Сужение пищевода и локальная супрастенотическая задержка РФП $>12c$ выявлены у 29,6% обследованных: у всех пациентов с Mts в ГЛУ, с ВРВП и с РП (16,3%). У 3,1% с ЭП, у 8,2% с ФД и у 2,0% с ЯБ. У 3 пациентов с Mts в ГЛУ наблюдалось отклонение его влево на границе верхней и средней трети с задержкой РФП $>20c$ в этой части, что подтверждалось и графически (рис. 5).

Гастроэзофагеальный рефлюкс был выявлен у 53 (54,1%) обследованных. Наибольшее количество у пациентов с ЯБ (20,4%) и с ФД (19,4%). В меньшей степени у пациентов с ХГ (7,2%) и с ХХ (5,7%). И только у одного пациента с раком пищевода, и у одного с раком желудка. Сцинтиграфическими признаками рефлюкса являлось противофазное изменение соответствующих кривых на определенной секунде исследования. Гастроэзофагеальный рефлюкс свыше 4-5% активности желудка считался патологическим (рис. 6).

Выводы. 1. Главные преимущества эзофагосцинтиграфии – легкость выполнения, неинвазивность, достаточно точная количественная оценка показателей, характеризующих ту или иную патологию пищевода.

2. Эзофагосцинтиграфия, сопровождаясь небольшой лучевой нагрузкой, во многих случаях может заменить рентгенологическое исследование в выявлении разной патологии пищевода и оценить эффективность лечения при нарушениях двигательной его активности.

3. Эзофагосцинтиграфия является одним из этапов гастросцинтиграфии, поэтому показаниями для ее проведения являются любые заболевания верхних отделов ЖКТ.

Рецензент: д. мед. н., профессор М.М. Ткаченко

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

Таблица 2.

Результаты эзофагогастросцинтиграфии по нозологиям

№ п/п	Диагноз	Замедление скорости прохождения РФП по пищеводу >10с, %	Снижение клиренса пищевода до 60–70%, %	Задержка РФП в пищеводе >12с, %	Гастро-эзофагеальный рефлюкс, %
1	ЯБ (26)	6 (6,1)	6 (6,1)	2 (2,0)	20 (20,4)
2	ЭП (4)	4 (4,1)	4 (4,1)	3 (3,1)	–
3	ВРВП (6)	6 (6,1)	6 (6,1)	6 (6,1)	–
4	ХГ (12)	4 (4,1)	4 (4,1)	–	7 (7,2)
5	РП (4)	4 (4,1)	4 (4,1)	4 (4,1)	1 (1,0)
6	РЖ (6)	1 (1,0)	1 (1,0)	–	1 (1,0)
7	ФД (23)	18 (18,4)	18 (18,4)	8 (8,2)	19 (19,4)
8	ХХ (11)	–	–	–	5 (5,7)
9	Mts ГЛЮ (6)	6 (6,1)	6 (6,1)	6 (6,1)	–
	Всего: 98	49 (50)	49 (50)	29 (29,6)	53 (54,1)

Отклонение пищевода влево на границе верхней и средней трети с графическим отображением прохождения РФП:
А – пищевод, В – желудок

Задержка РФП в нижней и средней трети с графическим отображением прохождения РФП:
А – нижняя, Б – средняя треть

Задержка РФП в верхней трети с графическим отображением прохождения РФП:
А – пищевод, В – желудок

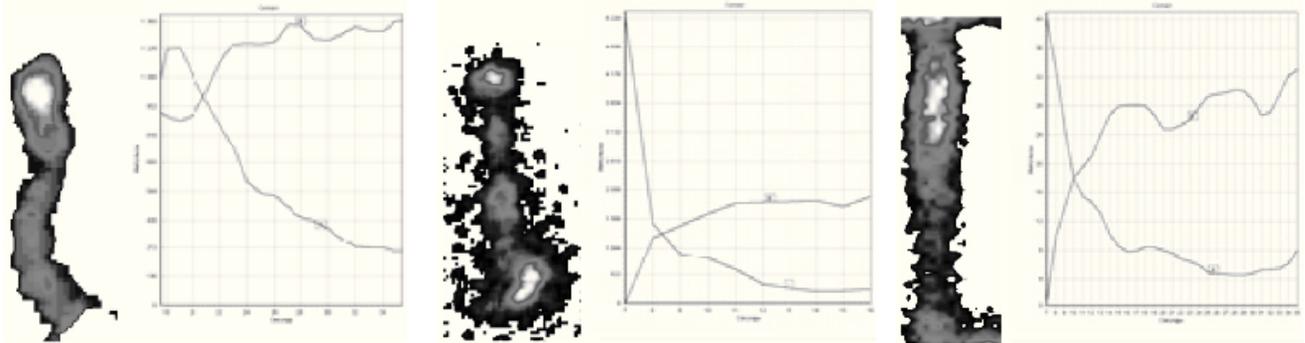


Рис. 5. Сцинтифото и графическое отображение результатов эзофагосцинтиграфии

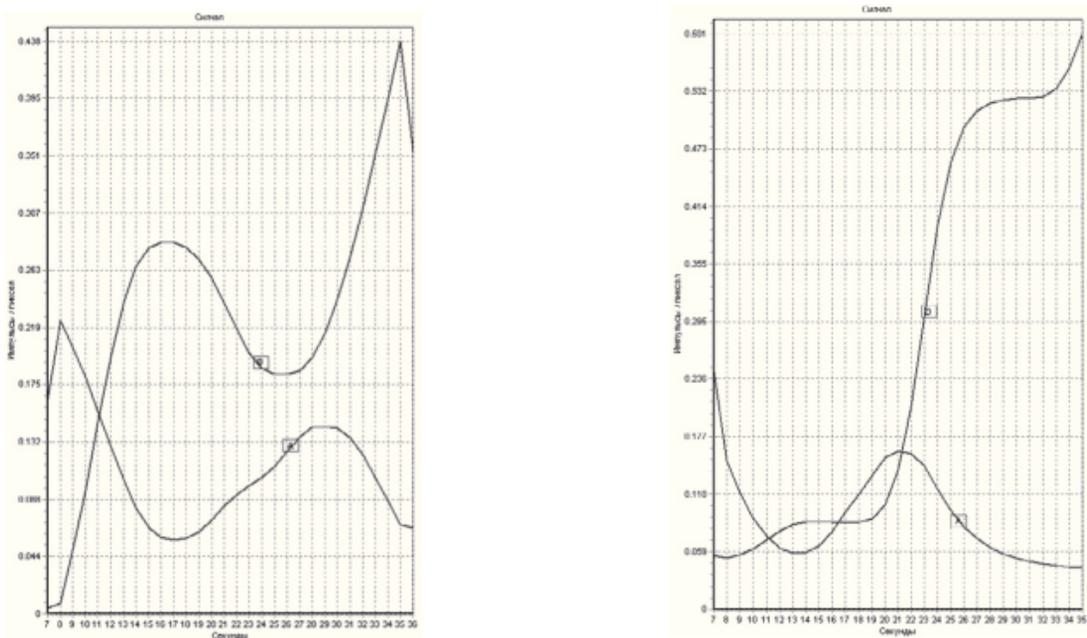


Рис. 6. Графическое отображение гастроэзофагеального рефлюкса (А – пищевод, В – желудок).

ЛІТЕРАТУРА

1. Миронова Е.В. Динамическая гастросцинтиграфия в оценке моторно-эвакуаторной функции желудка // *Містецтво лікування*. - № 4 (60). - 2009. - С.87-90.
2. Asakura Y., Imai Y., Ota S. et al. Usefulness of gastroesophageal reflux scintigraphy using the knee-chest position for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease // *Ann. Nucl. Med.* - 2005. - V. 19. - P. 291-296.
3. Cremonini F, Mullan BP, Camilleri M, et al. Performance characteristics of scintigraphic transit measurements for studies of experimental therapies // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2002. -V. 16. - P. 1781-1790.
4. Guo JP, Maurer AH, Urbain JL, et al. Extending gastric emptying scintigraphy from two to four hours detects more patients with gastroparesis // *Dig Dis Sci.* - 2001. -V. 46. -P.24-29.
5. Kawata K., Kanai M., Sasada T. et al. Usefulness of ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy in suggesting the therapeutic effect of chemotherapy against gastric cancer // *Br. J. Radiol.* - 2005. - V. 78. - P. 714-720.
6. Maurer AH, Parkman HP. Update on gastrointestinal scintigraphy // *Semin Nucl Med.* -2006.- V.36.- P. 110-118.
7. Salaun PY, Querellou S, Nguyen JM, et al. Comparison of gastric emptying scintigraphy based on the geometric mean of the gastric proportion of the abdominal radioactivity or on the geometric mean of the intragastric radioactivity // *Nucl Med Commun.* - 2006; - V.27. - P. 431-437.
8. Ziessman H.A., Fahey F.H., Atkins F.B. et al. Standardization and quantification of radionuclide solid gastric-emptying studies // *J. Nucl. Med.* - 2004. - V. 45. - №5. - P. 760-764.

REFERENCES

1. Mironova Ye.V. Dinamicheskaya gastrostsintigrafiya v otsenke motorno-evakuatornoy funktsii zheludka // *Mistetstvo likuvannya*. - № 4 (60). - 2009.- S.87-90.
2. Asakura Y., Imai Y., Ota S. et al. Usefulness of gastroesophageal reflux scintigraphy using the knee-chest position for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease // *Ann. Nucl. Med.* - 2005. - V. 19. - P. 291-296.
3. Cremonini F, Mullan BP, Camilleri M, et al. Performance characteristics of scintigraphic transit measurements for studies of experimental therapies // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2002. -V. 16. - P. 1781-1790.
4. Guo JP, Maurer AH, Urbain JL, et al. Extending gastric emptying scintigraphy from two to four hours detects more patients with gastroparesis // *Dig Dis Sci.* - 2001. -V. 46. -R.24-29.
5. Kawata K., Kanai M., Sasada T. et al. Usefulness of ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy in suggesting the therapeutic effect of chemotherapy against gastric cancer // *Br. J. Radiol.* - 2005. - V. 78. - P. 714-720.
6. Maurer AH, Parkman HP. Update on gastrointestinal scintigraphy // *Semin Nucl Med.* -2006.- V.36.- R. 110-118.
7. Salaun PY, Querellou S, Nguyen JM, et al. Comparison of gastric emptying scintigraphy based on the geometric mean of the gastric proportion of the abdominal radioactivity or on the geometric mean of the intragastric radioactivity // *Nucl Med Commun.* - 2006; - V.27. - R. 431-437.
8. Ziessman H.A., Fahey F.H., Atkins F.B. et al. Standardization and quantification of radionuclide solid gastric-emptying studies // *J. Nucl. Med.* - 2004. - V. 45. - №5. - P. 760-764.

ЕЗОФАГОСЦИНТИГРАФІЯ В ДІАГНОСТИЦІ РІЗНОЇ ПАТОЛОГІЇ СТРАВОХОДУ

Мазур А.Г., Андрієнко М.І.

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

Резюме. В даній статті представлені результати езофагосцинтиграфії 98 пацієнтів з різною патологією верхніх відділів ШКТ: 48 чоловіків і 50 жінок, віком від 14 до 64 років. У 50% з них, в основному з функціональною диспепсією (ФД) (18,4%), виявлене уповільнення проходження радіофармпрепарату (РФП) по стравоходу, яке супроводжується зниженням його кліренсу до 60%. Звуження стравоходу і локальна супрастенотична затримка РФП >12с спостерігалась у 29,6% пацієнтів: з Мтс в ГЛВ, з ВРВС та з РС. У 3 хворих з Мтс в ГЛВ була затримка РФП >20с з відхиленням стравоходу вліво на межі верхньої і середньої третини. Гастроєзофагеальний рефлюкс виявлений у 53 досліджуваних: з виразковою хворобою (20,4%), з ФД (19,4%), з хронічним гастритом (7,2%), з холециститом (5,7%) та у двох з раком стравоходу і шлунка. Сцинтиграфічними ознаками гастроєзофагеального рефлюксу були протифазні зміни кривих на визначеній секундні дослідження, при перевищенні його активності більше 5% активності шлунка, він рахувався патологічним.

Ключові слова: езофагосцинтиграфія, стравохід, радіофармпрепарат, гастроєзофагеальний рефлюкс, кліренс, езофагеальний транзитний час

EZOPHAGOSCYNTYGRAPHIA IN DIAGNOSTIC ASSESSMENT OF EZOPHAGOS

A.Mazur, M.Andrienko

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Summary. This article presents the results of esophagus scintigraphy in 98 patients with different pathology of upper gastrointestinal tract : 48 men and 50 women aged from 14 to 64 years. Half of them, mainly with functional dyspepsia (FD) (18.4%), was showed slow passage of the radiopharmaceutical preparation (RPHP) through the esophagus, accompanied by a decrease in its clearance of up to 60%. Narrowing of the esophagus and local suprastenotic delay of RPHP > 12 sec was observed in 29.6% of patients: with Mts in hilar lymphatic nodes (HLN) with esophageal varices (EV) and esophageal cancer (EC). In 3 patients with Mts in HLN RPHP was delayed > 20 sec with a deviation of the esophagus to the left on the border of the upper and middle thirds. Gastroesophageal reflux disease was diagnosed in 53 studied: with ulcer disease (20.4%) with a functional dyspepsia (FD) (19.4%) with chronic gastritis (7.2%), with cholecystitis (5.7%) and two with esophageal and stomach cancer. Scintigraphic signs of gastroesophageal reflux were antiphase change of curves on the definition of the second study, in excess of its activity for more than 5% of the activity of the stomach, it was considered pathological.

Key words: esophagoscintigraphy, esophagus, radiopharmaceutical preparation, gastroesophageal reflux disease, clearance, esophageal transit time.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.37-002.1-08

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ВПЛИВ НА РІВЕНЬ ЗАГАЛЬНОГО БІЛКУ ПЛАЗМИ КРОВІ РІЗНИХ МЕТОДИК ПЛАЗМАФЕРЕЗУ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО НЕБІЛІАРНОГО ПАНКРЕАТИТУ СЕРЕДНЬОЇ ТЯЖКОСТІ У РАННІЙ ФАЗІ ЗАХВОРЮВАННЯ



Матвеев Роман,
e-mail: drmatveev@mail.ru

Матвеев Р.М.

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

Мета роботи. Визначити ефективність та вплив на рівень загального білку плазми крові (ЗБ) різних методик плазмаферезу у комплексному лікуванні гострого небіліарного панкреатиту (ГП) середньої тяжкості у ранній фазі захворювання

Матеріали та методи. У дослідження увійшло 103 хворих: 40 (38,8 %) жінок і 63 (61,2 %) чоловіки віком від 31 року до 73 років, в середньому $52,34 \pm 0,94$ роки на гострий панкреатит середньої тяжкості згідно класифікації Атланта 2012 р., які проходили лікування на базах кафедри хірургії №4 НМУ імені О.О. Богомольця (Олександрівська клінічна лікарня м.Києва та КМКЛ№9) в період з 2007 року по 2012 рік включно. Хворих поділено на дві групи: порівняння (група П – 48 хворих) і основну (група О – 55 хворих). В групі П плазмаферез (ПФ) проводили за загальноприйнятною методикою, в групі О згідно запропонованої нами модифікації. Результати ПФ оцінювали за змінами лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), загального білку (ЗБ).

Результати. В обох групах досягнуто статистично однакове зниження ЛІІ з першого по сьомий день на $34,86 \pm 1,27$ % в групі П та на $37,45 \pm 1,4$ % в групі О. При цьому протягом всього періоду дослідження не було достовірних відмінностей між групами, щодо середніх значень ЛІІ в однакові терміни.

Запропонована методика виявилась і більш ощадливою, щодо втрати загального білка сироватки крові. Хворі групи О не потребували замісної терапії (обов'язкової для хворих групи П, яка у 9–18,8 % випадках викликала алергічні реакції і необхідність додаткової терапії).

Висновки. 1. Запропонована методика ПФ, що відрізняється від традиційних меншою кратністю застосування з обробкою 55 % ОЦК у хворих на ГП середнього ступеню важкості зберігає детоксикаційну ефективність аналогічну до традиційних методів і мінімізує вираженість “небажаних” ефектів.

2. Запропонована методика ПФ забезпечує достовірне зниження ЛІІ з першого по сьомий день аналогічно до загальноприйнятих відповідно на $37,45 \pm 1,4$ % та $34,86 \pm 1,27$ % та асоціюється з меншою втратою загального білку плазми крові.

Ключові слова: Плазмаферез, гострий панкреатит, загальний білок плазми крові, лейкоцитарний індекс інтоксикації.

Вступ. Гострий панкреатит (ГП) належить до категорії захворювань з остаточно не визначеними патогенезом, етіологією та методами лікування. Істотного зменшення

летальності від цього захворювання не спостерігається, не дивлячись на зусилля світової спільноти лікарів. Загальна летальність при ГП складає 7–15 %, при деструк-

тивних формах – 50–85 %, а післяопераційна летальність сягає 70 % [2,6].

Захворюваність на ГП у світі коливається – від 20 до 120 на 100 000 населення [3, 18, 25], в Україні на ГП – 30,3–117,8 на 100 000 населення [1]. У структурі нозологічних форм екстреної абдомінальної хірургії в Україні ГП складає до 12 %, займаючи провідне місце впродовж останніх 20 років, поступаючись лише гострому апендициту та гострому холециститу, [7, 9]. Тобто, покращення результатів лікування ГП є злободенною соціально значимою проблемою.

Серед численних підходів лікування ГП патогенетично обґрунтованими є застосування методів детоксикації, особливо у ферментативній фазі захворювання. Широкого впровадження для реалізації цієї мети набув плазмаферез. Але кожному методу притаманні не тільки очікувані бажані ефекти, але і побічні. Тому методики плазмаферезу, кратність процедур постійно уточнюються для мінімізації їх певних недоліків.

Мета роботи. Визначити ефективність та вплив на рівень загального білку плазми крові різних методик плазмаферезу.

Матеріали та методи. У дослідження увійшло 103 хворих на гострий панкреатит середньої тяжкості згідно класифікації Атланта 2012 р. [17], які проходили лікування на базах кафедри хірургії №4 (Олександрівська клінічна лікарня м.Києва та КМКЛ№9) в період з 2007 року по 2012 рік включно.

Діагноз “гострий панкреатит” виставляли у разі наявності не менше ніж двох з трьох перерахованих нижче ознак [17, 20]:

- 1) характерний для гострого панкреатиту абдомінальний біль;
- 2) підвищений рівень сироваткової ліпази або сироваткової амілази в 3 рази по відношенню до верхньої межі норми;
- 3) виявлення характерних ознак при УЗД і контраст-підсиленої КТ, МРТ.

Часом початку захворювання вважали момент появи типового абдомінального болю.

До ГП середнього ступеню тяжкості відносили хворих з транзиторною органною недостатністю, (більше 2 балів за шкалою Marshall [22] в одній або більше з трьох систем, яка зберігається не більше 48 год.) (табл. 1) та / або локальними або системними ускладнення гострого панкреатиту без персистуючої органної недостатності.

Серед хворих було 40 (38,8 %) жінок і 63 (61,2 %) чоловіків віком від 31 року до 73 років, в середньому 52,34±0,94

роки. Згідно шкали Ranson [24] тяжкість ГНП становила від трьох до п'яти балів.

Хворих поділено на дві групи: порівняння (група П – 48 хворих) і основну (група О – 55 хворих). В групі П плазмаферез проводили за загальноприйнятою методикою [5, 8, 10], в групі О згідно запропонованої нами модифікації.

Загальноприйнята методика полягала у проведенні апаратного фільтраційного плазмаферезу з об'ємом ексфузії – 45 % об'єму циркулюючої крові, за один сеанс плазмаферезу. Сеанси проводилися на 1-у, 2-у, 4-у та 6-у добу. Співвідношення об'єму ексфузії та об'єму інфузії – 1:1. Корекцію гемоконцентрації проводили за рахунок внутрішньовенної інфузії кристалоїдів, колоїдів та альбуміну або донорської плазми в об'ємі 130-150 % від об'єму ексфузату [2,5,8,13-15].

Запропонована методика полягала у проведенні апаратного мембранного фільтраційного плазмаферезу на апараті АПФ-1 “Темофер” з об'ємом ексфузії – не менше 50 %, але не більше 55 % об'єму циркулюючої плазми, за один сеанс плазмаферезу (при вихідному рівні загального білку крові не нижче 47г/л), що дозволяє виконувати заміщення лише колоїдами та кристалоїдами. Кратність між першим та другим сеансами складала – 24 год, а між другим та третім – 48 год.

Ефективність детоксикації плазмаферезу оцінювали за змінами лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), визначеного за Рейсом [11,12]. Небажані наслідки плазмаферезу – гіпопротеїнемію – оцінювали за даними аналізу загального білку плазми крові [1,9,16, 19, 23].

Дослідження проводилося протягом 7 діб з моменту госпіталізації в стаціонар.

Хворі з моменту надходження до стаціонару знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії. Окрім плазмаферезу їм проводилася загальноприйнята інтенсивна консервативна терапія [8,13,15,18,25] в повному об'ємі, яка не відрізнялася в групах.

Групи хворих були статистично співставимі за середнім віком. Так, у хворих групи П середній вік складав 51,8±1,4 роки (від 31 року до 73 років), у хворих групи О 52,9±1,3 роки, $p=0,560$. Розподіл хворих в групах за середнім віком наведено на рис. 1

Не було достовірних відмінностей в групах за гендерними показниками. В групі П співвідношення чоловіків до жінок складало 29:19, в групі О – 34:21, $p=0,884$, табл. 2.

Також групи суттєво не відрізнялись за розподілом чоловіків і жінок в вікових групах, $p=0,585$, табл. 3.

Таблиця 1.

Модифікована шкала Marshall для ГП [22]

Системи органів	Бал				
	0	1	2	3	4
Дихальна система ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)	>400	301–400	201–300	101–200	≤101
Нирки: (креатинін плазми, $\mu\text{mol/l}$)	≤134	134–169	170–310	311–439	>439
(креатинін плазми mg/dl)	<1,4	1,4–1,8	1,9–3,6	3,6–4,9	>4,9
Серцево-судинна система (АД mm/Hg) без інотропної підтримки	>90	<90 підвищується на тлі інфузії	<90 не підвищується на тлі інфузії	<90 у разі $\text{pH}<7,3$	<90 у разі $\text{pH}<7,2$

Таблиця 2.

Розподіл хворих за статтю в групах дослідження

Стать	Група П		Група О		Всього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Жін.	19	39,6	21	38,2	40	38,8
Чол.	29	60,4	34	61,8	63	61,2
Всього	48	100	55	100	103	100

Аналіз даних проводився за допомогою комп'ютерної статистичної програми SPSS for Windows 17.0. Виконувалася дискриптивна статистика. Порівня середніх значень змінних здійснювалося за допомогою t-критерію Ст'юдента або U- критерію Манна-Уїтні залежно від їх характеру. Порівняння часток в групах здійснювалося за допомогою хі-квадрат тесту Пірсона. Нульову гіпотезу про рівність змінних відкидали у разі $p < 0,05$.

Результати. На час госпіталізації середнє значення лейкоцитарного індексу інтоксикації у хворих групи П складало $4,99 \pm 0,12$ у.о, у хворих групи О – $5,12 \pm 0,13$ у.о, $p = 0,452$. Розподіл хворих за ЛШ на час госпіталізації в групах наведено на рис. 2.

Динаміка середніх значень ЛШ в групах протягом періода дослідження наведено на рис. 3.

В обох групах спостерігалосся поступове зниження ЛШ, причому достовірні відмінності з середнім значенням ЛШ, що був на першу добу виникли лише на третю добу (після двох сеансів ПФ в групі П і одного сеансу в групі О). В табл. 4 наведено значення "p" між середніми показниками ЛШ в різні доби дослідження.

Виконання ПФ на 3-ю добу і на 4-у добу відповідно в групах О і П не призвело до достовірного зниження середніх значень ЛШ на наступну добу, так само як і виконання ПФ на 6 добу в цих групах, порівнюючи з 7-ю добою. Водночас, саме виконання ПФ на 6 добу дозволило в обох група достовірно знизити середнє значення ЛШ на 7-у добу порівняно з 3-ю (для групи О) та 4-у (для групи П), що показує доцільність проведення останнього сеансу, щодо зниження ЛШ.

В обох групах було досягнуто достовірне зниження ЛШ з першого по сьомий день з $4,99 \pm 0,12$ у.о. до $3,31 \pm 0,13$ у.о. в групі П та з $5,12 \pm 0,13$ у.о. до $3,30 \pm 0,17$ у.о. тобто на $34,86 \pm 1,27$ % та на $37,45 \pm 1,4$ % відповідно. Слід зазначити, що протягом всього періоду дослідження не було достовірних відмінностей між групами, щодо середніх значень ЛШ в однакові терміни, що свідчить про співставиму ефективність детоксикації із застосуванням трьох сеансів

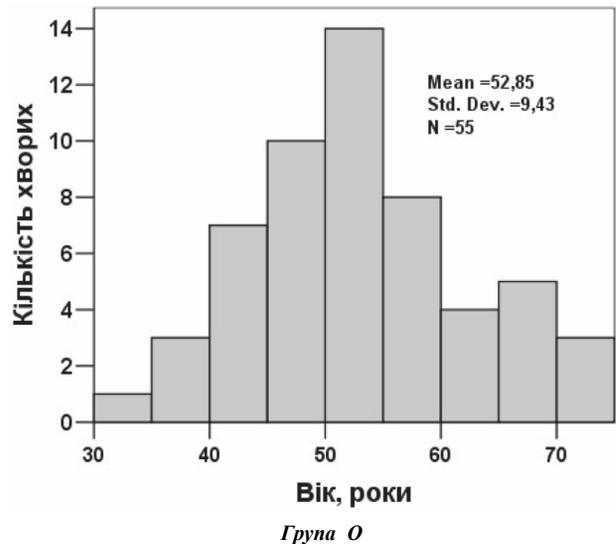
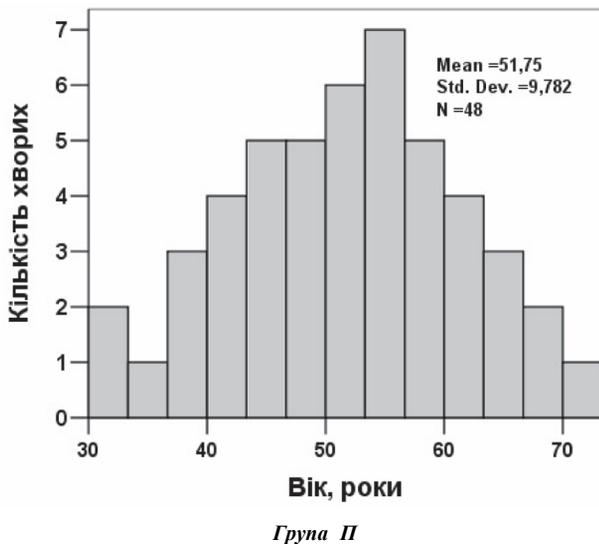


Рис. 1. Розподіл хворих за віком в групах.

Таблиця 3.

Розподіл хворих за статтю в вікових групах

Роки	Показник	Група П		Група О		Всього	
		Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.
30–39	Абс.	3	3	0	4	3	7
	%	15,8	10,3	0,0	11,8	7,5	11,1
40–49	Абс.	6	8	5	10	11	18
	%	31,6	27,6	23,8	29,4	27,5	28,7
50–59	Абс.	5	10	11	12	16	22
	%	26,3	34,5	52,4	35,3	40	34,9
60–69	Абс.	5	7	5	5	10	12
	%	26,3	24,1	23,8	14,7	25,0	19,0
70–79	Абс.	0	1	0	3	0	4
	%	0,0	3,4	0,0	8,8	0	6,3
Всього	Абс.	19	29	21	34	40	63
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

ПФ за запропованою нами методикою порівняно з чотирма сеансами за стандартним підходом застосування ПФ при лікуванні ГП.

Одним з недоліків ПФ є зниження рівня загального білка сироватки крові (ЗБ). Нижче наведено вплив різних методик ПФ на цей показник.

На час госпіталізації середнє значення ЗБ у хворих групи П складало $62,17 \pm 0,22$ г/л, у хворих групи О – $61,78 \pm 0,15$ г/л, $p = 0,153$. Розподіл хворих за рівнем ЗБ на час госпіталізації в групах наведено на рис. 4.

Динаміка середніх значень ЗБ в групах протягом періоду дослідження наведено на рис. 5.

В обох групах після сеансу ПФ спостерігалось достовірне зниження рівня ЗБ. Після стандартної методики середнє значення ЗБ зменшувалось в середньому на $4,35 \pm 0,02$ г/л, а в групі О $5,97 \pm 0,03$ г/л $p < 0,01$. Менша втрата загального білка крові після ПФ у хворих групи П, на наступну після нього добу, обумовлена двома факторами: меншим об'ємом обробленої крові, за один сеанс та особливістю курації хворих після процедури – а саме інфузією свіже-замороженої плазми, альбуміну в об'ємі 1-2 дози на пацієнта. В групі О трансфузія білкових препаратів після плазмаферезу – не передбачалась, але була здійснена у 2-х хворих після першого сеансу, в 3-х після другого та 5-ти після третього сеансу.

Не зважаючи на той факт, що в групі О замісна терапія не здійснювалась, вже через день після ПФ відмічалось підвищення ЗБ крові. Так, на 3-й день він був вищий порівняно з 2-им, а на 5-й та 6-й порівняно з 4-м, $p < 0,05$. Така особливість динаміки рівня ЗБ в групі О призвела до того, що на 3-тню добу (після сеансу ПФ) його середнє значення було більшим, ніж в групі П (після 2-х сеансів ПФ), так само і на 6-ту добу рівень ЗБ був вищим в групі О (після сеансу ПФ на 3-тню добу був більший ніж в групі П), але загалом на 7-му добу рівень ЗБ в обох групах був майже ідентичним: $48,1 \pm 0,16$ г/л в групі П та $48,2 \pm 0,13$ г/л в групі О $p > 0,05$.

Таким чином за кінцевим впливом на рівень ЗБ затосовані методики не відрізняються, але в групі О було меншим навантаження на хворого, відсутня замісна терапія, яка у 9 (18,8%) хворих групи П викликала алергічні реакції та потребували додаткової терапії.

Таким чином, запропонована методика ПФ, що відрізняється від традиційних меншою кратністю застосування – зберігає детоксикаційну ефективність аналогічну до традиційних методів. Так, в обох групах було досягнуто статистичне однакове зниження ЛПІ з першого по сьомий день на $34,86 \pm 1,27\%$ в групі П та на $37,45 \pm 1,4\%$ в групі О. При цьому протягом всього періоду дослідження не було достовірних відмінностей між групами, щодо середніх значеннях ЛПІ в однакові терміни, що свідчить про співставимість ефективності детоксикації.

Запропонована методика виявилась і більш ошадливою, щодо втрати загального білка сироватки крові. Хоча за кінцевим рівнем його концентрації (на 7-му добу) методики не відрізнялись, але хворі групи О не потребували замісної терапії (обов'язкової для хворих групи П), яка у 9 (18,8%) випадках викликала алергічні реакції і необхідність додаткової терапії.

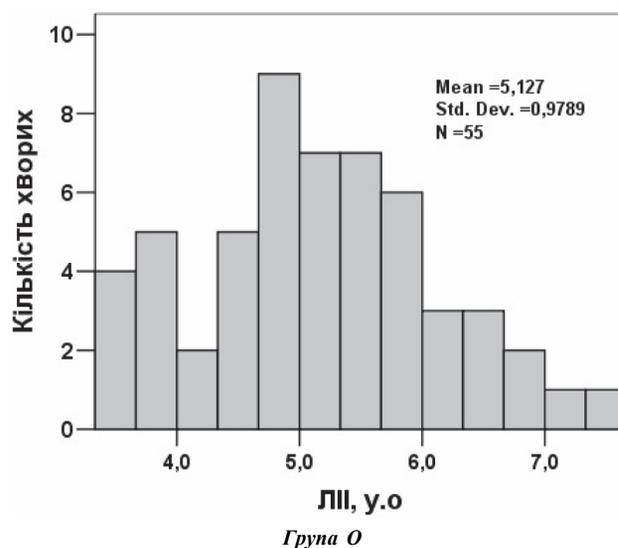
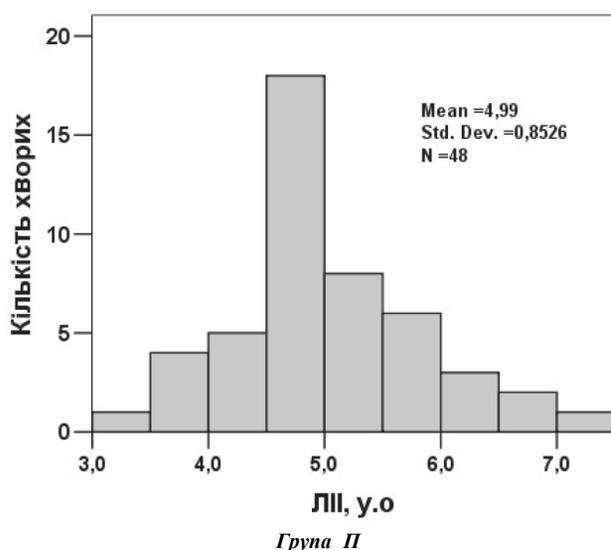


Рис. 2. Розподіл хворих за ЛПІ на час госпіталізації в групах.

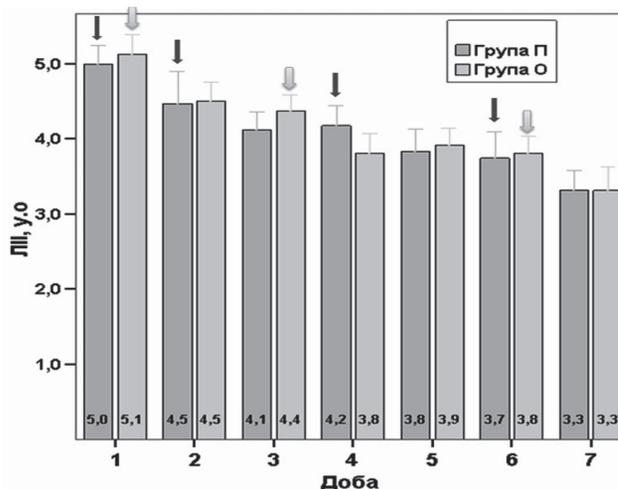


Рис. 3. Динаміка середніх значень ЛПІ в групах протягом періоду дослідження (стрілками позначено добу виконання ПФ).

Таблиця 4.

Значення “р” між середніми показниками ЛПІ в різні доби дослідження (Oneway ANOVA test)

Доба	Група	Доба					
		2	3	4	5	6	7
1	П	0,427	0,013	0,026	0,001	0,001	0,001
	О	0,061	0,007	0,001	0,001	0,001	0,001
2	П	–	0,857	0,930	0,194	0,080	0,001
	О	–	0,997	0,017	0,094	0,020	0,001
3	П	–	–	0,982	0,937	0,793	0,031
	О	–	–	0,115	0,367	0,129	0,001
4	П	–	–	–	0,867	0,671	0,015
	О	–	–	–	0,996	0,999	0,274
5	П	–	–	–	–	0,990	0,433
	О	–	–	–	–	0,999	0,075
6	П	–	–	–	–	–	0,682
	О	–	–	–	–	–	0,252

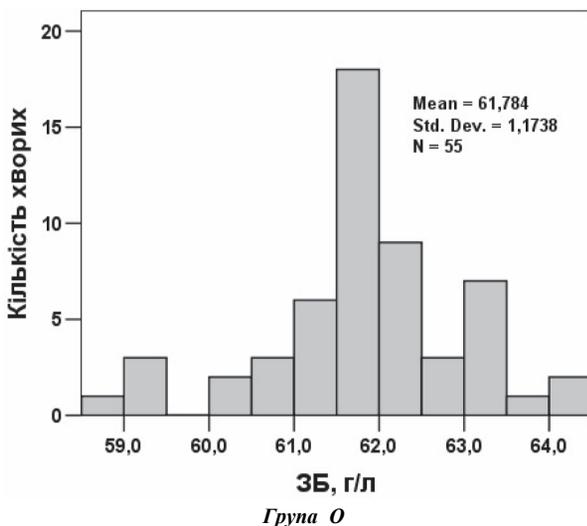
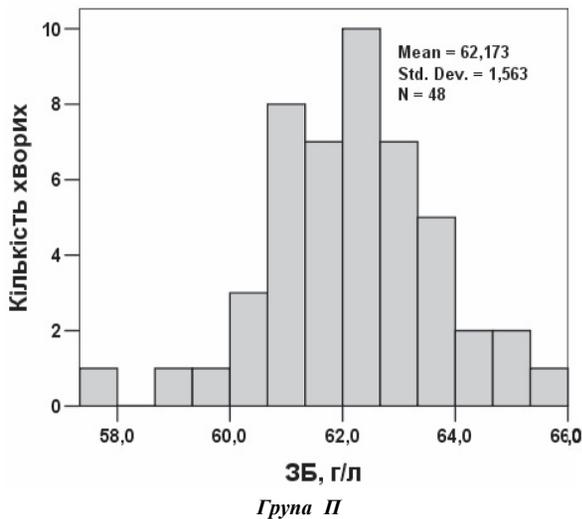


Рис. 4. Розподіл хворих за ЗБ на час госпіталізації в групах.

Висновки. 1. Запропонована методика ПФ, що відрізняється від традиційних меншою кратністю застосування з обробкою 55 % ОЦК у хворих на ГП середнього ступеню важкості зберігає детоксикаційну ефективність аналогічну до традиційних методів.

2. Запропонована методика ПФ забезпечує достовірне зниження ЛПІ з першого по сьомий день аналогічно до загальноприйнятих відповідно на $37,45 \pm 1,4$ % та

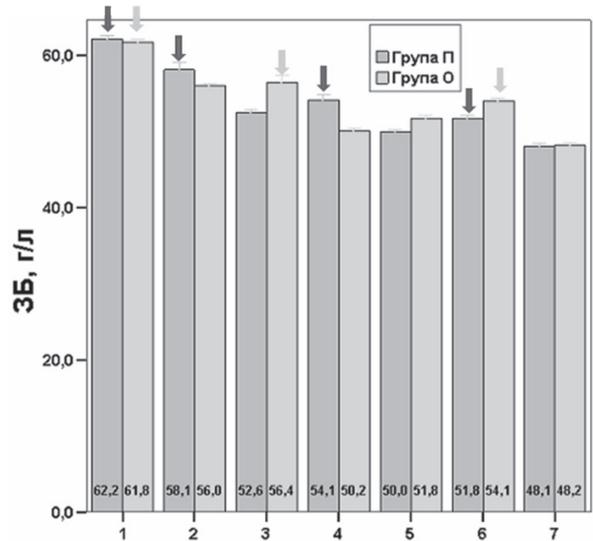


Рис. 5. Динаміка середніх значень ЗБ в групах протягом періода дослідження (стрілками позначено добу виконання ПФ).

$34,86 \pm 1,27$ % та асоціюється з меншою втратою загальноного білку плазми крові.

Рецензент: д. мед. н., професор В.Г. Мішалов

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди не-упередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буренко Г.В., Стець М.М., Молнар І.М., Кобзар А.Я., Собко А.О. Еферентна терапія у комплексному лікуванні важкого перебігу гострого панкреатиту // Acta Medica Leopoliensia – 2011. – XVII №2. – С. 72-75.
2. Бурміч К.С. Корекція гемокоагуляційних порушень в комплексному лікуванні хворих на тяжкий гострий панкреатит: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.03 – 2014. – 20 с.
3. Велигоцький Н.Н., Горбич А.В., Бодрова А.Ю. Острый панкреатит // Международный медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 63–69.
4. Громов М.С., Александров Д.А., Тарасенко В.С., Масляков В.В. Качество жизни больных после перенесенного острого панкреатита // Аналы хирургии. – 2010. – № 2. – С. 28–34.

5. Кагличенко В.В. Диференційоване застосування плазмафереза, в комплексній інтенсивній терапії гострого панкреатита: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.30 – 2012. – 19с.

6. Кобилецький С.М. Особливості дренажування паранкратичного та заочеревинного просторів при деструктивних формах панкреатиту з використанням мініінвазивних методик: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.03 – 2010. – 19 с.

7. Кондратенко П.Г., Васильев А.А., М.В. Конькова, А.А. Юдин Окстрестатин в комплексном лечении больных острым панкреатитом // Украинский Журнал Хирургии. – 2008. – № 2. – С. 105–108.

8. Коновалов Є.П. Стандарти діагностики і лікування гострого панкреатиту // Методичні рекомендації під заг. ред. к.м.н. Є.П. Коновалова. – К., 2005. – 26 с.

9. Леонов В.В., Чанцев В.А., Хачапурідзе Г.В., Маюра Н.А. Динаміка лабораторних показників у хворих на гострий панкреатит // Харківська хірургічна школа. – 2012. – №2 (53). – С. 39–41.

10. Науково-виробнича фірма ТОВ "Н – МЕДИКОМ" Інструкція з медичного застосування апарату для плазмаферезу АПФ-1 "Гемофер", – Донецьк. – 2008.- 102с.

11. Островський В.К., Мащенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // Клини. лаб. диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50–53.

12. Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. Общия анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2009. – №6(19). – С.26–32.

13. Стуликов О.Э. Оптимизация интенсивной терапии деструктивных форм острого панкреатита на основе экстракорпоральной мембранной дезинтоксикации: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.20 – 2014. – 23 с.

14. Уваров В.Ю. Профилактика та лікування ускладнень гострого панкреатиту: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.03 – 2015. – 21 с.

15. Шалимов А.А., Нічитайло М.Е., Литвиненко А.Н. Современные тенденции в диагностике и лечении острого панкреатита // Клинічна хірургія. – 2006. – № 6. – С. 12-20.

16. Andre Kaplan Complications of apheresis // Seminars in dialysis – 2012 – Vol 25, issue 2. – P. 152-158.

17. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C. et al. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. // BMJ. – 2013. – Vol 62 (1). – P. 102–111.

18. Darwin L. Conwell Practice Guidelines: Acute Pancreatitis, 2006 / Darwin L. // Available at <http://gi.org/physicians/guidelines/AcutePancreatitis.pdf>. – 2006.

19. Grace Lee, Gowthami M. Arepally Anticoagulation Techniques in Apheresis: From Heparin to Citrate and Beyond // journal of clinical apheresis – 2012 – Vol 27, issue 3. – P. 117–125.

20. J.Van de Wetering, Westendorp R.G.J., J.G. van der Hoeven, Stolk B., Feuth J.D.M., Chang P.C. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage // journal of the American society of nephrology – 1996 – Vol 7, issue 1. – P. 145–150.

21. Lankisch P.G. Treatment of Acute Pancreatitis: An Attempted Historical Review // Pancreatolgy. – 2010. – Vol. 10. – P. 134 – 141.

22. Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of complex clinical outcome // Crit. Care Med.– 1995.-V23.-P. 1638–1652.

23. Mokrzycki Michele H., Balogun Rasheed A. Therapeutic apheresis: A review of complications and recommendations for prevention and management // journal of clinical apheresis – 2011 – Vol 26 – P. 243–248.

24. Ranson J.H., Pasternack B.S. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. // J Surg. Res. – 1977. – V. 22 – P. 79–91.

25. Scott Tenner, John Baillie, John DeWitt, Santhi Swaroop Vege American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis, // The American Journal of gastroenterology - 2013. Vol.108, № 9 – P1400-1416.

REFERENCES

1. Burenko G.V., Stets M.M., Molnar I.M., Kobzar A.Ya., Sobko A.O. Yeferentna terapiya u kompleksnomu likuvanni vazhkogo

perebigu gostrogo pankreatitu // Acta Medica Leopoliensia - 2011. – XVII №2. – S. 72-75.

2. Burmich K.S. Korektsiya gemokoagulyatsiyних porushen v kompleksnomu likuvanni khvorikh na tyazhkiy gostriy pankreatit: avtoref. dis. kand. med. nauk: 14.01.03 - 2014. - 20 s.

3. Veligotskiy N.N., Gorbilich A.V., Bodrova A.Yu. Ostriy pankreatit // Mezhdunarodniy meditsinskiy zhurnal. – 2009. – № 1. – S. 63–69.

4. Gromov M.S., Aleksandrov D.A., Tarasenko V.S., Maslyakov V.V. Kachestvo zhizni bolnykh posle perenesenogo ostrogo pankreatita // Analý khirurgii. – 2010. – № 2. – S. 28–34.

5. Kaglichenko V.V. Diferentsiyovane zastosuvannya plazmafereza, v kompleksniy intensivniy terapii gostrogo pankreatita: avtoref. dis. kand. med. nauk : 14.01.30 - 2012. - 19s.

6. Kobiletskiy S.M. Osoblivosti drenuvannya parapankreatichnogo ta zaocherevinnoho prostoriv pri destruktivnikh formakh pankreatitu z vikoristanniam miniinvazivnikh metodik: avtoref. dis. kand. med. nauk: 14.01.03 – 2010. – 19 s.

7. Kondratenko P.G., Vasilev A.A., M.V. Konkova, A.A. Yudin Oktrrestatin v kompleksnom lechenii bolnykh ostrym pankreatiom // Ukrainiski Zhurnal Khirurgii. – 2008. – № 2. – S. 105 – 108.

8. Konovalov E.P. Standarti diagnostiki i likuvannya gostrogo pankreatitu // Metodichni rekomendatsii pid zag. red. k.m.n. E.P. Konovalova. – K., 2005. – 26 s.

9. Leonov V.V., Chantsev V.A., Khachapuridze G.V., Mayura N.A. Dinamika laboratornikh pokaznikiv u khvorikh na gostriy pankreatit // Kharkivska khirurgichna shkola. – 2012. - №2 (53). – S. 39–41.

10. Naukovo-virobnicha firma TOV "N-MYEDIKOM" Instruksiya z medichnogo zastosuvannya aparatu dlya plazmaferezu APF-1 "Gemofer", - Donetsk. - 2008.- 102c.

11. Ostrovskiy V.K., Mashchenko A.V., Yangolenko D.V., Makarov S.V. Pokazateli krovi i leykotsitarnogo indeksa intoksikatsii v otsenke tyazhesti i opredelenii prognoza pri vospalitelnykh, gnoynnykh i gnoyno-destruktivnykh zabolevaniyakh // Klin. lab. diagnostika. – 2006. – № 6. – S. 50–53.

12. Speranskiy I.I., Samoylenko G.Ye., Lobacheva M.V. Obshchiy analiz krovi – vse li ego vozmozhnosti ischerpamy? Integralnye indeksy intoksikatsii kak kriterii otsenki tyazhesti techeniya endogennoy intoksikatsii, ee oslozhneniy i effektivnosti provodimogo lecheniya // Ostrye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha. – 2009. - №6(19). – S.26–32.

13. Stulikov O.E. Optimizatsiya intensivnoy terapii destruktivnykh form ostrogo pankreatita na osnove ekstrakorporalnoy membrannoy dezintoksikatsii: avtoref. dis. kand. med. nauk: 14.01.20 – 2014. – 23 s.

14. Uvarov V.Yu. Profilaktika ta likuvannya uskladnen gostrogo pankreatitu: avtoref. dis. kand. med. nauk: 14.01.03 - 2015. - 21 s.

15. Shalimov A.A., Nichitaylo M.Ye., Litvinenko A.N. Sovremennye tendentsii v diagnostike i lechenii ostrogo pankreatita // Klinichna khirurgiya. – 2006. – № 6. – S. 12-20.

16. Andre Kaplan Complications of apheresis // Seminars in dialysis – 2012 – Vol 25, issue 2. – P. 152-158.

17. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C. et al. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. // BMJ. – 2013. – Vol 62 (1). – P. 102–111.

18. Darwin L. Conwell Practice Guidelines: Acute Pancreatitis, 2006 / Darwin L. // Available at <http://gi.org/physicians/guidelines/AcutePancreatitis.pdf>. – 2006.

19. Grace Lee, Gowthami M. Arepally Anticoagulation Techniques in Apheresis: From Heparin to Citrate and Beyond // journal of clinical apheresis – 2012 – Vol 27, issue 3. – P. 117 – 125.

20. J.Van de Wetering, Westendorp R.G.J., J.G. van der Hoeven, Stolk B., Feuth J.D.M., Chang P.C. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage // journal of the American society of nephrology – 1996 – Vol 7, issue 1. – P. 145–150.

21. Lankisch P.G. Treatment of Acute Pancreatitis: An Attempted Historical Review // Pancreatolgy. – 2010. – Vol. 10. – P. 134 – 141.

22. Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of complex clinical outcome // Crit. Care Med.– 1995.-V23.-R. 1638–1652.

23. Mokrzycki Michele H., Balogun Rasheed A. Therapeutic apheresis: A review of complications and recommendations for prevention and management // journal of clinical apheresis – 2011 – Vol 26 – P. 243–248.

24. Ranson J.H., Pasternack B.S. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. // J Surg. Res. – 1977. – V. 22 – P. 79–91.

25. Scott Tenner, John Baillie, John DeWitt, Santhi Swaroop Vege American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis, // The American Journal of gastroenterology - 2013. Vol.108, № 9 – P1400-1416

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА УРОВЕНЬ ОБЩЕГО БЕЛКА КРОВИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ПЛАЗМАФЕРЕЗА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО НЕБИЛИАРНОГО ПАНКРЕАТИТА СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ В РАННЕЙ ФАЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Матвеев Р.Н.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Цель работы. Определить эффективность и влияние на уровень общего белка крови различных методик плазмафереза в комплексном лечении острого небилиарного панкреатита средней тяжести в ранней фазе заболевания.

Материалы и методы. В исследование вошло 103 больных: 40 (38,8%) женщин и 63 (61,2%) мужчины в возрасте от 31 лет до 73 лет, в среднем $52,34 \pm 0,94$ года с острым панкреатитом средней тяжести по классификации Атланта 2012 г., проходивших лечение на базах кафедры хирургии №4 НМУ имени А.А. Богомольца (Александровская клиническая больница г. Киева и КГКБ№9) в период с 2007 года по 2012 год включительно.

Больных разделено на две группы: сравнения (группа С – 48 больных) и основную (группа О – 55 больных). В группе С плазмаферез (ПФ) проводили по общепринятой методике, в группе О по предложенной нами модификации. Результаты ПФ оценивали по изменениям лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и уровню общего белка (ОБ) плазмы крови.

Результаты. В обеих группах достигнуто статистически одинаковое снижение ЛИИ с первого по седьмой день на $34,86 \pm 1,27\%$ в группе С и на $37,45 \pm 1,4\%$ в группе О. При этом в течение всего периода исследования не было достоверных различий между группами, по средним значениям ЛИИ в одинаковые сроки.

Предложенная методика оказалась и более экономной, по потерям общего белка сыворотки крови. Больные группы О не нуждались в заместительной терапии (обязательной для больных группы С, которая в 9 – 18,8% случаях вызвала аллергические реакции и необходимость дополнительной терапии).

Выводы.

1. Предложенная методика ПФ, отличающаяся от традиционных меньшей кратностью применения с обработкой 55% ОЦК у больных ОП средней степени тяжести – сохраняет детоксикационную эффективность, аналогичную традиционным методам и минимизирует выраженность “нежелательных” эффектов.

2. Предложенная методика ПФ обеспечивает достоверное снижение ЛИИ с первого по седьмой день аналогично общепринятым соответственно на $37,45 \pm 1,4\%$ и $34,86 \pm 1,27\%$ и ассоциируется с меньшей потерей общего белка крови.

Ключевые слова: Плазмаферез, острый панкреатит, лейкоцитарный индекс интоксикации, общий белок.

EFFECTIVENESS AND IMPACT ON TOTAL BLOOD PROTEINS OF DIFFERENT METHODS OF PLASMAPHERESIS IN COMPLEX TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS NON-BILIARY MODERATE IN EARLY PHASE OF DISEASE

R. Matveev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The aim – To determine the effectiveness and impact on the level of total blood protein different methods of plasmapheresis in the complex treatment of acute pancreatitis non-biliary moderate severity in the early phase of the disease.

Materials and methods. Result of treatment 103 patients: 40 (38.8%) women and 63 (61.2%) men aged 31y.o. to 73 years, on average $52,34 \pm 0,94$ years with severe acute pancreatitis classification of Atlanta 2012 were analysed. This patient were hospitalized at Kyiv Alexandrovskiy clinical hospital and Kyiv clinical hospital №9 in 2007-2012 incl.

They were divided into two groups: a comparison (group C – 48 patients) and basic (group B – 55 patients). In Group C – plasmapheresis (PF) was performed by the conventional method, in the group B – on our proposed modification. The results are evaluated by PF changes leukocyte intoxication index (LII) and total protein level (TP).

Results. In all groups achieved statistically identical decline LII first to seventh day $34,86 \pm 1,27\%$ in group C and $37,45 \pm 1,4\%$ in the group B. In the course of the study there were no significant differences between groups for mean values LII in the same time.

The proposed method was also more economical, as loss of serum total protein. Patients B did not need replacement therapy (mandatory for patients with Group C, which is 9 – 18.8% cases cause allergic reactions and the need for additional therapy).

Conclusions.

1. The proposed method PF, which differs from the traditional use of application to the processing of 55% of BCC in patients with severity AP maintains detoxification efficiency similar to traditional methods and It minimizes of “undesirable” effects.

2. The proposed methodology provides a significant reduction in PF LII from the first to the seventh day similar to the conventional respectively $37,45 \pm 1,4\%$ and $34,86 \pm 1,27\%$ and is associated with less loss of total blood protein.

Key words: plasmapheresis, acute pancreatitis, total blood protein, leukocyte intoxication index.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.127-004 – 005.23-3.00.2

РАННИЕ ЭФФЕКТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА



Кацитадзе Игорь Юрьевич
e-mail: katsitadze@ukr.net

Кацитадзе И.Ю.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Цель: сравнить влияния при достижении одинаковой частотой сердечных сокращений покоя с помощью как комбинации ивабрадина и бисопролола (Бс), так и титрованием Бс на толерантность к физической нагрузке, ее хронотропной поддержке, систолической функции ЛЖ и NT proBNP у пациентов с хронической ИБС с умеренной ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ).

Методы: В данное слепое с параллельными группами исследование было включено 52 больных в возрасте < 60 лет ($54 \pm 2,3$) с синусовым ритмом > 70 ударов в минуту с ИБС (стабильная стенокардия CCS класса I-II), документально фиксированным ИМ > 3 месяцев, мягкой гипертензией и приблизительной ФВ 38-45%, принимавших ингибиторы АПФ и ББ 2,5 мг / д. В группе 1 (n = 40) Бс был дотитрован до 5 мг / д и Ив был добавлен (с 5 мг до 7,5 мг два раза, $12,4 \pm 0,49$ мг / с), в группе 2 (n = 38) Бс титровался до 10 мг / д ($9,1 \pm 0,35$ мг / д). В начале исследования (M0) и 2-х месяцев (M2), больным проводили тредмил-тест – ТТ (протокол Брюс), измеряли ФВ, скорости движения митрального кольца, соотношение скорости потока к скорости кольца (были оценены E / E') по помощи ТДИ, а также определяли плазменный NT proBNP методом ИФА.

Результаты. ЧСС покоя и систолическое АД были одинаковыми в обеих группах на M0 ($78,6 \pm 3,59$ против $81,4 \pm 3,7$ уд / и $135,4 \pm 5,8$ против $132,4 \pm 5,8$ мм рт. в.), и на M2 ($66,4 \pm 2,93$ против $64,9 \pm 2,91$ уд / и $124,2 \pm 5,4$ против $125,2 \pm 5,7$ мм рт.ст., $p > 0, 05$). Усталость и / или одышка преобладали в причинах останова ТТ в обеих группах на M0 (55% против 47,5%) и на M2 (68,6% против 60%).

Выводы: У пациентов <60 лет с ИБС и умеренно сниженной ФВ эквивалентным контролем ЧСС в покое через 2 месяца, лечение комбинацией ивабрадина и бисопролола, по сравнению с монотерапией бисопрололом, было связано с улучшением толерантности к физической нагрузке, несмотря на увеличение хронотропной резерва, а также улучшением систолической функции по показателям тканевого доплера и уменьшением плазменного NT proBNP при отсутствии значимых изменений ФВ.

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, сердечная недостаточность, толерантность к физической нагрузке, бисопролол, ивабрадин.

Вступление. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое считается важным фактором, определяющим потребность миокарда в кислороде, и ее увеличение ассоциируется со значительным ростом сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС)[1-2]. Ассоциация снижения ЧСС с улучшением прогноза у пациентов со стабильной ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV класса по NYHA со сниженной фракцией выброса (ФВ) и синусовым ритмом >70уд/мин, была подтверждена ре-

зультатами многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований BEAUTIFUL (с анализом в подгруппах) [3], и SHIFT [4]. В обоих из них уменьшение ЧСС, в качестве терапевтической цели, было достигнуто путем добавления к стандартной терапии, включающей максимально переносимые дозы бета-адреноблокаторов (ББ), ивабрадина - специфического ингибитора водителя ритма синусового узла. Мы, однако, предположили, что целенаправленное использование такой комбинации препарата для контроля ЧСС, по срав-

нению с терапией полной дозы ББ, может иметь определенные гемодинамические преимущества в связи с менее выраженным отрицательным инотропным и сосудосуживающим эффектами низкой дозы ББ.

Целью данного пилотного исследования было сравнение влияния разных путей контроля ЧСС с помощью комбинации ивабрадина и бисопролола (Бс), а также монотерапией Бс на толерантность к физической нагрузке, ее хронотропной поддержки, систолическую функцию ЛЖ и NT proBNP у пациентов с хронической ИБС, умеренной ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ).

Материалы и методы. В данном исследовании взяли участие 52 больных ИБС с перенесенным ОИМ и умеренной (NYHA I-II) ХСН с ФВ 35-45%. Критериями включения были задокументированный ОИМ > 3 мес, возраст <60 лет, синусовый ритм > 70 уд/мин, I-II ФК стабильной стенокардии Канадского кардиологического общества (или отсутствие), умеренная гипертензия (или отсутствие), ФВ 35-45%, прием стабильных доз ингибиторов АПФ, и, при наличии показаний, диуретиков, Бс 2,5 мг/д ≥ 1 месяца до скрининга. Все пациенты получали также стабильные дозы аспирина и статинов. Критериями исключения были частые экстрасистолы высоких градаций, фибрилляция предсердий, АВ-блокада, ЧСС <60 уд/мин, офисное САД <90 или > 150 мм рт.ст., сывороточный креатинин >150 мкмоль/л, серьезные сопутствующие заболевания, в том числе декомпенсированный и / или инсулинозависимый сахарный диабет. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 года с изменениями, внесенными в Вашингтоне, 2002 г., и одобренными этическими комитетами.

В данном рандомизированом открытом проспективном простом слепом исследовании в параллельных группах со слепыми конечными точками приняло участие 52 пациента (средний возраст 55 ± 2,5 лет), которые были рандомизированы в 2 группы. В группе 1 (n = 26) Бс титровался до 5 мг/д и добавлялся ивабрадин (5-7,5 мг или максимально переносимая доза). В связи с отказом от участия 4 пациентов группы 1 в соответствии с протоколом оценивали данные по 22 пациентам. В группе 2 (n = 26) Бс титровали до 10 мг/д или максимально переносимой дозы. В начале исследования (M0) и через 2 месяца (M2) пациенты были обследованы в соответствии с протоколом исследования, что включало в себя медицинский осмотр, измерение офисного АД и ЧСС (по данным ЭКГ в 12 отведениях), доплеровскую эхокардиографию, симптом-ограниченный тредмил-тест, плазменный NT proBNP (по методике ELISA). Конечно-диастолический и конечно-систолический индексы (КДИ, КСИ), ФВ оценивались по методу Симпсона. Тредмил-тест проводился в соответствии с симптом-ограниченным протоколом Брюса утром и натошак после отмены препаратов (через 12 ч после последнего приема ивабрадина и через 24 часа после приема последней дозы Бс). Оценивали толерантность к физической нагрузке (MET) и хронотропный резерв на пике нагрузки. Первичными конечными точками были толерантность к физической нагрузке, хронотроп-

ный резерв, ФВ, NT proBNP к M2. Для определения статистической достоверности для непараметрических критериев были использованы: критерий Вилкоксона для зависимых переменных и критерий Манна-Уитни для независимых переменных. Корреляционный анализ проводился с использованием шкалы Пирсона и ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. Стартовые характеристики пациентов обеих групп представлены в табл. 1. Пациенты обеих групп не отличались по возрасту, полу (преимущественно мужчины), времени после последнего ИМ, классу стабильной стенокардии, сопутствующей АГ и тяжести сахарного диабета (все p>0,05). К M2 средняя доза ивабрадина в группе 1 составила 12,7±0,51 мг, и Бс в группе 2 – 9,3±0,37 мг.

На момент включения в исследование, показатели ЧСС в покое, брахиального САД, диастолического артериального давления (ДАД) и ФВ были одинаковы в группах 1 и 2 (78,2±3,6 против 79,3±3,56 уд/мин, 130±5,0 против 133±6,6 mmHg, 79,5±3,30 против 80,1±3,34 mmHg и 41,6±1,91% против 41,0±1,86% соответственно, все p>0,05). Через 2 месяца офисное ЧСС в покое снизилось в обеих группах в сравнении со стартовыми показателями до 65,2±2,88 уд/мин (p<0,01) и 66,1±2,97 уд/мин (p<0,01) без достоверного различия между группами (p>0,05). Брахиальное САД и ДАД не изменились к M2 в группе 1 (119±5,3 и 78,4±3,06 mmHg) и в группе 2 (до 120±5,4 и 78,6±3,12 mmHg, p>0,05 относительно стартовых значений).

Различий между группами по величине толерантности к физической нагрузке не было (табл. 2). К M2 она достоверно увеличилась в группе 1 (p<0,05, относительно M0), но не изменилась в группе 2. Основными причинами прекращения тредмил-теста в M0 были усталость и одышка (64% и 58% в группах 1 и 2 соответственно), в то время, как ишемия регистрировалась у 25% и 18% пациентов (все p>0,05). К M2 достоверных изменений в данных показателях не наблюдалось (p>0,05).

К M2 пациенты, принимающие комбинацию Бс+ивабрадин, достигли более высокой средней ЧСС на пике нагрузки по сравнению с пациентами группы 2:

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов обеих групп в начале исследования

	Группа 1 Ивабрадин+Бс (n=22)	Группа 2 Бс (n=26)
Возраст, (M±m), годы	52,2±2,18	55,4±2,5
Мужчины/Женщины	14 (63,6%)/8	17 (65,4%)/9
Время после последнего ИМ, (M±m), мес	10,2±1,1	10,1±1,0
АГ	22 (100%)	26 (100%)
Сахарный диабет	4 (18%)	5 (19%)
Класс стенокардии: I	7 (32%)	11 (42%)
II	15 (68%)	15 (58%)
Класс по NYHA: I	6 (28%)	7 (27%)
II	16 (72%)	19 (73%)

Изменения в толерантности к физической нагрузке, ЧСС и хронотропном резерве на пике нагрузки у пациентов групп 1 и 2 через 2 месяца (M±m).

гр	Время	Пороговая мощность, MET	ЧСС при нагрузке, уд/мин		Хронотропный резерв, уд/мин	Брахиальное САД, mmHg	
			в покое	на пике		в покое	на пике
1	M0	5,62±0,34	75,4±3,22	132,1±5,98	56,7±2,25	126,1±5,04	154,6±8,03
	M2	6,31±0,38#*	70,1±3,13	139,5±6,26*	69,6±2,41##*	125,2±4,93	156,2±8,18
2	M0	5,51±0,33	76,2±3,41	136,3±6,04	60,3±2,41	128,3±5,64	151,2±7,87
	M2	5,78±0,35	68,1±3,04	128,6±5,67	60,7±2,43	124,4±4,87	154,3±8,01

Примечание. # – p<0,05, ## – p<0,01 относительно M0; * – p<0,05 относительно группы 2.

Таблица 3.

Динамика показателей продольной систолической функции и NT proBNP у пациентов обеих групп.

Группа	Время	S'бок, см/с	NT proBNP, пг/мл
1	M0	7,01±0,32	186±11,2
	M2	7,92±0,37#	164±9,4#
2	M0	7,72±0,34	173±10,4
	M2	7,56±0,33	167±10,1

Примечание. # – p<0,05 относительно M0; * – p<0,05 относительно группы 2.

139,5±6,26 против 128,6±5,67 уд/мин (p<0,05). В сравнении с начальными показателями хронотропный резерв в группе 1 значительно вырос (с 56,7±2,25 до 69,6±2,41 уд/мин, p<0,01), и стал выше, чем в группе 2 (p<0,05), в которой он не изменился (p>0,05, табл. 2).

Можно предположить, что повышение ЧСС на пике нагрузки в группе комбинированной терапии к M2 отражает рост потребности миокарда в кислороде за счет увеличения коронарного резерва, что было показано при лечении ивабрадином как экспериментально [5], так и клинически у больных со стабильной ИБС [6], в противовес терапии ББ. ББ препятствуют физиологическому увеличению коронарного кровотока во время физических нагрузок, блокируя β1- и β2-рецепторы, препятствуя дилатации малых коронарных сосудов сопротивления [7–8] и усиливая α-адренергическую вазоконстрикцию на уровне эпикардиальных коронарных артерий [9]. Увеличение ЧСС на пике нагрузки у пациентов 1 группы, вероятно, способствовало повышению толерантности к физической нагрузке к M2.

Средние значения стартовых КДИ и КСИ не отличались в обеих группах (85,1±3,83 мл/м² в группе 1 против 85,4±3,84 мл/м² в группе 2, 49,7±2,43 мл/м² против 50,5±2,27 мл/м² соответственно, p>0,05), так же, как и ФВ, и не изменились к M2 (83,7±3,77 мл/м² против 84,7±3,81 мл/м², 45,6±2,31 мл/м² против 46,8±2,12 мл/м² и 45,2±2,3% против 44,8±2,28 все p>0,05). Согласно данным, представленным в табл. 3, группы 1 и 2 не отличались по начальным показателям продольной систолической функции (S) по боковой стенке и величинах NT proBNP (p>0,05).

В группе 1 через 2 месяца лечения, S боковой стенки достоверно увеличилась на 11,5% (p<0,05) и не изменилась в группе 2 (p>0,05), что ассоциировалось со снижением NT proBNP в группе 1 (164±9,4 против 186±11,2 пг/мл, p<0,05), в то время как в группе 2 достоверных изменений не наблюдалось (p>0,05) (таб. 3).

Выводы. У пациентов <60 лет с ИБС и умеренно сниженной ФВ, эквивалентным контролем ЧСС в покое через 2 месяца лечения комбинацией ивабрадина и бисопролола, по сравнению с монотерапией бисопрололом, ассо-

цировалось с улучшением толерантности к физической нагрузке, несмотря на увеличение хронотропной резерва, а также улучшением систолической функции по показателям тканевого доплера и уменьшением плазменного NT proBNP при отсутствии значимых изменений ФВ.

Рецензент: д.мед.н., профессор О.Б. Яременко

Конфликт интересов.

Автор заявляет, что не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:823-30.
2. McMurray J, Adamopoulos St, Anker St, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2012; 33: 1787–1847.
3. Fox K, Ford I, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008 Sep 6;372(9641):807-16.
4. Swedberg K, Komajda M, Böhmer M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010 Sep 11;376:875-85.
5. Christensen LP, Zhang R, Zheng W et al. Postmyocardial infarction remodeling and coronary reserve: effects of ivabradine and beta blockade therapy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297: H322–H330.
6. Skaliadis EI, Hamilos MI et al. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2011 Mar;215(1):160-5.
7. Miyashiro JK, Feigl EO. Feedforward control of coronary blood flow via coronary beta-receptor stimulation. *Circ Res.* 1993 Aug;73(2):252-63.
8. Gorman MW, Tune JD, Richmond KN et al. Feedforward sympathetic coronary vasodilation in exercising dogs. *J Appl Physiol.* 2000 Nov;89(5):1892-902.
9. Heusch G, Baumgart D, Camici P et al., β-Adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation.* 2000. Vol. 101: 689–694.

EARLY EFFECTS OF THE DRUG THERAPY OF LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC ARTERY DISEASE

I.Y. Katsitadze

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Purpose: To compare the effects of the same resting heart rate using as a combination of ivabradine and bisoprolol (BS) and uptitration Bs on exercise tolerance, its chronotropic support of LV systolic function and NT proBNP in patients with chronic ischemic heart disease with moderate heart failure and systolic dysfunction of the left ventricle (LV).

Methods: In this blind, parallel-group study included 52 patients aged <60 years ($54 \pm 2,3$) with sinus rhythm > 70 beats per minute with coronary artery disease (stable angina CCS class I- II), to document infarction > 3 months mild hypertension and approximate 38-45% of the PV taking ACE inhibitors and BB 2.5 mg / d. In group 1 (n = 40) was dotitrovan BS to 5 mg / d and iv was added (5 mg to 7.5 mg twice, $12,4 \pm 0,49$ mg / day), Group 2 (n = 38) BS titrated to 10 mg / d ($9,1 \pm 0,35$ mg / d). At the beginning of the study (M0) and 2-months (M2), the patients underwent treadmill-test – TT (Bruce protocol) was measured by ejection fraction, the velocity of the mitral annulus, the ratio of the flow rate to the speed of the ring (were rated E / E') of using TDI and plasma NT proBNP was measured by ELISA.

Results. Resting heart rate and systolic blood pressure were similar in both groups at M0 ($78,6 \pm 3,59$ versus $81,4 \pm 3,7$ beats and $135,4 \pm 5,8$ versus $132,4 \pm 5,8$ mm Hg. In.) and M2 ($66,4 \pm 2,93$ versus $64,9 \pm 2,91$ against and beats against $124,2 \pm 5,4$ versus $125,2 \pm 5,7$ mm Hg, $p > 0, 05$). Fatigue and / or shortness of breath dominated the reasons for stopping the TT both groups at M0 (55% vs. 47.5%) and M2 (68.6% vs. 60%).

Conclusions: In patients <60 years with coronary heart disease and moderately reduced vWF equivalent control heart rate at rest after 2 months, treatment with the combination of ivabradine and bisoprolol, compared with monotherapy with bisoprolol was associated with an improvement in exercise tolerance, despite the increase in chronotropic reserve and improved systolic function in terms of tissue Doppler and decreased plasma NT proBNP in the absence of significant changes in ejection fraction.

Key words: heart rate, heart failure, exercise tolerance, bisoprolol, ivabradine.

РАННІ ЕФЕКТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ СИСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Кацитадзе І.Ю.

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

Мета. Порівняти вплив при досягненні однакової ЧСС спокою за допомогою як комбінації івабрадину та бісопрололу (Бс), так і титруванням Бс на толерантність до фізичного навантаження, її хронотропної підтримки, систолічної функції ЛШ і NT proBNP у пацієнтів з хронічною ІХС з помірною ХСН і систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ).

Методи: У дане сліпе з паралельними групами дослідження було включено 52 хворих у віці <60 років ($54 \pm 2,3$) з синусовим ритмом > 70 ударів на хвилину з ІХС (стабільна стенокардія CCS класу I- II), документально фіксованим ІМ > 3 місяців, м'якою гіпертензією та приблизної ФВ 38-45%, які застосовували інгібітори АПФ і ББ 2,5 мг / д. У групі 1 (n = 40) БС був дотитрований до 5 мг / д і ів був доданий (з 5 мг до 7,5 мг два рази, $12,4 \pm 0,49$ мг / с), у групі 2 (n = 38) БС титрувати до 10 мг / д ($9,1 \pm 0,35$ мг / д). На початку дослідження (M0) і 2-х місяців (M2), хворим проводили тредміл-тест – ТТ (протокол Брюс), вимірювали ФВ, швидкості руху мітрального кільця, співвідношення швидкості потоку до швидкості кільця (були оцінені E / E') по допомогою ТДІ, а також визначали плазмовий NT proBNP методом ІФА.

Результати. ЧСС спокою і систолічний АТ були однаковими в обох групах на M0 ($78,6 \pm 3,59$ проти $81,4 \pm 3,7$ уд і $135,4 \pm 5,8$ проти $132,4 \pm 5,8$ мм рт. Ст.), і на M2 ($66,4 \pm 2,93$ проти $64,9 \pm 2,91$ уд і $124,2 \pm 5,4$ проти $125,2 \pm 5,7$ мм рт.ст., $p > 0, 05$). Втома і / або задишка переважали в причинах зупинки ТТ в обох групах на M0 (55% проти 47,5%) і на M2 (68,6% проти 60%).

Висновки: У пацієнтів <60 років з ІХС і помірно зниженою ФВ еквівалентним контролем ЧСС у спокої через 2 місяці, лікування комбінацією івабрадину та бісопрололу, порівняно з монотерапією бісопрололом, було пов'язано з поліпшенням толерантності до фізичного навантаження, незважаючи на збільшення хронотропної резерву, а також поліпшенням систолічної функції за показниками тканинного доплера і зменшенням плазмового NT proBNP при відсутності значущих змін ФВ.

Ключові слова: частота серцевих скорочень, серцева недостатність, толерантність до фізичного навантаження, бісопролол, івабрадин.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.127-005.8-031.85-055.2:612.11.7

ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ У ПАЦІЄНТІВ ЖІНОЧОЇ СТАТІ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST, СТРАТИФІКОВАНИМИ ЗА ШКАЛАМИ TIMI ТА GRACE



Нетяженко Нонна Василівна,
e-mail: netyazhenko@bigmir.net

Нетяженко Н.В.

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

Резюме. Серед пацієнтів жіночої статі з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST, розподіленими на групи низького, помірного і високого ризику за шкалами TIMI і GRACE, вивчалась агрегаційна здатність тромбоцитів у спонтанному і індукованому стані. Ступінь спонтанної агрегації зростала з ризиком шкал TIMI і GRACE на 9,4% і 9,51% у групі помірного ризику і на 21,7% і 20,6% у групі високого ризику, відповідно (всі $p < 0,05$). Серед жінок з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST додатковим чинником несприятливих серцево-судинних подій є підвищення спонтанна і індукована функціональна активність тромбоцитів. Було виявлено достовірне збільшення агрегаційної здатності при додаванні арахідонової кислоти (АК) і аденозиндифосфату (АДФ). Крім того, використання в якості індуктора АДФ дозволило виявити нечутливість до дії клопідогрелю в групах високого ризику серед жінок з ГКСбST. Наявність кореляційних зв'язків високої інтенсивності між ступенем GRACE і АК- ($r = 0,56$; $p < 0,001$) і АДФ індукованої агрегацією ($r = 0,61$; $p < 0,01$) і середньої інтенсивності між адреналін-індукованої агрегацією ($r = 0,48$) і між шкалою TIMI і АДФ-індукованої агрегацією ($r = 0,32$; $p < 0,05$), свідчили про закономірності та взаємозв'язки виявленої нами підвищеної функціональної активності тромбоцитів із зростанням ризику несприятливих серцево-судинних подій за прогностичними моделям TIMI і GRACE.

Ключові слова: тромбоцити, жінки, агрегація, інфаркт міокарда.

Вступ. Вибір стратегії лікування (екстрене/раннє/віддалене інтервенційне втручання або консервативна медикаментозна терапія) пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST (ГКСбST) залежить від результатів стратифікації за чинниками ризику. В рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ЄТК) та Американської асоціації серця/Американської колегії кардіологів з високим рівнем доказової медицини доведена доцільність використання моделей по оцінці ступеню ризику розвитку внутрішньолікарняної летальності та смертності і основних несприятливих подій впродовж 1 року (шкала TIMI) і внутрішньолікарняної летальності, смертності і розвитку нефатального рецидиву

інфаркта міокарда (ІМ), а також смерті і розвитку ІМ впродовж 6 місяців (в тому числі після виписки із лікарні) (шкала GRACE) [4,6,8]. Доведено, що у пацієнтів з високим ризиком розвитку ускладнень, визначеним за допомогою прогностичних шкал, найбільш ефективні є методи реперфузійної терапії за допомогою перкутанного коронарного втручання (ПКВ), а у пацієнтів із низьким ризиком – консервативна терапія. Незважаючи на легкість та простоту використання GRACE та TIMI вони мають достатню для клінічного застосування прогностичну цінність (значення площі під ROC-кривою). В той же час, шкала TIMI має ряд недоліків, зокрема обмежену віку пацієнтів, в зв'язку з чим використання GRACE за

різними даними має більшу прогностичну точність та цінність [10].

Відомо, що жодна із наявних предикторних систем не враховує основний патогенетичний чинник розвитку ГКС- функціональну активність тромбоцитів, що може мати суттєве значення для перебігу постінфарктного періоду. Незважаючи на те, що настановами по лікуванню ГКСбСТ зазначено про відсутність переваг виконання рутинної оцінки функції тромбоцитів в клінічній практиці [8], рекомендації Американської асоціації серця по виконанню ПКВ [9] стверджують, що вивчення тромбоцитарної активності може бути розглянуто у пацієнтів високого ризику несприятливого прогнозу захворювання. Крім того, слід підкреслити, що у великих клінічних дослідженнях агрегаційна активність тромбоцитів вивчалась переважно серед пацієнтів з імплантованими стентами в коронарні судини, і практично не виконувалась у хворих без ПКВ.

Вибір антитромбоцитарної терапії та визначення функціональної активності тромбоцитів особливо актуальними є серед жінок із ГКСбСТ, яким слід надавати перевагу у консервативній стратегії лікування, і лише у випадку високого ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій- інтервенційному втручання [4].

Мета дослідження визначити та порівняти функціональну активність тромбоцитів у жінок із ГКС без елевачії сегмента ST, стратифікованими за шкалами TIMI та GRACE.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 65 пацієнтів із ГКСбСТ жіночої статі віком від 58 до 68 років (в середньому $62,4 \pm 2,3$), які були розподілені на групи низького, помірного та високого ризику розвитку основних несприятливих подій за шкалами TIMI (Thrombosis in Myocardial Infarction) та GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [4,8]. Діагноз ГКСбСТ встановлювався відповідно до існуючих рекомендацій ЄТК [8]. За шкалою TIMI враховувались 7 основних чинників ризику: вік старше 65 років, наявність як мінімум 3 чинників ризику (гіперхолестеринемія, сімейний анамнез ішемічної хвороби серця (ІХС), цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія (АГ)), виявлений раніше 50% і більше стеноз коронарної артерії, відхилення сегмента ST, два напади стенокардії і більше за 24 години напередодні, вживання ацетилсаліцилової кислоти (АСК) впродовж останніх 7 діб, підвищений рівень кардіальних біомаркерів. Сформовані наступні групи: група I (n=20) з низьким ризиком (0-1 бали), група II (n=21) з помірним ризиком (2-3 бали), група III (n=24) з високим ризиком (>4 балів) летальності від усіх причин, нового або повторного ІМ, тяжкої повторної ішемії, яка би потребувала ургентної реваскуляризації. За шкалою GRACE були використані 8 критеріїв: вік, клас гострої серцевої недостатності за Т. Killip, підвищений рівень систолічного артеріального тиску (АТ), зміни сегмента ST на ЕКГ, зупинка серця, збільшення концентрації креатиніну сироватки крові, позитивні кардіальні біомаркери, підвищена ЧСС. Створені наступні групи: група I (n=15) низького <1%, група II (n=24) помірного від 1 до 3% та група III (n=26) високого >3% ризиків внутрішньолікарняної летальності, смертності і розвитку ІМ, а також смерті та розвитку ІМ впродовж 6 місяців. Пацієнти знахо-

дилися на лікуванні у відділенні кардіології Державного закладу “Дорожня клінічна лікарня №2 станції Київ ДТГО “Південно-Західна залізниця”” м. Києва та у інфарктному відділенні Олександрівської клінічної лікарні м.Києва. Критеріями виключення були рівень тромбоцитів <150 та >450 · 10⁹/л, виконання ПКВ за 24 години до включення у дослідження, крові, ознаки тяжкої серцевої недостатності СН ІІБ-ІІІ стадії за класифікацією Стражеска-Василенка, фракція викиду лівого шлуночка менше 45%, вроджені та набуті вади серця, міокардит, кардіоміопатії, перикардит, артеріальна легенева гіпертензія, перенесений геморагічний або ішемічний інсульт, цукровий діабет типу 1 та 2, тяжкі хронічні захворювання нирок (із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²) та печінки із порушенням їх функцій та інших тяжких супутніх захворювань, що ймовірно зменшують тривалість життя протягом наступних 12 місяців. Критеріями виключення був також попередній тривалий прийом нестероїдних протизапальних препаратів упродовж останніх 6 місяців.

Відповідно до мети дослідження, в усіх хворих визначали кількість тромбоцитів за допомогою гематологічного аналізатору Mindray BC 2800 (Mindray, Китай) з технологією підрахунку формених елементів, заснованих на кондуктометричному методі. На лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів “Aggregation analyser” НПФ БІО-ЛА (Росія) з комп’ютерною обробкою програми AGGR за кривими відсотку світопропускання (турбодиметричним методом (ТДМ)) і середнього умовного розміру агрегатів (методом флукуації світлопропускання ФСПм) реєстрували тромбоцитарну активність. Дослідження функціональної активності тромбоцитів виконували в багатій на тромбоцити плазмі (БгТП). Бідну на тромбоцити плазму (БдТП) додавали для корекції кількості тромбоцитів до 250-450 · 10⁹/л в разі перевищення їх кількості в БгТП. Для оцінки показників індукованої агрегації використовувались робочі розчини арахідонової кислоти (АК) в дозі 1,0 ммоль, аденозиндифосфату (АДФ) – 2,5 мкмоль, колагену – 1,25 мг/мл, адреналіну – 5 мкмоль (Helena platelet aggregation reagents “Helena Laboratories”, США), відповідно до рекомендацій [7].

Всім хворим була призначена антикоагулянтна терапія (нефракціонованим гепарином або низькомолекулярним гепарином) з відповідним контролем (100% хворих), АСК в навантажувальній дозі 150-325 мг, в подальшому в дозі 75-100 мг (100% хворих), клопідогрел в навантажувальній дозі 300 мг і в подальшому в дозі 75 мг (100% хворих), в-адреноблокатори (85,2% хворих), статини (100% хворих), нітрати (100% хворих) та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) (92,6% хворих). Лікування ускладнень здійснювали відповідно до рекомендацій ЄТК [8].

Для оцінки достовірності різниці між середніми величинами застосовували непараметричні критерії з використанням пакету IBM SPSS Statistics v22: для пов’язаних сукупностей-критерій Вілкоксона, для незалежних-Манна-Уїтні. Достовірність різниці частот ознак визначали за допомогою альтернативного варіювання. Для оцінки ступеня взаємозв’язку між парами незалежних

ознак використовували коефіцієнт вибіркової кореляції Пірсона (r).

Результати. Клінічна характеристика пацієнтів наведена в **табл. 1**. Пацієнти всіх груп, розподілених за шкалами TIMI та GRACE, були співставними віком, індексом маси тіла (ІМТ) та основними чинниками ризику серцево-судинних подій. Більша частина пацієнтів (66,2%) страждала на артеріальну гіпертензію (АГ), в 10,8% випадків розвитку ГКС передували ІМ і в 23,1%- стабільна стенокардія, ПКВ було виконано у 12,3%.

В **табл. 2** представлені результати порівняльного аналізу показників спонтанної (СпА) та індукованої агрегації тромбоцитів у жінок із ГКБСТ. Встановлено, що групи

низького ризику за шкалами TIMI та GRACE не мали достовірних відмінностей ступеню агрегації при застосуванні двох методик (ТДм і ФСПм). При аналізі показників СпА виявлено, що найбільш високі показники функціональної активності агрегації були виявлені в групі високого ризику за двома прогностичними моделями оцінки. Варто підкреслити, що хоча ступінь агрегації тромбоцитів і був вищим в групі III за шкалою GRACE, достовірних відмінностей при цьому між двома шкалами встановлено не було (p>0,05). Ступінь СпА, визначеної ТДм, зростає із ризиком за шкалами TIMI та GRACE на 9,4% та 9,51% в групі II, відповідно (p<0,05), та 21,7% та 20,6% в групі III, відповідно (p<0,05), порівняно із групою I. ФСПм дозво-

Таблиця 1.

Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів жіночої статі із ГКС без елевації сегмента ST, стратифіковані за шкалами GRACE та TIMI

Показники	Шкала ризику	Група I Низький ризик		Група II Помірний ризик		Група III Високий ризик	
		TIMI (n=20)	GRACE (n=15)	TIMI (n=21)	GRACE (n=24)	TIMI (n=24)	GRACE (n=26)
Вік (років) (M±m)		63,4±2,1	66,1±3,3	62,8±2,4	65,3±4,1	64,2±3,9	63,8±2,8
ІМТ (кг/м ²) (M±m)		26,2±0,9	27,1±1,1	27,4±1,4	28,0±0,5	26,9±1,0	27,7±1,9
АГ (n, %)		14(70,0)	11 (73,3)	14 (66,7)	15 (62,5)	17(70,8)	19 (73,1)
Куріння (n, %)		2 (10,0)	1 (6,7)	2 (9,5)	3 (12,5)	2 (8,3)	2 (7,2)
Гіперліпідемія (n, %)		4 (20,0)	4 (26,7)	4 (19,0)	5 (20,8)	4 (16,7)	6 (23,1)
ЦД типу 2 (n, %)		2 (10,0)	2 (13,3)	3 (14,3)	3 (12,5)	4 (16,7)	4 (15,4)
ПКС в анамнезі (n, %)		2 (10,0)	2 (13,3)	3 (14,3)	2 (8,3)	2 (8,3)	3 (11,5)
ТІА в анамнезі (n, %)		1 (5,0)	0	1 (4,8)	1 (4,2)	0	2 (7,7)
ХСН в анамнезі (n, %)		3 (15,0)	2 (13,3)	3 (14,3)	4 (16,7)	4 (16,7)	4 (15,4)
Стенокардія II-IVФК (n, %)		5 (25,0)	4 (26,7)	4 (19,0)	4 (16,7)	6 (25,0)	7 (26,9)
ПКВ в анамнезі (n, %)		3 (15,0)	2 (13,3)	3 (14,3)	3 (12,5)	2 (8,3)	3 (11,5)

Скорочення: ІМТ-індекс маси тіла, АГ-артеріальна гіпертензія, ПКС-постінфарктний кардіосклероз, ТІА-транзиторна ішемічна атака, ЦД-цукровий діабет, ПКВ-перкутанне коронарне втручання

Примітка: статистично значущої різниці між порівнювальними групами і шкалами GRACE та TIMI виявлено не було (p>0,05).

Таблиця 2.

Порівняльна оцінка параметрів тромбоцитарного гемостазу у жінок із ГКС без елевації сегмента ST, які були стратифіковані за шкалами GRACE та TIMI

Показники	Шкали ризику	Група I Низький ризик		Група II Помірний ризик		Група III Високий ризик	
		TIMI (n=20)	GRACE (n=15)	TIMI (n=21)	GRACE (n=24)	TIMI (n=24)	GRACE (n=26)
Спонтанна агрегація Ст (M±m)	ТДм (%)	3,41±0,05	3,68±0,05	3,73±0,05#	4,03±0,05#	4,15±0,05###■	4,44±0,05###■
	ФСПм (ВО)	1,91±0,05	2,02±0,05	2,13±0,05#	2,25±0,05#	2,32±0,05###■	2,5±0,05###■
АК-індукована агрегація Ст (M±m)	ТДм (%)	3,89±0,05	4,22±0,05	4,32±0,05#	4,66±0,05#	4,8±0,05###■	5,15±0,05###■
	ФСПм (ВО)	2,23±0,05	2,41±0,05	2,48±0,05#	2,68±0,05#	2,71±0,05###■	2,92±0,05###■
АДФ-індукована агрегація Ст (M±m)	ТДм (%)	3,68±0,05	3,99±0,05	4,08±0,05#	4,4±0,05#	4,55±0,05###■	4,88±0,05###■
	ФСПм (ВО)	2,06±0,05	2,18±0,05	2,29±0,05#	2,38±0,05#	2,67±0,05###■■■	2,96±0,05###■■■
Колаген-індукована агрегація Ст (M±m)	ТДм (%)	4,1±0,05	4,44±0,05	4,55±0,05#	4,91±0,05#	5,01±0,05###■	5,44±0,05###■
	ФСПм (ВО)	2,33±0,05	2,52±0,05	2,6±0,05#	2,8±0,05#	2,9±0,05###■	3,2±0,05###■■○
Адреналін-індукована агрегація Ст (M±m)	ТДм (%)	5,05±0,05	5,45±0,05	5,6±0,05#	6,01±0,05#	6,22±0,05###■	6,6±0,05###■
	ФСПм (ВО)	2,75±0,05	2,89±0,05	3,01±0,05#	3,18±0,05#	3,33±0,05###■	3,7±0,05###■■○
Кількість тромбоцитів (M±m)		255,4±1,4	263,3±3,1	260,1±1,3	252,2±2,4	266,2±3,1	272,4±2,2

Скорочення: Ст-ступінь, ВО- відносні одиниці, ТДм-турбідиметричний метод, ФСПм-метод флукуації світлопропускання, АК-арахідонова кислота, АДФ-аденозиндифосфат

Примітка: різниця статистично значуща # p<0,05, ## p<0,01, ### p<0,001 в порівнянні з групою I, ■ p<0,05 в порівнянні з групою II, ○ p<0,05 в порівнянні із жінками, розподіленими за шкалою TIMI.

лив виявити різницю в групі II у 12,1% та 11,3% та групі III – на 22,1 та 23,7%, відповідно за прогностичними моделями TIMI та GRACE, в порівнянні із групою I ($p < 0,001$).

При аналізі безпосередніх результатів індукованої агрегації тромбоцитів, найбільшу зацікавленість представляє зміни її ступеню при додаванні АК та АДФ –індукторів для визначення нечутливості до дії АСК та клопідогрелю. Було встановлено, що, як і у випадку із СпА, відмічався приріст агрегаційної здатності тромбоцитів із зростанням ризику основних несприятливих подій за обома шкалами в групах II та III порівняно із групою I ($p < 0,05$; $p < 0,001$, відповідно). В той же час, збільшення ступеню агрегації $> 20\%$ (критерій відсутності клінічної дії АСК) від рівня СпА у всіх трьох групах не відмічалось [1].

Аналіз результатів при додаванні в якості індуктора АДФ виявив подібну до СпА та АК-індукованої агрегації залежність росту ступеню агрегації тромбоцитів із ризиком смертності за шкалами TIMI та GRACE ($p < 0,05$). Важливо відмітити, що в групі високого ризику за двома прогностичними моделями при аналізі результатів, виявлених ФСПМ, встановлене зростання $> 10\%$ від СпА ступеню агрегації тромбоцитів. Отримані результати за критеріями оцінки клінічної відповіді на антитромбоцитарні препарати [] свідчать на користь нечутливості до дії клопідогрелю в групах високого ризику серед жінок із ГКС.

Порівняльний аналіз результатів колаген- та адреналін-індукованої агрегації виявив підвищення функціональної активності тромбоцитів в групах II та III, порівняно із групою I ($p < 0,05$ і $p < 0,001$). Важливою знахідкою даної частини роботи було встановлення достовірної різниці ступеню агрегації тромбоцитів між шкалами TIMI та GRACE в групах високого ризику на 10,0% і 11,1% при застосуванні ФСПМ і додаванні колагену і адреналіну, відповідно ($p < 0,05$).

В табл.3 представлені дані кореляційного аналізу між ступенем СпА та індукованої агрегації між рівнями GRACE та TIMI.

Підраховані кореляційні коефіцієнти засвідчили наявність кореляційних зв'язків високої інтенсивності між ступенем GRACE та АК- ($r = 0,56$; $p < 0,001$) та АДФ-індукованими агрегаціями ($r = 0,61$; $p < 0,01$) та середньої інтенсивності між адреналін-індукованою агрегацією ($r = 0,48$). Між шкалою TIMI і АДФ-індукованою агрегацією був встановлений зв'язок середньої інтенсивності ($r = 0,32$; $p < 0,05$).

Обговорення. В даному дослідженні вперше представлено, що серед жінок із ГКСбСТ додатковим чинником несприятливих серцево-судинних подій є підвищена спонтанна та індукована функціональна активність тромбоцитів. Встановлено, що ступінь агрегації тромбоцитів зростає із ризиком фатальних та нефатальних ішемічних подій як за шкалою TIMI, так і за шкалою GRACE. Важливо

відмітити, що незважаючи на існування загальноприйнятої думки про більшу інформативність прогностичної моделі GRACE [3,8,10,14], за даними нашого дослідження зміни тромбоцитарної активності не відрізнялись між двома порівнюваними шкалами, за виключенням колаген –та адреналін-індукованої агрегації, при використанні ФСПМ.

Раніше були проведені дослідження, присвячені вивченню відмінностей серед жінок з ІХС порівняно із чоловіками [13]. Більша частота госпітальних та позагоспітальних ускладнень ГКС серед пацієнтів жіночої статі порівняно із чоловічою [2] зумовила активний пошук причин останнього. Так, було встановлено, що у жінок репродуктивного віку, які перенесли ІМ, атеросклеротичне ураження коронарних судин (звуження більше ніж на 50%) при коронарній ангіографії спостерігається лише у 58%, а ураження трьох і більше артерій, на відміну від чоловіків, виявлено не було. Існують дані, що розвиток ІХС пов'язаний із специфікою будови коронарного дерева, а також особливостями будови міокарда. За окремими джерелами ІХС з атеросклеротичними змінами коронарних артерій у жінок зустрічається в рідкісних випадках в порівнянні із чоловіками. Так, у 3,5% -10% чоловіків і у 25-50% жінок з ІМ, ангіографічно констатовані незмінні коронарні артерії [2].

Рекомендації ЄТК 2011 року пропонують використовувати однакову стратегію лікування як для чоловіків, так і для жінок. В той же час, новітні дані Американської колегії кардіологів стверджують про відсутність переваг ранньої інвазивної стратегії серед жінок із низьким ризиком. Такі дані були отримані в ході одного із досліджень, в якому виконання ревазуляризації у тропонін-негативних жінок порівняно із чоловіками призводило до зростання несприятливих серцево-судинних подій і навіть смерті [12]. Результати вказаних досліджень знайшли своє підтвердження і в даній роботі: у жінок високого ризику за шкалами TIMI та GRACE ступінь спонтанної та індукованої агрегації був достовірно вищим, як в порівнянні із жінками низького ризику ($p < 0,001$), так і з жінками помірного ризику ($p < 0,05$).

Важливо також наголосити на тому, що серед жінок високого ризику за обома прогностичними моделями зменшується антитромбоцитарний ефект на дію клопідогрелю, порівняно із жінками низького та помірного ризику, що додатково може мати несприятливий вплив на перебіг ГКСбСТ.

Закономірність і взаємозв'язок виявленої нами підвищеної тромбоцитарної активності підтверджує наявність кореляційних зв'язків між шкалою GRACE та ступенем індукованої агрегації АК та АДФ.

Таблиця 3.

Результати кореляційного аналізу між ступенем спонтанної та індукованої агрегації (ФСПМ, ВО) тромбоцитів та рівнем GRACE і TIMI

	Спонтанна агрегація тромбоцитів, ВО	АК-індукована агрегація тромбоцитів, ВО	АДФ-індукована агрегація тромбоцитів, ВО	Колаген-індукована агрегація тромбоцитів, ВО	Адреналін-індукована агрегація тромбоцитів, ВО
GRACE	0,25	0,56**	0,61**	0,22	0,48*
TIMI	0,17	0,25	0,32*	0,16	0,27*

Примітка: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Клінічне значення даного дослідження може бути в тому, що встановлений факт взаємозв'язку підвищеної тромбоцитарної активності із зростанням ризику несприятливих серцево-судинних подій за шкалами TIMI та GRACE може допомогти у виявленні хворих жіночої статі із високим ризиком ускладнень госпітального та позагоспітального періоду ГКСбСТ. Зважаючи на точність оцінки тромбоцитарної активності та її прогностичну значимість [5,11], останню можна вивчати і після проведення міокардальної ревазуляризації.

Висновки. 1. При оцінці тромбоцитарного гемостазу жінок із ГКСбСТ спостерігається підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів в групах високого ризику за шкалами TIMI та GRACE, незважаючи на прийом антитромбоцитарних препаратів, що свідчить про зростання протромботичних змін із ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних подій.

2. Наявність кореляційних зв'язків високої інтенсивності між ризиком за шкалою GRACE та ступенем АК- ($r=0,56$; $p<0,001$) та АДФ-індукованих агрегацій ($r=0,61$; $p<0,01$) та середньої інтенсивності між адреналін-індукованою агрегацією ($r=0,48$) і між шкалою TIMI і АДФ-індукованою агрегацією ($r=0,32$; $p<0,05$), свідчить про закономірність та взаємозв'язок підвищеної функціональної активності тромбоцитів і ризику основних несприятливих серцево-судинних подій, визначених за двома прогностичними моделями.

Рецензент: д.мед.н., професор А.С. Свінціцький

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди не-упередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айнетдинова Д. Х., Удовиченко А. Е., Сулимов В. А. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 2. – С.23-29.
2. Дворецкий Л. И., Гибрадзе Н. Т., Черкасова Н. А. Ишемическая болезнь сердца у женщин //Русский медицинский журнал. – 2011. – №. 2. – С. 79-84.
3. Зыков М.В. и др. Прогнозирование осложненной инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения // СМЖ. 2011. №4-1. – С. 41-46.
4. Amsterdam E. A. et al. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines //J Am Coll Cardiol. – 2014. – Т. 64. – №. 24. – С. e139-228.
5. Collet J. P. et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting //New England Journal of Medicine. – 2012. – Т. 367. – №. 22. – С. 2100-2109.
6. D'Ascenzo F. et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients //Contemporary clinical trials. – 2012. – Т. 33. – №. 3. – С. 507-514.
7. Guidelines for the Laboratory Investigation of Heritable Disorders of Platelet Function British Committee for Standards in

Haematology Harrison P., Mackie I., Mumford A., Briggs C., Liesner R., Winter M., Machin S. // British Society for Haematology.- 2011.

8. Hamm, C. W., Bassand, J. P., Agewall, S., Bax, J., Boersma, E., Bueno, H., ... & Hambrecht, R. (2011). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal, 32(23), 2999-3054.

9. Levine G. N. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions //Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – Т. 58. – №. 24. – С. e44-e122.

10. Litterova S. et al. GRACE Score among Six Risk Scoring Systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) Demonstrated the Best Predictive Value for Prediction of Long-Term Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. – 2015.

11. Niu X. et al. Mean platelet volume on admission improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes //Angiology. – 2014. – Vol. 66 (5).-P. 456-463.

12. O'Donoghue M. et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis // Jama. – 2008. – Т. 300. – №. 1. – С. 71-80.

13. Vitola J. V. Ischemic Heart Disease in Women: a Nuclear Cardiology Latin America Perspective //Current Cardiovascular Imaging Reports. – 2015. – Т. 8. – №. 3. – С. 1-10.

14. Widera C. et al. Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome //European heart journal. – 2012. – Т. 33. – №. 9. – С. 1095-1104.

REFERENCES

1. Aynetdinova DH, Udovichenko AE, Sulimov VA [Resistance to antiplatelet agents in patients with acute coronary syndrom with elevation of segment ST] Rationalnaya Farmakoterapija v Kardiologii. 2008; 2:23-29.
2. Dvoretzky LI, Hybradze NT, Cherkasov NA Yshemycheskaya Y [Ischemic heart disease in women]Russkii medicinskii Journal. 2011; 2: 79-84.
3. Zykov M. et al. [Prediction of the complications of myocardial infarction within one year of observation] CSF. 2011; 4-1: 41-46.
4. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G., Casey Jr D.E., Ganiats T.G., Holmes Jr D. J. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(24):139-228.
5. Collet J. P., Cuisset T., Rangü G., Cayla G., Elhadad S., Pouillot C., Montalescot, G.. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. N Engl J Med.2012; 367: 2100-9.
6. D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Moretti C., Bollati M., Omedu P., Sciuto F.. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. Contemporary clinical trials. 2012; 33(3): 507-514.
7. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal.2011; 32(23); 2999-3054.
8. Harrison P., Mackie I., Mumford A., Briggs C., Liesner R., Winter M., Machin S. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. British journal of haematology. 2011; 155(1): 30-44.

9. Levine G. N., Bates E. R., Blankenship J.C., Bailey S.R., Bittl J.A., Cercek B. ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 58(24):e44-e122.

10. Littnerova S., Kala P., Jarkovsky J., Kubkova L., Prymusova K., Kubena P., Parenica J. GRACE Score among Six Risk Scoring Systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) Demonstrated the Best Predictive Value for Prediction of Long-Term Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction.

11. Niu, X., Yang, C., Zhang, Y., Zhang, H., & Yao, Y. Mean platelet volume on admission improves risk prediction in pa-

tients with acute coronary syndromes. *Angiology*. 2015; 66 (5): 456-463.

12. O'Donoghue M., Boden W.E., Braunwald E., Cannon C.P., Clayton T.C. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Jama*. 2008; 300(1): 71-80.

13. Vitola J.V. Ischemic Heart Disease in Women: a Nuclear Cardiology Latin America Perspective. *Current Cardiovascular Imaging Reports*. 2015; 8(3): 1-10.

14. Widera C., Pencina M.J., Meisner A., Kempf T., Bethmann K., Marquardt I., Wollert K. C. Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *European heart journal*. 2012; 33(9): 1095-1104.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ ЖЕНСКОГО ПОЛА С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST, СТРАТИФИЦИРОВАННЫХ ПО ШКАЛАМ TIMI И GRACE

Нетяженко Н.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. Среди пациентов женского пола с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, распределенным на группы низкого, умеренного и высокого риска по шкалам TIMI и GRACE, изучалась агрегационная способность тромбоцитов в спонтанном и индуцированном состоянии. Степень спонтанной агрегации возрастала с риском шкал TIMI и GRACE на 9,4% и 9,51% в группе умеренного риска и на 21,7% и 20,6% в группе высокого риска, соответственно (все $p < 0,05$). Среди женщин с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST дополнительным фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является повышенная спонтанная и индуцированная функциональная активность тромбоцитов. Было выявлено достоверное увеличение агрегационной способности при добавлении арахидоновой кислоты (АК) и аденозиндифосфата (АДФ). Кроме того, использование в качестве индуктора АДФ позволило выявить нечувствительность к действию клопидогреля в группах высокого риска среди женщин с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST. Наличие корреляционных связей высокой интенсивности между степенью GRACE и АК ($r = 0,56$; $p < 0,001$) и АДФ-индуцированной агрегацией ($r = 0,61$; $p < 0,01$) и средней интенсивности между адреналин-индуцированной агрегацией ($r = 0,48$) и между шкалой TIMI и АДФ-индуцированной агрегацией ($r = 0,32$; $p < 0,05$), свидетельствовали о закономерности и взаимосвязи выявленной нами повышенной функциональной активности тромбоцитов с ростом риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий согласно прогностическим моделям TIMI и GRACE.

Ключевые слова: тромбоциты, женщины, агрегация, инфаркт миокарда.

THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF PLATELETS IN FEMALE PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ELEVATION ST, STRATIFIED BY TIMI SCALE AND GRACE

N. Netyazhenko

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Summary. Among female patients with acute coronary syndrome without ST elevation ST, distributed into groups of low, moderate and high risk of TIMI and GRACE, platelet aggregation was studied in the spontaneous and induced state. The extent of spontaneous aggregation increased the risk of TIMI scale, and GRACE 9.4% and 9.51% in the moderate-risk group and 21.7% and 20.6% in the high-risk group, respectively (all $P < 0.05$). Among women with acute coronary syndrome with ST segment elevation an additional factor of adverse cardiovascular events is increased spontaneous and induced functional activity of platelets. There was a significant increase in the aggregation ability by adding arachidonic acid (AA) and adenosine diphosphate (ADP). In addition, the use of an inductor ADP revealed insensitivity to the action of clopidogrel in high-risk women with acute coronary syndrome segment elevation ST. The presence of high-intensity correlations between the degree of GRACE and AA ($r = 0,56$; $p < 0.001$), and ADP-induced aggregation ($r = 0,61$; $p < 0.01$) and the average intensity between adrenaline-induced aggregation ($r = 0.48$) and between the TIMI scale, and ADP-induced aggregation ($r = 0,32$; $p < 0.05$), showed patterns and relationships detected by us increased functional activity of platelets with increased risk of adverse cardiovascular events according to the TIMI predictive models and GRACE.

Key words: platelets, women, aggregation, myocardial infarction

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СОМАТОФОРМНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ



Павловський Сергій Анатолійович,
e-mail: lbolit@i.ua

Павловський С.А.

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

Резюме. На сучасному етапі розвитку суспільства, враховуючи зростання доступності інформації для всіх, без винятку, верств населення, можна говорити про колосальний вплив її невпинного потоку на здоров'я людини. Однією з хвороб, яку може спричинити спосіб життя та ступінь емоційного та фізичного навантаження сучасної людини є соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи. Особливістю цієї патології є повна відсутність органічного субстрату, проте цілком реальна клінічна картина. Не дивлячись на те, що дане захворювання занесене до МКБ-10, сучасні лікарі в Україні досить рідко ставлять відповідний діагноз, так як є досить багато труднощів у його розпізнаванні. Тому нами прийнято рішення розробити універсальну анкету для виявлення ознак соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи, яка дала б змогу спростити процедуру встановлення такого діагнозу. Це дозволить лікарям уникати призначення значної кількості необов'язкових обстежень, встановлення хибного діагнозу та поліпрагмазії. Достовірність результатів анкетування перевірена в умовах терапевтичних відділень №1, 2, неврологічних відділень №1, 2 та хірургічних відділень №1, 2 Київської міської клінічної лікарні №4, де були опитані та обстежені 52 хворих.

Ключові слова: вегетативна нервова система, соматоформна дисфункція, функціональна патологія.

Вступ. На сучасному етапі розвитку суспільства, враховуючи зростання доступності інформації для всіх, без винятку, верств населення, можна говорити про колосальний вплив її невпинного потоку на здоров'я людини [4, 9]. Звісно, є проблеми, які можна передбачити і попередити, як, наприклад, порушення зору через тривале користування комп'ютером можна попередити, одягнувши захисні окуляри. Але є такий вплив, на який люди довго не звертають уваги, а коли й звертають, то ні в якому разі не пов'язують його зі своїм способом життя, режимом праці і відпочинку, сну і бадьорості.

Однією з таких патологій є соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи [15, 16]. Особливістю цього захворювання є відсутність органічного ураження органів, на порушення функцій яких скаржиться хворий [3]. Саме цей факт суттєво ускладнює диференційну діагностику соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи з неспецифічним виразковим колітом, ішемічною хворобою серця, тиреотоксикозом, феохромоцитомою, хронічним холециститом, бронхіальною астмою, гіпертонічною хворобою та ін [10, 11]. Тому, фактично, постановка такого діагнозу базується на суб'єктивних даних про симптоми,

висловлених самим пацієнтом [1] і їх аналізу та, одночасно, відсутності фізикальних, лабораторних, інструментальних даних про наявність органічного ураження [8].

Як показують клінічні дослідження, пацієнти з встановленим діагнозом хронічний холецистит у більшості випадків виявляють ознаки вегетативних дисфункцій, психоемоційного напруження, тривожних та іпохондричних розладів, відмічають скарги на різноманітні болі в області правого підребер'я поза загостренням хронічного холециститу. При цьому симптоматична терапія основного захворювання далеко не завжди приносить бажаний ефект і частіше за все не сприяє зменшенню скарг та нормалізації стану пацієнта.

Діагностичні критерії соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи відповідно до МКХ-10 включають:

- симптоми вегетативного збудження (серцебиття, пітливість, тремор, почервоніння шкіри), що мають хронічний характер та призводить до занепокоєння пацієнта);
- наявність додаткових суб'єктивних симптомів, що відносяться до певного органу чи системи;

- надмірна занепокоєність хворого з приводу можливого серйозного, але, як правило, невизначеного захворювання цього органу чи системи, при чому кілька разові роз'яснення та заспокоєння пацієнта лікарями залишаються безрезультатними;
- відсутність даних про наявність суттєвого структурного чи функціонального порушення відповідного органу чи системи.

До складу соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи включаються:

- Кардіальний невроз. Нападоподібні тривожні стани, при яких хворі побоюються припинення роботи серця і настання смерті, виникають без наявності соматичного захворювання. На початку чергового нападу з'являються нудота, запаморочення, внутрішній неспокій, відчуття стискання серця. Однак у багатьох випадках без будь-яких передвісників виникає важкий напад: сильне серцебиття, що відчувається по всьому тілу, деяке підвищення кров'яного тиску, відчуття стиснення у ділянці серця, нестача повітря, пінливість, запаморочення і відчуття непритомного стану (але не втрати свідомості), тремтіння у всьому тілі і елементарний страх. Пацієнт вважає, що серце через секунду зупиниться і він впаде замертво.

- Синдром да Коста – комплекс функціональних серцево-судинних і дихальних розладів, описаних Дж. М. Да Костою у молодих солдатів, які брали участь у громадянській війні в США. Проявляється відчуттям нестачі повітря, задишкою, відчуттям тяжкості або болю в ділянці серця, серцебиттям, які різко посилюються при найменшому навантаженні. В основі цього стану лежить попередня психологічна травма, реакція на стрес або значний переяк.

- Гастроневроз проявляється гастроалгією, яка виникає на тлі психоемоційного перевантаження. У пацієнта з'являється відчуття зміни форми чи дислокації шлунку, збільшення його розмірів в стресових умовах.

- Нейро-циркуляторна дистонія (астенія). Порушення регуляції проявляються у вигляді розладів симпатичної та парасимпатичної частин ВНС, що являють собою зміну чутливості периферійних рецепторів, дисфункцію гістамін-серотонінової та калікреїнінінової, водно-електролітного обміну, у зв'язку з чим пригнічується мікроциркуляція та виникає гіпоксія тканин. Розлад нейрогормональної регуляції серцево-судинної системи провокує її неадекватну реакцію на зовнішні подразники, що може виражатися тахікардією, коливанням тону судин, зміною хвилинного об'єму крові.

- Психогенна форма аерофагії. Аерофагією називають повторну відрижку, що обумовлена проковтуванням повітря, яке зазвичай трапляється при швидкому прийомі їжі, проковтуванні слини, розмовах під час їжі. Такі відрижки призводять до значного занепокоєння пацієнта з цього приводу та знижують якість його життя. Для встановлення діагнозу психогенна форма аерофагії відрижки повинні турбувати хворого загалом не менше 12 тижнів на рік;

- Психогенна форма кашлю являє собою невротичний стан, що проявляється нападоподібним сухим кашлем, що не обумовлений патологією бронхо-легеневої системи. Така форма кашлю в деяких випадках супровод-

жується езофаго- або ларингосиндромом, тяжко переносяться хворими, може турбувати їх роками, знижуючи їх працездатність, особливу у осіб “чоловічих” професій, практично не піддається медикаментозній корекції. При чому кількість хворих на психогенну форму кашлю останнім часом значно збільшилася відповідно до зростання кількості людей з іншими вегетативними та невротичними розладами.

- Психогенна форма діареї відрізняється від інших різновидів соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи тим, що в умовах підвищеного психологічного навантаження, окрім обов'язкових проявів цієї патології, у хворого з'являється діарея.

- Психогенна форма диспепсії. Вітчизняним лікарям більш звичний діагноз функціональна диспепсія (К.30), проте зараз захворювання увійшло в групу соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи (F.45.3). Диспепсія % це відчуття болі, тяжкості чи дискомфорту в ділянці епігастрію. Цю патологію відчули на собі по різним даним від 25% до 41% жителів планети. Психогенна форма диспепсії % це симптомокомплекс, що включає в себе біль, відчуття надмірного переповнення шлунку, раннє відчуття насиченості, нудоту, відрижку та інші симптоми, що при ретельному обстеженні не підтверджуються органічною патологією шлунку, 12-паллої кишки, гепатобіліарної зони, підшлункової залози.

- Психогенна форма дизурії. Психогенна форма дизурії займає досить значне місце в структурі соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи. Як відмічають самі хворі, це один з найтяжчих та найнеприємніших проявів дисфункції вегетативної нервової системи. Як правило, клініка психогенної форми дизурії побудована або на частині позивах до сечовипускання, або на нетриманні сечі. Ці симптоми виникають внаслідок дисрегуляції сфінктерного апарату сечового міхура та аферентних і еферентних нервових волокон, що його іннервують. Як і решта типів соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи, психогенна форма дизурії має і загально-соматичні ознаки розладів у роботі вегетативної нервової системи та проявляється найчастіше саме в стресових ситуаціях.

- Психогенна форма метеоризму. Як правило клінічна картина психогенної форми метеоризму складається з здуття кишківника, болей в животі та некишкових проявів. Найчастіше хворі скаржаться на здуття живота, збільшення його у розмірах, відчуття розпирання. Особливістю даної патології є те, що ці скарги непостійні, вони виникають після прийому їжі або в кінці дня, при голодуванні або вживанні їжі малими порціями симптоми не проявляються. Значне занепокоєння також викликає “бурчання” в животі, яке досить часто чути на відстані.

- Психогенна форма подразненого кишківника. За даними світової статистики, біля 30% осіб, що звертаються до гастроентеролога мають симптоми цього захворювання. Психогенна форма подразненого кишківника % це функціональна патологія кишківника, при якій з'являються біль в животі та дискомфорт, пов'язані зі зміною частоти дефікації чи конституції калових мас. Також, повинна бути клініка вегетативних розладів. Провокуючим та основним

етіологічним фактором психогенної форми подразненого кишківника є психосоціальні обставини, а особлива роль відводиться суб'єктивним надважливим для пацієнта емоціям та життєвим ситуаціям, неадекватна реакція на які викликає перенапруження вегетативної нервової системи.

– Психогенна форма пілоспазму. Пілороспазм % це спастичне скорочення антро-пілоричного відділу шлунково-кишкового тракту, що найчастіше зустрічається в дитячому віці або у осіб, які страждають на соматоформну дисфункцію вегетативної нервової системи, і супроводжується такими симптомами, як інтенсивний біль в епігастрії, нудота, блювання великою кількістю шлункового вмісту. Іноді навіть при пальпації живота можна виявити спазмований воротар. Звісно ці симптоми у разі саме психогенної форми пілороспазму супроводжуються класичними ознаками розладів вегетативної нервової системи, найчастіше виникають після або під час психоемоційного перенапруження і не мають під собою органічного підґрунтя [6].

– Психогенна форма гикавки, психогенна форма глибокого і частого дихання та психогенна форма сечовипускання, які зустрічаються вкрай рідко.

Враховуючи вищезазначене, постає питання про необхідність визначення провідних симптомів соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи та методики їх систематизації та запровадження в практику сімейного лікаря [12].

Мета: розробити універсальний опитувальник, який буде всебічно висвітлювати стан органів та систем, що мають вегетативну іннервацію, та надавати всю необхідну інформацію для об'єктивізації стану пацієнта.

Матеріали та методи. Найбільш близьким за методикою виконання способом діагностики є застосування спеціальних таблиць А.М. Вейна. В процесі анкетування пацієнту пропонують заповнити таблицю, в якій питання до нього спрямовані на виявлення соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи. Таким чином, відповідаючи на питання, хворий набирає певну кількість балів, поравувавши які, лікар може робити висновок про наявність чи відсутність у анкетованого соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи [2].

Однак, даний спосіб має суттєвий недолік: у вищезазначених опитувальниках немає достатньої кількості питань для того, щоб охопити всі прояви соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи, а отже, негативний результат опитування далеко не завжди свідчить про відсутність вищезазначеної патології.

У зв'язку з вище викладеним, було прийнято рішення удосконалити метод діагностики соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи шляхом розробки універсальної анкети опитувальника.

Поставлена задача досягається шляхом проведення ряду діагностичних заходів, що включають електрокардіографію, ультразвукове дослідження, загальноклінічні аналізи, оцінку неврологічного статусу, огляд терапевта, провадять розширене анкетування хворих з допомогою анкети опитувальника, доповненої питаннями, що охоплюють висвітлення всіх патологічних станів, які, відповідно до МКХ-10 входять до поняття соматоформної дис-

функції вегетативної нервової системи (шифр F45.3) та при умові сумарної кількості балів більше 15 діагностують наявність соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи з подальшим призначенням йому відповідної терапії згідно протоколу МОЗ.

Результати досліджень.

Нами було обстежено 52 пацієнта терапевтичних відділень №1, 2, неврологічних відділень №1, 2 та хірургічних відділень №1, 2 Київської міської клінічної лікарні №4, які. У 27 з них був встановлений діагноз нейроциркуляторна дистонія по гіпотонічному, гіпертонічному або змішаному типу (як ми пам'ятаємо, цей симптомокомплекс входить в поняття соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи).

25 хворих лікувалися з приводу іншої патології, що не пов'язана з розладами в роботі вегетативної нервової системи. Результати опрацювання даних опитувальника були досить несподіваними:

- у 22 хворих з групи I була підтверджена наявність соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи, ще у 3 пацієнтів з цієї групи при негативному результаті опитувальника після подальшого обстеження були поставлені діагнози, що обумовлені та підтверджені органічною патологією, але оскільки вони планово проходили курс лікування від нейроциркуляторної дистонії, повного лабораторно-інструментального обстеження вони не проходили;
- у II групі 21 анкета показала негативний результат і 4 – позитивний. 4 особи, опрацювання анкет яких вказувало на наявність у них соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи були ретельно обстежені і оглянуті суміжними спеціалістами. За результатами додаткового обстеження у 3 з цих осіб окрім наявної у них органічної патології були виявлені достовірні ознаки соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи, які дозволили поставити їм однойменний діагноз.

Прикладом конкретного використання цього методу діагностики є застосування його на прийомі лікаря загальної практики – сімейної медицини, до якого звернувся хворий Н., 24 років, зі скаргами на почасті позиви до сечовипускання, дискомфорт в ділянці сечівника на тлі підвищеного емоційного напруження; у нього також спостерігається гіпергідроз, гіперемія шкіри обличчя та грудей, особливо у стресових ситуаціях [13, 14]. Всі описані скарги дуже непокоїли пацієнта, тому на момент прийому він вже пройшов курс лікування в уролога та терапевта, але проведена терапія (антибактеріальна, імуностимулююча, седативна) не принесла бажаних результатів.

Сімейний лікар запропонував хворому заповнити опитувальник для виявлення соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи, на що він погодився. Отримані результати вказували на присутність у юнака соматоформних вегетативних розладів, що було підставою для призначення йому відповідної терапії згідно протоколу МОЗ України.

Через 2 тижні лікування пацієнт відмічає значне покращення стану. Із скарг, які викликали у нього занепокоєння залишилась незначна гіперемія шкіри та підвищення потовиділення в умовах емоційного напруження [5].

Анкета для виявлення ознак соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи
(Заповнюється пацієнтом)

	Так	Ні	Бали
1) Чи відмічаєте Ви, при будь-якому хвилюванні, схильність до: А) почервоніння обличчя? (3 бали) Б) поблідіння обличчя? (3 бали)			
2) Чи буває у Вас відчуття оніміння або похолодання в кінцівках: А) пальців кистей, стоп? (3 бали) Б) повністю кистей, стоп? (4 бали)			
3) Чи відмічаєте Ви зміну кольору (поблідіння, почервоніння, синюшність): А) пальців кистей, стоп? (5 балів) Б) повністю кистей, стоп? (5 балів)			
4) Чи відмічаєте Ви підвищену пітливість? У випадку, якщо "Так" підкресліть слово "постійну" або "при хвилюванні". (4 бали)			
5) Чи бувають у Вас часті відчуття серцебиття, "завмирання", "зупинки серця"? (7 балів) Чи бувають у Вас часто відчуття утруднення дихання: відчуття нестачі повітря, часте дихання? У випадку відповіді "Так" деталізуйте: при хвилюванні або в задушливому приміщенні (підкресліть потрібне) (7 балів)			
7) Чи втрачаєте Ви свідомість або відчуваєте, що можете її втратити? Якщо "Так", деталізуйте умови: душне приміщення, хвилювання, тривалість перебування в вертикальному положенні. (Підкресліть правильну відповідь) (7 балів)			
8) Чи відчуваєте Ви нападоподібні головні болі? Якщо "Так", деталізуйте: дифузні або тільки половина голови, стискаючі або пульсуючі. (7 балів)			
9) Чи відмічаєте Ви в даний час зниження працездатності, швидку втомлюваність? (5 балів)			
10) Чи відмічаєте Ви порушення сну? (5 балів) Якщо "Так", деталізуйте: А) важкість засинання; Б) поверхневий сон з частим прокиданням; В) відчуття недосипання, втоми при прокиданні вранці.			
11) Чи буває у Вас несподівана поява страху за своє життя? (5 балів)			
12) Чи виникає у Вас під час стресу нестерпне відчуття голоду, яке змушує Вас "заїдати" проблему? (6 балів)			
13) Чи трапляються у Вас немотивовані зміни АТ? (7 балів) Якщо "Так", деталізуйте: А) Так, частіше підвищується; Б) Так, частіше знижується; В) Так, іноді підвищується, іноді знижується.			
14) Чи турбують Вас нав'язливі відрижки? (6 балів)			
15) Чи з'являються у Вас на тлі надмірної знервованості напади кашлю чи "першіння" в горлі? (6 балів)			
16) Чи присутня у Вас реакція на стресову ситуацію у вигляді несподіваного позиву до дефекації? (7 балів)			
17) Чи турбує Вас печія? (5 балів) Деталізуйте, якщо знаєте, кислотність Вашого шлунку? (підкресліть) А) Так, підвищена; Б) Так, знижена; В) Не знаю.			
18) Чи буває у Вас відчуття дискомфорту(різь, біль) в ділянці сечовивідних шляхів, ускладнення сечовипускання, пов'язане з підвищеною знервованістю? (7 балів)			
19) Чи турбує Вас відчуття переповненості, здуття живота в умовах підвищеної знервованості? (5 балів)			
20) Чи трапляються у Вас в різних стресових ситуаціях напади гикавки? (6 балів)			
21) Чи виникають у Вас в умовах підвищеної емоційної напруги часті позиви до сечовипускання? (5 балів)			
22) Чи можете Ви припустити, що у Вас присутні розлади дефекації, що корелюють з Вашим відчуття внутрішнього спокою? (5 балів)			
23) Чи турбує Вас відчуття тяжкості у шлунку після вживання їжі у стресовій ситуації? (5 балів) Чи прогресує це відчуття до виникнення нудоти чи блювання? (7 балів)			

При умові сумарної кількості балів більше 15 діагностують наявність соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи

Висновки.

1. Наведені дані свідчать про те, що результати анкетування достатньо співпадають з реальною картиною захворювання на соматоформну дисфункцію вегетативної нервової системи для того, щоб вважати їх достовірними. Так, у пацієнтів, в яких дані опитування вказують на наявність досліджуваного захворювання, за результатами подальшого лабораторно-інструментального обстеження, яке включало детальний анамнез, загальноклінічні

аналізи, ультразвукові та ендоскопічні методи діагностики, електрокардіографію, було підтверджено діагноз соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи.

2. Заявлений спосіб діагностики соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи довів свою ефективність в умовах лікарської практики. Його застосування дозволяє значно зменшити час, необхідний для обстеження пацієнта, скоригувати необхідне йому лікування, уникнувши поліпрагмазії, яка є дуже небезпечною в

теперішніх економічних умовах, а також оптимізувати роботу лікаря будь-якої ланки [7].

3. Таким чином, запропонована скринінгова методика діагностики соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи дозволяє впровадити заповнення анкет у повсякденну діяльність пунктів надання амбулаторної допомоги та використання даного способу у роботі неврологів, терапевтів, лікарів загальної практики % сімейної медицини, психологів.

Рецензент: доцент В.С. Мельник

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Александер Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение / Ф Александер; пер. с англ. С. Могилевского. М.: Эксмо-Пресс, 2002. % 352 с.
2. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение/под.ред. А.М. Вейна. Москва: Медицинское информационное агенство, 2000. % 752 с.
3. Симаненков В.И. Психосоматические расстройства в практике терапевта / В.И. Симаненков. СПб.: СпецЛит, 2008. % 335 с.
4. Циганенко В.В. Вегетативна дистонія у осіб молодого віку в сім'ях (епідеміологія, спадково-конституціональні фактори, клініко-патологіологічна характеристика): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук за спеціальністю 14.01.15 "Нервові хвороби"/ Циганенко Валентина Василівна; Харківська медична академія післядипломної освіти.- Харків, 2001.- 22 с.
5. Клиническая психология и психотерапия (под ред. Перре М., Бауманна У., пер. с нем.) СПб.: Питер, 2012. – 944 с.
6. МКБ-10. Психические расстройства и расстройства поведения. Класс V, адаптированный для использования в Российской Федерации. М., 1998.
7. Михайлов Б.В. Стан і стратегія реформування психотерапії і медичної психології в Україні // Медицинская психология. – 2011. – Т. 6, № 3(23). – С. 44-47.
8. Михайлов Б.В., Сарвир И.Н., Мирошниченко Н.В. и др. Соматоформные расстройства как междисциплинарная проблема современной медицины // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2002. – № 1. – С. 38-43.
9. Напресенко О.К. Депресії та тривога в загальномедичній практиці (соціальні, діагностичні та лікувально-профілактичні аспекти) // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2002. – № 1. – С. 7-12.
10. Гиндикин В.Я. Справочник: соматогенные и соматоформные психические расстройства. – М.: Триада-Х, 2000. – 256 с.
11. Коркина М.В., Марилев В.В. Психосоматические расстройства // Психиатрия. – М.: Медицина, 1995. – С. 501- 502.
12. Михайлов Б.В., Марута И.О., Табачников С.И. та ін. Концептуальні основи і стратегія розвитку психотерапії в Україні

// Український вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10, вип. 2(31). – С. 17-20.

13. Jamali R. Evaluation of health related quality of life in irritable bowel syndrome patients / R. Jamali // Health QoLife Outcomes. – № 10. – P. 12-15.

14. Khan S. Diagnosis and management of IBS / S. Khan, L. Chang // Gastroenterol. Hepatol. – №7. – 2010. – P. 565-581.

15. Rief W. et al. Somatization symptoms and hypochondriacal features in the general population // Psychosomatic medicine. – 2001. – Vol. 63. – P. 595-602.

16. Volz H. P. et al. Somatoform disorders – diagnostic concepts, controlled clinical trials, methodological issues // Pharmacopsychiatry. – 1994. – Vol. 27. – P. 231-237.

REFERENCES

1. Aleksander F. Psichosomaticheskaya meditsina. Printsipy i prakticheskoe primeneniye / F Aleksander; per. s angl. S. Mogilevskogo. – M.: Eksmo-Press, 2002. – 352 s.

2. Vegetativnye rasstroystva: klinika, diagnostika, lecheniye / pod. red. A.M. Veyna. – Moskva: Meditsinsoe informatsionnoe agenstvo, 2000. – 752 s.

3. Simanenkova V.I. Psichosomaticheskie rasstroystva v praktike terapevta / V.I. Simanenkova. – SPb.: SpeisLit, 2008. – 335 s.

4. Tsiganenko V.V. Vegetativna distoniya u osib mladogo viku v sim'yakh (epidemiologiya, spadkovo-konstitutsionalni faktori, kliniko-patofiziologichna kharakteristika): avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya kand. med. nauk za spetsialnistyu 14.01.15 "Nervovi khvorobi"/ Tsiganenko Valentina Vasilivna; Kharkivska medichna akademiya pishyadiploornoї osviti.- Kharkiv, 2001.- 22 s.

5. Klinicheskaya psikhologiya i psikhoterapiya (pod red. Perre M., Baumanna U., per. s nem.) SPb.: Piter, 2012. – 944 s.

6. MKB-10. Psikhicheskie rasstroystva i rasstroystva povedeniya. Klass V, adaptirovannyi dlya ispolzovaniya v Rossiyskoy Federatsii. M., 1998.

7. Mikhaylov B.V. Stan i strategiya reformuvannya psikhoterapii i medichnoi psikhologii v Ukraini // Meditsinskaya psikhologiya. – 2011. – Т. 6, № 3(23). – С. 44-47.

8. Mikhaylov B.V., Sarvir I.N., Miroshnichenko N.V. i dr. Somatoformnye rasstroystva kak mezhdistsiplinarnaya problema sovremennoy meditsiny // Visnik psikhiiatrii ta psikhofarmakoterapii. – 2002. – № 1. – С. 38-43.

9. Napresenko O.K. Depresii ta trivoga v zagalnomedichniyi praktitsi (sotsialni, diagnostichni ta likuvalno-profilaktichni aspekti) // Visnik psikhiiatrii ta psikhofarmakoterapii. – 2002. – № 1. – С. 7-12.

10. Gindikin V.Ya. Spravochnik: somatogennye i somatoformnye psikhicheskie rasstroystva. – M.: Triada-Kh, 2000. – 256 s.

11. Korcina M.V., Marilov V.V. Psichosomaticheskie rasstroystva / Psikhiiatriya. – M.: Meditsina, 1995. – С. 501- 502.

12. Mikhaylov B.V., Maruta I.O., Tabachnikov C.I. та in. Kontseptualni osnovi i strategiya rozvitku psikhoterapii v Ukraini // Ukrainiyskiy visnik psikhonevrologii. – 2002. – Т. 10, vip. 2(31). – С. 17-20.

13. Jamali R. Evaluation of health related quality of life in irritable bowel syndrome patients / R. Jamali // Health QoLife Outcomes. – № 10. – P. 12-15.

14. Khan S. Diagnosis and management of IBS / S. Khan, L. Chang // Gastroenterol. Hepatol. – №7. – 2010. – P. 565-581.

15. Rief W. et al. Somatization symptoms and hypochondriacal features in the general population // Psychosomatic medicine. – 2001. – Vol. 63. – P. 595-602.

16. Volz H. P. et al. Somatoform disorders – diagnostic concepts, controlled clinical trials, methodological issues // Pharmacopsychiatry. – 1994. – Vol. 27. – P. 231-237.

**METHOD OF DIAGNOSIS
OF SOMATOFORM DYSFUNCTION
OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM***S.A. Pavlovskiy**Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine*

Summary. In modern society, given the growing accessibility of information for all, without exception, population, we can talk about the enormous impact of the relentless flow of human health. One of the diseases that can result in life and degree of emotional and physical stress of modern man is somatoform dysfunction of the autonomic nervous system. Feature of this pathology is the complete absence of organic substrate, but very real clinical picture. Despite the fact that disease entered in the ICD-10, modern doctors in Ukraine rarely put appropriate diagnosis, as there are many difficulties in its recognition. Therefore, we decided to develop a universal questionnaire for signs of somatoform dysfunction of the autonomic nervous system, which would enable to simplify the installation procedure of the diagnosis. This will allow doctors avoided a significant number of unnecessary inspections, installation of false diagnosis and polypharmacy. Accuracy of results is tested questionnaire in terms of therapeutic departments №1, 2, neurological departments №1, 2, and surgical departments №1, 2 Kyiv City Clinical Hospital №4, where they were interviewed and examined 52 patients.

Key words: autonomic nervous system, somatoform dysfunction, functional pathology.

**СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ
СОМАТОФОРМНОЙ ДИСФУНКЦИИ
ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ***Павловский С.А.**Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина*

Резюме. На современном этапе развития общества, учитывая рост доступности информации для всех, без исключения, слоев населения, можно говорить о колоссальном влиянии ее непрерывного потока на здоровье человека. Одной из болезней, которую может вызвать образ жизни и степень эмоционального и физического нагрузки современного человека является соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы. Особенностью этой патологии является полное отсутствие органического субстрата, однако вполне реальная клиническая картина. Несмотря на то, что данное заболевание занесено в МКБ-10, современные врачи в Украине достаточно редко ставят соответствующий диагноз, так как существует достаточно много трудностей в его распознавании. Поэтому нами принято решение разработать универсальную анкету для выявления признаков соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы, которая позволила бы упростить процедуру постановки такого диагноза. Это позволит врачам избегать назначения значительного количества необязательных обследований, установления ложного диагноза и полипрагмазии. Достоверность результатов анкетирования проверена в условиях терапевтических отделений №1, 2, неврологических отделений №1, 2 и хирургических отделений №1, 2 Киевской городской клинической больницы №4, где были опрошены и обследованы 52 больных.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, соматоформная дисфункция, функциональная патология.

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СОМАТОФОРМНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ



Павловський Сергій Анатолійович,
e-mail: lbolit@i.ua

Павловський С.А.

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

Резюме. На сучасному етапі розвитку суспільства, враховуючи зростання доступності інформації для всіх, без винятку, верств населення, можна говорити про колосальний вплив її невпинного потоку на здоров'я людини. Однією з хвороб, яку може спричинити спосіб життя та ступінь емоційного та фізичного навантаження сучасної людини є соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи. Особливістю цієї патології є повна відсутність органічного субстрату, проте цілком реальна клінічна картина. Не дивлячись на те, що дане захворювання занесене до МКБ-10, сучасні лікарі в Україні досить рідко ставлять відповідний діагноз, так як є досить багато труднощів у його розпізнаванні. Тому нами прийнято рішення розробити універсальну анкету для виявлення ознак соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи, яка дала б змогу спростити процедуру встановлення такого діагнозу. Це дозволить лікарям уникати призначення значної кількості необов'язкових обстежень, встановлення хибного діагнозу та поліпрагмазії. Достовірність результатів анкетування перевірена в умовах терапевтичних відділень №1, 2, неврологічних відділень №1, 2 та хірургічних відділень №1, 2 Київської міської клінічної лікарні №4, де були опитані та обстежені 52 хворих.

Ключові слова: вегетативна нервова система, соматоформна дисфункція, функціональна патологія.

Вступ. На сучасному етапі розвитку суспільства, враховуючи зростання доступності інформації для всіх, без винятку, верств населення, можна говорити про колосальний вплив її невпинного потоку на здоров'я людини [4, 9]. Звісно, є проблеми, які можна передбачити і попередити, як, наприклад, порушення зору через тривале користування комп'ютером можна попередити, одягнувши захисні окуляри. Але є такий вплив, на який люди довго не звертають уваги, а коли й звертають, то ні в якому разі не пов'язують його зі своїм способом життя, режимом праці і відпочинку, сну і бадьорості.

Однією з таких патологій є соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи [15, 16]. Особливістю цього захворювання є відсутність органічного ураження органів, на порушення функцій яких скаржиться хворий [3]. Саме цей факт суттєво ускладнює диференційну діагностику соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи з неспецифічним виразковим колітом, ішемічною хворобою серця, тиреотоксикозом, феохромоцитомою, хронічним холециститом, бронхіальною астмою, гіпертонічною хворобою та ін [10, 11]. Тому, фактично, постановка такого діагнозу базується на суб'єктивних даних про симптоми,

висловлених самим пацієнтом [1] і їх аналізу та, одночасно, відсутності фізикальних, лабораторних, інструментальних даних про наявність органічного ураження [8].

Як показують клінічні дослідження, пацієнти з встановленим діагнозом хронічний холецистит у більшості випадків виявляють ознаки вегетативних дисфункцій, психоемоційного напруження, тривожних та іпохондричних розладів, відмічають скарги на різноманітні болі в області правого підребер'я поза загостренням хронічного холециститу. При цьому симптоматична терапія основного захворювання далеко не завжди приносить бажаний ефект і частіше за все не сприяє зменшенню скарг та нормалізації стану пацієнта.

Діагностичні критерії соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи відповідно до МКХ-10 включають:

- симптоми вегетативного збудження (серцебиття, пітливість, тремор, почервоніння шкіри), що мають хронічний характер та призводить до занепокоєння пацієнта);
- наявність додаткових суб'єктивних симптомів, що відносяться до певного органу чи системи;

- надмірна занепокоєність хворого з приводу можливого серйозного, але, як правило, невизначеного захворювання цього органу чи системи, при чому кілька разові роз'яснення та заспокоєння пацієнта лікарями залишаються безрезультатними;
- відсутність даних про наявність суттєвого структурного чи функціонального порушення відповідного органу чи системи.

До складу соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи включаються:

- Кардіальний невроз. Нападоподібні тривожні стани, при яких хворі побоюються припинення роботи серця і настання смерті, виникають без наявності соматичного захворювання. На початку чергового нападу з'являються нудота, запаморочення, внутрішній неспокій, відчуття стискання серця. Однак у багатьох випадках без будь-яких передвісників виникає важкий напад: сильне серцебиття, що відчувається по всьому тілу, деяке підвищення кров'яного тиску, відчуття стиснення у ділянці серця, нестача повітря, пiтливiсть, запаморочення і відчуття непритомного стану (але не втрати свідомості), тремтіння у всьому тілі і елементарний страх. Пацієнт вважає, що серце через секунду зупиниться і він впаде замертво.

- Синдром да Коста – комплекс функціональних серцево-судинних і дихальних розладів, описаних Дж. М. Да Костою у молодих солдатів, які брали участь у громадянській війні в США. Проявляється відчуттям нестачі повітря, задишкою, відчуттям тяжкості або болю у ділянці серця, серцебиттям, які різко посилюються при найменшому навантаженні. В основі цього стану лежить попередня психологічна травма, реакція на стрес або значний переяк.

- Гастроневроз проявляється гастроалгією, яка виникає на тлі психоемоційного перевантаження. У пацієнта з'являється відчуття зміни форми чи дислокації шлунку, збільшення його розмірів в стресових умовах.

- Нейро-циркуляторна дистонія (астенія). Порушення регуляції проявляються у вигляді розладів симпатичної та парасимпатичної частин ВНС, що являють собою зміну чутливості периферійних рецепторів, дисфункцію гістамін-серотонінової та калікреїнінінової, водно-електролітного обміну, у зв'язку з чим пригнічується мікроциркуляція та виникає гіпоксія тканин. Розлад нейрогормональної регуляції серцево-судинної системи провокує її неадекватну реакцію на зовнішні подразники, що може виражатися тахікардією, коливанням тону судин, зміною хвилинного об'єму крові.

- Психогенна форма аерофагії. Аерофагією називають повторну відрижку, що обумовлена проковтуванням повітря, яке зазвичай трапляється при швидкому прийомі їжі, проковтуванні слини, розмовах під час їжі. Такі відрижки призводять до значного занепокоєння пацієнта з цього приводу та знижують якість його життя. Для встановлення діагнозу психогенна форма аерофагії відрижки повинні турбувати хворого загалом не менше 12 тижнів на рік;

- Психогенна форма кашлю являє собою невротичний стан, що проявляється нападоподібним сухим кашлем, що не обумовлений патологією бронхо-легеневої системи. Така форма кашлю в деяких випадках супровод-

жується езофаго- або ларингосиндромом, тяжко переносяться хворими, може турбувати їх роками, знижуючи їх працездатність, особливу у осіб "чоловічих" професій, практично не піддається медикаментозній корекції. При чому кількість хворих на психогенну форму кашлю останнім часом значно збільшилася відповідно до зростання кількості людей з іншими вегетативними та невротичними розладами.

- Психогенна форма діареї відрізняється від інших різновидів соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи тим, що в умовах підвищеного психологічного навантаження, окрім обов'язкових проявів цієї патології, у хворого з'являється діарея.

- Психогенна форма диспепсії. Вітчизняним лікарям більш звичний діагноз функціональна диспепсія (К.30), проте зараз захворювання увійшло в групу соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи (F.45.3). Диспепсія % це відчуття болі, тяжкості чи дискомфорту в ділянці епігастрію. Цю патологію відчули на собі по різним даним від 25% до 41% жителів планети. Психогенна форма диспепсії % це симптомокомплекс, що включає в себе біль, відчуття надмірного переповнення шлунку, раннє відчуття насиченості, нудоту, відрижку та інші симптоми, що при ретельному обстеженні не підтверджуються органічною патологією шлунку, 12-палі кишки, гепатобіліарної зони, підшлункової залози.

- Психогенна форма дизурії. Психогенна форма дизурії займає досить значне місце в структурі соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи. Як відмічають самі хворі, це один з найтяжчих та найнеприємніших проявів дисфункції вегетативної нервової системи. Як правило, клініка психогенної форми дизурії побудована або на частині позивах до сечовипускання, або на нетриманні сечі. Ці симптоми виникають внаслідок дисрегуляції сфінктерного апарату сечового міхура та аферентних і еферентних нервових волокон, що його іннервують. Як і решта типів соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи, психогенна форма дизурії має і загально-соматичні ознаки розладів у роботі вегетативної нервової системи та проявляється найчастіше саме в стресових ситуаціях.

- Психогенна форма метеоризму. Як правило клінічна картина психогенної форми метеоризму складається з здуття кишківника, болей в животі та некишкових проявів. Найчастіше хворі скаржаться на здуття живота, збільшення його у розмірах, відчуття розпирання. Особливістю даної патології є те, що ці скарги непостійні, вони виникають після прийому їжі або в кінці дня, при голодуванні або вживанні їжі малими порціями симптоми не проявляються. Значне занепокоєння також викликає "бурчання" в животі, яке досить часто чути на відстані.

- Психогенна форма подразненого кишківника. За даними світової статистики, біля 30% осіб, що звертаються до гастроентеролога мають симптоми цього захворювання. Психогенна форма подразненого кишківника % це функціональна патологія кишківника, при якій з'являються біль в животі та дискомфорт, пов'язані зі зміною частоти дефікації чи конституції калових мас. Також, повинна бути клініка вегетативних розладів. Провокуючим та основним

етіологічним фактором психогенної форми подразненого кишківника є психосоціальні обставини, а особлива роль відводиться суб'єктивним надважливим для пацієнта емоціям та життєвим ситуаціям, неадекватна реакція на які викликає перенапруження вегетативної нервової системи.

– Психогенна форма пілоспазму. Пілороспазм % це спастичне скорочення антро-пілоричного відділу шлунково-кишкового тракту, що найчастіше зустрічається в дитячому віці або у осіб, які страждають на соматоформну дисфункцію вегетативної нервової системи, і супроводжується такими симптомами, як інтенсивний біль в епігастрії, нудота, блювання великою кількістю шлункового вмісту. Іноді навіть при пальпації живота можна виявити спазмований воротар. Звісно ці симптоми у разі саме психогенної форми пілороспазму супроводжуються класичними ознаками розладів вегетативної нервової системи, найчастіше виникають після або під час психоемоційного перенапруження і не мають під собою органічного підґрунтя [6].

– Психогенна форма гикавки, психогенна форма глибокого і частого дихання та психогенна форма сечовипускання, які зустрічаються вкрай рідко.

Враховуючи вищезазначене, постає питання про необхідність визначення провідних симптомів соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи та методики їх систематизації та запровадження в практику сімейного лікаря [12].

Мета: розробити універсальний опитувальник, який буде всебічно висвітлювати стан органів та систем, що мають вегетативну іннервацію, та надавати всю необхідну інформацію для об'єктивізації стану пацієнта.

Матеріали та методи. Найбільш близьким за методикою виконання способом діагностики є застосування спеціальних таблиць А.М. Вейна. В процесі анкетування пацієнту пропонують заповнити таблицю, в якій питання до нього спрямовані на виявлення соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи. Таким чином, відповідаючи на питання, хворий набирає певну кількість балів, поравувавши які, лікар може робити висновок про наявність чи відсутність у анкетованого соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи [2].

Однак, даний спосіб має суттєвий недолік: у вищезазначених опитувальниках немає достатньої кількості питань для того, щоб охопити всі прояви соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи, а отже, негативний результат опитування далеко не завжди свідчить про відсутність вищезазначеної патології.

У зв'язку з вище викладеним, було прийнято рішення удосконалити метод діагностики соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи шляхом розробки універсальної анкети опитувальника.

Поставлена задача досягається шляхом проведення ряду діагностичних заходів, що включають електрокардіографію, ультразвукове дослідження, загальноклінічні аналізи, оцінку неврологічного статусу, огляд терапевта, провадять розширене анкетування хворих з допомогою анкети опитувальника, доповненої питаннями, що охоплюють висвітлення всіх патологічних станів, які, відповідно до МКХ-10 входять до поняття соматоформної дис-

функції вегетативної нервової системи (шифр F45.3) та при умові сумарної кількості балів більше 15 діагностують наявність соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи з подальшим призначенням йому відповідної терапії згідно протоколу МОЗ.

Результати досліджень.

Нами було обстежено 52 пацієнта терапевтичних відділень №1, 2, неврологічних відділень №1, 2 та хірургічних відділень №1, 2 Київської міської клінічної лікарні №4, які. У 27 з них був встановлений діагноз нейроциркуляторна дистонія по гіпотонічному, гіпертонічному або змішаному типу (як ми пам'ятаємо, цей симптомокомплекс входить в поняття соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи).

25 хворих лікувалися з приводу іншої патології, що не пов'язана з розладами в роботі вегетативної нервової системи. Результати опрацювання даних опитувальника були досить несподіваними:

- у 22 хворих з групи I була підтверджена наявність соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи, ще у 3 пацієнтів з цієї групи при негативному результаті опитувальника після подальшого обстеження були поставлені діагнози, що обумовлені та підтверджені органічною патологією, але оскільки вони планово проходили курс лікування від нейроциркуляторної дистонії, повного лабораторно-інструментального обстеження вони не проходили;
- у II групі 21 анкета показала негативний результат і 4 – позитивний. 4 особи, опрацювання анкет яких вказувало на наявність у них соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи були ретельно обстежені і оглянуті суміжними спеціалістами. За результатами додаткового обстеження у 3 з цих осіб окрім наявної у них органічної патології були виявлені достовірні ознаки соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи, які дозволили поставити їм однойменний діагноз.

Прикладом конкретного використання цього методу діагностики є застосування його на прийомі лікаря загальної практики – сімейної медицини, до якого звернувся хворий Н., 24 років, зі скаргами на почасті позиви до сечовипускання, дискомфорт в ділянці сечівника на тлі підвищеного емоційного напруження; у нього також спостерігається гіпергідроз, гіперемія шкіри обличчя та грудей, особливо у стресових ситуаціях [13, 14]. Всі описані скарги дуже непокоїли пацієнта, тому на момент прийому він вже пройшов курс лікування в уролога та терапевта, але проведена терапія (антибактеріальна, імуностимулююча, седативна) не принесла бажаних результатів.

Сімейний лікар запропонував хворому заповнити опитувальник для виявлення соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи, на що він погодився. Отримані результати вказували на присутність у юнака соматоформних вегетативних розладів, що було підставою для призначення йому відповідної терапії згідно протоколу МОЗ України.

Через 2 тижні лікування пацієнт відмічає значне покращення стану. Із скарг, які викликали у нього занепокоєння залишилась незначна гіперемія шкіри та підвищення потовиділення в умовах емоційного напруження [5].

Анкета для виявлення ознак соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи
(Заповнюється пацієнтом)

	Так	Ні	Бали
1) Чи відмічаєте Ви, при будь-якому хвилюванні, схильність до: А) почервоніння обличчя? (3 бали) Б) поблідіння обличчя? (3 бали)			
2) Чи буває у Вас відчуття оніміння або похолодання в кінцівках: А) пальців кистей, стоп? (3 бали) Б) повністю кистей, стоп? (4 бали)			
3) Чи відмічаєте Ви зміну кольору (поблідіння, почервоніння, синюшність): А) пальців кистей, стоп? (5 балів) Б) повністю кистей, стоп? (5 балів)			
4) Чи відмічаєте Ви підвищену пітливість? У випадку, якщо "Так" підкресліть слово "постійну" або "при хвилюванні". (4 бали)			
5) Чи бувають у Вас часті відчуття серцебиття, "завмирання", "зупинки серця"? (7 балів) Чи бувають у Вас часто відчуття утруднення дихання: відчуття нестачі повітря, часте дихання? У випадку відповіді "Так" деталізуйте: при хвилюванні або в задушливому приміщенні (підкресліть потрібне) (7 балів)			
7) Чи втрачаєте Ви свідомість або відчуваєте, що можете її втратити? Якщо "Так", деталізуйте умови: душне приміщення, хвилювання, тривалість перебування в вертикальному положенні. (Підкресліть правильну відповідь) (7 балів)			
8) Чи відчуваєте Ви нападаподібні головні болі? Якщо "Так", деталізуйте: дифузні або тільки половина голови, стискаючі або пульсуючі. (7 балів)			
9) Чи відмічаєте Ви в даний час зниження працездатності, швидку втомлюваність? (5 балів)			
10) Чи відмічаєте Ви порушення сну? (5 балів) Якщо "Так", деталізуйте: А) важкість засинання; Б) поверхневий сон з частим прокиданням; В) відчуття недосипання, втоми при прокиданні вранці.			
11) Чи буває у Вас несподівана поява страху за своє життя? (5 балів)			
12) Чи виникає у Вас під час стресу нестерпне відчуття голоду, яке змушує Вас "заїдати" проблему? (6 балів)			
13) Чи трапляються у Вас немотивовані зміни АТ? (7 балів) Якщо "Так", деталізуйте: А) Так, частіше підвищується; Б) Так, частіше знижується; В) Так, іноді підвищується, іноді знижується.			
14) Чи турбують Вас нав'язливі відрижки? (6 балів)			
15) Чи з'являються у Вас на тлі надмірної знервованості напади кашлю чи "першіння" в горлі? (6 балів)			
16) Чи присутня у Вас реакція на стресову ситуацію у вигляді несподіваного позиву до дефекації? (7 балів)			
17) Чи турбує Вас печія? (5 балів) Деталізуйте, якщо знаєте, кислотність Вашого шлунку? (підкресліть) А) Так, підвищена; Б) Так, знижена; В) Не знаю.			
18) Чи буває у Вас відчуття дискомфорту(різь, біль) в ділянці сечовивідних шляхів, ускладнення сечовипускання, пов'язане з підвищеною знервованістю? (7 балів)			
19) Чи турбує Вас відчуття переповненості, здуття живота в умовах підвищеної знервованості? (5 балів)			
20) Чи трапляються у Вас в різних стресових ситуаціях напади гикавки? (6 балів)			
21) Чи виникають у Вас в умовах підвищеної емоційної напруги часті позиви до сечовипускання? (5 балів)			
22) Чи можете Ви припустити, що у Вас присутні розлади дефекації, що корелюють з Вашим відчуття внутрішнього спокою? (5 балів)			
23) Чи турбує Вас відчуття тяжкості у шлунку після вживання їжі у стресовій ситуації? (5 балів) Чи прогресує це відчуття до виникнення нудоти чи блювання? (7 балів)			

При умові сумарної кількості балів більше 15 діагностують наявність соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи

Висновки.

1. Наведені дані свідчать про те, що результати анкетування достатньо співпадають з реальною картиною захворювання на соматоформну дисфункцію вегетативної нервової системи для того, щоб вважати їх достовірними. Так, у пацієнтів, в яких дані опитування вказують на наявність досліджуваного захворювання, за результатами подальшого лабораторно-інструментального обстеження, яке включало детальний анамнез, загальноклінічні

аналізи, ультразвукові та ендоскопічні методи діагностики, електрокардіографію, було підтверджено діагноз соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи.

2. Заявлений спосіб діагностики соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи довів свою ефективність в умовах лікарської практики. Його застосування дозволяє значно зменшити час, необхідний для обстеження пацієнта, скоригувати необхідне йому лікування, уникнувши поліпрагмазії, яка є дуже небезпечною в

теперішніх економічних умовах, а також оптимізувати роботу лікаря будь-якої ланки [7].

3. Таким чином, запропонована скринінгова методика діагностики соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи дозволяє впровадити заповнення анкет у повсякденну діяльність пунктів надання амбулаторної допомоги та використання даного способу у роботі неврологів, терапевтів, лікарів загальної практики % сімейної медицини, психологів.

Рецензент: доцент В.С. Мельник

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Александер Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение / Ф Александер; пер. с англ. С. Могилевского. М.: Эксмо-Пресс, 2002. % 352 с.
2. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение/под.ред. А.М. Вейна. Москва: Медицинское информационное агенство, 2000. % 752 с.
3. Симаненков В.И. Психосоматические расстройства в практике терапевта / В.И. Симаненков. СПб.: СпецЛит, 2008. % 335 с.
4. Циганенко В.В. Вегетативна дистонія у осіб молодого віку в сім'ях (епідеміологія, спадково-конституціональні фактори, клініко-патологіологічна характеристика): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук за спеціальністю 14.01.15 "Нервові хвороби"/ Циганенко Валентина Василівна; Харківська медична академія післядипломної освіти.- Харків, 2001.- 22 с.
5. Клиническая психология и психотерапия (под ред. Перре М., Бауманна У., пер. с нем.) СПб.: Питер, 2012. – 944 с.
6. МКБ-10. Психические расстройства и расстройства поведения. Класс V, адаптированный для использования в Российской Федерации. М., 1998.
7. Михайлов Б.В. Стан і стратегія реформування психотерапії і медичної психології в Україні // Медицинская психология. – 2011. – Т. 6, № 3(23). – С. 44-47.
8. Михайлов Б.В., Сарвир И.Н., Мирошниченко Н.В. и др. Соматоформные расстройства как междисциплинарная проблема современной медицины // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2002. – № 1. – С. 38-43.
9. Напресенко О.К. Депресії та тривога в загальномедичній практиці (соціальні, діагностичні та лікувально-профілактичні аспекти) // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2002. – № 1. – С. 7-12.
10. Гиндикин В.Я. Справочник: соматогенные и соматоформные психические расстройства. – М.: Триада-Х, 2000. – 256 с.
11. Коркина М.В., Марилев В.В. Психосоматические расстройства // Психиатрия. – М.: Медицина, 1995. – С. 501- 502.
12. Михайлов Б.В., Марута И.О., Табачников С.И. та ін. Концептуальні основи і стратегія розвитку психотерапії в Україні

// Український вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10, вип. 2(31). – С. 17-20.

13. Jamali R. Evaluation of health related quality of life in irritable bowel syndrome patients / R. Jamali // Health QoLife Outcomes. – № 10. – P. 12-15.

14. Khan S. Diagnosis and management of IBS / S. Khan, L. Chang // Gastroenterol. Hepatol. – №7. – 2010. – P. 565-581.

15. Rief W. et al. Somatization symptoms and hypochondriacal features in the general population // Psychosomatic medicine. – 2001. – Vol. 63. – P. 595-602.

16. Volz H. P. et al. Somatoform disorders – diagnostic concepts, controlled clinical trials, methodological issues // Pharmacopsychiatry. – 1994. – Vol. 27. – P. 231-237.

REFERENCES

1. Aleksander F. Psichosomaticheskaya meditsina. Printsipy i prakticheskoe primeneniye / F Aleksander; per. s angl. S. Mogilevskogo. – M.: Eksmo-Press, 2002. – 352 s.

2. Vegetativnye rasstroystva: klinika, diagnostika, lecheniye / pod. red. A.M. Veyna. – Moskva: Meditsinsoe informatsionnoe agenstvo, 2000. – 752 s.

3. Simanenkova V.I. Psichosomaticheskie rasstroystva v praktike terapevta / V.I. Simanenkova. – SPb.: SpeisLit, 2008. – 335 s.

4. Tsiganenko V.V. Vegetativna distoniya u osib mladogo viku v sim'yakh (epidemiologiya, spadkovo-konstitutsionalni faktori, kliniko-patofiziologichna kharakteristika): avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya kand. med. nauk za spetsialnistyu 14.01.15 "Nervovi khvorobi"/ Tsiganenko Valentina Vasilivna; Kharkivska medichna akademiya pishyadiploornoї osviti.- Kharkiv, 2001.- 22 s.

5. Klinicheskaya psikhologiya i psikhoterapiya (pod red. Perre M., Baumanna U., per. s nem.) SPb.: Piter, 2012. – 944 s.

6. MKB-10. Psikhicheskie rasstroystva i rasstroystva povedeniya. Klass V, adaptirovannyi dlya ispolzovaniya v Rossiyskoy Federatsii. M., 1998.

7. Mikhaylov B.V. Stan i strategiya reformuvannya psikhoterapiї i medichnoї psikhologii v Ukraini // Meditsinskaya psikhologiya. – 2011. – Т. 6, № 3(23). – С. 44-47.

8. Mikhaylov B.V., Sarvir I.N., Miroshnichenko N.V. i dr. Somatoformnye rasstroystva kak mezhdistsiplinarnaya problema sovremennoy meditsiny // Visnik psikhiiatriї ta psikhofarmakoterapiї. – 2002. – № 1. – С. 38-43.

9. Napresenko O.K. Depresii ta trivoga v zagalnomedichnij praktitsi (sotsialni, diagnostichni ta likuvalno-profilaktichni aspekti) // Visnik psikhiiatriї ta psikhofarmakoterapiї. – 2002. – № 1. – С. 7-12.

10. Gindikin V.Ya. Spravochnik: somatogennye i somatoformnye psikhicheskie rasstroystva. – M.: Triada-Kh, 2000. – 256 s.

11. Korikina M.V., Marilov V.V. Psichosomaticheskie rasstroystva / Psikhiiatriya. – M.: Meditsina, 1995. – С. 501- 502.

12. Mikhaylov B.V., Maruta I.O., Tabachnikov C.I. ta in. Kontseptualni osnovi i strategiya rozvitku psikhoterapiї v Ukraini // Ukrainiy visnik psikhonevrologii. – 2002. – Т. 10, vip. 2(31). – С. 17-20.

13. Jamali R. Evaluation of health related quality of life in irritable bowel syndrome patients / R. Jamali // Health QoLife Outcomes. – № 10. – P. 12-15.

14. Khan S. Diagnosis and management of IBS / S. Khan, L. Chang // Gastroenterol. Hepatol. – №7. – 2010. – P. 565-581.

15. Rief W. et al. Somatization symptoms and hypochondriacal features in the general population // Psychosomatic medicine. – 2001. – Vol. 63. – P. 595-602.

16. Volz H. P. et al. Somatoform disorders – diagnostic concepts, controlled clinical trials, methodological issues // Pharmacopsychiatry. – 1994. – Vol. 27. – P. 231-237.

**METHOD OF DIAGNOSIS
OF SOMATOFORM DYSFUNCTION
OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM***S.A. Pavlovskiy**Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine*

Summary. In modern society, given the growing accessibility of information for all, without exception, population, we can talk about the enormous impact of the relentless flow of human health. One of the diseases that can result in life and degree of emotional and physical stress of modern man is somatoform dysfunction of the autonomic nervous system. Feature of this pathology is the complete absence of organic substrate, but very real clinical picture. Despite the fact that disease entered in the ICD-10, modern doctors in Ukraine rarely put appropriate diagnosis, as there are many difficulties in its recognition. Therefore, we decided to develop a universal questionnaire for signs of somatoform dysfunction of the autonomic nervous system, which would enable to simplify the installation procedure of the diagnosis. This will allow doctors avoided a significant number of unnecessary inspections, installation of false diagnosis and polypharmacy. Accuracy of results is tested questionnaire in terms of therapeutic departments №1, 2, neurological departments №1, 2, and surgical departments №1, 2 Kyiv City Clinical Hospital №4, where they were interviewed and examined 52 patients.

Key words: autonomic nervous system, somatoform dysfunction, functional pathology.

**СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ
СОМАТОФОРМНОЙ ДИСФУНКЦИИ
ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ***Павловский С.А.**Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина*

Резюме. На современном этапе развития общества, учитывая рост доступности информации для всех, без исключения, слоев населения, можно говорить о колоссальном влиянии ее непрерывного потока на здоровье человека. Одной из болезней, которую может вызвать образ жизни и степень эмоционального и физического нагрузки современного человека является соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы. Особенностью этой патологии является полное отсутствие органического субстрата, однако вполне реальная клиническая картина. Несмотря на то, что данное заболевание занесено в МКБ-10, современные врачи в Украине достаточно редко ставят соответствующий диагноз, так как существует достаточно много трудностей в его распознавании. Поэтому нами принято решение разработать универсальную анкету для выявления признаков соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы, которая позволила бы упростить процедуру постановки такого диагноза. Это позволит врачам избегать назначения значительного количества необязательных обследований, установления ложного диагноза и полипрагмазии. Достоверность результатов анкетирования проверена в условиях терапевтических отделений №1, 2, неврологических отделений №1, 2 и хирургических отделений №1, 2 Киевской городской клинической больницы №4, где были опрошены и обследованы 52 больных.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, соматоформная дисфункция, функциональная патология.

ОГЛЯД

УДК 618.251.21

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ
БАТОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ

Поладич Ірина Володимирівна,
e-mail: iren_ol@mail.ru

Поладич І.В.

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

Резюме. Питання багатоплідної вагітності продовжує підтримувати свою актуальність і статус пріоритетних напрямків сучасного акушерства, завдяки стабільно високій частоті в популяції та світі. Згідно з спостереженнями, тільки за період з 2000 по 2010 рр. в Україні відбулося зростання частоти багатоплідних пологів більш ніж на 30%, при цьому пологи двійнею становлять майже 95%, а решта 5% припадає на пологи трійнею і БВ більш високого порядку.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, двійні, допоміжні репродуктивні технології, перинатальні ускладнення.

Вступ. Багатоплідна вагітність сприяє значній захворюваності та несприятливих наслідків вагітності, як для матері так і для новонародженого. Материнська захворюваність при багатоплідній вагітності (БВ) зростає в 3–7 разів, а пов'язані з нею матеріальні витрати на медичну допомогу, збільшуються більш ніж на 40% в порівнянні з одноплідною вагітністю та пологами. У порівнянні з одноплідною вагітністю при БВ ускладнення виникають частіше, раніше, характеризуються більш важким і тривалим перебігом. Перинатальна смертність при вагітності двійнятами в 5 разів вище, ніж при одноплодовій вагітності, внутрішньоутробна загибель плода вище в 4 рази, неонатальна – у 6 разів, перинатальна – в 10 разів. Незважаючи на численні опубліковані дані, в акушерсько-гінекологічній практиці немає чітких рекомендацій для ефективного ведення багатоплідної вагітності на різних термінах гестації, залежно від запліднення – спонтанного або внаслідок допоміжних репродуктивних технологій. Алгоритм антенатального спостереження багатоплідної вагітності повинен бути заснований на ранньому формуванні ризику передчасних пологів і можливого розвитку перинатальних ускладнень. Тим не менш, є деякі суперечливі питання, що стосуються діагностики та ведення даних жінок, які потребують більш ретельного вивчення виникнення цих вагітностей, виявлення факторів ризику та оптимізації тактики вагітності та пологів.

За останні три десятиріччя у світі відбулося різке зростання частоти багатоплідної вагітності, яка досі вважалась певною біологічною константою. Така тенденція характерна в першу чергу для економічно розвинутих країн, але поступово поширюється і на інші країни. Частково це пов'язується зі збільшенням відсотка вагітностей у жінок віком понад 35 років, частково – з поширенням застосування гормональних препаратів з метою стимуляції овуляції при лікуванні безпліддя, а також – з розвитком репродуктивної медицини і більш доступним використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Згідно з спостереженнями, лише за період з 2000 по 2010 рр. в Україні відбулося зростання частоти багатоплідних пологів більш ніж на 30%, при цьому пологи двійнею складають майже 95%, а інші 5% припадає на пологи трійнею і БВ більш високого порядку [10, 15].

Питання багатоплідної вагітності (БВ) продовжують зберігати свою актуальність і статус найбільш пріоритетних напрямків сучасного акушерства, у зв'язку із стабільно високою частотою у світовій популяції і значною поширеністю несприятливих результатів вагітності для матері та новонародженого [6,12,38,41].

Материнська захворюваність при багатоплідній вагітності (БВ) зростає в 3–7 разів, а пов'язані з нею матеріальні витрати на медичну допомогу, збільшуються більш ніж на 40% у порівнянні з одноплідною вагітністю та поло-

гами. Порівняно з одноплідною вагітністю при БВ ускладнення виникають частіше, раніше, характеризуються більш тяжким та тривалим перебігом. Перинатальна смертність при вагітності двійнею в 5 разів вище, ніж при одноплідній вагітності, внутрішньоутробна загибель плода вище в 4 рази, неонатальна – у 6 разів, перинатальна – в 10 разів [10, 38].

До появи методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), вірогідність настання багатоплідної вагітності (БВ) можна було розрахувати, за допомогою загальної існуючої формули Hellina (1885), за якою народження двійнят відбувається пересічно в одному випадку з 80 пологів, трійні – в одному з 80², четверні в одному з 80³. На сьогоднішній день вагітність двійнятами зустрічається в 1,1–1,2 % від числа усіх вагітностей, що настали самостійно [1, 4, 14].

Найчастіше відбувається запліднення кількох ооцитів під час одного менструального циклу – дизиготні (DZ) двійні. Частота дизиготних двійнят змінна і залежить від спадковості (аутосомна передача, але експресія тільки у матері), раси (найрідше зустрічається у азіатів), віку матері та кількості пологів у анамнезі (частота зростає при збільшенні віку та кількості пологів у анамнезі), якості харчування (зустрічається рідше при поганому харчуванні матері), поширення репродуктивних технологій та препаратів, що підвищують плодовитість (наприклад кломіфен, гонадотропіни) [9, 32].

Дві третини двійнят є дизиготними, і їх частота складає 8 на 1000 вагітностей що настали самостійно.

Монозиготні (MZ) двійні розвиваються із однієї заплідненої яйцеклітини, яка розділюється на дві протягом перших 15–16 діб розвитку. Такі двійні можуть мати різний фенотип навіть за умови генетичної ідентичності. Частота гомозиготних двійнят відносно постійна у всіх демографічних групах, і складає 3,5–4,0 на 1000 пологів що настали самостійно.

Кількість плацент, що формуються, при цьому типі двійні залежить від строку поділу єдиної заплідненої яйцеклітини. Якщо поділ відбувається протягом перших 72 годин після запліднення (до стадії морули), то формуються два ембріона, два амніони, два хоріони/плаценти. Міжплідна перетинка, як і при двояйцевій двійні, складається з чотирьох шарів. Таку однайцеву двійню також називають дихоріальна діамніотична. Якщо поділ яйцеклітин відбувається в інтервалі 3–8 діб після запліднення (на стадії бластоцисти), то формуються два ембріони, два амніони, але один хоріон/плацента. Міжплідна перетинка при цьому складається з двох шарів амніону. Такий тип однайцевої двійні називають монохоріальним діамніотичним. При розділенні яйцеклітини в інтервалі 8–13 днів після запліднення формуються один хоріон і два ембріони, оточені єдиною амніотичною оболонкою, тобто міжплодова перегородка відсутня. Таку однайцеву двійню називають монохоріальна моноамніотична. Результатом поділу заплідненої яйцеклітини в більш пізній термін (після 13-го дня), коли вже сформовані ембріональні диски, є зрощені двійні. Таким чином, дихоріальною може бути як двояйцева, так і однайцева двійня, у той час як монохоріальною – тільки однайцева [20].

Дизиготні двійні мають дихоріальну плаценту, яка може бути як у всіх дизиготних двійнят, як і у монозиготних двійнят, у яких відбувся дуже ранній поділ. У цих випадках завжди два амніони. Якщо має місце близька судинна плацентация, то дихоріальні плаценти можуть зрощуватися. Кровоносні судини двох плодів майже ніколи не сполучаються.

При монозиготній двійні, тип плацентации, який залежить від часу поділу яйцеклітини, впливає на показники перинатальної смертності.

При монозиготній двійні від 20–30% двохплідних вагітностей характеризується дихоріальною – діамніальною плацентацией, яка є наслідком поділу у перші декілька днів після запліднення. Така плацентация пов'язана із найбільш низькими показниками перинатальної смертності.

Приблизно 65% монозиготних двійнят характеризуються монохоріальною – діамніальною плацентацией, яка є наслідком випадків, коли поділ відбувається пізніше, ніж через 3 дні після запліднення. Часто має місце плацентарно-судинне сполучення, і двійня з таким типом плацентации має найвищі показники перинатальної смертності. Монохоріальна – моноамніальна плацентация зустрічається дуже рідко (1–4% монозиготних вагітностей) і є наслідком тих випадків, коли поділ відбувається після утворення амніону. Оскільки плоди знаходяться у одному амніоні, то канатики стають видовженими та вузлуватими. Такий тип плацентации пов'язаний із показником перинатальної смертності 50–60% [13, 23, 45].

Тип плацентации можна визначити під час вагітності або пологів. Ультразвукова діагностика дає змогу ідентифікувати структуру плацентации, а отримана інформація може стати в нагоді для планування лікування ускладнених БВ.

Після пологів можна проаналізувати плаценти та оболонки. У монохоріальній двійні два шари одного амніону при відокремленні мають напівпрозорий вигляд і утворюють на плаценті загальну досить гладку поверхню. У дихоріальній двійні два амніони та два хоріони утворюють окремі оболонки, які більш непрозорі і важко розділяються. Якщо їх стягнути, то вони руйнують поверхню плаценти.

Діагноз зиготності може бути визначений у більшості випадків народження двійнят, під час пологів на підставі статевої комбінації, дослідження плаценти та аналізу крові.

Двійні різних статей є дизиготними. Монохоріальні двійні відносяться до монозиготних. Також дизиготними двійнями є двійні однієї статі, але із різними групами крові. Однієї статі дихоріальні двійні з однаковою групою крові скоріш за все є монозиготним випадком.

Довести монозиготність можливо за допомогою імунологічного аналізу. Дорослих двійнят можна правильно класифікувати на підставі подібності зовнішності із помилкою в 2–5%.

Двійні, які утворилися внаслідок вживання препаратів, що підвищують плодовитість, майже завжди є мультизиготними. Трійні, а також багатоплідні вагітності із більшою кількістю плодів, можуть бути гібридом розщепленого ембріону (аналог монозиготних двійнят) або декількох ембріонів (аналог дизиготних двійнят) [7].

До методів ДРТ належать: запліднення *in vitro*, контрольована стимуляція яєчників, донорство сперми та донорство ооцитів, ембріотрансфер, ін'єкція сперматозоїду у цитоплазму ооцита (ІКСІ від міжнародної назви методу ICSI – Intacytoplasmic Sperm Injection), внутрішньо маткова інсемінація спермою чоловіка або донора, сурогатне материнство, кріоконсервація гамет, ембріонів та біологічного матеріалу [2, 17, 18, 38].

Основними недоліками методу ДРТ є багатоплідна вагітність, яка становить 25%, порівняно зі спонтанною вагітністю – 1%. За даними багатьох авторів, при використанні методів ДРТ 20,6% вагітностей завершуються народженням двієнь, 4,08% – трієнь та більше плодів [5, 16].

При спонтантній вагітності двійні становлять близько 1%, трійні – 0,1% [17, 23].

Серед БВ, що настали внаслідок ДРТ, монохоріальні двійнята, за даними авторів, зустрічаються в 7% спостережень [27,35].

Застосування допоміжних репродуктивних технологій може призводити до невеликих змін в *zona pellucid*, що сприяє діленню заплідненої яйцеклітини. При виявленні супербагатоплідної вагітності не можна думати, що кількість плодів завжди відповідає кількості зигот, оскільки може мати місце поєднання монозиготної і дизиготної вагітності [41].

Саме хоріальність (а не зиготність) визначає перебіг вагітності, її результати, перинатальну захворюваність та смертність. Найбільш несприятливою в плані перинатальних ускладнень є монохоріальна багатоплідна вагітність, яку спостерігають в 65% випадків однойцевої двійні. Перинатальна смертність при монохоріальній двійні, незалежно від зиготності, в 3–4 рази перевищує таку при дихоріальній. За даними великого голландського когортного дослідження (2008 рік) монохоріальна двійня в порівнянні з дихоріальною супроводжується достовірно більш високим ризиком: перинатальної смерті (11,6% при монохоріальній і 5,0% при дихоріальній); внутрішньоутробної загибелі плода після 32 тижнів (коефіцієнт ризику 95% та 28,9% відповідно); тяжкого дискордантного розвитку плодів (95% та 1,55% відповідно); некротизуючого ентероколіту (95% та 8,35% відповідно). У монохоріальних близнюків у порівнянні з дихоріальними частота інтранатальної загибелі достовірно вище. Огляд 1051 близнюків показав, що монохоріальність (95% та 3,4% відповідно) і дискордантна вага (95% та 7,3% відповідно) є факторами, які достовірно пов'язані з антенатальною загибеллю. Монохоріальна двійня у порівнянні з дихоріальною супроводжується більш високим ризиком: перинатальної смерті (у 2,3 рази); внутрішньоутробної загибелі плодів після 32 тижнів (у 8 разів), вираженого дискордантного росту плодів на 23%); некротизуючого ентероколіту (у 4 рази); вроджених вад розвитку (ВВР). Існує ризик специфічних ускладнень: синдрому фетофетальної трансфузії (10-20% усіх монохоріальних двійні), синдрому близнюкової емболії [8].

Згідно даним Весвітнього відгуку по методам репродукції, тільки 70% вагітних при застосуванні ЕКЗ закінчується народженням живої дитини, при цьому у 19,5 – 37,6% випадків це буває при передчасних пологах. Часто-

та мимовільних абортів до 20 тижнів вагітності досягає 28-44,4%, до 75% вагітність має обтяжений анамнез і має загрозу переривання [3, 19, 21].

В такій ситуації відпадає потреба у проведенні редукції – операції вибіркового переривання розвитку одного або декількох ембріонів (плодів) з метою покращення прогнозу для тих, що залишилися, та зниження ризику материнських ускладнень [52,53]. Це, на думку авторів, суттєво не знизить частоту настання вагітності, але значно зменшить частоту ускладнень БВ [33].

Але дотепер, часто практикується перенос більшої кількості ембріонів. Виникає потреба проведення редукції ембріонів (плодів) при БВ, що в програмах ЕКЗ та ПЕ вважається сучасним способом оптимізації перебігу індукованої БВ [35].

Але порівняння багатоплідних та одноплідних вагітностей при використанні ДРТ показує, що одноплідна вагітність також має високі показники перинатальних ускладнень, таких як передчасні пологи і перинатальна смертність, та ускладнень з боку матері [55].

За результатами російських дослідників, загроза переривання вагітності після ДРТ становить 62,5% при трубно-перитонеальному безплідді та 94,3 при ендокринному [15, 30, 38].

Для зменшення ризику багатоплідної вагітності у Швеції з 2003 року почали проводити перенесення одного, максимум двох ембріонів. Ситуація щодо здоров'я новонароджених значно покращилась, але подальші дослідження показали, що навіть новонароджені після одноплідних вагітностей мають більш низьку масу і більш високий ризик народитись передчасно порівняно з загальною популяцією.

Досі не знайдено достовірного пояснення цього феномену, але існують гіпотези впливу лабораторних факторів, підвищеного вмісту естрогенів у крові матері та ендометрії під час стимуляції [47].

Рядом авторів було проведено порівняння когорт вагітних з БВ, що настала як спонтанно, так і внаслідок ДРТ. Середній вік жінок при БВ, що настала спонтанно складає 28 років, у жінок після ДРТ – 35 років, 72% першороділлі, у 25% перша вагітність завершилась перериванням.

Серед вагітних після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) більше першовагітних і значно більше першонароджуючих. Літній вік першовагітних, особливості соматичного і акушерського анамнезу, а також паритет мають велике значення і створюють серйозні передумови і умови для невиношування вагітності [5, 11, 16, 20, 23, 33].

Характерний обтяжений преморбідний фон: гормональне навантаження, гіпертонічна хвороба і захворювання ШКТ, ендометріоз і міоми матки. У подальшому спостерігається високий ризик ускладненого перебігу пологів – багатоплідна вагітність, синдром гіперстимуляції яєчників, позаматкова вагітність, преєклампсія, гестаційний цукровий діабет та високий відсоток оперативного пелогорозродження.

При багатоплідній вагітності у 70–85% вагітних спостерігаються різні ускладнення і тільки в 15–30% – фізіологічний перебіг вагітності. Багатоплідна вагітність пов'язана з ризиком як по відношенню до матері, так і плоду.

Перебіг БВ відрізняється від одноплідної частими ускладненнями: анемія, гестози, недоношеність, аномалії положення і передлежання плода, плацентарна дисфункція (ПД), затримка внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВРП), малий для гестаційного віку плід (МГВП), дискордантний ріст плодів (ДРП), внутрішньо утробна загибель одного з плодів (ВЗОП), вроджені вади розвитку плода.

Спостерігається подвоєне навантаження на серцево-судинну систему, що може призводити до порушення її функції і декомпенсації. Встановлена виражена функціональна напруга стану гемодинаміки [9].

При цьому об'єм циркулюючої крові підвищений приблизно на 20% в порівнянні з одноплідною вагітністю, спостерігається збільшення кількості еритроцитів, хвилинного об'єму серця, тиску діастолі крові, а також швидкості ниркової клубочкової фільтрації.

Анемію у матері при вагітності двійнятами вважають звичайним ускладненням [5, 24, 29].

Значне збільшення продукції червоних кров'яних клітин під час вагітності двійнятами може призводити до виснаження обмежених запасів заліза і бути пусковим механізмом в розвитку залізодефіцитної анемії [42].

При БВ, ймовірно внаслідок високої міри напруги адаптаційних механізмів вагітної жінки, є висока частота виникнення як ранніх, так і пізніх гестозів – від 10,2 до 68,4% [29,39,48].

Вагітність після ЕКЗ характеризується частим виникненням гестоза – до 30%, у 1/3 пацієнток він буває моносимптомним у вигляді гіпертензії вагітних.

Найбільш частим ускладненням в пологах після ЕКЗ є слабкість пологової діяльності – 31%, передчасне злиття навколоплідних вод – 27,1%, дистрес плода – 10,9%. Частота кесарського розтину дорівнює 26,5- 89% [11,55].

Від 12 до 55% двійнят народжуються відповідно до 32 та 37 тижня вагітності (при одноплідній – тільки 8%), і більше, ніж 50% з них мають масу тіла менше 2500грам. Понад 95% двійнят, що народжуються після 32 тижня, виживають. Пологи до 32 тижня пов'язують із підвищенням ризику смерті новонародженого пропорційно кожному тижню скорочення гестаційного віку [13].

Згідно з дослідженнями Sebire, рівень перинатальної смертності, обумовлений в основному глибокою недоношеністю плодів при народженні, яка вище при монохоріальній двійні, ніж при біхоріальній (5% і 2% відповідно). Частота передчасних пологів до 32 тижнів при монохоріальній вагітності складає 10% в порівнянні з 5% при біхоріальній двійні. Частота мимовільного переривання вагітності в період з 11-ї по 24-й тиждень при біхоріальній двійні становить 2%, при монохоріальній – близько 10% [90].

Багато авторів відмічають високу частоту передчасного переривання вагітності: при двійнях – від 26 до 56%, при трійні – 66-97%, при четверні – більше 90% [28].

Причинами передчасних пологів при багатоплідній вагітності є:

- Спонтанний передчасний початок пологової діяльності;
- Передчасний розрив плодових оболонок;
- Функціональна неспроможність шийки матки

- Дострокове розродження внаслідок ускладнень гестаційного процесу (пreeклампсія, передчасне відшарування плаценти, критичний стан плода/плодів внаслідок ПД) [28,39].

Самовільний початок передчасних пологів при багатоплідді пов'язаний з перерозтягненням міометрію, що призводить до активації експресії окситоцинових рецепторів, які в свою чергу збільшують кількість щільних контактів і сприяють початку скорочувальної активності матки. Розвиток спонтанної пологової діяльності є ознакою що почалися передчасні пологи і вимагає вибору принципових тактичних підходів до їх відстрочення.

БВ є одним з чинників ризику розриву плодових оболонок до початку термінових пологів. Розрив плодових оболонок до початку пологів при терміні вагітності до 37 тижнів, спостерігається при одноплідній вагітності в 2-4% випадків, а при двійні – в 7-10% випадків [35,47,50,54].

Розрив плодових оболонок до початку передчасних пологів займає 10% в структурі перинатальної смертності.

При розриві плодових оболонок до початку передчасних пологів відбувається 4-х кратне збільшення перинатальної смертності і 3-х кратне збільшення захворюваності новонароджених. Ускладнення для новонародженого в першу чергу пов'язані з недоношеністю: респіраторний дистрес-синдром, внутрішньошлункові крововиливи, некротизуючий ентероколіт, сепсис [42].

Розрив амніотичної перетинки при монохоріальній двійні. Коли два плоди знаходяться в одній амніотичній порожнині, може привести до перекручення пуповини.

Тривалість латентного періоду пологів залежить від декількох чинників:

- Терміну вагітності і- тривалий латентний період відзначається, вступають в пологи впродовж перших 7 діб після розриву плодових оболонок до 37 тижнів і 95% вагітних впродовж 72 годин після розриву плодових оболонок після 37 тижнів;
- Кількості навколоплідних вод, що залишилися в матці після розриву плодових оболонок(при вираженому маловодді латентний період скорочується);
- Кількості плодів – при двійні латентний період завжди коротший, ніж при одноплідній вагітності, при трійні-коротший, ніж при двійні.

При розриві плодових оболонок відмічена значна різниця в захворюваності у першого (який передлежить) і другого плода з двійні. У другого плода вища вірогідність розвитку респіраторних порушень. Частота респіраторного дистрес-синдрому у другого плода – 20,9%, а у першого – 7,1%, можливо у першого плода швидше сформуються легені після розриву плодових оболонок. У першого плода можуть виникати ускладнення, пов'язані з маловоддям, причому, якщо маловоддя виникло в ранні терміни вагітності, можливий розвиток гіпоплазії легень і множинних контрактур у плода [10].

Ускладнення з боку матері включають збільшення частоти оперативних пологів, хоріоамніоніт, післяпологовий ендометрит. За даними деяких досліджень, частота розвитку хоріоамніоніту була істотно нижча у другого плода порівняно з першим при дихоріальній двійні [2].

Немає однозначних рекомендацій по веденню БВ при розриві плодових оболонок до 22 тижнів. Тактика може варіювати від моніторингу станів плодів до штучного переривання вагітності. Деякі дослідники при розриві оболонок до 20 тижнів пропонують виконувати селективну редукцію того плоду, у якого стався розрив оболонок [13].

Частим ускладненням багатоплідної вагітності у II триместрі є істміко-цервікальна недостатність (ІЦН), яка виникає при застосуванні ЕКЗ у 15-48% випадків. При терміні вагітності 16–19 тижнів вона виникає у 25% випадків, а в 20–24 тижнів – 45% відповідно [21,53].

Істміко-цервікальна недостатність – це патологічний стан перешийка і шийки матки, за якого вони нездатні протистояти внутрішньоматковому тиску і утримувати плідне яйце в порожнині матки до терміну пологів. Багатоплідна вагітність неминуче призводить до збільшення частоти функціональної неспроможності шийки матки. Функціональна ІЦН є наслідком порушення співвідношення між м'язовою і сполучною тканинами шийки матки, а також результатом змін реакції її структурних елементів на нейрогуморальні подразники. При гістологічному дослідженні тканини шийки матки у жінок із функціональною ІЦН виявляють збільшення кількості м'язової тканини до 50% (у нормі м'язова тканина становить не більше 15% маси шийки матки), що призводить до передчасного розм'якшення шийки матки під час вагітності та розвитку її функціональної недостатності.

Дуже важлива рання діагностика, оскільки такі випадки пов'язані із підвищеною ймовірністю ускладнень під час пологів та в післяпологовому періоді.

Ранні ознаки включають завеликий розмір матки для відповідного терміну вагітності, пальпацію зайвих частин плоду або прослуховування множинних серцевих ритмів та перевищення рівню альфа-фетопротеїну у сироватці крові матері більш ніж у два рази для середнього значення, що відповідає гестаційному віку. Діагноз також може включати аналіз родинного анамнезу у матері для виявлення випадків народження двійнят у минулому.

Ультразвукове обстеження може підтвердити діагноз. Дані систематичного огляду бібліотеки Кокрейна свідчать про те, що рутинне УЗД в ранніх термінах вагітності сприяє: ранньому виявленню багатоплідної вагітності, зниженню частоти індукції пологів через переносування вагітності, збільшує частоту переривань вагітності через аномалії розвитку плоду. Оптимальним терміном для проведення УЗД є 10-13 тижнів вагітності. Якщо діагностовано багатоплідну вагітність, необхідно докласти всіх зусиль для точного визначення хоріальності. Точність визначення хоріальності вище до 14 тижнів вагітності, аніж після 14 тижнів [6, 47, 54].

Наявність двох окремо розташованих плацент, міжплодової перетинки товщиною більше 2 мм, служать достовірним критерієм дихоріальної двійні. При виявленні єдиної “плацентарної маси” потрібно диференціювати “єдину плаценту” (монохоріальна двійня) від двох, що злилися (дихоріальна двійня). Наявність специфічних ультразвукових критеріїв: Т- і λ -ознак, які формуються біля основи між плодової перегородки. З високим ступенем достовірності дозволяють поставити діагноз мого- або ди-

хоріальної двійні. Виявлення λ -ознак при УЗД на будь-якому терміні гестації свідчить про дихоріальний тип плацентациї, Т-признак вказує на монохоріальність. Після 16 тижня вагітності λ -ознак стає менш доступною для дослідження. На більш пізніх термінах вагітності (II–III триместри) точна діагностика хоріальності можлива тільки за наявності двох окремо розташованих плацент. За наявності єдиної плацентарної маси (одна плацента або плаценти, що злилися) при сонографії часто відбувається гіпердіагностика монохоріального типу плацентациї [10, 49, 52].

Специфічними підходами до ведення дихоріальної двійні є:

- УЗД (фетометрія) в 26, 30, 33, 36 тижнів (дискордантний ріст, цервікометрія)
- 34–36 тижнів (вибір способу розродження та тактики ведення);

Елективні пологи у повних 37-38 тижнів (найменший ризик перинатальної смертності й захворюваності для дихоріальної двійні у 36–38 тижнів).

Таким чином, оскільки головний ризик несприятливих результатів після ДРТ визначається 5-6 кратним збільшенням рівня недоношеності, основні заходи з профілактики перинатальних ускладнень при БВ треба направити на профілактику цього фактора.

Отже, представлений літературний огляд свідчить про те, що багатоплідна вагітність пред'являє підвищені вимоги до материнському організму, в порівнянні з одноплідною вагітністю. Незважаючи на наявні численні літературні дані в акушерській практиці відсутні чіткі рекомендації щодо ефективного ведення багатоплідної вагітності на різних термінах гестації в залежності від запліднення – спонтанне або з застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. Алгоритм антенатального спостереження за багатоплідною вагітністю повинен бути заснований на ранньому формуванні груп ризику по передчасних пологах і можливим розвитком перинатальних ускладнень. Як і раніше існує ряд дискусійних питань, що стосуються проблем діагностики та ведення, що вимагають більш детального вивчення спонтанно настала багатоплідної вагітності, виявлення факторів ризику та оптимізації тактики ведення вагітності та пологів.

Рецензент: д.мед.н., професор О.П. Гнатко

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска / Ф.Ариас. – М., Медицина. – 2009. – 656 с.
2. Баранов И.И., Токова З.З., Тадевомян А.А. Медико-социальная характеристика женщин с многоплодной беременностью, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий // Уральский медицинский журнал. – 2011. – №4. – С.16.
3. Беглице Д.А. Влияние экстракорпорального оплодотворения на частоту и структуру невынашивания беременности Медико-социальные проблемы семьи. – 2003. – Т.8. – №2. – С.55–59.

4. Баева И.Ю. Анатомо-метрическая характеристика плодов иноворожденных близнецов при многоплодной беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2005; 23.
5. Боярский Л.Ю., Гандуков С.Р., Леонченко В.В. Причины прерывания беременности после ЭКО и ИКСИ в первом триместре – анализ клинических и цитогенетических данных // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т.4. – С.73–75.
6. Василевская Л. П. Многоплодная беременность: Метод. рекомендации / Л. П. Василевская, М. А. Фукс, Е. А. Чернуха. – М.: Медицина, 2012. – С. 32.
7. Вильям Пауерс. Багатоплідні пологи. Посібник з неонатології: Пер. з англ./ Джон Клоерті, Енн Старк.- К.:Фонд допомоги дітям Чорнобиля.-2002. – С.77 – 80.
8. Висаитова М.Б. Течение беременности и родов, перинатальные исходы при двойне: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М2003; 24.
9. Венцківський Б.М., Венцківська І.Б., Добрянський Д.О. та ін. Акушерство: підручник.- К.: ВСВ “Медицина”. – 2012. – С. 322–330.
10. Вдовиченко Ю.П., Гойда Н.Г., Юзько О.М. та ін. Багатоплідна вагітність. Посібник, створений у рамках впровадження України – Швейцарської Програми “Здоров’я матері та дитини”. - 2011. - Частина II. – 360с.
11. Гольмамедова И. Д., Акимова И. К. Значение операции кесарева сечения в родоразрешении беременных после ЭКО Медико-социальные проблемы семьи. – 1998.–Т.3. – №1. – С.33–37
12. Дахно Ф.В. Бесплодие и вспомогательные репродуктивные технологии // Здоровье женщины. – 2002. – №2. – С. 47-49.
13. Джон Клоерті, Енн Старк. Багатоплідні пологи. Посібник з неонатології: Пер. з англ./ Джон Клоерті, Енн Старк.- К.:Фонд допомоги дітям Чорнобиля. – 2002. – С.77–80.
14. Егорова О.А. Течение беременности и родов у женщин с многоплодием / О. А. Егорова // Вестник Рос. Ассоц. акушеров-гинекологов. – 2011. – № 1. – С. 34–35.
15. Егорова О.А. Течение беременности и родов у женщин с многоплодием // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2001. – №1. – С.34–35.
16. Евсюкова И.И., Маслянюк Н.А. Состояние новорожденных и дальнейшее развитие при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения.//Проблемы репродукции.-2005.-№2.-С.49-52.
17. Корсака В.С. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов/ под. ред. Корсака В.С. – М.:ООО “Издательский дом –Свитчайлд Медиа.-2008.-280с.
18. Корсак В.С. Экстракорпоральное оплодотворение в терапии бесплодия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ст-Петербург 1999
19. Курцер М. А., Ероян Л. Х., Краснополяская К. В. Беременность и роды у пациенток после ЭКО// Акушерство и гинекология. – 2001.– №5.– С.24–28.
20. Коломнина Е. А. Особенности течения беременности после экстракорпорального оплодотворения Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.– 2002.– Т.1. – №1– С. 8–11.
21. Краснополяский В.И., Новикова С.В., Капустина М.В., Титченко Л.И., Ксенов А.Н., Жарова А.А. Современные проблемы многоплодной беременности //Российский вестник акушера – гинеколога.- 20009.- №2.- С.79-82.
22. Кулаков В.И., Леонов Л.П., Кузьмичев Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. – М.:МИА.-2008. – С. 592.
23. Локшин В.Н.Клинико- статистическая характеристика здоровья детей, зачатых в результате экстракорпорального оплодотворения// Проб. Репродукции.-2005.-№2. – С.54–55.
24. Меньшикова В.В.Обеспечение качества лабораторных исследований. Преаналитический этап.- М.:Знание.-2009.- 350с.
25. Макарова Э.Э., Гудимова В.В., Глиняная С.В., Егорова О. А. Исходы многоплодной беременности для плода и новорожденного: Обзор // Росс. вестник акушера-гинеколога. – 2001. – №1. – С. 46–49.
26. Милованов А.П. Патология системы мать- плацента- плод.- М.Медицина. – 2008. – 30 с.
27. Некрасова Е.С. Многоплодная беременность.-М.:Реал Тайм.-2009.-132с.
28. Пестрикова Т.Ю., Чижова Т.В., Петриченко М.И.: Ведение беременности и родов высокого риска// Акушерство и гинекология.-2010. – №1. – С.19– 22.
29. Романенко Т.Г., Завадская О.Ю. Особенности течения беременности и родов при многоплодной беременности // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – №1(17). – С. 67-69.
30. Рудакова Е.Б., Пишпенко М.А., Полторак Е.В. Влияние патологии эндометрия и нарушений в системе гемостаза на исходы вспомогательных репродуктивных технологий // Вестник РУДН.-2009.-№7. – С.101-106.
31. Романенко Т.Г., Мельничук І.П. Методи корекції цервікальної недостатності при багатоплідній вагітності (огляд літератури)// Здоровье женщиныю – 2014. – №7(93). – С.47–52
32. Степанківська Г.К., Михайленко О.Т. Акушерство: Навчальне видання.-2-е вид.,перероб. І доп.-К.:Здоров’я. – 2012. – С.246.
33. Сидельникова В.М., Ходжаева З.С., Стрельченко М.Б., Соснина В.В., Минасян Л.С. Особенности течения и тактика ведения беременности после ЭКО и ПЭ // Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под редакцией В.И. Кулакова, Б.В.Леонова, Л.Н. Кузьмичева. – М.: МИА, 2005. – С. 479-486.
34. Стыгар А.М., Каретникова Н.А., Кулаков В.И. Редукция избыточного количества эмбрионов, имплантировавшихся при проведении ЭКО и ПЭ // Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. – М.: МИА, 2005. – глава 7.2. – С. 475-478.
35. Стрельченко М. Б. Особенности течения беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки: Автореф. дис... к.м.н. /М., 2002. – С.3–22.
36. Сороколат Ю.В. Стан здоров’я дітей, народжених при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій// Современная педиатрия.- 2014.- №1(570).- С.35-36.
37. 5, 30, 58 Ткаченко А.В. Перебіг та наслідки багатоплідних гестацій у порівняльному аспекті // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – №3. – С. 89-95.
38. Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. Многоплодная беременность. Осложнения, система ведения и выбора метода родоразрешения. Новые технологии в гинекологии, акушерстве и перинатологии.-М.:ММА им.И.М.Сеченова. – 2013. – С. 209–218.
39. Тишкевич О. Л., Жуковская С. В., Шелег С. Б., Илькевич Н. Е., Малышева Е. В., Семенов А. В., Каменецкая Ю. К., Игнатьева Т.В. Невынашивание беременности после ЭКО и ЭКО/ИКСИ // Проблемы репродукции.-1998.–Т.4. –№6. – С.34–36].
40. Фукс М.А., Маркин Л.Б. Многоплодная беременность. К.: Здоровье; 1990. – 124с.
41. Фукс М.А. Многоплодная беременность. – К.Здоровье – 2011. – 189 с.
42. Фукс М.А. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии: Руководство для врачей// под редакцией Мухарлямова Н.М.-М.Медицина. – 2010. – С. 37–132.
43. Фукс М.А. Ультразвуковая диагностика многоплодной беременности. Клинические лекции по ультразвуковой диагностике в перинатологии.- М.Медицина. – 2010. – С.100–108.
44. Цыганенко С.В., Зильбер М.Ю. Перинатальные исходы при дифференцированном подходе к гормональной поддержке гестации после вспомогательных репродуктивных технологий// Уральский медицинский журнал. – 2012.– №6. – С.42– 46.
45. Чайка В.К.,Батман Ю.Ф.,Говоруха И.Т. Состояние здоровья детей, рожденных после применения вспомогательных репродуктивных технологий. // Здоровье ребенка. – 2011. – №1(28). – С.108–114.
46. Щербакова И.Н.,Панина О.Б. Репродуктивные потери в ранние сроки беременности у пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников в цикле Эко.//Вестн.РУДН. – 2009. – №7. – С.131– 136.
47. ACOG Practice Bulletin: Multiple gestation: complicated twin, triplet and high-order multifetal pregnancy.// Obstet Gynecol.-2004.-Vol.104.-P.869.
48. Blickstein E.I. end Keith L.G. Multiple pregnancy. Epidemiology, Gestation.Perinatal outcome. – 2005. – P.17.
49. Colla F, Alba E., Grio R. Maternal morbidity in multiple pregnancies // Minerva Ginecol. – 2001. – V.53,№2. – P.101-105.
50. Eisenberg E. Long- term outcomes in children born after assisted conception // Am. J.Epidemiol.- 2009.- Vol. 30. – №2. – P.123– 130
51. The Keith L.G. Twins and other multiples: progress with a price / Int. J. Gynaecol. – 1995. – V.51,№2. – 105-108.

52. Papiernik E., Grange G., Zeitlin J. Should multifetal pregnancy reduction be used prevention of preterm deliveries in triplet or higher order multiple pregnancies? // *J. Perinat. Med.* – 1998. – V.26. – P.365–370.

53. Phung D.T., Blickstein I., Goldman R.D. The Northwestern Twins Chorionciti Studi.I. Discordant inflammatory finding that are related to chorionciti in presenting versus nonpresenting twins// *Am.J.Obstet.Gynecol.*-2012.-Vol.186. – P.1041-1045.

54. Yoan Yinon, Ram Mazereth, Naomi Rosentzweig et al. Growth Restriction as a Determinant of Outcome in Preterm Discordant Twins.// *Obstet.Gynecol.* – 2005.-V.105. –P.1-2.

55. Ziadeh S.M. The outcome of triplet versus twin pregnancies / *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2000. – V.50,№2. – P.96-99.

REFERENCES

1. Arias F. Beremennost i rody vysokogo riska / F.Arias. – M., Meditsina. – 2009. – 656 c.
2. Baranov I.I., Tokova Z.Z.,Tadevomsyan A.A. Mediko- sotsialnaya kharakteristika zhenshchin s mnogoplodnoy beremennostyu, nastupivshey s ispolzovaniem vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiy// *Uralskiy meditsinskiy zhurnal.* – 2011. – №4. – S.16.
3. Beglitse D.A. Vliyaniye ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya na chastotu i strukturu nevnashivaniya beremennosti Mediko-sotsialnye problemy semi. – 2003. – T.8. – №2. – S.55–59.
4. Baeva I.Yu. Anatomico-metricheskaya kharakteristika plodov inovorozhdennykh bliznetsov pri mnogoplodnoy beremennosti: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M 2005; 23.
5. Boyarskiy L.Yu., Gandukov S.R., Leonchenko V.V. Prichiny preryvaniya beremennosti posle EKO i IKSI v pervom trimestre – analiz klinicheskikh i tsitogeneticheskikh danykh.// *Zhurnyu akusherstva i zhenskikh bolezney.* – 2008. – T.4. – S.73–75.
6. Vasilevskaya L. P. Mnogoplodnaya beremennost: Metod. rekomendatsii / L. P. Vasilevskaya, M. A. Fuks, Ye. A. Chernukha. – M.: Meditsina, 2012. – S. 32.
7. Vilyam Pauers. Bagatoplidni pologi. Posibnik z neonatologii: Per. z angl./ Dzhon Kloerti, Yenn Stark.- K.:Fond dopomogi dityam Chornobilya.-2002. – S.77 – 80.
8. Visaitova M.B. Tehenie beremennosti i rodov, perinatalnye iskhody pri dvoynye: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M2003; 24.
9. Ventskiy B.M., Ventskiy I.B., Dobryanskiy D.O ta in. Akusherstvo: pidruchnik.- K.: VSV “Meditsina”, – 2012. – S.322 – 330.
10. Vdovichenko Yu.P., Goyda N.G., Yuzko O.M. ta in.. Bagatoplidna vaginit. Posibnik, stvoreniy u ramkakh vprovadzhennya Ukraino – Shveysarskoj Programi “Zdorov’ya materi ta ditini ”.- 2011.- Chastina II. – 360s.
11. Gyulmamedova I. D., Akimova I. K. Znachenie operatsii kesareva secheniya v rodorazreshenii beremennykh posle EKO Mediko-sotsialnye problemy semi.-1998.-T.3. – №1.- S.33–37
12. Dakhno F.V. Besplodie i vspomagatelnye reproduktivnye tekhnologii // *Zdorove zhenshchiny.* – 2002. – №2. – S. 47-49.
13. Dzhon Kloerti, Yenn Stark. Bagatoplidni pologi. Posibnik z neonatologii: Per. z angl./ Dzhon Kloerti, Yenn Stark.- K.:Fond dopomogi dityam Chornobilya. – 2002. – S.77–80.
14. Yegorova O.A. Tehenie beremennosti i rodov u zhenshchin s mnogoplodniem / O. A. Yegorova // *Vestnik Ros. Assots. akusherov-ginekologov.* – 2011. – № 1. – S. 34–35.
15. Yegorova O.A. Tehenie beremennosti i rodov u zhenshchin s mnogoplodniem // *Vestnik rossyskoy assotsiatsii akusherov-ginekologov.* – 2001. – №1. – S. 34-35.
16. Yevsyukova I.I., Maslyanyuk N.A. Sostoyanie novorozhdennykh i dalneyshee razvitiye pri mnogoplodnoy beremennosti posle ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya.//*Problemy reproduktivnoy.*-2005.-№2.-S.49-52.
17. Korsaka V.S. Rukovodstvo po vspomagatelnykh reproduktivnykh tekhnologiyam dlya vrachey i embriologov/ pod. red. Korsaka V.S. – M.:OOO “Izdatelskiy dom –Switchayld Media.-2008.-280s.
18. Korsak V.S. Ekstrakorporalnoe oplodotvorenie v terapii besplodiya: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. St-Peterburg 1999
19. Kurtser M.A., Royan L. Kh., Krasnopol'skaya K.V. Beremennost i rody u patsientok posle EKO// *Akusherstvo i ginekologiya.* – 2001.- №5.- S.24–28.
20. Kolomnina Ye. A. Osobennosti techeniya beremennosti posle ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.- 2002.- T.1. – №1.- S. 8–11.
21. Krasnopol'skiy V.I., Novikova S.V., Kapustina M.V., Titchenko L.I., Ksenov A.N., Zharova A.A. Sovremennye problemy mnogoplodnoy beremennosti // *Rossiyskiy vestnik akushera – ginekologa.*-2000.- №2.- S.79-82.
22. Kulakov V.I., Leonov L.P., Kuzmichev L.N. Lechenie zhenskogo i muzhskogo besplodiya. – M.:MIA.-2008. – S.592.
23. Lokshin V.N.Kliniko- statisticheskaya kharakteristika zdorovyya detey, zachatykh v rezultate ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya/ / *Prob. Reproduktivnoy.*-2005.-№2. – S.54–55.
24. Menshikova V.V.Obespechenie kachestva laboratornykh issledovaniy. Preanaliticheskiy etap.- M.:Znanie.-2009.- 350s.
25. Makarova E.E., Gudimova V.V., Glinyanaya S.V., Yegorova O.A. Iskhodi mnogoplodnoy beremennosti dlya ploda i novorozhdenogo: Obzor // *Ross. vestnik akushera-ginekologa.* – 2001. – №1. – S. 46–49.
26. Milovanov A.P. Patologiya sistemy mat- platsenta- plod.- M.Meditsina. – 2008. – 30s.
27. Nekrasova Ye.S. Mnogoplodnaya beremennost.-M.:Real Taym.-2009.-132s.
28. Pestrikova T.Yu., Chizhova T.V., Petrichenko M.I.: Vedenie beremennosti i rodov visokogo riska// *Akusherstvo i ginekologiya.*-2010. – №1. – S.19– 22.
29. Romanenko T.G., Zavadskaya O.Yu. Osobennosti techeniya beremennosti i rodov pri mnogoplodnoy beremennosti // *Reproduktivnoe zdorove zhenshchiny.* – 2004. – №1(17). – S. 67-69.
30. Rudakova Ye.B., Pilipenko M.A., Poltorak Ye.V. Vliyaniye patologii endometriya i narusheniya v sisteme gemostaza na iskhody vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiy// *Vestnyu RUDN.*-2009.-№7. – S.101-106.
31. Romanenko T.G., Melnichuk I.P. Metodi korektsii tservi kalnoi nedostatnosti pri bagatoplidnykh vaginostiy (oglyad literatury)// *Zdorove zhenshchinyu* – 2014. – №7(93). – S.47– 52
32. Stepankivskaya G.K., Mikhaylenko O.T. Akusherstvo: Navchalne vidannya.-2-e vid., pererob. I dop.-K.: Zdorov'ya. –2012. – S.246.
33. Sidelnikova V.M., Khodzhaeva Z.S., Strelchenko M.B., Sosnina V.V., Minasyan L.S. Osobennosti techeniya i taktika vedeniya beremennosti posle EKO i PE // *Lechenie zhenskogo i muzhskogo besplodiya. Vspomagatelnye reproduktivnye tekhnologii / Pod redaktsiyey I.V. Kulakova, B.V.Leonova, L.N. Kuzmicheva.* – M.: MIA, 2005. – S. 479-486.
34. Stygar A.M., Karetnikova N.A., Kulakov V.I. Reduktsiya izbytochnogo kolichestva embrionov, implantirovavshikhya pri provedenii EKO i PE // *Lechenie zhenskogo i muzhskogo besplodiya. Vspomagatelnye reproduktivnye tekhnologii.* – M.: MIA, 2005. – glava 7.2. – S. 475-478.
35. Strelchenko M. B. Osobennosti techeniya beremennosti posle ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya i perenosa embrionov v polost matki: Avtoref. dis... k.m.n. /M., 2002. – S.3–22.
36. Sorokolat Yu.V. Stan zdorov'ya ditey, narodzenikh pri zastovuvani dopomizhnykh reproduktivnykh tekhnologiy// *Sovremennaya pediatriya.*- 2014.- №1(570).- S.35-36.
37. 5, 30, 58 Tkachenko A.V. Perebig ta naslidki bagatoplidnykh gestatsiy u porivnyalnomu aspekti // *Pediatriya, akusherstvo ta ginekologiya.* – 2005. – №3. – S. 89-95.
38. Timokhina T.F., Baev O.R. Mnogoplodnaya beremennost. Oslozhneniya, sistema vedeniya i vybora metoda rodorazresheniya. Nove tekhnologii v ginekologii, akusherstve i perinatologiiyu.-M.:MMA im.I.M.Sechenova. – 2013. – S.209– 218.
39. Tishkevich O. L., Zhukovskaya S. V., Sheleg S. B., Ilkevich N. Ye., Malysheva Ye. V., Semenov A. V., Kamenetskaya Yu. K., Ignateva T.V. Nevynashivanie beremennosti posle EKO i EKO/IKSI//*Problemy reproduktivnoy.* – 1998. – T.4. – №6. – S.34–36].
40. Fuks M.A., Markin L.B. Mnogoplodnaya beremennost. K.: Zdorove; 1990. – 124 s.
41. Fuks M.A. Mnogoplodnaya beremennost. – K.Zdorove – 2011. –189 s.
42. Fuks M.A. Ultrazvukovaya diagnostika v akusherstve i ginekologii: Rukovodstvo dlya vrachey// pod redaktsiyey Mukharlyamova N.M.-M.Meditsina. – 2010. – S.37–132.
43. Fuks M.A. Ultrazvukovaya diagnostika mnogoplodnoy beremennosti. Klinicheskie lektsii po ultrazvukovoy diagnostike v perinatologii.- M.Meditsina. – 2010. – S.100– 108.
44. Tsyganenko S.V., Zilber M.Yu. Perinatalnye iskhody pri differentsirovannom podkhode k gormonalnoy podderzhke gestatsii posle vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiyu.// *Uralskiy meditsinskiy zhurnal.* – 2012.- №6. – S.42–46.
45. Chayka V.K., Batman Yu.F., Govorkukha I.T. Sostoyanie zdorovyya detey, rozhdennykh posle primeniya vspomogatelnykh

reproduktivnykh tekhnologiy. // Zdorove rebenka. – 2011. – №1(28). – S.108–114.

46. Shcherbakova I.N., Panina O.B. Reproduktyvnye poteri v rannye sroki beremennosti u patsientok s sindromom giperstimulyatsii yaichnikov v tsikle Eko. // Vestn. RUDN. – 2009. – №7. – S.131–136.

47. ACOG Practice Bulletin: Multiple gestation: complicated twin, triplet and high-order multifetal pregnancy. // Obstet Gynecol. – 2004. – Vol. 104. – P.869.

48. Blickstein E.I. end Keith L.G. Multiple pregnancy. Epidemiology, Gestation, Perinatal outcome. – 2005. – P.17.

49. Colla F., Alba E., Grió R. Maternal morbidity in multiple pregnancies // Minerva Ginecol. – 2001. – V.53, №2. – P.101-105.

50. Eisenberg E. Long-term outcomes in children born after assisted conception // Am. J. Epidemiol. – 2009. – Vol. 30. – №2. – P.123–130.

51. Keith L.G. Twins and other multiples: progress with a price // Int. J. Gynaecol. – 1995. – V.51, №2. – 105-108.

52. Papiernik E., Grange G., Zeilin J. Should multifetal pregnancy reduction be used prevention of preterm deliveries in triplet or higher order multiple pregnancies? // J. Perinat. Med. – 1998. – V.26. – P.365–370.

53. Phung D.T., Blickstein I., Goldman R.D. The Northwestern Twins Chorionicity Study. I. Discordant inflammatory finding that are related to chorionicity in presenting versus nonpresenting twins // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 186. – P.1041-1045.

54. Yoan Yinon, Ram Mazkereth, Naomi Rosentzweig et al. Growth Restriction as a Determinant of Outcome in Preterm Discordant Twins. // Obstet. Gynecol. – 2005. – V.105. – P.1-2.

55. Ziadeh S.M. The outcome of triplet versus twin pregnancies // Gynecol. Obstet. Invest. – 2000. – V.50, №2. – P.96-99.

MULTIPLE PREGNANCY, MODERN VIEW OF THE PROBLEM

I.V. Poladich

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. The issue of multiple pregnancy continues to maintain its relevance and status of the priorities of modern obstetrics, thanks to a stable high frequency in the population and in the world. According to the observations, only for the period from 2000 to 2010 year Ukraine has seen an increase in the frequency of multiple births by more than 30%, while deliveries with twins account for nearly 95% and the remaining 5% are triplets birth and multiple pregn of higher order.

Multiple pregnancy contributes to significant morbidity and adverse pregnancy outcomes for the mother and for the newborn. Maternal morbidity in multiple pregnancies (BV) increases in 3-7 times, and the associated material costs of health care, increased by more than 40% compared with a singleton pregnancy and childbirth. Compared with singleton pregnancy at BV complications occur more often before, are characterized by a severe and prolonged course. Perinatal mortality in pregnancy with twins is 5 times higher than in singleton pregnancies, intrauterine fetal death is 4 times higher, neonatal – 6 times, perinatal – 10 times. Despite numerous published data, in obstetric practice, there are no clear recommendations for the effective management of multiple pregnancy at different stages of gestation, depending on fertilization – spontaneous or as a result of assisted reproductive technology. The algorithm is a multiple pregnancy antenatal care should be based on the early formation of the risk of preterm birth and possible development of perinatal complications. However, there are some controversial issues concerning the diagnosis and management of these women require a more thorough study of occurrence of these pregnancies, identify risk factors and optimization tactics of pregnancy and childbirth.

Key words: multiple pregnancy, twins, assisted reproductive technologies, perinatal complications.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Поладич И.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. Вопрос многоплодной беременности продолжает поддерживать свою актуальность и статус приоритетных направлений современного акушерства, благодаря стабильно высокой частоте в популяции и мире. Согласно наблюдениям, только за период с 2000 по 2010 гг. в Украине произошел рост частоты многоплодных родов более чем на 30%, при этом роды двойней составляют почти 95%, а остальные 5% приходится на роды тройней и БВ более высокого порядка.

Многоплодная беременность способствует значительной заболеваемости и неблагоприятным исходам беременности, как для матери так и для новорожденного. Материнская заболеваемость при многоплодной беременности (БВ) возрастает в 3-7 раз, а связанные с ней материальные расходы на медицинскую помощь, увеличиваются более чем на 40% по сравнению с одноплодной беременностью и родами. По сравнению с одноплодной беременностью при БВ осложнения возникают чаще, раньше, характеризуются более тяжелым и длительным течением. Перинатальная смертность при беременности двойней в 5 раз выше, чем при одноплодной беременности, внутриутробная гибель плода выше в 4 раза, неонатальная – в 6 раз, перинатальная – в 10 раз. Несмотря на многочисленные опубликованные данные, в акушерско-гинекологической практике нет четких рекомендаций для эффективного ведения многоплодной беременности на разных сроках гестации, в зависимости от оплодотворения – спонтанного или вследствие вспомогательных репродуктивных технологий. Алгоритм антенатального наблюдения многоплодной беременности должен быть основан на раннем формировании риска преждевременных родов и возможного развития перинатальных осложнений. Тем не менее, есть некоторые спорные вопросы, касающиеся диагностики и ведения данных женщин, требующие более тщательного изучения возникновения этих беременностей, выявления факторов риска и оптимизации тактики беременности и родов.

Ключевые слова: многоплодная беременность, двойни, вспомогательные репродуктивные технологии, перинатальные осложнения.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.34-002.4-053.31-08

**ОПТИМІЗАЦІЯ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ З НЕКРОТИЗУЮЧИМ
ЕНТЕРОКОЛІТОМ**

Самофалов Дмитро Олександрович,
e-mail: dr.samofalov@gmail.com

Самофалов Д.О., Діланян І.Р., Вірніна О.А., Квашніна А.А.

Одеський національний медичний університет, м. Київ, Україна

Резюме. Проаналізовано результати лікування 40 новонароджених з некротизуючим ентероколітом. 16 пацієнтів (контрольна група, ретроспективно.) отримали традиційну, консервативну терапію в початкових стадіях. Оперативні втручання проводили за стандартних показань. Виконували двоетапні втручання, перший етап накладання кінцевої стоми, другий – одношаровий анастомоз. В основній групі (24 дитини) показання були розширені врахуваючи ультразвукові, рентгенологічні, клінічні та пара клінічні дані. Використовували одно етапне втручання. В основній групі зменшилась кількість післяопераційних ускладнень та строків перебування у реанімаційному відділенні.

Ключові слова: Новонароджені, недоношені діти, новонароджені з екстремально низькою масою тіла, некротизуючий ентероколіт, НЕК.

Вступ. Некротизуючий ентероколіт (НЕК) називають хворобою новонароджених, що вижили. Вперше захворювання було описано більш ніж сторіччя тому, і на сьогодні НЕК виходить на перше місце як причина смерті серед хірургічних хворих у відділеннях реанімації новонароджених в усьому світі. Незважаючи на інтенсифікацію пошуку шляхів найбільш ефективного лікування НЕК, смертність внаслідок цього захворювання залишається на рівні 50% в усьому світі, а в хірургічній стадії й досі сягає 95% у деяких клініках. Також зберігається висока інвалідизація цих дітей (затримка фізичного та розумового розвитку, судомна активність).

За рахунок вдосконалення перинатального догляду, появи нових можливостей акушерської допомоги та, як наслідок, підвищення виживаності серед новонароджених з екстремально малою масою тіла значно збільшилась кількість пацієнтів з некротизуючим ентероколітом.

Мета: Проаналізувати адекватність різноманітних варіантів оперативного втручання при НЕК, з підвищенням частки прооперованих у доперфоративній стадії. Порівняти результати хірургічних підходів до лікування даної патології.

Матеріали та методи: В роботі використано аналіз результатів лікування новонароджених з НЕК, що знаходилися на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії Одеської обласної дитячої клінічної лікарні та Миської дитячої лікарні ім. Ак. Б.Я. Резника у 2005 – 2014 роках. Проведено аналіз 40 історій хвороб, дітей, що перенесли НЕК.

Слід зазначити, що з 2005 по 2007 рр. превалювали пацієнти з масою тіла при народженні більше 2 кг, натомість діти, госпіталізовані після 2007 р., переважно мали масу менше 2 кг. З обраних 40 дітей 21 (52,5%) мали недоношеність III-IV ступенів (маса тіла менше 1,5 кг), при чому 25% (10 дітей) народилися з екстремально низькою масою (менше 1000 г); частка недоношених I-II ступенів (з масою від 1,5 до 2,5 кг) складала 35% (14 дітей), і 2 новонароджених (5%) були доношеними і важили більше 3 кг.

Середній гестаційний вік склав 32 тижні (у діапазоні від 25 до 40). Строк початку НЕК був у середньому 9 днів (від 1 до 60 дня).

Усі діти були поділені на дві групи – основну та контрольну. Контрольна група була сформована ретроспективно з пацієнтів, що знаходилися на лікуванні з 2005 по 2009 рік, – 16 пацієнтів (40,0%), які отримали традиційну терапію у стадіях I A, I B, та 2A за класифікацією по Walsh и Kliegman. Оперативне втручання у цих дітей проводилося лише за стандартних показань: ознаки перфорації порожнистого органу, розвиток обтураційної непрохідності, запальні зміни передньої черевної стінки, виявлення нерухомого конгломерату кишкових петель, інфільтрату черевної порожнини, гнійний або мутний випіт отриманий під час лапароцентезу, гостра тромбо-

цитопенія (<60 Г/л), ознаки ДВЗ-синдрому тощо. При хірургічному лікуванні використовували двоетапні втручання – на першому етапі накладали кінцеву ентеростому, а через рік – одношаровий анастомоз з використанням вузлового шва.

В основній групі (з 2010 по 2014 рр.) – 24 дитини (60,0%), показання до хірургічного втручання були розширені з урахуванням рентгенконтрастного та ультразвукового досліджень, а також клінічних і параклінічних даних. Розширені показання включали наступне: погіршення клінічних та лабораторних даних (стійкий ацидоз, важка гіпонатріємія, елевація РТ, РТТ та зниження рівня фібриногену в коагулограмі), наростаючі ознаки SIRS, рентгенологічні дані (статична петля, наявність петель різного діаметру, асцит), УЗД (газ у портальній вені, наявність вільної рідини в черевній порожнині). При хірургічних втручаннях виконували резекцію ураженої ділянки кишки після чого накладали або стому, або первинний анастомоз. Перевагу віддавали первинному анастомозу. Його накладали неперервним серозно-м'язовим швом за допомогою атравматичної ниті, що адсорбується, "Вікріл" – 5/0, 6/0. Після чого для підвищення механічної надійності, а також для зменшення ризику злукоутворення у цьому місці анастомоз додатково укривали шаром стерильної плівки з регенерованої целюлози – "Серджисел".

В середньому, довжина резецованої ділянки кишківника як в основній, так і в контрольній групі, складала 6 см (від 2 до 23 см).

Усі діти в післяопераційному періоді потребували штучної вентиляції легень.

Аналіз був проведений з урахуванням строку оперативного втручання, обсягу некрозу кишківника (поодинокі чи множинні некрози), виконаного оперативного втручання, клінічного перебігу переопераційного періоду, строку перебування в стаціонарі після втручання, строку парентерального харчування, хірургічних ускладнень та летальності.

Результати та обговорення: За період з 2010 по 2014 рр. спостерігалось збільшення кількості дітей з НЕК, головним чином за рахунок пацієнтів з низькою та екстремально низькою масою тіла, різним ступенем недоношеності та затримки внутрішньоутробного розвитку. Також у цій групі дітей спостерігався великий обсяг фонової патології: вади серцево-судинної системи, гіпоксія, коагулопатія, перинатальна патологія ЦНС, гіпотрофія, що в цілому збігалось з літературними даними.

На сьогодні немає чітко окреслених показань до оперативного втручання при НЕК, а проведене втручання не гарантує радикалізм та відсутність повторних перфорацій або формування інфільтрату в постопераційному періоді. Крім того досить часто спостерігається вторинне формування вад розвитку – стенозів, атрезій та агангліозів, а також порушення процесів всмоктування в кишківнику. У глибоко недоношених дітей перебіг НЕКУ, як правило, не мав вираженої стадійності та чітких клінічних проявів. Досить часто у них формувалися "прикриті" перфорації, що маніфестували кишковою непрохідністю, пов'язаною з розвитком інфільтратів черевної порожнини,

міжкишкових абсцесів. Все це призводить до вельми високої летальності в цій групі дітей. Таким чином, оптимізація строків лікування може покращити результати у таких новонароджених.

Важливу роль у лікуванні відіграє не лише власне оперативне втручання, а також передопераційна підготовка та післяопераційний менеджмент.

Предопераційна підготовка полягала в обов'язковому ШВЛ з адекватними параметрами, повному парентеральному харчуванні, декомпресії шлунку, стабілізації гемодинаміки, корекції гемостазу, дезінтоксикаційної та антибактеріальної терапії. При чому використовували антибіотики широкого спектру дії.

Операційне втручання в основній групі здебільшого полягало у використанні первинного анастомозу кінцев в кінцев з укриванням анастомоза плівкою регенерованої целюлози (15 дітей (62,5%), з них 2 (8,3%) з мультифокальним НЕК) або виведенням стоми (9 дітей (37,5%)), з резекцією найбільш ураженої ділянки кишки та постійним інтраопераційним лаважем черевної порожнини теплим фізіологічним розчином ($t=37^{\circ}\text{C}$). Дренування черевної порожнини в цій групі не проводили.

При виведенні стоми або накладанні анастомозу дуже ретельно оцінювали кишку на життєздатність. Для профілактики неспроможності анастомозів та стом уникали використання кишки, життєздатність якої викликала сумніви. Ознакою життєздатності кишки був рожевий колір та незначна кровотеча зі стінки. При виведенні стоми використовували додатковий розтин поза основним розтинном.

Комплексний підхід до лікування НЕК давав змогу дещо швидше зупинити запальний процес в черевній порожнині, а при використанні методу з накладанням стоми – ще й почати ентеральне годування якомога раніше.

При порівнянні результатів основної та контрольної групи було виявлено, що оперативне лікування, проведене при гострій перфорації, навіть на фоні розлитого перитоніту та розповсюдженого некрозу (12 дітей (30,0%)), було більш сприятливим, ніж при розвитку кишкової непрохідності (8 дітей (20,0%)). На нашу думку, це пов'язано з тим, що кишкова непрохідність при НЕК формується завдяки вираженому злуковому процесу, що протікає паралельно з триваючим некрозом кишки.

Післяопераційні ускладнення завжди були присутні у дітей з НЕК, що можна пояснити характером цього захворювання. Вид операційного втручання впливає не тільки на ускладнення в найближчому післяопераційному періоді, а й на віддалені його наслідки.

У 7 дітей (43,7%) контрольної та 10 дітей (41,7%) основної групи зберігався некротичний процес стінки кишки, у 8 дітей (50,0%) контрольної групи відбулась евентрація стоми, у 4 дітей (25,0%) – на фоні некротичного процесу. В основній групі у 2 дітей розвинулись ускладнення з боку анастомозу. Це призвело до повторних лапаротомій, при чому у всіх випадках в черевній порожнині був відмічений виражений злуковий процес, що значно ускладнило оперативне втручання. У двох дітей (один з вагою 900 гр., інший 1540 гр.), яким було накладено по два анастомози, відмічався рекурентний НЕК, у зв'язку з чим

вони були повторно прооперовані. Дитина з вагою до 1 кг. померла в ранньому післяопераційному періоді.

Три дитини (12,5%) померли від ускладнень, пов'язаних з повним парентеральним годуванням.

Серед дітей, яким було виконано накладання первинного анастомозу, в одному випадку виникла підшкірна евентрація, яка була пролікована консервативно, та сформована вентральна грижа, вилікована у віці двох років.

Незважаючи на зміну тактики лікування, смертність в обох групах залишалась досить високою – в основній групі 41,7% (10 дітей), в контрольній – 56,3% (9 дітей). Але слід враховувати, що дані показники сформовані переважно за рахунок великої кількості дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла, серед яких відмічається висока летальність в цілому. В гострому періоді летальність серед дітей з первинним анастомозом склала 16,7% (4 дитини), але з часом підвищилася до 41,7% за рахунок пізніх ускладнень, не завжди пов'язаних з перебігом НЕКу або післяопераційного періоду (наприклад, 3 дітей померли внаслідок ускладнень парентерального харчування).

Така висока летальність, у першу чергу, є відображенням комплексу проблем, що виникають при лікуванні недоношеної дитини, і потребує пильнішої уваги при довготривалому спостереженні за наслідками у цієї групи дітей.

В післяопераційному періоді продовжували інтенсивну терапію: повне парентеральне харчування, антибактеріальна терапія, ШВЛ. Післяопераційне лікування мало не менш важливу роль у профілактиці ускладнень, аніж інтраопераційний період. Діти з основної групи перебували у відділенні інтенсивної терапії в середньому 12 ± 2 днів, у той час як діти з контрольної групи – 18 ± 4 днів. Цей показник у першу чергу залежав від раннього ентерального годування. В основній групі діти отримували парентеральне харчування в середньому впродовж 9 ± 1 днів, проти 15 ± 1 днів у контрольній групі.

3 дітей контрольної групи яким було виконано оперативне втручання з накладанням стоми (16 дітей), п'ятеро (31,2%) потребували інотропної підтримки під час операції та в післяопераційному періоді. У 8 дітей (50,0%) розвинулися ускладнення з боку стоми (пролапс або стриктура). У 4 дітей (25,0%) відмічався рекурентний НЕК, троє (18,7%) з них загинули.

Дебати щодо строків та об'єму оперативного втручання, а також виду операції в цій дуже складній групі дітей, звісно, триватимуть. Метою даної статті було показати, що використання первинного анастомозу та оперативне втручання в ранні строки має цілком позитивний результат у порівнянні з очікувальною тактикою та використанням стоми.

Висновки.

1. Прогноз захворювання залежав від строку гестації, маси тіла та строків проведення операційного втручання.

2. Раннє оперативне лікування, ще до появи ознак перфорації та непрохідності, покращувало як близькі, так і віддалені результати лікування.

3. Накладання первинних міжкишкових анастомозів і реалізація їх нитками, що адсорбуються, дало змогу запо-

бігти не лише повторним оперативним втручанням, але й пізнім ускладненням у вигляді обтураційної непрохідності.

4. Створення первинного анастомозу дозволило уникнути проблем, пов'язаних з накладанням стоми на тонку кишку (втрата рідини та електролітів, проблеми з харчуванням)

5. Використання первинного однорядного анастомозу при НЕК покращує результати лікування за рахунок раннього початку ентерального вигодовування та можливості уникнути повторних оперативних втручань на дискредитованій черевній порожнині.

Рецензент: д.мед.н., професор Д.Ю. Кривченя

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Цап Н.А., Аболина Т.Б., с соавт. "Хирургическое лечение и прогнозирование послеоперационного периода у новорожденных с некротическим энтероколитом". // *Детская хирургия.* – №2., 2004. – с. 13–15.
2. Ионушине С.В., Красовская Т.В., с соавт. "Хирургические осложнения некротического энтероколита у новорожденных детей: патогенетическое обоснование путей профилактики" // *Детская хирургия.* – №2., 2004. – с. 15 – 19.
3. Русак П.С., Ковпанець Б.П., Белей Р.П. "Выразково-некротичний ентероколіт" (огляд літератури). – "Хірургія дитячого віку". – №3,2005. – с. 104-107.
4. Добрянський Д.О. Проблемні питання надання медичної допомоги екстремально недоношеним новонародженим з критичною життєздатністю. – *Мат. Наук.- практ. Конф. "Діхальна підтримка новонароджених та інші актуальні питання неонатології".* – Львов., 2006 – с.34-36
5. Караваева С.А. Некротический энтероколит – диагностика и лечение. 11с. 2007г.
6. Harding A. Slow Feeding Helps Prevent NEC in Smallest Preterm Infants. *Medscape Medical News.* Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/833841>. Accessed: November 1, 2014.
7. Viswanathan S, McNelis K, Super D, Einstadter D, Groh-Wargo S, Collin M. A Standardized Slow Enteral Feeding Protocol and the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Extremely Low Birth Weight Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014 Oct 14.
8. Pickard SS, Feinstein JA, Popat RA, Huang L, Dutta S. Short- and long-term outcomes of necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease. *Pediatrics.* 2009 May. 123(5):e901-6.
9. Young C, Sharma R, Handfield M, Mai V, Neu J. Biomarkers for Infants at Risk for Necrotizing Enterocolitis: Clues to Prevention?. *Pediatr Res.* 2009 Jan 28.

REFERENCES

1. Tsap N.A., Abolina T.B., s soavt. "Khirurgicheskoe lechenie i prognozirovanie posleoperatsionnogo perioda u novorozhdennykh s nekroticheskim enterokolitom". // *Detskaya khirurgiya.* – №2., 2004. – s. 13 – 15.
2. Ionushene S.V., Krasovskaya T.V., s soavt. "Khirurgicheskie oslozhneniya nekroticheskogo enterokolita u novorozhdennykh detey: patogeneticheskoe obosnovanie putey profilaktiki" // *Detskaya khirurgiya.* – №2., 2004. – s. 15–19.
3. Rusak P.S., Kovpanets B.P., Beley R.P. "Virazkovo-nekrotichnyi enterokolit" (oglyad literaturi). – "Khirurgiya dityachogo viku". – №3,2005. – s. 104-107.

4. Dobryanskiy D.O. Problemi pitannya nadannya medichnoi dopomogi ekstremalno nedonoshenim novonarozhenim z kritichnoyu zhittezdatsnistyu. – *Mat. Nauk.- prakt. Konf. "Dikhalna pidtrimka novonarozhenikh ta inshi aktualni pitannya neonatologii"*. – Lvov, 2006 – s.34-36

5. Karavaeva S.A. Nekroticheskiy enterokolit – diagnostika i lechenie. *IIs*. 2007g.

6. Harding A. Slow Feeding Helps Prevent NEC in Smallest Preterm Infants. *Medscape Medical News*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/833841>. Accessed: November 1, 2014.

7. Viswanathan S, McNelis K, Super D, Einstadter D, Groh-Wargo S, Collin M. A Standardized Slow Enteral Feeding Protocol and the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Extremely Low Birth Weight Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 Oct 14.

8. Pickard SS, Feinstein JA, Popat RA, Huang L, Dutta S. Short- and long-term outcomes of necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2009 May. 123(5):e901-6.

9. Young C, Sharma R, Handfield M, Mai V, Neu J. Biomarkers for Infants at Risk for Necrotizing Enterocolitis: Clues to Prevention?. *Pediatr Res*. 2009 Jan 28.

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕКРОТИЗИРУЮЩИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ

Самофалов Д.А., Диланян И.Р.,
Вирнина А.А., Квашнин А.А.

Одесский национальный медицинский
университет, г. Одесса, Украина

Резюме. Проанализированы результаты лечения 40 новорожденных с некротизирующим энтероколитом. 16 пациентов (контрольная группа, ретроспективно.) получили традиционную, консервативную терапию в начальных стадиях. Оперативное лечение проводилось по стандартным показаниям. Проводили двухэтапные операции, на первом этапе наложение концевой стомы, на втором – анастомоз. В основной группе (24 ребенка) показания к оперативному вмешательству были расширены с учетом ультразвуковых, рентгенологических, клинических и параклинических данных. Использовали первичный однорядный анастомоз. В основной группе отмечалось снижение послеоперационных осложнений и сроков пребывания в реанимационном отделении.

Ключевые слова: Недоношенные дети, новорожденные, новорожденные с экстремально низкой массой тела, некротизирующий энтероколит, НЭК.

OPTIMIZATION OF SURGICAL TACTICS IN INFANTS WITH NECROTIZING ENTEROCOLITIS

D. Samofalov, I. Dilanyan, A. Virnina, A. Kvashnin
Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

Summary. Results of treatment of 40 newborns with necrotizing enterocolitis have been analyzed. 16 patients in control group (retrospective) underwent conservative treatment in early stages, and surgery were given to them in standard indications. It were made two stage intrusions – first stage stoma and then, after a year – one layer anastomosis. 24 infants in study group get early surgery due to enlarged indications based on ultrasound, X-ray, clinical and paraclinical signs.

Early one stage surgery reduces the incidence and severity of postoperative period, and leads to lower mortality and morbidity.

Key words: Premature babies, newborns, infants with extremely low birth weight, necrotizing enterocolitis, NEC.

В ПОШУКАХ АЛЬТЕРНАТИВНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ КОНТАГІОЗНОГО МОЛЮСКА У ДІТЕЙ



Терещенко Вікторія Вікторівна,
e-mail: v1ka17@mail.ru

Терещенко В.В., Степаненко В.І., Коляденко К.В.

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

Резюме. У статті представлені відомості про контагіозний моллюск і розглянута необхідність раціонального вибору терапевтичного лікування контагіозного молюска у дітей. Контагіозний моллюск – вірусна заразна шкірна інфекція, збудником якої є вірус контагіозного молюска, і яка проявляється розростанням шкіри у вигляді дрібних кулястих щільних вузликів тілесного кольору. Знання про дане захворювання в практиці лікаря необхідно, оскільки хвороба є не тільки однією з п'ятидесяти найбільш поширених захворювань у всьому світі, але і частіше вражає дітей у віці від одного до десяти років. До того ж щорічно виникає від двох до десяти відсотків нових випадків інфікування у дітей. Такій кількості поширеності сприяє механізм передачі збудника, що у дітей являє собою – контактний механізм. Отже, хвороба – висококонтагіозна, проте не є небезпечною, оскільки не призводить до важких чи фатальних ускладнень. Організм здатен самостійно побороти прояви вірусу протягом двох – шести місяців завдяки активному функціонуванню імунної системи. Вчасно проведене лікування попереджає подальше самозараження, а також запобігає розвитку рецидивів та поширення інфекції. Головна мета лікування це – видалення м'якої центральної частини кожного вузликового елемента шкірного висипу, після чого вони розсмоктуються. Незважаючи на наявність достатньої кількості методів лікування контагіозного молюска, не існує єдиної думки лікарів з тактики лікування. Більшість способів лікування контагіозного молюска має недоліки. Це особливо необхідно враховувати при лікуванні дітей, оскільки, терапевтичні процедури, використовувані при лікуванні даної хвороби, можуть сприяти розвитку несприятливих психологічних і фізіологічних реакцій дитячого організму. Однак одноразове застосування імпульсного лазера (PDL) з піковою довжиною хвилі 580-590 нм, дає не тільки швидкий позитивний ефект, але і є безпечним при лікуванні контагіозного молюска, оскільки викликає менше почуття страху у дітей та є менш болісним.

Ключові слова: шкірна інфекція, дитина, метод лікування, імпульсний лазер.

Контагіозний моллюск (заразна епітеліома) – вірусна шкірна інфекція, збудником якої є – ДНК-вмісний епідермотропний вірус (*Molluscum contagiosum virus*), схожий з вірусом натуральної віспи, сімейства віспяних вірусів (*Poxviridae*), роду *Orthoroxvirus* [4,6]. Синтез вірусу відбувається в кератиноцитах епідермісу, що обумовлює характерну симптоматику [16]. Контагіозний моллюск є одним із 50-ти найбільш поширених захворювань в усьому світі [15]. Хвороба проявляється розростанням шкіри у вигляді дрібних кулеподібних щільних вузликів тілесного кольору з центральним пупковидним вдавленням, з якого при надавлюванні з боків легко виділяється білувата кашцеподібна маса [1, 3], [рис. 1].

Хвороба вражає усі вікові групи, проте найчутливішими є діти, а саме від 1-го до 10-ти років, коли імунітет ще остаточно не сформований та не може протистояти інфекції. [10,13]. Хоча розповсюдженість контагіозного

молюска вивчена мало, є свідчення, що за останні десятиліття захворюваність зросла в багатьох країнах Європи і Америки [6]. Вказується, що щорічно виникає від 2-х до 10-ти відсотків нових випадків інфікування у дітей. [19]. Важливу роль відіграє також механізм зараження, що відбувається контактним шляхом. Діти завдяки своїй цікавості до пізнання світу контактують з різноманітними чинниками передачі вірусу (іграшки, предмети побуту). Найбільш часто зараження відбувається в організованих дитячих колективах (дитсадки, табори відпочинку, інтернати). Бальнеозаклади та басейни також є вагомим чинником ризику інфікування. Згідно окремих літературних повідомлень документально підтверджується зв'язок між поширеністю цієї інфекції та водою [9].

Незважаючи на високу контагіозність, хвороба не є небезпечною, оскільки не призводить до важких чи фатальних ускладнень. В разі активного функціонування імунної



Рис. 1. Контагіозний молюск

системи організм здатен самостійно побороти прояви вірусу протягом 2-6 місяців [1,3]. Проте контагіозний молюск часто виникає при імунних порушеннях, імунній депресії, в зв'язку з використанням місцевих стероїдів, а також у дітей з atopічним дерматитом і порушенням бар'єрної функції шкіри [10]. Паралельно вірусний геном закодований на протеїні, що здатні блокувати активацію Т-лімфоцитів [16]. Зниження функції імунної системи призводить до негативних наслідків, так як, наприклад, приєднання бактеріальної інфекції, та розвитку ускладнень.

Вчасно проведене лікування попереджає подальше самозараження, а також запобігає розвитку рецидивів та поширення інфекції. Головна мета лікування це – видалення м'якої центральної частини кожного вузликового елементу шкірного висипу, після чого вони розсмоктуються. Терапевтичні підходи до лікування дерматозів у дітей дещо відрізняються від тих, що застосовуються у дорослих. Це пояснюється гістологічними та морфологічними особливостями дитячої шкіри, а також більшою системною біодоступністю через більшу площу поверхні до ваги у дітей. Деякі топічні препарати, такі як гексахлорфен, фенол, саліцилова кислота і борна кислота у високих концентраціях або при їх нанесенні на великі поверхні тіла можуть викликати токсичні реакції та навіть смертність немовлят [12].

Враховуючи вище зазначене, незважаючи на достатню кількість запропонованих на сьогодні методів терапії проявів вірусу контагіозного молюска, зокрема, вишкрібання, хімічна деструкція концентрованим фенолом, криотерапія, електрокоагуляція, діатермокоагуляція, їх вибір при лікуванні дітей потребує індивідуалізованого підходу і обережності. Розробка інноваційних препаратів для місцевого лікування контагіозного молюска у дітей є актуальною проблемою.

Аналіз зарубіжної та вітчизняної спеціальної літератури свідчить про відсутність спільної думки серед фахівців

щодо тактики лікування контагіозного молюска. Деякі лікарі вважають недоцільним піддавати дітей болючим процедурам видалення контагіозного молюска, а надати можливість організму самому впоратися із захворюванням. Разом з цим інші лікарі вказують на необхідність обов'язкового видалення молюска, незалежно від віку пацієнтів. Чия ж думка є раціональнішою? Позиції обох сторін в даному випадку є виправданими. З одного боку лікування може мати низьку побічних ефектів та сприяє розвитку несприятливих психологічних і фізіологічних реакцій дитячого організму. Зокрема, у пацієнтів з великою кількістю молюскавих уражень, одного сеансу лікування досить часто недостатньо, що вимагає повторення процедури. При цьому болючість терапевтичних процедур може ускладнювати процес лікування через страх дитини повторного виникнення неприємних для неї відчуттів. [8, 21]. Більше того, спостереження останніх років свідчать, що больовий вплив викликає у дитини патологічні реакції, до яких, зокрема, належать такі порушення, як енурез, втрата сформованих навичок у дітей молодшого віку, перезбудження, важкість засипання [2,7]; хоча тривалий час існувала думка, що діти стійкі до больового впливу, а користь від лікувальної процедури, яка проводилась, значно важливіша, ніж емоційна реакція дитини [7]. Найпоширенішою локалізацією молюскових вузликів у дітей є видимі ділянки тіла, зокрема, обличчя, шия, верхні кінцівки [1,4,5,6]. Враховуючи, що деструктивні методи лікування контагіозного молюска можуть призводити до утворення рубців, це в подальшому створить косметологічну проблему, особливо для дівчаток [20]. Самостійне ж зникнення молюскових вузликів шкірних дефектів не залишає. З іншого боку застережливість деяких лікарів зрозуміла, адже, по-перше пацієнт є заразним весь період висипу, що потребує ізоляції хворого; по-друге, до даного інфекційного захворювання, на жаль, позитивний імунітет не утворюється, тому виникають рецидиви. Це сприяє виникненню нових випадків захворювання.

Разом з тим, переважаючою є думка щодо необхідності лікування контагіозного молюска. Проте яким же чином допомогти дитині ненашкодивши їй?

Було проведено ряд досліджень з метою оцінки ефективності та безпечності 5% розчину гідроксиду калію (КОН) при лікуванні контагіозного молюска у дітей. Гідроксид калію володіє кератолітичними властивостями та глибоко проникає в шкіру [17]. Проводилось також порівняння ефективності гідроксиду калію з іншими препаратами, які пропонуються для лікування контагіозного молюска, зокрема, крему третіноїн 0,05%.

Rajouria et al. інформують про результати ефективності 5% розчину КОН у порівнянні з кремом третіноїн 0,05% при лікуванні контагіозного молюска у дітей. У дослідження було залучено 46 пацієнтів у віці від шести місяців до 14 років. Відповідні пацієнти були розподілені випадковим чином на дві рівноцінні групи. Термін перебігу інфекції коливався від 15 днів до шести місяців. У 19 (41,3%) з 46 обстежених пацієнтів молюскові вузлики локалізувались на обличчі, у 11 (23,9%) і 16 (34,8%) на кінцівках і животі відповідно. Термін спостереження за

пацієнтами становив 4 тижні. В обох групах спостерігалося значне зниження кількості моллюскових уражень протягом перших двох тижнів, а на останніх двох тижнях 5% розчин КОН показав більше зниження в порівнянні з 0,05% кремом третиноїн [17]. Вищенаведені результати досліджень вказують, що 5% розчин КОН є більш ефективним терапевтичним засобом для лікування контагіозного моллюска дітей у порівнянні з 0,05% кремом третиноїн.

Нами також було проаналізовано випадки застосування різних концентрацій гідроксиду калію при лікуванні контагіозного моллюска. При цьому, було встановлено, що збільшення відсотка концентрації гідроксиду калію сприяє прискоренню позитивному ефекту лікування. Разом з тим, при збільшенні концентрації підвищується ризик виникнення місцевих побічних реакцій: еритема, гіпопігментації, опіки, свербіж [11, 14, 22]. Згідно результатів досліджень ряду авторів [14, 18] було встановлено, що 5% розчин КОН є достатньо ефективним та менш подразничим у порівнянні з 10% розчином КОН при лікуванні контагіозного моллюска у дітей.

В окремих літературних повідомленнях [10] вказується на достатньо високу терапевтичну ефективність одноразового сеансу імпульсного лазера (pulsed dye laser (PDL)) при лікуванні контагіозного моллюска у дітей. Цей імпульсний лазер зазвичай застосовують при лікуванні судинних уражень, таких як гемангіоми, телеангіоектазії. Він має пікову довжину хвилі 580-590 нм, яка найбільше поглинається гемоглобіном. У дослідження було залучено 15 дітей віком від 3-х до 5-ти років. Через місяць після проведення одноразового сеансу імпульсного лазера у всіх 15 дітей, які страждали на контагіозний моллюск, було досягнуто повне клінічне одужання. Рецидивів протягом трьох місяців спостереження не було зареєстровано. Потрібно також відзначити, що лазерне лікування викликає менше почуття страху у дітей та є менш болісним. Аналіз вищенаведених даних вказує, що цей спосіб лікування контагіозного моллюска є більш ефективним в порівнянні з іншими місцевими засобами лікування.

Таким чином, серед існуючих на сучасному етапі засобів та методів лікування контагіозного моллюска у дітей найбільш безпечним та ефективним є застосування імпульсного лазера (pulsed dye laser (PDL)) з піковою довжиною хвилі 580–590 нм.

Рецензент: д.мед.н., професор С.Г. Свирид

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дерматология: атлас-справочник. – Т. Фицпатрик, Р. Джонсон, К. Вулф, М. Полано, Д. Сюрмонд. – Перевод с английского канд. мед. наук Э.А. Антуха, Т.Г. Горлиной, Е.Е. Жаркова, И.В. Журавлева, М. В. Замерграда, канд. биол. наук Л.М. Качаловой, А.Ю. Лаврова, Д.В. Левина, канд. мед. наук Д.Д. Проценко, Н.А. Тимониной, О. В. Удовиченко, С. Л. Феданова, Н. А. Федоровой, канд. мед. наук В.Ю. Халатова, Д.В. Харацишвили, канд. мед. наук А. М. Цейтлина. – С. 655-656.

2. Клипинина Н.В. Некоторые особенности восприятия и переживания боли детьми: взгляд психолога // Рус. мед. журн. – 2007. – 9 с.

3. Кожные и венерические болезни / В.П. Адашкевич, В.М. Козин. – М.: Мед. лит., 2006. – С. 177.

4. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. К58 в 4-х томах т. – Т. 1/Под ред. Ю.К. Скрипкина. – М.: Медицина, 1995. – С. 502-503.

5. Кожные и венерические болезни: учебник. – Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – С. 235-236.

6. Литовка В.К., Журило И.П., Веселый С.В., Латышов К.В., Иноземцев И.Н., Литовка Е.В., Буцева Т.О., Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Областная детская клиническая больница, г. Донецк. – Контагиозный моллюск в практике детского хирурга. – Журнал "Здоровье ребенка" 3 (46) 2013.

7. Токарчук Н.Л., Скакин З.А.: Оптимізація медикаментозного лікування контагіозного моллюска у дітей. УДК: 617.77.006.393.053.

8. A comparative study of 10% KOH solution and 5% imiquimod cream for the treatment of Molluscum contagiosum in the pediatric age group / Chathra N, Sukumar D, Bhat RM, Kishore BN, Martis J, Kamath G, Srinath MK, Monteiro R. Indian Dermatol Online J. 2015 Mar-Apr;6(2):75-80.

9. Aquatic Sports Dermatoses: Clinical Presentation and Treatment Guidelines. Jonathan S. Leventhal and Brook E. Tloughan. NYU School of Medicine, Department of Dermatology New York, NY, USA.

10. Associate Professor Tokuya Omi, MD PhD and Seiji Kawana: Recalcitrant molluscum contagiosum successfully treated with the pulsed dye laser. – Laser Ther.-2013; 22(1): 51-54.

11. Can B, Topaloglu F, Kavala M, Turkoglu Z, Zindanci I, Sudogan S. Treatment of pediatric molluscum contagiosum with 10% potassium hydroxide solution. J Dermatolog Treat. 2014 Jun;25(3):246-8.

12. Der Hautarzt. Besonderheiten der topischen Behandlung im Kindesalter. – Sabine Werfel, Kerstin Boeck, Dietrich Abeck, Johannes Ring. – March 1998, Volume 49, Issue 3, pp. 170-175.

13. Epidemiology of molluscum contagiosum in children: a systematic review. – Cochrane Institute of Primary Care and Public Health, Cardiff University, Cardiff, UK. 2014 Apr;31(2):130-6.

14. Farhana Muzaffar, Farzana Faiz. Comparison of 5% potassium hydroxide with 10% potassium hydroxide solution in treatment of molluscum contagiosum: A comparative study. Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 2014;24 (4) : 337-341.

15. Hay JR, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. J Invest Dermatol. 2014; 134 (6):1527-1534.

16. P. Schoenlaub, P. Plantin /Verrues et molluscums contagiosums: mise au point pratique /Arch Pediatr; 7; 1103-10 /Переклад з французької – Ю. М. Богданов, кафедра педіатрії ФПК північного медуніверситета, м.Архангельськ.

17. Rajouria EA, Amatya A, Karn D Comparative Study of 5 % Potassium Hydroxide Solution Versus 0.05% Tretinoin Cream for Molluscum Contagiosum in Children: an article. – 2011.

18. Romiti R, Ribeiro AP, Romiti N. Evaluation of the effectiveness of 5% potassium hydroxide for the treatment of molluscum contagiosum. Pediatr Dermatol. 2000;17:495.

19. Separating Fact from Fiction in Molluscum Contagiosum: a review / By Jessica Hsu, MD and Wynnis Tom, MD.

20. Simonart T, De Maertelaer V. (2008) Curettage treatment for molluscum contagiosum: a follow-up survey study. British Journal of Dermatology 159 (5):1144-1147.

21. Treatment of pediatric molluscum contagiosum with 10% potassium hydroxide solution. Can B, Topaloglu F, Kavala M, Turkoglu Z, Zindanci I, Sudogan S. J Dermatolog Treat. 2014 Jun;25(3):246-8.

22. Uzman D, Akkurt MZ, Kacar SD, Sula B, Arica M. Comparative study of 5% and 2.5% potassium hydroxide solution for molluscum contagiosum in children. Cutan Ocul Toxicol. 2014 Mar;33(1):54-9.

REFERENCES

1. Dermatologia: atlas-spravochnik. – T. Fitzpatrick, R. Dzonson, K. Vulf, M. Polano, D. Sjurmond. – Pervod s anglijskogo kand. med. nauk E.A. Antucha, T.G. Gorlynoj, E.E. *arkova, I.V. *uravleva, M.V. Zamergrada, kand. biol. nauk L.M. Kachalovoj, A. Ju. Lavrova, D.V. Levina, kand. med. nauk D.D. Protsenko, N.A. Timoninoj, O.V. Udovichenko, S.L. Fedanova, N. A. Fedorovoj, kand. med. nauk V. Ju. Chalotova, D.V. Charazishvili, kand. med. nauk A.M. Tsejlina. – S. 655-656.

2. Klipinina N.V. Nekotore osobennosti vospriyatija i perezivanjaja boli det'mi: vzgljad psihologa // Rus. med. zurn. – 2007. – 9 s.

3. Koznie i venericheskie bolezni / V.P. Adaskevich, V.M. Kozin. – M.: Med. lit., 2006. – S. 177

4. Koznie i venericheskie bolezni. Rukovodstvo dlja vrachej. K58 v 4-ch tomach t. – T. 1/Pod red. Ju.K. Skripkina. – M.: Medicina, 1995. – S. 502-503.

5. Koznie i venericheskie bolezni: uchebnik. – Skripkin Ju.K., Kubanova A.A., Akimov V.G. – M.: GEOTAR – Media, 2009. – S.235-236.
6. Litovka V.K., •urilo I.P., Veselij S.V., Latishov K.V., Inozemtsev Y.N., Litovka E.V., Burtseva T.O., Donetskij natsional'nij meditsinskij universitet im. M. Gor'kogo, Oblastnaja detskaja kliničeskaja bol'nitsa, g. Donetsk. – Kontagioznij molljusk v praktike detskogo chirurga. – *Zhurnal "Zdorov'e rebenka"* 3 (46) 2013.
7. Tokartsuk N.I., Skakun Z.A.: Optimizatsija medikamentoznogo likuvannja kontagioznogo molljusk u ditej. UDK:617.77.006.393.053.
8. A comparative study of 10% KOH solution and 5% imiquimod cream for the treatment of Molluscum contagiosum in the pediatric age group / Chahra N, Sukumar D, Bhat RM, Kishore BN, Martis J, Kamath G, Srinath MK, Monteiro R. *Indian Dermatol Online J.* 2015 Mar-Apr;6(2):75-80.
9. *Aquatic Sports Dermatoses: Clinical Presentation and Treatment Guidelines.* Jonathan S. Leventhal and Brook E. Tloughan. NYU School of Medicine, Department of Dermatology New York, NY, USA.
10. Associate Professor Tokuya Omi, MD PhD and Seiji Kawana: Recalcitrant molluscum contagiosum successfully treated with the pulsed dye laser. – *Laser Ther.* 2013; 22(1): 51–54.
11. Can B, Topaloglu F, Kavala M, Turkoglu Z, Zindanci I, Sudogan S. Treatment of pediatric molluscum contagiosum with 10% potassium hydroxide solution. *J Dermatolog Treat.* 2014 Jun;25(3):246-8.
12. *Der Hautarzt. Besonderheiten der topischen Behandlung im Kindesalter.* – Sabine Werfel, Kerstin Boeck, Dietrich Abeck, Johannes Ring. – March 1998, Volume 49, Issue 3, pp. 170-175.13.
13. *Epidemiology of molluscum contagiosum in children: a systematic review.* -Cochrane Institute of Primary Care and Public Health, Cardiff University, Cardiff, UK. 2014 Apr;31(2):130-6.
14. Farhana Muzaffar, Farzana Faiz. Comparison of 5% potassium hydroxide with 10% potassium hydroxide solution in treatment of molluscum contagiosum: A comparative study. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists.* 2014;24 (4): 337-341.
15. Hay JR, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014; 134 (6):1527–1534.
16. P. Schoenlaub, P. Plantin /Verrues et molluscums contagiosums: mise au point pratique /Arch Pediatr; 7; 1103-10 /Pereklad z francuzkoji – Ju. M. Bohdanov, kafedra pediatriji FPK pivniunoho meduniversityeta, m.Arxfanhelsk.
17. Rajouria EA, Amatya A, Karn D Comparative Study of 5 % Potassium Hydroxide Solution Versus 0.05% Tretinoin Cream for Molluscum Contagiosum in Children: an article. – 2011.
18. Romiti R, Ribeiro AP, Romiti N. Evaluation of the effectiveness of 5% potassium hydroxide for the treatment of molluscum contagiosum. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:495.
19. Separating Fact from Fiction in Molluscum Contagiosu: a review / By Jessica Hsu, MD and Wynnis Tom, MD.
20. Simonart T, De Maertelaer V. (2008) Curettage treatment for molluscum contagiosum: a follow-up survey study. *British Journal of Dermatology* 159 (5):1144-1147.
21. Treatment of pediatric molluscum contagiosum with 10% potassium hydroxide solution. Can B, Topaloglu F, Kavala M, Turkoglu Z, Zindancэ I, Sudogan S. *J Dermatolog Treat.* 2014 Jun;25(3):246-8.
22. Usmak D, Akkurt MZ, Kacar SD, Sula B, Arica M. Comparative study of 5% and 2.5% potassium hydroxide solution for molluscum contagiosum in children. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014 Mar;33(1):54-9.

В ПОИСКАХ АЛЬТЕРНАТИВНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ КОНТАГИОЗНОГО МОЛЛЮСКА У ДЕТЕЙ

Терещенко В.В., Степаненко В.И., Коляденко К.В.
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. В статье представлены сведения о контактиозном моллюске и рассмотрена необходимость рационального выбора терапевтического лечения контактиозного моллюска у детей. Контагиозный моллюск – вирусная заразная кожная инфекция, возбудителем которой является вирус контактиозного моллюска, и которая проявляется разрастанием кожи в виде мелких шаровидных плотных узелков телесного цвета. Ежегодно возникает от двух до десяти процентов новых случаев инфицирования у детей. Главная цель лечения это – удаление мягкой центральной части каждого узелкового элемента кожной сыпи, после чего они рассасываются. Несмотря на наличие достаточного количества методов лечения контактиозного моллюска, не существует единого мнения врачей по тактике лечения. Большинство способов лечения контактиозного моллюска имеет недостатки. Это особенно необходимо учитывать при лечении детей, поскольку, терапевтические процедуры, используемые при лечении данной болезни, могут способствовать развитию неблагоприятных психологических и физиологических реакций детского организма. Однако однократное применение импульсного лазера (PDL) с пиковой длиной волны 580-590 нм, дает не только быстрый положительный эффект, но и является безопасным при лечении контактиозного моллюска, поскольку вызывает меньшее чувство страха у детей и является менее болезненным.

Ключевые слова: кожная инфекция, ребенок, метод лечения, импульсный лазер (PDL)

SEARCHING THE ALTERNATIVE METHOD OF THERAPY OF MOLLUSCUM CONTAGIOSUM IN CHILDHOOD

V. Tereshchenko, V. Stepanenko, K. Kolyadenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. The article provides information about molluscum contagiosum and shows the necessity of efficient method of therapy of molluscum contagiosum in childhood. Molluscum contagiosum – a contagious viral skin infection, which is caused by Molluscum contagiosum virus, results in round, small, firm, flesh-colored bumps. Knowledge of this disease in medical practice is necessary because it is one of fifty most common diseases in the world, and more often occurs in age one to ten. In addition, every year from two to ten percent of new infections in children appear. So, the molluscum contagiosum is highly contagious, but is not dangerous because it does not lead to serious or fatal complications. The main goal of treatment of this disease – is removal of the soft center of each skin element of the rash, after which they resolve. Despite the availability of a sufficient number of treatment of molluscum contagiosum, there is no consensus on medical treatment. Most of methods of treatments of molluscum contagiosum have disadvantages. It is important to remember in children's treatment because therapy of this disease could cause unfavorable psychological and physiological reaction in child's body. However, single use of a pulsed dye laser (PDL) with a peak wavelength of 580–590 nm provides a quick positive effect and also it is safe in treating of molluscum contagiosum in childhood because of causing less children's fear and is less painful.

Key words: skin infection, child, treatment options, pulsed dye laser (PDL)

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 572.087; 796.065.42

**МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОРГАНІЗМУ
ФУТБОЛЬНИХ АРБІТРІВ ТА АСИСТЕНТІВ
ПРОФЕСІЙНИХ КОМАНД**

Терещенко Тетяна Олександрівна,
e-mail: tanya007sun@ukr.net

Терещенко Т.О.¹, Шахліна Л. Я.-Г.², Назарко Н.М.³

¹ ДУ "Український медичний центр спортивної медицини МОЗ України", м. Київ, Україна

² Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ, Україна

³ Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Резюме. Професійна діяльність футбольних судів потребує від їх організму високого рівня стану здоров'я, функціональних можливостей, фізичної підготовленості та повинна знаходитися під постійним лікарським контролем. Одними з параметрів, що визначають функціональний стан організму спортсменів є антропометричні характеристики та показники складу тіла. Тому метою роботи було дослідити морфологічні особливості організму футбольних арбітрів та асистентів професійних команд для оптимізації лікарського контролю. Для цього обстежили 162 футбольних суддів (арбітри та асистенти вищої, першої та другої ліг України). Антропометричні показники вимірювали за допомогою вагів, ростоміра та сантиметрової стрічки, а склад тіла – біоімпеданса OMRON, модель BF511. Встановлено, що надлишкова вага тіла за індексом маси тіла була виявлена у 23,19 % арбітрів та у 18,28 % асистентів. Серед арбітрів спостерігається дуже низький вміст жиру у 5,8 %, низький – 8,7 %, оптимальний – 60,87 %, помірно підвищений – 24,64%. Серед асистентів 9,68 %, 8,60 %, 56,99 %, 24,73 % відповідно. При цьому надлишкова вага тіла за індексом маси тіла співпала з помірно підвищеним вмістом жиру у арбітрів лише у 52,94 %, а у асистентів у 47,82 %. Індекс конусоподібності характеризує тип конституції арбітрів та асистентів, як нормостенічний. За індексом Пін'є міцну статуру мають 77,94 % арбітрів та 71,59 % асистентів, добру – 19,12 % та 21,59 %, середню – 2,94 % та 4,55% відповідно, слабка визначається у 2,27 % асистентів. За індексом Соловйова нормостенічний тип тілобудови спостерігається у 29,41 % арбітрів та 15,9 % асистентів тоді, як астеничний тип – у 70,59 % та 84,09 % відповідно. Отже, для коректної оцінки морфологічних показників у футбольних арбітрів та асистентів необхідно наряду з росто-ваговими показниками оцінювати їх склад тіла і визначати окружність талії, тазу та рівень вісцерального жиру для оптимізації лікарського контролю.

Ключові слова: лікарський контроль, склад тіла, антропометрія, соматотип.

Вступ. Сучасний футбол стрімко розвивається і характеризується зростанням темпів гри, різноманітним техніко-тактичним ситуаціям на полі, раціоналізацією техніки, тактики та високим рівнем працездатності футболістів. Будь-які змагання з футболу відбуваються за участю арбітра та його асистентів. Вимоги до арбітражу постійно зростають відповідно до рівня футбольних команд, що приймають участь у змаганнях [1]. Рухова активність суддів повинна відповідати діям футболістів під час гри, що дає можливість їм вибрати оптимальну позицію для об'єктивної оцінки ігрового моменту [1, 6]. Враховуючи

високу інтенсивність гри сучасного футболу та особливості професійної діяльності футбольних арбітрів, вони повинні мати високий рівень стану здоров'я, функціональних можливостей організму, фізичної підготовленості та знаходитися під постійним лікарським контролем.

Успіх у спорті багато в чому залежить від розмірів, будови та складу тіла [5]. Тому одними з параметрів, що визначають функціональний стан організму спортсменів є антропометричні характеристики та показники складу тіла. Відповідно до програми, розробленої Міжнародним комітетом по стандартизації тестів фізичної готовності,

антропометрія є одним із напрямків визначення працездатності спортсмена.

Маніло Ю. В. вважає, що склад тіла арбітрів надає більш точну інформацію про його можливість, ніж розміри і маса тіла. Надлишкова маса, як правило, не становить особливої проблеми, в той час як надлишковий вміст жиру в організмі негативно впливає на результати спортивної діяльності [2]. Жирова маса є найбільш мінливим компонентом складу тіла людини. У порівнянні з жировою масою тіла, індивідуальні вікові зміни безжирової маси (БМТ) носять більш стійкий характер і знаходяться під більш жорстким генетичним контролем [4].

Соматотип багато в чому визначаються генетично. Це, однак, не означає, що не можна змінити або поліпшити певні компоненти фізичного профілю. Якщо розмір та будову тіла можна змінити лише трохи, то склад тіла можна змінити досить суттєво за допомогою фізичних вправ. Подібні зміни мають велике значення для досягнення високих спортивних результатів [5].

Мета роботи. Дослідити морфологічні особливості організму футбольних арбітрів та асистентів професійних команд для оптимізації лікарського контролю.

Матеріали та методи дослідження. Обстеження проводилося в рамках комплексного медичного щорічного обстеження в ДУ “Український медичний центр спортивної медицини МОЗ України”. У дослідженні прийняли участь 162 особи, серед яких було 69 арбітрів, віком $31,65 \pm 0,62$ років, та 93 асистенти арбітрів вищої, першої та другої ліг України $32,98 \pm 0,51$ років ($p > 0,05$). Антропометричні показники вимірювали за допомогою ростоміра, вагів та сантиметрової стрічки. Було визначено довжину та масу тіла, окружність зап'ястя, грудної клітини в період дихальної паузи, талії та тазу, за результатами яких розраховано індекс маси тіла (ІМТ), індекс конусоподібності (ІКП), індекс Пін'є та індекс Соловйова [3,7]. Склад тіла визначали біоімпедансним методом (монітор складу тіла компанії OMRON, модель BF511 на базі 8 датчиків для кистей і стоп), за допомогою якого було визначено наступні параметри: маса тіла, процентний вміст жиру в організмі, рівень вісцерального жиру, ІМТ, процентний вміст скелетних м'язів та рівень основного обміну речовин.

Результати та обговорення. Довжина та маса тіла у арбітрів достовірно більша, ніж у асистентів ($p < 0,05$). Враховуючи відсутність відмінностей в розрахованому ІМТ можна зазначити, що маса тіла вища у арбітрів лише за рахунок довжини тіла (так як на кожен сантиметр зросту приходиться від 315 до 360 г залежно від типу конституції). За іншими показниками антропометрії групи достовірних відмінностей не мають (табл. 1). ІМТ більше 25, що класифікується ВОЗ, як надлишкова вага тіла (діапазон 25–30), було виявлено у 16 арбітрів (23,19 %) та у 17 асистентів (18,28 %). Відповідно до клінічної класифікації значень індексу маси тіла, розробленої Національним інститутом здоров'я США і ухваленої ВОЗ, ІМТ більше 25 вказує на підвищений ризик захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань, раку та інших.

Але ІМТ не завжди адекватно відображає ступінь жиrowідкладення, особливо у осіб зі збільшенням м'язової маси тіла [4, 7]. Відомі випадки ожиріння у індивідів, що мають нормальні значення ІМТ, а також збільшення ІМТ при нормальних показниках вмісту жирової тканини в організмі.

Тому для об'єктивної оцінки антропометричних показників було проведено біоімпедансний аналіз складу тіла арбітрів та асистентів. Основні параметри складу тіла представлені в таблиці 2.

Відповідно до класифікації відносного вмісту жиру в організмі чоловіків в залежності від віку (Robergs, Roberts, 1997) [3], серед арбітрів спостерігається дуже низький вміст жиру у 5,8 %, низький – 8,7 %, оптимальний – 60,87 %, помірно підвищений – 24,64 %. Серед асистентів 9,68 %, 8,60 %, 56,99 %, 24,73 % відповідно (рис. 1). При цьому надлишкова вага тіла за ІМТ співпала з помірно підвищеним вмістом жиру у арбітрів лише у 52,94 %, а у асистентів у 47,82 %, тоді як недостатня вага за ІМТ не визначалась у жодному випадку. Це свідчить про більш широкі можливості біоімпедансного методу перед визначенням ІМТ у осіб, що займаються спортом. Адже при гарному розвитку м'язової системи, як це буває у більшості спортсменів, можна хибно діагностувати надлишкову вагу тіла, якщо використовувати виключно росто-вагові індекси.

Відомо, що підвищений ризик розвитку метаболічного синдрому мають особи з абдомінальним типом ожиріння.

Таблиця 1.

Антропометричні показники футбольних арбітрів та асистентів професійних команд

Показники	Арбітри (n=69)	Асистенти (n=93)
Довжина тіла, см	183,46±0,54	180,23±0,55
Маса тіла, кг	79,03±0,81	76,7±0,85
ІМТ, кг/м ²	23,46±0,18	23,58±0,2
Окружність зап'ястя, см	17,31±0,08	17,06±0,08
Окружність грудної клітини (у паузі), см	100,13±0,49	98,95±0,53
Окружність талії, см	83,07±0,58	82,80±0,62
Окружність тазу, см	101,57±0,48	100,74±0,46

Таблиця 2.

Склад тіла футбольних арбітрів та асистентів професійних команд

Показники	Арбітри (n=69)	Асистенти (n=93)
Жировий компонент, %	18,62±0,47	19,11±0,50
М'язовий компонент, %	39,30±0,30	39,22±0,31
Рівень вісцерального жиру	5,58±0,19	5,96±0,23
Рівень основного обміну речовин, ккал	1741,22±10,55	1709,61±10,91

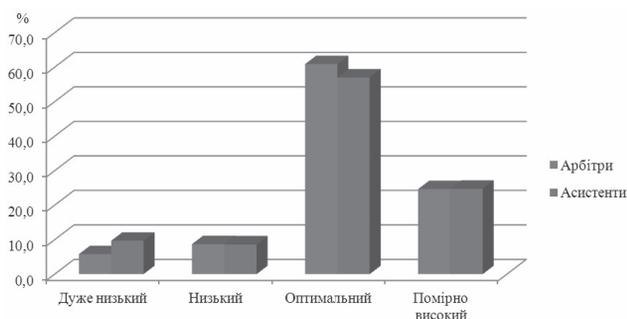


Рис. 1. Відносний вмісту жирового компоненту у футболних арбітрів та асистентів професійних команд

Було визначено, що за окружністю талії (> 94 см) такий ризик мають 2 арбітри (2,9 %) та 4 асистенти (4,3 %). Високий ризик (окружність талії >102 см) не було визначено у жодної особи. За коефіцієнтом співвідношення окружності талії до окружності тазу було виявлено абдомінальний тип ожиріння у 2-х арбітрів (2,9 %) та 6-ти асистентів (6,45 %). А за допомогою біоімпедансного методу абдомінальний тип ожиріння (рівень вісцерального жиру > 9) спостерігався у 3-х арбітрів (4,35 %) та 12 асистентів (12,9 %).

У загальній групі арбітрів та асистентів (n=162) визначається сильний прямий кореляційний зв'язок між окружністю талії та рівнем відносного вмісту жиру і рівнем вісцерального жиру в організмі (0,75 та 0,76). Сильний зворотній кореляційний зв'язок виявлений між відсотком жирового та м'язового компонентів (-0,94).

Було виявлено, що арбітри мають середнє значення індексу конусоподібності $1,14 \pm 0,02$, а асистенти – $1,10 \pm 0,03$, однак відмінності між групами не достовірні. ІКП характеризує тип конституції арбітрів та асистентів як нормостенічний.

За індексом Пін'є міцну статуру мають 77,94 % арбітрів та 71,59 % асистентів, добру – 19,12 % та 21,59 %, середню – 2,94 % та 4,55 % відповідно. Дуже слабка статура серед арбітрів та асистентів не зустрічається, а слабка визначається у 2,27 % асистентів. Але не дивлячись на це достовірних відмінностей між групами за показниками ІМТ, відсотку жирового та м'язового компонентів не спостерігається. Загальну групу можна охарактеризувати, як таку, що має добре розвинену м'язову систему, за винятком 2-х осіб.

При визначенні типу конституції за індексом Соловйова нормостенічний тип тілобудови спостерігався у 29,41 % арбітрів та 15,9 % асистентів тоді, як астеничний тип – у 70,59 % та 84,09 % відповідно. В даному випадку індекс Соловйова не дає можливості охарактеризувати морфофункціональні можливості суддів, але в подальшому з його допомогою можна буде визначити ідеальну вагу тіла враховуючи індивідуальні особливості тілобудови.

Висновки. 1. Для коректної оцінки морфологічних показників у футболних арбітрів та асистентів необхідно наряду з росто-ваговими індексами використовувати методики для оцінки складу тіла, що дозволить індивідуалізувати підходи до його корекції.

2. Враховуючи особливості розподілу жирової тканини у чоловіків переважно області живота та вік суддів, необхідно визначати окружність талії, тазу та рівень вісцерального жиру для попередження розвитку захворювань

пов'язаних з метаболічним синдромом, що в свою чергу знизить ризик кардіальних подій в цій групі.

3. Враховуючи відсутність достовірних відмінностей у арбітрів та асистентів за основними морфологічними показниками, підходи до їх визначення та корекції можуть бути подібними.

4. Для оптимізації складу тіла футболним суддям необхідно приділяти увагу розвитку м'язів, що допоможе підтримувати оптимальний рівень основного обміну речовин та вміст жирової тканини в організмі.

5. Дані антропометрії та складу тіла необхідно використовуватися для індивідуалізації тренувального процесу та оптимізації лікарського контролю.

Конфлікту інтересів, який міг би завдати шкоди, неупередженості дослідження, немає.

Це дослідження не отримувало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

Рецензент: к.мед.н., доцент О.І. Ковальчук

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

- Абдула А. Б. Особливості фізичної підготовки арбітрів у футболі / А.Б. Абдула, В.С. Ашанін // Молодіжний науковий вісник. Фізичне виховання і спорт: збірник наукових праць Волинського національного університету імені Лесі Українки / ред. І.Я. Коцан, А.В. Цьось, А.С. Нісичук. – Луцьк: Редакційно-видавничий відділ "Вежа" Волинського національного ун., 2007. – С. 61-63.
- Маніло Ю. Порівняльний аналіз показників фізичного стану і фізичної підготовленості футболних арбітрів / Ю. Маніло // Фізична культура, спорт та здоров'я нації: збірник наукових праць. – Вінниця, 2013. – С. 132-138.
- Мартиросов Э.Г. Технологии и методы определения состава тела человека / Э.Г. Мартиросов, Д.В. Николаев, С.Г. Руднев. – М.: Наука, 2006. – 248 с.
- Николаев Д.В. Биомпедансный анализ состава тела человека / Д.В. Николаев, А.В. Смирнов, И.Г. Бобринская, С.Г. Руднев. – М.: Наука, 2009. – 392 с.
- Пітенко С. Урахування особливостей будови тіла для формування довгострокової адаптації на фізичні навантаження в процесі спортивної діяльності / С. Пітенко // Теорія і методика фіз. виховання і спорту. – 2006. – № 3. – С. 16-20.
- Пітин М.П. Структура та зміст рухової діяльності арбітра у футболі / М.П. Пітин, А.В. Самчук, Ю.А. Можаровський // Слобожанський науково-спортивний вісник. – 2011. – № 03. – С. 44-47.
- Романчук О.П. Лікарсько-педагогічний контроль в оздоровчій фізичній культурі: навч.-метод. пос. / О. П. Романчук. – Одеса: видавець Букаєв Вадим Вікторович, 2010. – 206 с.

REFERENCES

- Abdula A.B. Osoblyvosti fizychnoi pidhotovky arbitriv u futboli / A.B. Abdula, V.S. Ashanin // Molodizhnyi naukovyi visnyk. Fizychnе vykhovannia i sport: zbirnyk naukovykh prats Volynskoho natsionalnoho universytetu imeni Lesi Ukrainky / red. I. Ya. Kotsan, A.V. Tsos, A.S. Nisimchuk. – Lutsk: Redaktsiino-vydavnychiy viddil "Vezha" Volynskoho natsionalnoho un., 2007. – S. 61-63.

2. Manilo Yu. Porivnialnyi analiz pokaznykiv fizychnoho stanu i fizychnoyi pidhotovlenosti futbolnykh arbitriv / Yu. Manilo // *Fizychna kultura, sport ta zdorovia natsiyi: zbirnyk naukovykh prats.* – Vinnytsia, 2013. – S. 132–138.

3. Martirosov E. H. Tekhnolohii y metody opredeleniia sostava tela cheloveka / E. H. Martirosov, D. V. Nikolaev, S. H. Rudnev. – M.: Nauka, 2006. – 248 s.

4. Nikolaev D. V. Bioimpedansnyi analiz sostava tela cheloveka / D. V. Nikolaev, A. V. Smirnov, Y. H. Bobrinskaia, S. H. Rudnev. – M.: Nauka, 2009. – 392 c.

5. Pitenko S. Urakhuvannia osoblyvosti budovy tila dlia formuvannia dovrostrokovoyi adaptatsiyi na fizychni navantazhennia v protsesi sportyvnoyi diia'nosti / S. Pitenko // *Teoriia i metodyka fiz. vykhovannia i sportu.* – 2006. – № 3. – S. 16–20.

6. Pityn M. P. Struktura ta zmist rukhovoyi diialnosti arbitra u futbolu / M. P. Pityn, A. V. Samchuk, Yu. A. Mozharovskiy // *Slobozhanskyi naukovo-sportyvnyi visnyk.* – 2011. – № 3. – S. 44–47.

7. Romanchuk O.P. Likarsko-pedahohichnyi kontrol v ozdorovchii fizychnii kulturi: navch.-metod. pos. / O. P. Romanchuk. – Odesa: vydavets Bukaiev Vadym Viktorovych, 2010. – 206 s.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗМА ФУТБОЛЬНЫХ АРБИТРОВ И АССИСТЕНТОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМАНД

Терещенко Т.А.¹, Шахлина Л. Я.-Г.², Назарко Н.Н.³

¹ ГУ “Украинский медицинский центр спортивной медицины МОЗ Украины”, г. Киев, Украина

² Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев, Украина

³ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. Профессиональная деятельность футбольных судей требует от их организма высокого уровня состояния здоровья, функциональных возможностей, физической подготовленности и должна находиться под постоянным врачебным контролем. Одними из параметров, определяющих функциональное состояние организма спортсменов, является антропометрические характеристики и показатели состава тела. Поэтому целью работы было исследовать морфологические особенности организма футбольных арбитров и ассистентов профессиональных команд для оптимизации врачебного контроля. Для этого обследовали 162 футбольных судей (арбитры и ассистенты высшей, первой и второй лиг Украины). Антропометрические показатели измеряли с помощью весов, ростомера и сантиметровой ленты, а состав тела – биоимпеданса OMRON, модель BF511. Установлено, что избыточный вес тела по индексу массы тела был обнаружен в 23,19 % арбитров и в 18,28 % ассистентов. Среди арбитров наблюдается очень низкое содержание жира в 5,8 %, низкое – 8,7 %, оптимальное – 60,87 %, умеренно повышенное – 24,64 %. Среди ассистентов 9,68 %, 8,60 %, 56,99 %, 24,73 % соответственно. При этом избыточный вес тела по индексу массы тела совпала с умеренно повышенным содержанием жира в арбитров только в 52,94 %, а в ассистентов в 47,82 %. Индекс конусообразности характеризует тип конституции арбитров и ассистентов, как нормостенический. По индексу Пинье крепкое телосложение имеют 77,94 % арбитров и 71,59 % ассистентов, хорошее – 19,12 % и 21,59 %, среднее – 2,94 % и 4,55 % соответственно, слабое – определяется в 2,27 % ассистентов. По индексу Соловьева нормостенический тип телосложения наблюдался в 29,41 % арбитров и 15,9 % ассистентов тогда, как астенический тип – в 70,59 % и 84,09 % соответственно. Итак, для корректной оценки морфологических показателей в футбольных арбитров и ассистентов необходимо наряду с ростовыми показателями оценивать их состав тела и определять окружность талии, таза и уровень висцерального жира для оптимизации врачебного контроля.

Ключевые слова: врачебный контроль, состав тела, антропометрия, соматотип.

THE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE BODY OF THE PROFESSIONAL TEAMS FOOTBALL REFEREES AND ASSISTANTS

T.A. Tereshchenko¹, Shakhlina L. Y.-G.², N.M. Nazarko³

¹ Ukrainian Medical Sports Medicine Center of the MH of Ukraine, Kiev, Ukraine

² National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Kiev, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Summary. Professional activity of football referees requires on their organism a high level of health, functionality and physical preparedness and should be under permanent medical supervision. One of the parameters that determine the functional state of the athletes is the anthropometric characteristics and body composition parameters. Therefore, the aim of the work was to investigate the morphological characteristics of the body of football referees and assistants of professional teams to optimize of medical monitoring. To do this, we surveyed 162 football referees (referees and assistants of the highest, the first and second leagues of Ukraine). Anthropometric parameters were measured using a scales, stadiometer and tape measures, and body composition – bioimpedance OMRON, model BF511. It was determined that excess weight by the body mass index was found in 23,19 % of the arbitrators and 18,28 % of assistants. Among arbitrators observed very low fat content in 5,8 %, low – 8,7 %, optimum – 60,87 %, moderate high – 24,64 %. Among assistants 9,68 %, 8,60 %, 56,99 %, 24,73 % respectively. The excess body weight by BMI coincided with a moderately high fat in the arbitrators only at 52,94 %, and 47,82 % of the assistants. Tapering index characterizes the type of constitution referees and assistants as normal. According to the index Pine the strong constitution have 77,94 % of the arbitrators and 71,59 % of the assistants, good – 19,12 % and 21,59 %, average – 2,94 % and 4,55 % respectively, but weak – is determined in 2,27 % of assistants. According to the index Solovyov normal body type was observed in 29,41 % of the arbitrators and 15,9 % of the assistants then as asthenic type – in 70,59 % and 84,09 % respectively.

So, for correct assessment of morphological parameters of the football referees and assistants is need, along with the indicators of growth and weight, to assess their body composition and determine circumferences of waist, pelvic and level of visceral fat to optimize medical monitoring.

Key words: medical monitoring, body composition, anthropometry, somatotype.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.65 – 006.6 – 008.9

ОЦІНКА СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ АНДРОГЕННУ ДЕПРИВАЦІЮ ТА ПОЄДНАНУ АНТИРЕЗОРБТИВНУ ТЕРАПІЮ



Черниченко Олег Анатолійович,
e-mail: olegchernichenko@gmail.com

Черниченко О.А.¹, Сакало В.С.¹, Сакало А.В.¹, Яковлев П.Г.², Жильчук Ю.В.²

¹ДУ "Інститут урології НАМН України"; ²Київський міський клінічний онкоцентр

Резюме. За допомогою остеоденситометрії у 82 хворих на рак передміхурової залози в процесі гормональної терапії визначали порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). У значного відсотка хворих діагностували остеопенію II-III типів (19,7%) і остеопороз (5,9%), з приводу чого призначали інгібітори резорбції кісткової тканини. Доказано, що достовірно сприятливий вплив на підвищення МЩКТ мало застосування золендронової кислоти в поєднанні з деносумабом.

Ключові слова: рак передміхурової залози, остеоденситометрія, мінеральна щільність кісткової тканини

Вступ. Андроген-деприваційна терапія (АДТ) є стандартом лікування пацієнтів на дисемінований рак передміхурової залози (РПЗ), що також використовується для лікування неметастатичного та біохімічно-рецидивуючого РПЗ. [4]. АДТ збільшує швидкість втрати мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), викликаючи остеопенію та остеопороз [1,15], у лікуванні яких застосовують антирезорбтивну терапію (АРТ) [5].

Ремоделювання кісткової тканини – це поєднання процесів резорбції кістки остеокластами і формування нової кістки остеобластами [2,8,9]. В оцінці стану кісткової тканини все більшого значення набуває визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) і біохімічних маркерів кісткового ремоделювання. [6,8]. МЩКТ визначають за допомогою рентгенівської денситометрії (РД), обчислюючи Т критерій поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегон (число стандартних відхилень МЩКТ вище або нижче середнього значення пікової кісткової маси 20–40-річних здорових чоловіків – T^{SD}). T^{SD} критерій менший або дорівнює -2,5 трактують як остеопороз ($T^{SD} \leq -2,5$); T^{SD} від -1,0 до -1,5 – остеопенію I ст.; T^{SD} від -1,5 до -2,0 – остеопенію II ступеня; T^{SD} від -2,0 до -2,5 – остеопенію III ступеня. При нормі МЩКТ T^{SD} критерій перевищує -1,0 [16]. Се-

ред маркерів кісткового обміну найбільш інформативними є кісткова лужна фосфатаза (ALP) і С-термінальний пептид зв'язаний телопептид колагену I типу (СТХ), які визначають за методом імуноферментного аналізу.

Серед АР препаратів застосовують бісфосфонат золендронову кислоту (ЗК) або інгібітор RANKL-ліганди деносумаб (Д), враховуючи наступні покази: остеопенія II та III ступеня (T^{SD} критерій $< -1,5$) або остеопороз ($T^{SD} \leq -2,5$) [7]. Залишається найменш дослідженим поєднане лікування остеопенії та остеопорозу 2-ма АР засобами. Деякі автори свідчать, що у жінок з постменопаузальним остеопорозом застосування двох інгібіторів сприяє більш вираженому зниженню резорбції кістки та, відповідно, більшому підвищенню МЩКТ, ніж використання препарату окремо [3,13,10]. Але у доступній літературі такі дані для РПЗ не знайшли своє відображення.

Мета роботи. Оцінити ефективність поєднаної АРТ (ЗК+Д) на МЩКТ у хворих на РПЗ, що знаходяться на АДТ та мають діагностовано остеопенію II-III ст. або остеопороз за допомогою % зміни T^{SD} критерія МЩКТ та балансу кісткового ремоделювання (БКР).

Матеріали та методи. Робота ґрунтувалась на дослідженні зниження МЩКТ у хворих на гормоночутливий

РПЗ, які отримували АДТ (n=151). АДТ складалась з ІV видів: І – постійна медикаментозна АДТ (n=43); ІІ – дво-бічна орхіектомія (n=30); ІІІ – монотерапія бікалутамідом 150 мг/добу (n=22); ІV – інтермітуюча АДТ (n=56). Середній період спостереження склав 41,13 ± 5,7 міс. АРТ призначали 82 (53,6%) хворим, відібраним з основної сукупності (n=151), яким діагностували остеопенію ІІ-ІІІ ступеня або остеопороз перед-, та в середньому через 12, 24, 48 місяців проведення АДТ (2011 – 2015 р.). Вплив АР препаратів на МЩКТ досліджували 26 ± 3,2 місяців. До 1-ої групи хворих, які приймали ЗК 5 мг належало 28 хворих, яким шляхом внутрішньовенної інфузії вводили препарат 1 раз в рік. До 2-ої групи входили 30 хворих, яким проводили поєднану АРТ (2-га група “ЗК + Д”) через 6 місяців після введення ЗК призначали Д 60 мг підшкірно 1 раз у 6 міс. 3-тю групу склали 23 хворих, які приймали Д 60 мг підшкірно 1 раз у 6 міс (див. табл. 1).

Пацієнтам призначали дієту з достатнім вмістом кальцію та вітаміну Д3: добова рекомендована доза чистого кальцію складала 1500 мг та вітаміну Д3 800 – 1000 МОД.

Середній сумарний T^{SD} критерій МЩКТ поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегон визначали за допомогою РОД на денситометрі “Prodigy” GE фірми Lunar перед призначенням АРТ, через 12 та 24 місяці. Початкові показники перед призначенням АРТ представлені в таблиці (див. табл. 2)

Результати порівнювали з визначенням різниці (%) між середнім значенням початкового сумарного T^{SD} індексу та у динаміці в середньому через 24 місяці. Позитивним фармакологічним ефектом вважали підвищення T^{SD} критерію. Маркери bALP та СТХ визначали за методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем Serum CrossLaps™ та Serum bALP-TM One step Elise перед проведенням АРТ, через 12 та 24 місяці (див. табл. 2).

Результати оцінювали, визначаючи різницю (%) між середнім значенням bALP та СТХ перед початком АРТ та в середньому через 24 місяці. Критерієм ефективності АРТ був позитивний відносний БКР. БКР оцінювали шля-

хом різниці між відносною (%) зміною середнього значення маркеру резорбції кістки (СТХ) за 24 місяці та відносною (%) середньою зміною маркеру кісткоутворення (bALP) за 24 місяці. Якщо зменшення (%) показника резорбції переважало над зменшенням (%) маркера остеобластичної активності, то спостерігається позитивний відносний БКР. Чим більше значення позитивного БКР, тим ефективніша схема АРТ у зниженні МЩКТ і профілактиці переломів.

Статистичний аналіз проводили шляхом визначення довірчих інтервалів TSD критерію плюс-мінус три стандартних помилки середнього (правило 3-сігма). Якщо інтервали довірчі для середніх не перекриваються, то вони вважали статистично значущо різними. Аналогічний аналіз проведено з маркерами кісткового обміну СТХ та bALP.

Дослідження схвалено комітетом з біоетики ДУ “Інститут урології НАМН України”.

Результати та обговорення. Протягом АРТ у сумарних значеннях T^{SD}-критерію стегнових кісток та поперекового відділу хребта всіх хворих з остеопенією (при T^{SD} < -1,5) та остеопорозом відбулися зміни, що свідчать про збільшення МЩКТ (див. табл. 3).

Найбільш виражене покращення МЩКТ спостерігалося у групі поєданого лікування “ЗК+Д” (приріст МЩКТ – +4,38%). Для порівняння середніх значень процентного приросту сумарного T^{SD} критерію за 24 місяці у групах АРТ обчислювали довірчі інтервали T^{SD} плюс-мінус три стандартних помилки середнього (див. табл. 4)

Найкращий приріст T^{SD} критерію МЩКТ продемонструвала група хворих, яка отримувала поєднану терапію Д та ЗК – 4,378% (95% ДІ 4,35 – 4,41; p< 0,05), а найменший приріст – у групі хворих, які отримували тільки ЗК [3,97% (95% ДІ 3,91 – 4,03); p< 0,05]. У хворих, які отримували монотерапію Д середній T^{SD} критерій підвищився на 4,06% (95% ДІ 4,04 – 4,09; p<0,05) [рис.1].

Отже, у групі хворих, які приймали ЗК (перші 6 міс.) та Д (наступні 6 міс.) сумарний T^{SD} критерій МЩКТ за 24 місяці підвищився на 0,32% більше, ніж у хворими, які отримували монотерапію Д та на 0,41% більше, порівняно з пацієнтами, яким призначали тільки ЗК.

Маркер bALP знаходився у межах референтних значень (5,5 – 22,9 мкг/л) у 57 (69,6%) пацієнтів і дорівнював

Таблиця 1.

Розподіл хворих в залежності від виду АРТ

№ групи АРТ	Схема АРТ	Групи АДТ									
		I (n=43)		II (n=30)		III (n=22)		IV (n=56)		Σ (n=151)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	ЗК	11	25,6	1	3,7	2	9	4	7,1	28	18,5
2	ЗК + Д	13	30,2	0	33,3	2	9	5	8,9	30	19,9
3	Д	9	20,9	9	30	1	4,5	5	8,9	24	15,9
Всього		33	76,7	30	100	5	22,7	14	25	82	54,3

Таблиця 2.

Початкові показники перед призначенням АРТ

Середні показники, ± SD	Групи АРТ (n=81)			Σ
	1	2	3	
Сумарний TSD	-2,17 ± 0,30	-2,27 ± 0,26	-2,17 ± 0,32	-2,20 ± 0,29
bALP (мкг/л)	19,98 ± 7,91	20,02 ± 6,9	19,93 ± 7,19	20,01 ± 7,51
СТХ (нг/мл)	0,77 ± 6,5	0,78 ± 6,2	0,77 ± 6,6	0,78 ± 6,4

Таблиця 3.

Сумарне МЩКТ за T^{SD} критерієм в динаміці

Групи	Термін лікування (місяці)		
	0	12	24
	Середній сумарний TSD		
1	-2,17 ± 0,3	-2,14 ± 0,25	-2,08 ± 0,28
2	-2,27 ± 0,26	-2,22 ± 0,24	-2,16 ± 0,31
3	-2,17 ± 0,32	-2,13 ± 0,36	-2,07 ± 0,35

Таблиця 4.

Оцінка процентного приросту T^{SD} критерію (T^{SD} -%) МЩКТ в динаміці

Групи	N	Середній TSD- %	Помилка TSD-% (m)	TSD-% + 3m	TSD-% - 3m
1	28	3,97	0,020	4,030	3,9108
2	30	4,38	0,010	4,409	4,3461
3	24	4,06	0,008	4,087	4,0362

20,01 ± 7,51 мкг/л. На фоні АРТ рівень bALP знизився на 12,5% і становив 17,5 ± 6,8 мкг/л (див. табл. 5).

Для порівняння середніх значень відносних змін bALP за 24 місяці у групах хворих, які отримували різні види АРТ обчислювали довірчі інтервали Т плюс-мінус три стандартних помилки середнього (див. табл. 6)

Найбільш виражене зменшення bALP продемонструвала група хворих, яка отримувала поєднану терапію Д + ЗК – -13,80% [95% ДІ -13,93 – (-13,66)], а найменше – у групі хворих, які отримували тільки ЗК – 10,09% [95% ДІ -10,36 – (-9,82)]. У хворих, які отримували монотерапію Д середнє відносне відхилення bALP 1-12,60 [95% ДІ -12,73 – (-12,46)] (див. рис. 2).

Таким чином, найменше зниження маркера кісткоутворення bALP продемонструвало поєднане лікування із застосуванням ЗК+Д. Маркер кісткової резорбції СТХ знаходився у межах референтних значень (<0,854 нг/мл) у 65 (79,3%) пацієнтів. Його середній рівень склав 0,78 ± 6,4. 17 (20,7%) хворих мали значення bALP, що перевищує норму (див. табл. 7). На фоні АРТ рівень СТХ знизився на 20,36% і в середньому становив 0,62 ± 5,5 нг/мл.

Для порівняння середніх значень відносних змін СТХ за 24 місяці у групах хворих, які отримували різні види АРТ обчислювали довірчі інтервали Т плюс-мінус три стандартних помилки середнього (“правило 3-сігма”) (див. табл. 8).

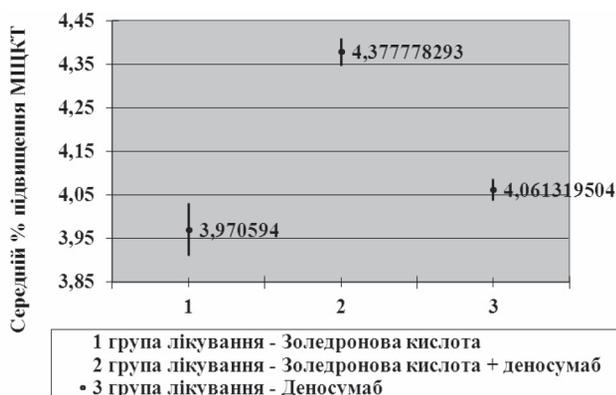


Рис.1. Залежність приросту T^{SD} критерію (%) від схеми АРТ

Характеристика bALP в динаміці

Групи	Значення bALP (мкг/л)		
	До початку АРТ	Через 24 місяці	Середня зміна bALP (%)
1	19,98 ± 7,91	18,0 ± 7,1	-10,09
2	20,02 ± 6,9	17,25 ± 7,2	-13,8
3	19,93 ± 7,19	17,49 ± 7,8	-12,6
Σ	20,01 ± 7,51	17,5 ± 6,8	-12,5

Таблиця 5.

Оцінка процентної зміни bALP (bALP- %) в динаміці

Групи	N	Середній bALP- %	Помилка bALP- % (m)	bALP % + 3m	bALP % - 3m
1	28	-10,09	0,020	-10,36	-9,82
2	30	-13,80	0,010	-13,93	-13,66
3	24	-12,60	0,008	-12,73	-12,46

Найбільш виражене зменшення СТХ показала група хворих, яка отримувала поєднану терапію Д+ЗК – -22,84% [95% ДІ -23,15 – (-22,53)], а найменше зниження – у групі хворих, які отримували тільки ЗК -16,52% [95% ДІ -17,07 – (-15,97)]. У хворих, які отримували монотерапію Д середнє відносне відхилення СТХ склало – 19,68 [95% ДІ -19,97 – (-19,38)] (див. рис. 3).

Таким чином, при загальному сповільненні БКР на фоні АРТ сумарно переважають процеси формування, що сприяє збереженню позитивного балансу мінерального обміну в кістках у всіх 3-х групах АРТ.



Рис.2. Залежність відносної середньої зміни bALP- % від схеми АРТ

Таблиця 7.

Характеристика значень СТХ в динаміці

Групи	Значення СТХ (нг/мл)		
	До початку АРТ	Через 24 місяці	Середній приріст (%)
1	0,77 ± 6,5	0,65 ± 6,1	-16,52
2	0,78 ± 6,2	0,6 ± 6,4	-22,84
3	0,77 ± 6,6	0,63 ± 6,6	-19,68
Всі хворі	0,78 ± 6,4	0,63 ± 6,4	-19,70

Таблиця 8.

Оцінка процентного зменшення (СТХ-%) МЩКТ в динаміці

Групи	N	Середній СТХ- %	Помилка СТХ- % (m)	СТХ- % + 3m	СТХ- % - 3m
1	28	-16,52	0,18	-15,97	-17,07
2	30	-22,84	0,01	-22,53	-23,15
3	24	-19,68	0,10	-19,38	-19,97



Рис. 3. Залежність відносної середньої зміни СТХ- % від схеми АРТ

У групі хворих, що отримували ЗК середній відносний БКР (%-різниця зміни СТХ та bALP) дорівнював +6,43% (95% ДІ 6,18 – 6,61; $p < 0,05$); у пацієнтів, яким призначали монотерапію Д – +7,08% (95% ДІ 6,78 – 7,39; $p < 0,05$); у групі поєднаної АРТ – +9,04% (95% ДІ 8,57 – 9,51; $p < 0,05$) [див. табл. 9, рис. 4].

Таблиця 9.

Оцінка середнього БКР (%) за період 24 міс.

Групи	N	Середній БКР-%	Помилка БКР-% (m)	БКР-% + 3m	БКР-% – 3m
1	28	6,43	0,13	6,61	6,18
2	30	9,04	0,16	9,51	8,57
3	24	7,08	0,10	7,39	6,77

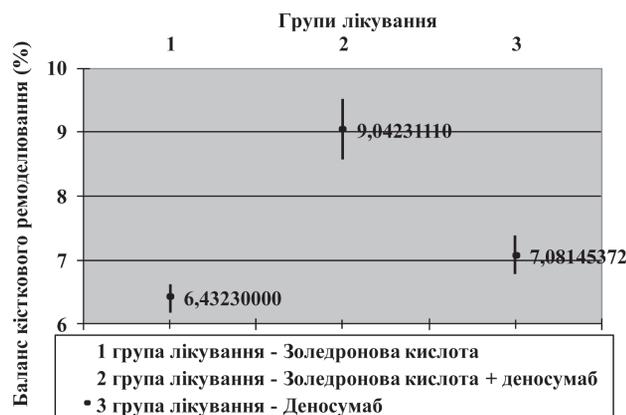


Рис. 4. Залежність середнього відносного БКР (%) від схеми АРТ

Отже, поєднана АРТ найбільш ефективно покращує мінеральний обмін у кістках у комплексі з прийомом Са²⁺ та вітаміну Д₃ шляхом зниження резорбтивних процесів у скелеті, що проявляється у підвищенні МЩКТ за даними РД.

Пацієнти з остеопенією та остеопорозом, які лікуються бісфосфонатами, можуть отримати додатковий ефект при переході на терапію Д, що призводить до більшого підвищення МЩКТ і зниженні кісткової резорбції [11, 12]. Аналогічні результати (достовірно більший приріст МЩКТ на фоні терапії Д) продемонстрували і порівняльні дослідження з ібацидронатом і ризедронатом серед жінок, у яких терапія бісфосфонатами була недостатньо ефективною [14]. Запропоновані вищезазначені методи, а також метод поєднання ЗК+Д ґрунтується на різному впливі препаратів на мінеральний обмін у кістках. Д не пошкоджує остеокласти, але зменшує їх кількість. ЗК пригнічує функціонування остеокластів і ушкоджує їх цитоскелет, інтегруючись у кістковий матрикс. Ключова відмінність Д від ЗК полягає в швидкому зниженні АР впливу безпосередньо після припинення прийому інгібітора RANKL ліганди Д. Тому тривале блокування остеокластів під впливом ЗК сповільнює втрату МЩКТ після відміни Д.

Висновки. 1. Найбільш сприятливий вплив на МЩКТ продемонструвало поєднане лікування із застосуванням ЗК+Д. У групі хворих, які приймали ЗК+Д сумарний T^{SD} критерій за 24 місяці збільшився на 4,38% (95% ДІ 4,35 – 4,41; $p < 0,05$), що на 0,32% більше, ніж у хворих, які отримували монотерапію Д (приріст 4,06% [95% ДІ 4,04 – 4,09; $p < 0,05$]) та на 0,41% більше, порівняно з пацієнтами, яким призначали тільки ЗК (приріст 3,97% (95% ДІ 3,91 – 4,03; $p < 0,05$)).

2. У групі хворих, що отримували ЗК відносний БКР (%-різниця зміни СТХ та bALP) дорівнював +6,43% (95% ДІ 6,18 – 6,61; $p < 0,05$); у пацієнтів, яким призначали монотерапію Д – +7,08% (95% ДІ 6,78 – 7,39; $p < 0,05$); у групі поєднаної АРТ баланс був більш вираженим – +9,04% (95% ДІ 8,57 – 9,51; $p < 0,05$); що засвідчило вищу ефективність поєднаної терапії.

Перспективи подальших досліджень. Надалі буде вивчатися вплив АРТ на профілактику кісткових метастазів у хворих на РПЗ шляхом порівняння груп хворих, які отримують поєднану АРТ і АДТ та пацієнти, які отримують тільки АДТ.

Рецензент: д.мед.н., професор В.С. Чешук

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабаев Э.Р. Влияние гормонотерапии на качество жизни больных распространенным раком предстательной железы / Э.Р. Бабаев, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2011. – № 11. С. 22–24.
2. Беневоленская, Л.И. Руководство по остеопорозу / Л.И. Беневоленская. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.; Риггс Б.Л. Остеопороз / Б. Л. Риггс, Мелтон Ш Л. Дж.- М.- СПб.: ЗАО БИНОМ. Невский диалект, 2000. – 560 с.
3. Борткевич О.П. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді / О.П. Борткевич, Н.В. Григор'єва, Н.М. Шуба // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 3 (37). – С. 23–39.
4. Возіанов С.О., Шуляк О.В., Шамраєв С.М., Возіанова С.В., Селезньов О.О. Рак передміхурової залози. – Львів: – Видавництво "Кварт", 2011, – С. 145–146.
5. Лесняк О.М. Остеопороз. Диагностика, профілактика і лікування: Клинические рекомендации / О. М. Лесняк, Л.И. Беневоленская. – 2-е изд., перераб. и доп. – [б.м.] "ГЭОТАР-Медиа"-М., 2012. – 214 с.
6. Насонов, Е.Л. Вторичный остеопороз: патогенез и клиническое значение при воспалительных заболеваниях суставов / Е.Л. Насонов // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 3. – С. 18–20.
7. Поворознюк В. В., Орлик Т. В., Креслов Є. О. Сучасна погляд на проблему остеопорозу у чоловік в Україні / В.В. Поворознюк, Т. В. Орлик, Є.О. Креслов // Журнал "Боль. Суставы. Позвоночник". – 2012. – № 2. – С. 22–27.
8. Риггс Б.Л. Остеопороз / Б.Л. Риггс, Мелтон Ш Л. Дж.- М.- СПб.: ЗАО БИНОМ. Невский диалект, 2000. – 560 с.; Шварц Г.Я. Фармакотерапія остеопороза / Г.Я. Шварц. – М.: Мед. Інформ. агентство, 2002. – 410 с.
9. Шварц, Г.Я. Фармакотерапія остеопороза / Г.Я. Шварц. – М.: Мед. Інформ. агентство, 2002. – 410 с.
10. Black D.M. For the Path Study Investigators. The Effects of Parathyroid Hormone and Alendronate Alone or in Combination in Postmenopausal Osteoporosis / D.M. Black, S.L. Greenspan et al. // N. Engl. J. Med. – 2013. – № 349. – P. 1207–1215.
11. Kendler D.L. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy / D.L. Kendler, C. Roux et al // J Bone Miner Res. – 2011. – № 25. – P. 72 – 78.

12. Muschitz C. Update on denosumab in postmenopausal osteoporosis – recent clinical data / C. Muschitz, A. Fahrleitner-Pammer, J. Huber et al // *Wien Med Wochenschr.* – 2012. – V. 162. – P. 374 – 379.

13. Ringe J. D. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial) / J.D. Ringe, P. Farahmand, E. Schacht et al // *Rheumatol. Int.* – 2007, Mar. – № 27(5). – P. 425 – 434.

14. Roux C. A Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Denosumab and rezidronate in Postmenopausal Women ASBMR / C. Roux, A. Fahrleitner-Pammer et al // *Minneapolis, MN; October 12 – 15.* – 2012.

15. Wei J.T. Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density / J.T. Wei, C.A. Gross Jaffe et al. // *Urology.* – 2011. – V. 54. – P. 607 – 611.

16. WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level: Summary Meeting Report. – Brussels, Belgium; May 5–7, 2014. – Geneva, Switzerland. – P. 54.

REFERENCES

1. Babaev E.R. Vliyanie gormonoterapii na kachestvo zhizni bolnykh rasprostranennym rakom predstatelnoy zhelezy / E.R. Babaev, Y.B. Matveev, M.I. Volkova // *Vestnik RNTsRR MZ RF.* – 2011. – № 11. S. 22 – 24.

2. Benevolenskaya, L.I. Rukovodstvo po osteoporozu / L.I. Benevolenskaya. – M.: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2003. – 524 s.; Riggs B.L. Osteoporoz / 6. B.L. Riggs, Melton III L. Dzh.- M.-SPb.: ZAO BINOM. Nevskiy dialekt, 2000. – 560 s.

3. Bortkevich O.P. Rekomendatsii z diagnostiki, profilaktiki ta likuvannya sistemnogo osteoporozu u zhinok v postmenopauzalnomu periodi / O.P. Bortkevich, N.V. Grigor'eva, N.M. Shuba // *Ukrainskiy revmatologichnyi zhurnal.* – 2009. – № 3 (37). – S. 23 – 39.

4. Vozianov S.O., Shulyak O.V., Shamraev S.M., Vozianova S.V., Seleznev O.O. Rak peredmikhurovoi zalozhi. – Lviv: – Vidavnistvo "Kvart", 2011, – S. 145 – 146.

5. Lesnyak O. M. Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie: Klinicheskie rekomendatsii / O. M. Lesnyak, L. I. Bonevol'skaya. – 2-e izd., pererab. i dop. – [b.m.] "GEOTAR-Media"-M, 2012. – 214 s.

6. Nasonov, Ye.L. Vtorichnyy osteoporoz: patogenez i klinicheskoe znachenie pri vospalitelnykh zabolevaniyakh sustavov / Ye.L. Nasonov // *Osteoporoz i osteopatii.* – 1998. – № 3. – S. 18 – 20.

7. Povoroznyuk V. V., Orlik T. V., Kreslov E. O. Suchasna poglyad na problemu osteoporozu u cholovik v Ukraini / V. V. Povoroznyuk, T. V. Orlik, E. O. Kreslov // *Zhurnal "Bol. Sustavy. Pozvonochnik".* – 2012. – № 2. – S. 22–27.

8. Riggs B.L. Osteoporoz / B.L. Riggs, Melton III L. Dzh.- M.-SPb.: ZAO BINOM. Nevskiy dialekt, 2000. – 560 s.; Shvarts G. Ya. Farmakoterapiya osteoporozu / G.Ya. Shvarts. – M.: Med. Inform. agenstvo, 2002. – 410 s.

9. Shvarts, G.Ya. Farmakoterapiya osteoporozu / G.Ya. Shvarts. – M.: Med. Inform. agenstvo, 2002. – 410 s.

10. Black D.M. For the Path Study Investigators. The Effects of Parathyroid Hormone and Alendronate Alone or in Combination in Postmenopausal Osteoporosis / D.M. Black, S.L. Greenspan et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – № 349. – P. 1207–1215.

11. Kendler DL. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy / DL. Kendler, C. Roux et al // *J Bone Miner Res.* – 2011. – № 25. – P. 72–78.

12. Muschitz C. Update on denosumab in postmenopausal osteoporosis – recent clinical data / C. Muschitz, A. Fahrleitner-Pammer, J. Huber et al // *Wien Med Wochenschr.* – 2012. – V. 162. – P. 374–379.

13. Ringe J. D. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial) / J.D. Ringe, P. Farahmand, E. Schacht et al // *Rheumatol. Int.* – 2007, Mar. – № 27(5). – P. 425 – 434.

14. Roux C. A Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Denosumab and rezidronate in Postmenopausal Women ASBMR / C. Roux, A. Fahrleitner-Pammer et al // *Minneapolis, MN; October 12 – 15.* – 2012.

15. Wei J.T. Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density / J.T. Wei, C.A. Gross Jaffe et al. // *Urology.* – 2011. – V. 54. – R. 607 – 611.

16. WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level: Summary Meeting Report. – Brussels, Belgium; May 5–7, 2014. – Geneva, Switzerland. – R. 54.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНДРОГЕННУЮ ДЕПРИВАЦИЮ И СОЧЕТАНУЮ АНТИРЕЗОРБТИВНУЮ ТЕРАПИЮ

Черниченко О.А.¹, Сакало В.С.¹, Сакало А.В.¹, Яковлев П.Г.², Жильчук Ю.В.²

¹ГУ "Институт урологии НАМН Украины", г. Киев, Украина

²Киевский городской клинический онкоцентр, г. Киев, Украина

Резюме. С помощью остеоденситометрия в 82 больных раком предстательной железы в процессе гормональной терапии определяли нарушения минеральной плотности костной ткани. У значительного процента больных диагностировали остеопению II–III типа (19,7%) и остеопороз (5,9%), в связи с чем назначали ингибиторы резорбции костной ткани. Доказано, что достоверно имело благоприятное влияние на повышение минеральной плотности костной ткани применения золендроновой кислоты в сочетании с деносуабом.

Ключевые слова: рак предстательной железы, остеоденситометрия, минеральная плотность костной ткани.

ASSESSMENT OF BONE TISSUE IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER RECEIVING ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY AND COMBINED ANTIRESORPTIVE THERAPY

O.A. Chernichenko¹, V.S. Sakalo¹, A.V. Sakalo¹, P.G. Yakovlev², Yu.V. Zhilchuk²

¹SI "Institute of Urology of Ukraine", Kiev, Ukraine

²Kyiv City Clinical oncological center, Kiev, Ukraine

Summary. There were violations of bone mineral density determined by bone densitometry in 82 patients with prostate cancer receiving the hormone therapy. The significant percentage of patients has been diagnosed with osteopenia II–III types (19,7%) and osteoporosis (5,9%), which needed to prescribe the inhibitors of bone resorption. The administration of zoledronic acid in combination with denosumab has showed the significantly beneficial effect on increasing bone mineral density.

Key words: prostate cancer, bone densitometry, bone mineral density.

ORIGINAL ARTICLE

UDC 616.314-085+616.314.18-002.5

EXPERIMENTAL AND CLINICAL SUBSTANTIATION OF NITRIC OXIDE METABOLISM CORRECTION IN THE COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS



Aleksey Sergeevich Kuvayev,
e-mail: doctordentist@ukr.net

A.S. Kuvayev, A.V. Borysenko, A.V. Videtskaya

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Summary. Urgency. Periodontal disease is the most common human diseases. The problem of rational treatment of generalized periodontitis is relevant. In the complex treatment of generalized periodontitis traditionally used different groups of drugs. Today attracts role of nitric oxide in the development of various pathologic processes. Important links of generalized periodontitis is oxidative stress, disturbance of metabolism of nitric oxide and haemomicrocirculation. All of this calls for the correction of these mechanisms of pathogenesis of generalized periodontitis in its complex treatment. For this purpose it is possible to apply medicinal composition of arginine, L-arginine as a source of nitric oxide.

Aim: Experimental substantiation and clinical investigation of the clinical efficacy of the proposed pharmaceutical composition with arginine in treatment of patients with generalized periodontitis.

Materials and methods. Experimental studies were conducted on 24 white rats Wistar. Clinical studies performed on a group of 20 patients with generalized periodontitis. Patients were conducted a comprehensive examination of periodontal tissue before treatment and after treatment. To evaluate the clinical efficacy of treatment used Schiller-Pisarev test (1962), the index of PMA by C.Parma (1961), hygienic index by Volodkina-Fedorov (1978), vacuum test by Kulazhenko (1961).

Results. As a result of the study it was found that the inclusion of the proposed pharmaceutical composition in the complex therapy of patients with generalized periodontitis allows you to more effectively suppressed the dystrophic-inflammatory process in periodontal tissues. This confirms the decline of the PMA index, increase the time of hematoma formation during the vacuum tests on Kulazhenko, improving oral hygiene.

Conclusions. Application of the proposed pharmaceutical composition increases the effectiveness of treatment of patients with generalized periodontitis.

Key words: generalized periodontitis, nitric oxide, pharmaceutical composition, arginine

Urgency. Periodontal disease is the most common human diseases. The affected periodontal tissues have an adverse effect on the body and may contribute to the occurrence of chronic septic state. Therefore, the problem of rational treatment of periodontal diseases and especially generalized periodontitis is an actual [5, 7, 13, 20].

In the complex treatment of patients with generalized periodontitis traditionally used different groups of drugs: antibiotics (antiseptics, antibiotics, antifungal and antiprotozoal drugs), proteolytic enzymes and inhibitors of proteolysis,

nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAD), immunomodulators, calcium supplements, etc. [5, 7, 9, 12, 13, 15, 20, 24, 26]. An important place in treatment is occupied by drugs that improve metabolic processes in periodontal tissues. They possess membrane-stabilizing effect and thus have a protective effect on alveolar bone loss.

Today attracts the role of nitric oxide in the development of various pathologic processes [1-4]. It is involved in many biological processes: blood circulation and normalizing blood pressure, activity of the central and

autonomic nervous system, metabolism, immune system activation, etc. [10, 11]. It was shown that one of the major potential of intimate development of periodontal disease is a manifestation of NO-dependent endothelial dysfunction [22]. Against the background of activation of free radical oxidation, depletion of the protective antioxidant system revealed significant morphological changes in the structure of endothelium in gingival microvascular system with inhibition of the activity of endothelial NO-synthetase [6, 23, 27, 33]. Thus, it was shown that the important role in pathogenesis of generalized periodontitis play a metabolic disorder of nitric oxide and blood microcirculation. All of this calls for the correction of these mechanisms of pathogenesis of generalized periodontitis in its complex treatment.

For this purpose it is possible to apply of arginine preparation: L-arginine is a source of nitric oxide. For clinical use it has been proposed pharmaceutical composition comprising cardioarginin (syrup), dental gel "Holisal" and essential oil of peppermint (Ukrainian utility model patent number 97987 from 04.10.2015).

The aim of this work was experimental substantiation and clinical investigation of the clinical efficacy of the proposed pharmaceutical composition with arginine in treatment of patients with generalized periodontitis.

Material and methods. Experimental studies were conducted on 24 white rats Wistar (female, 8 months, average weight 200 ± 10 g), divided in 3 equal groups: the first – control (standard), second and third – experimental periodontitis, which is caused by a combination of inputlincomycin with drinking water (60 mg / kg daily for 5 days) and high fat diet which rats received 21 days [14, 28, 32]. Rats third group, from the first day of the experiment, receiving applications fororal mucosa gel "Arginine" a dose of 0.3 ml per rat that corresponded to 200 mg / kg syrup "Cardioarginin."

The animals were taken out of the experiment at 22 day under during tiopentalumanesthesia (20 mg / kg) by total bloodletting from the heart. In homogenate of gingiva were determined activity of urease [17], lysozyme [16], elastase [19], catalase [19], and the content of malondialdehyde (MDA) [19]. The ratio of relativeactivitiesurease and lysozymeexpected degree of dysbiosis by A.P.Levytsky [18], and the ratio of catalase activity and MDA contentcalculated antioxidant-prooxidant index API [18].

It has been examined and treated 20 patients with chronic generalized periodontitis (mild-moderatedegree). The average age of patients was 38 ± 3 years. Among them were 8 men, women – 12. In the complex treatment of generalized periodontitis in patients of this group used the proposed pharmaceutical composition. As control group were 10 patients of the same age, with the same degree and course of the generalized periodontitis. Treatment of patients with generalized periodontitis was carried out by a traditional standard technique using mefenaminumacid sodium salt.

Patients were conducted a thoroughly examination of periodontal tissue before treatment and after treatment. Locally performed removing all irritating periodontal tissue factors and medicamental treatment with the proposed pharmaceutical composition and antibacterial drugs in accordance with the nature of the microflora of periodontal pockets.

Methods of local treatment. The proposed method of treatment was as follows. After the removal of all dental

plaque and other irritants of periodontal tissue was use of effective oral hygiene, professional dental prophylaxis cleaning was performed with usage of ultrafine ultrasonic method by a system of "AirFlow". Thereafter, at the same area of periodontal tissue was placed of proposed pharmaceutical composition in the form of a suspension for 10–20 min. At the same manner the medicamental composition was introduced into periodontal pockets.

Patients were asked to perform the following procedures at home. After brushing with toothpaste "Parodontax" to carry out application of a pharmaceutical composition on the gingiva. Then rinse used "Parodontax" conditioner. The procedure was carried out 2 times a day, morning and evening. The course of treatment was 14 days.

In the control group of patients treatment was similar, but instead of the proposed pharmaceutical composition used mefenaminumacida sodium salt.

To appreciate the clinical efficacy of treatment used Schiller-Pisarevtest [20], PMA index by C. Parma [24], a hygienic index byFedorov-Volodkina [23], a vacuum test by Kulazhenko [14]. Statistical processing of the results of research was carried out [16].

Results and Discussion. Experimental research showed that the presence of dysbiosis in the background of experimental periodontitis in the rats gingivas ignificantly increased ureaseactivity, which indicate the increase of microbial contamination of gingiva, and dramatically (3.75 times) reduced lysozyme activity, which indicates on significant weakening of nonspecificimmunity. As a result, the degree of dysbiosis in the gingiva increases 5.4 times.

Applications of "Arginine" gel practically normalize the high activity of urease, increase (2.5 times) the activity of lysozyme and reduce (3.55 times lower – almost normal) the degree of dysbiosis in the gingiva.

The examination of patients with generalized periodontitis mild-moderate degree showed the presence of expressed dystrophic-inflammatory process in periodontal tissues. Hygienic Index of Fedorov-Volodkinawas high – averaged 3.2 ± 0.3 , Schiller-Pisarevtest was positive in all patients. PMA index in patients with generalized periodontitis mild-moderate degree was high – averaged $62.2 \pm 0.58\%$. Gingival vessels resistance was reduced, vacuum hematoma formed after an average of 13.2 ± 1.1 seconds.

After treatment by conventional methods in patients in the control group was reached expressed anti-inflammatory effect. Hygienic Index of Fedorov-Volodkinawas reduce up to averaged 1.9 ± 0.3 , Schiller-Pisarevtest was weakly positive in 4 (40.0%) patients. PMA index in patients with generalized periodontitis mild-moderate degree was reduced up to averaged $33.5 \pm 0.5\%$. Gingival vessels resistance was elevated, vacuum hematoma formed after an average of 19.5 ± 1.7 seconds.

After the usage of proposed pharmaceutical composition was observed significant inhibition of the manifestations of inflammatory and degenerative inflammatory process in the periodontium. Hygienic Index of Fedorov-Volodkinawas reduce up to averaged 1.3 ± 0.2 , Schiller-Pisarevtest was weakly positive in 1 (5%) patients. PMA index in patients with generalized periodontitis mild-moderate degree was reduce up to averaged $24.5 \pm 0.55\%$. Gingival vessels resistance has been greatly enhanced, vacuum hematoma formed after an average of 28.5 ± 1.7 seconds.

Reducing inflammation in the periodontal tissues after administration of the proposed pharmaceutical composition also shows an improvement of patients oral hygiene. It was determined by the hygienic index Fedorov-Volodkina. Before the treatment, the hygienic level of patients was assessed as poor. In patients with generalized periodontitis mild-moderate-degree it was $3,2 \pm 0,3$. Some improvement in the state of oral hygiene level performed after conventional treatment. In particular hygienic index in patients with generalized periodontitis mild-moderate degree was $1,9 \pm 0,3$. More significantly the level of oral hygiene was increased in patients with generalized periodontitis, which is used in the treatment of the proposed pharmaceutical composition. In general, it has been evaluated as satisfactory and was equal $1,3 \pm 0,2$.

Reducing the activity of dystrophic-inflammatory process in periodontal tissues under the influence of the proposed pharmaceutical composition is also evidenced by the increase in time of formation of a hematoma testing by vacuum test by Kulazhenko. In analyzing the results of the study it was observed that a hematoma in the area of 31, 32, 41, 42 teeth in patients with mild-moderate degree generalized periodontitis formed before treatment within $13,2 \pm 1,1$ seconds, with (), with (after treatment with traditional methods it was formed after $19,5 \pm 1,7$ seconds and after treatment with proposed pharmaceutical composition it formed after $28,5 \pm 1,7$ seconds.

The effective results of treatment were confirmed by significant decreasing of patients subjective feelings: pain and reducing swelling of the gingiva. In patients of the control group after conventional treatment subjective feelings reduced on the fifth day at the 40.0% of patients completely stopped on the eighth day in 60.0% of patients, and on the tenth day – in 70.0% of patients. After the treatment of the proposed pharmaceutical composition of the sensation of pain, itching, burning and swelling in the gingiva significantly decreased for the third day in 13 (65.0%) patients completely stopped on the fifth day in 17 (85.0%) of patients and on 8 day – in 19 (95.0%) patients. Thus, the inclusion in the complex therapy of patients with generalized periodontitis proposed pharmaceutical composition significantly reduces the time of treatment.

Conclusions. As a result of the study it was found that the inclusion of the proposed pharmaceutical composition in the complex treatment of patients with generalized periodontitis allows more efficiently suppressed the signs of dystrophic-inflammatory process in periodontal tissues. This confirms by the decline in the PMA index, increase gingival vessel resistance by Kulazhenko, and improving of patient's oral hygiene. The proposed method of nitric oxide metabolism correction will be effective for the treatment of inflammatory and dystrophic-inflammatory periodontal diseases, and inflammatory diseases of the oral mucosa.

Reviewer: professor M.Yu. Antonenko

Conflict of interests.

Author indicate that there is no conflict of interests that would prejudice the impartiality of the research.

Sources of funding.

This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector

REFERENCES

1. Belous A.M. Kletochnyie mehanizmyi sosudistoy patologii (obzor literatury)/ A.M. Belous, V.A. Malahov // Zhurn. AMN Ukraini. – 1998. – 4, # 4. – p. 581–596.
2. Vanin A. F. Dinitrozilnyie kompleksy zheleza i S-nitrozotioyli – dvevo zmozhnyie formy stabilizatsii i transporta oksidazota v blosistemah/ A. F. Vanin // Biohimiya. – 1998. – # 7. – p. 924–930.
3. Vanin A. F. Oksidazota v biologii: istoriya, sostoyanie i perspektivy iissledovaniy/ A. F. Vanin // Biohimiya. – 1998. – # 7. – p. 867–869.
4. Vanin A. F. Oksidazota v biomeditsynskikh iissledovaniyah / A.F. Vanin // Vestn. RAMN. – 2000. – # 4. – p. 3–5.
5. Vishnyak G.N. Generalizovannyye zabolevaniya parodonta (parodontoz, parodontit)/ G.N. Vishnyak. – Kiev, 1999. – 216 p.
6. Vladimirov Yu.A. Svobodnyie radikaly v biologicheskikh sistemah/ Yu.A. Vladimirov // Sorovskiy obrazovatelnyiy zhurnal, 2000. – t.6. -#12. – p.13-19.
7. Danilevskiy N.F. Zabolevaniya parodonta. / N.F. Danilevskiy, A.V. Borisenko. – Kiev: Zdorov'ya, 2000. – 464 p.
8. Danilevskiy N. F. Sistematika bolezney parodonta / N.F.Danilevskiy // VIsnik stomatologiyi. – 1994. – #1. – p. 17–21.
9. Gerelyuk V.I. Rol lipidnih mediatorov u perebigu generalizovanogo parodontitu ta efektyvnist yih korektsiyi v kompleksnomu likuvanni: avtoref. dis. ... d-ramed. nauk: spets.: 14.01.22 "Stomatologiya"/ V.I. Gerelyuk. – Ivano-Frankivsk, 2001. – 36 p.
10. Gozhenko A.I. Roloksidazota v regulyatsii mikrotsirkulyatsii i agregatnogo sostoyaniya krovi/ A.I. Gozhenko, S.G. Kotyuzhinskaya, A.I. Kotyuzhinskiy // Ukr. med. almanah. – 2000. – # 1. – p. 13–17. 7.
11. Gozhenko A. I. Rol oksidazota v mehanizmah vospaleniya/ A. I. Gozhenko, V. P. Babiy, S. G. Kotyuzhinskaya, I. V. Nikolaevskaya // Eksperim. i klin. med. – 2001. – # 3. – p. 13–17.
12. Zhelnin E.V. Hlirgichna sanatsiya porozhnini rota v osib, scho zaznali diyi ionizuyuchogo viprominyuvannya: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: spets.: 14.01.22 "Stomatologiya"/ E.V. Zhelnin. – Kyiv, 2006. – 20 p.
13. Ivanov V.S. Zabolevaniya parodonta. / V.S. Ivanov. – M.: Meditsinskoie informatsionnoie agentstvo, 1998. – 296 p.
14. Ivashkin V. T. Lipotoksinichnost i metabolicheskie narusheniya pri ozhireni / V. T. Ivashkin, M. V. Maevskaya // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – 2010. – # 1(20). – p. 4-13
15. Kulazhenko V.I. Parodontoz i ego lechenie s primeneniem vakuuma. / V.I. Kulazhenko. – Odessa, 1960. – 145 p.
16. Levitskiy A. P. Lizotsim vmesto antibiotikov / Levitskiy A. P. – Odessa: KP OGT, 2005. – 74 p.
17. Levitskiy A. P. Fermentativnyiy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringinga pro- iprebiotikov: metod. rekomendatsii / [A.P. Levitskiy, O.A. Makarenko, I.A. Selivanskaya dr.] – K.: GFTs MZU, 2007. – 22 p.
18. Levitskiy A. P. Patent nakorisnu model, Ukraina 43140, MPK (2009) G01N 33/48. Sposib otsinki stupenya disbiozu (disbakteriozu) organiv i tkanin / Levitskiy A.P., Denga O.V., Sellivanska I.O. [ta in.]. – Opubl. 10.08.2009, Byul. # 15.
19. Levitskiy A.P. Biohimicheskie markery I vospaleniya tkaney rotovoy polosti: Metod. rekomendatsii / [Levitskiy A.P., Denga O.V., Makarenko O.A. i dr.] – Odessa, 2010. – 16 p
20. Maschenko I.S. Zabolevaniya parodonta./ I.S. Maschenko. – Dnepropetrovsk: KOLO, 2003. – 272 p.
21. Mintser O. P. Metody I obrabotki meditsynskoyi nformatsii : ucheb. posobie / Mintser O.P., Ugarova B.N., Vlasov V.V. – 2-e izd., pererab. i dop. – K. : Vyisshashk., 1991. – 271 p.
22. Nazaryan R.S. Patogenetichne obgruntuvannya korektsiyi alimentarnogo faktora u kompleksnomu likuvanni hvorob parodonta: avtoref. dis. ... d-ramed. nauk: spets.: 14.01.22 "Stomatologiya"/ R.S.Nazaryan. – KiYiv, 2006. – 40 p.
23. Petrenko Yu.M. Novyie istochniki oksisi azota, ih vozmozhnaya fiziologicheskaya rol i znachenie./ Yu.M. Petrenko, D.A. Shashaurin, V.Yu. Titov // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. – 2001. – #2. – p.72-79.
24. Povoroznyuk V.V. Kostnaya sistema i zabolevaniya parodonta./ V.V. Povoroznyuk, I.P. Mazur. – Kiev, 2003. – 446 p.
25. Svrakov D. Parodontopatii (etiologiya, klinika i lechenie). / D. Svrakov, E. Atanasova. – Sofiya: Gosudarstvennoie izdatelstvo "Meditsina i fizkultura", 1962. – 212 p.

26. Serebyuk I.N. *Kliniko-patogenetichni osoblivosti zastosovannya protizapalnih zasobiv ta angioprotektoriv v kompleksnomu likuvanni generalizovanogo parodontitu: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: spets.: 14.01.22 "Stomatologiya" / I.N.Serebyuk. – Kyiv, 2005. – 20 p.*
27. Sosunov A.A. *Oksid azota kak mezhhletochnyy posrednik / A.A. Sosunov // Sorovskiy obrazovatelnyy zhurnal. – 2000. – t.6. – #12. – p.27-34.*
28. Titov V. N. *Vyisokoesoderzhanie palmitinoy zhirnoy kisloty v pische – osnovnaya prichina povysheniya urovnya holesterina lipoproteinov nizkoy plotnosti i ateromatoza intymy arteriy / V. N. Titov // Klin. labor. diagnostika. – 2013. – # 2. – p. 3-10*
29. Fedorov Yu.A. *Otsenka ochischayushchego deystviya zubnykh gigiyenicheskikh sredstv i kachestva uroda za polostyu rta / Yu.A. Fedorov, V.V. Volodkina // Terapevticheskaya i ortopedicheskaya stomatologiya. – Kiev: Zdorovya, 1971. – Vyp.1. – p.117-119.*
30. Parma C. *Parodontopathie / C. Parma – I. A. Verlag, Leipzig, 1960. – 203 p.*
31. Takahama U. *Thiocyanate Cannotin inhibit the Formation of reactive Nitrogen Species in the human oral cavity in the presence of High concentrations of nitrite: Detection of reactive nitrogen species with 4,5-diamino fluorescein / U.Takahama, S. Hirota, T. Oniki // Chem. Res. Toxicol. – 2006. – v. 19. – P. 1066-1073.*
32. Velichko V. I. *Development of dysbiosis in tissues of rats fed with a high fat food / V. I. Velichko, V. V. Tkachuk, A.P. Levitsky. Journal of Health Sciences. – 2014. – № 4(12). – 84-92.*
33. Zamora R. *Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases / R. Zamora, V. Vodovotz, T.R. Billiar // Molec. Med. – 2000. – Vol. 6, № 5. – P. 347-373.*
- ЛИТЕРАТУРА**
1. Белоус А. М. *Клеточные механизмы сосудистой патологии (обзор литературы) / А.М. Белоус, В.А. Малахов // Журн. АМН України. – 1998. – 4, № 4. – С. 581–596.*
2. Ванин А. Ф. *Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах / А.Ф. Ванин // Биохимия. – 1998. – № 7. – С. 924–930.*
3. Ванин А. Ф. *Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований / А. Ф. Ванин // Биохимия. – 1998. – № 7. – С. 867–869.*
4. Ванин А.Ф. *Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А. Ф. Ванин // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 3–5.*
5. Вишняк Г.Н. *Генерализованные заболевания пародонта (пародонтит, пародонтоз) / Г.Н. Вишняк. – Киев, 1999. – 216 с.*
6. Владимиров Ю.А. *Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Сорковский образовательный журнал, 2000. – т.6. – №12. – С.13-19.*
7. Данилевский Н.Ф. *Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – Киев: Здоров'я, 2000. – 464 с.*
8. Данилевский Н. Ф. *Систематика болезней пародонта / Н.Ф. Данилевский // Вісник стоматології. – 1994. – №1. – С. 17–21.*
9. Герелюк В.І. *Роль ліпідних медіаторів у перебігу генералізованого пародонтиту та ефективність їх корекції в комплексному лікуванні: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец.: 14.01.22 "Стоматологія" / В.І. Герелюк. – Івано-Франківськ, 2001. – 36 с.*
10. Гоженко А.И. *Роль оксида азота в регуляции микроциркуляции и агрегатного состояния крови / А.И. Гоженко, С.Г. Котюжинская, А.И. Котюжинский // Укр. мед. альманах. – 2000. – № 1. – С. 13–17. 7.*
11. Гоженко А. И. *Роль оксида азота в механизмах воспаления / А. И. Гоженко, В. П. Бабий, С. Г. Котюжинская, И. В. Николаевская // Эксперим. и клин. мед. – 2001. – № 3. – С. 13–17.*
12. Желнін Є.В. *Хірургічна санація порожниці рота в осіб, що зазнали дії іонізуючого випромінювання: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец.: 14.01.22 "Стоматологія" / Є.В. Желнін. – Київ, 2006. – 20 с.*
13. Иванов В.С. *Заболевания пародонта. / В.С. Иванов. – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. – 296 с.*
14. Ивашкин В. Т. *Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – т. 20, № 1. – С. 4-13.*
15. Кулаженко В.И. *Пародонтит и его лечение с применением вакуума / В.И. Кулаженко. – Одесса, 1960. – 145 с.*
16. Левицкий А. П. *Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОІГТ, 2005. – 74 с.*
17. Левицкий А.П. *Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.] – К.: ГФЦ МЗУ, 2007. – 22 с.*
18. Левицкий А.П. *Патент на корисну модель, Україна 43140, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, І.А. Селіванська І.О. [та ін.]. – Опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.*
19. Левицкий А.П. *Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: Метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Денъса, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса, 2010. – 16 с.*
20. Мащенко И.С. *Заболевания пародонта / И.С. Мащенко. – Днепропетровск: КОЛО, 2003. – 272 с.*
21. Минцер О. П. *Методы обработки медицинской информации: учеб. пособие / Минцер О. П., Угарова Б.Н., Власов В.В. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Выща шк., 1991. – 271 с.*
22. Назарян Р.С. *Патогенетичне обґрунтування корекції аліментарного фактора у комплексному лікуванні хвороб пародонта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец.: 14.01.22 "Стоматологія" / Р.С.Назарян. – Київ, 2006. – 40 с.*
23. Петренко Ю.М. *Новые источники окиси азота, их возможная физиологическая роль и значение / Ю.М. Петренко, Д.А. Шашаурин, В.Ю. Титов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – №2. – С.72-79.*
24. Поворознюк В.В. *Костная система и заболевания пародонта / В.В. Поворознюк, И.П. Мазур. – Киев, 2003. – 446 с.*
25. Свраков Д. *Пародонтопатии (этиология, клиника и лечение) / Д. Свраков, Е. Атанасова. – София: Государственное издательство "Медицина и физкультура", 1962. – 212 с.*
26. Середюк І.Н. *Клініко-патогенетичні особливості застосування протизапальних засобів та ангиопротекторів в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец.: 14.01.22 "Стоматологія" / І.Н. Середюк. – Київ, 2005. – 20 с.*
27. А.А.Сосунов *Оксид азота как межклеточный посредник. / А.А. Сосунов // Сорковский образовательный журнал. – 2000. – т.6. – №12. – С.27-34.*
28. Титов В. Н. *Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий / В. Н. Титов // Клин. лабор. диагностика. – 2013. – № 2. – С. 3-10.*
29. Федоров Ю.А. *Оценка очищающего действия зубных гигиенических средств и качества ухода за полостью рта / Ю.А. Федоров, В.В. Володкина // Терпевтичеська та ортопедическая стоматология. – Киев: Здоров'я, 1971. – Вып.1. – С.117-119.*
30. Parma C. *Parodontopathie / C. Parma – I. A. Verlag, Leipzig, 1960. – 203 S.*
31. Takahama U. *Thiocyanate Cannotin inhibit the Formation of reactive Nitrogen Species in the human oral cavity in the presence of High concentrations of nitrite: Detection of reactive nitrogen species with 4,5-diamino fluorescein / U.Takahama, S. Hirota, T. Oniki // Chem. Res. Toxicol. – 2006. – Vol. 19. – P. 1066-1073.*
32. Velichko V. I. *Development of dysbiosis in tissues of rats fed with a high fat food / V. I. Velichko, V. V. Tkachuk, A. P. Levitsky. Journal of Health Sciences. – 2014. – № 4(12). – 84-92.*
33. Zamora R. *Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases / R. Zamora, V. Vodovotz, T.R. Billiar // Molec. Med. – 2000. – Vol. 6, № 5. – P.347-373.*

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ

Куваєв О.С., Борисенко А.В., Відерська Г. В.

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

Резюме. Актуальність. Захворювання пародонта є найбільш розповсюдженими хворобами людини. Проблема раціонального лікування генералізованого пародонтиту є актуальною. У комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту традиційно використовують різноманітні групи медикаментозних препаратів. На сьогоднішній день привертає увагу роль оксиду азоту в розвитку різних патологічних процесів. Важливими ланками розвитку генералізованого пародонтиту є оксидативний стрес, порушення метаболізму оксиду азоту та гемомікроциркуляції. Все це викликає необхідність корекції даних механізмів патогенезу генералізованого пародонтиту в його комплексному лікуванні. З цією метою можна застосувати препарати аргініну, оскільки L-аргінін є джерелом утворення оксиду азоту.

Мета: експериментально-клінічне обґрунтування застосування запропонованої фармакологічної композиції з аргініном у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проведені на 24 білих щурах лінії Вістар. Клінічні дослідження проведені на групі з 20 хворих на генералізований пародонтит. Пацієнтам було проведено комплексне обстеження стану тканин пародонта до лікування та після проведеного лікування. Для оцінки клінічної ефективності лікування використовували пробу Шиллера-Писарева (1962), індекс ПМА за С. Parma (1961), гігієнічний індекс Федорова-Володкіної (1978), вакуумну пробу за Кулаженко (1961).

Результати. У результаті проведеного дослідження було встановлено, що включення запропонованої фармакологічної композиції у комплексну терапію хворих на генералізований пародонтит дозволяє більше ефективно пригнічувати дистрофічно-запальний процес у тканинах пародонта. Це підтверджено зниженням індексу ПМА, збільшенням часу утворення гематоми при проведенні вакуумної проби за Кулаженко, поліпшенням рівня гігієни порожнини рота.

Висновки. Застосування запропонованої фармакологічної композиції дозволяє підвищити ефективність лікування пацієнтів хворих на генералізований пародонтит.

Ключові слова: генералізований пародонтит, фармакологічна композиція, аргінін.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Куваєв А.С., Борисенко А.В., Видерская А.В.

*Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина*

Резюме. Актуальность. Заболевания пародонта является наиболее распространенными болезнями человека. Проблема рационального лечения генерализованного пародонтита является актуальной. В комплексном лечении генерализованного пародонтита традиционно используют различные группы медикаментозных препаратов. На сегодняшний день привлекает внимание роль оксида азота в развитии различных патологических процессов. Важными звеньями развития генерализованного пародонтита является оксидативный стресс, нарушение метаболизма оксида азота и гемомікроциркуляции. Все это вызывает необходимость коррекции данных механизмов патогенеза генерализованного пародонтита в его комплексном лечении. С этой целью можно применить препараты аргинина, поскольку L-аргинин является источником образования оксида азота.

Цель: экспериментально-клиническое обоснование применения предложенной фармакологической композиции с аргинином в комплексном лечении генерализованного пародонтита.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования были проведены на 24 крысах линии Вистар. Клинические исследования проведены на группе из 20 больных генерализованным пародонтитом. Пациентам было проведено комплексное обследование состояния тканей пародонта до лечения и после проведенного лечения. Для оценки клинической эффективности лечения использовали пробу Шиллера-Писарева (1962), индекс ПМА по С. Parma (1961), гигиенический индекс Федорова-Володкиной (1978), вакуумную пробу по Кулаженко (1961).

Результаты. В результате проведенного исследования было установлено, что включение предложенной фармакологической композиции в комплексную терапию больных генерализованным пародонтитом позволяет более эффективно угнетать дистрофически-воспалительный процесс в тканях пародонта. Это подтверждает снижение индекса ПМА, увеличение времени образования гематомы при проведении вакуумной пробы по Кулаженко, улучшение уровня гигиены полости рта.

Выводы. Применение предложенной фармакологической композиции позволяет повысить эффективность лечения пациентов с генерализованным пародонтитом.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, фармакологическая композиция, аргинин.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

УДК 616.314-089.843

ГЛОБУЛОМАКСІЛЯРНА КІСТА ФРОНТАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ВЕРХНОЇ ЩЕЛЕПИ. АМБУЛАТОРНЕ ЛІКУВАННЯ З ЗАСТОСУВАННЯМ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ПІДНЕБІННОЇ ПЛАСТИНКИ



Гордійчук Максим Аркадійович,
e-mail: maksim440@mail.ru

Гордійчук М.А.

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

Резюме: Глобуломаксиллярна кіста – це неодонтогенна епітеліальна кіста кісток щелеп. Росте повільно, безсимптомно та виявляється випадково. Саме тому застосування сучасних методів діагностики, наприклад комп'ютерної томографії, дуже важливі в підготовці стоматологічного хворого до лікування. Проведення, в період підготовки даної пацієнтки, комп'ютерної томографії дозволило вчасно виявити та пролікувати захворювання, котре не дозволило б в подальшому планувати дентальну імплантацію та незнімне протезування з опорою на дентальні імплантати..

Ключові слова: кіста, піднебінна пластинка, лікування.

Вступ. Глобуломаксиллярна кіста – це неодонтогенна епітеліальна кіста кісток щелеп. Росте повільно, безболісна, має тонку оболонку, вислану плоским кубічним або циліндричним епітелієм. Нагноєння зустрічається рідко, при пункції отримують прозору рідину з кристалами холестерину [2]. Виявляється найчастіше випадково, при рентгенологічному дослідженні щелеп при підготовці стоматологічного хворого [1]. Саме тому необхідно всебічно дослідити стан пацієнта, застосовуючи сучасні методи, наприклад комп'ютерну томографію при підготовці до дентальної імплантації.

Пацієнтка Б., 1949 року народження, звернулася в Стоматологічний медичний центр Національного медичного університету імені О.О. Богомольця зі скаргами на косметичний дефект в зв'язку з відсутністю зубів фронтального відділу верхньої щелепи. Пацієнтці було запропоновано незнімне протезування з опорою на дентальні імплантати.

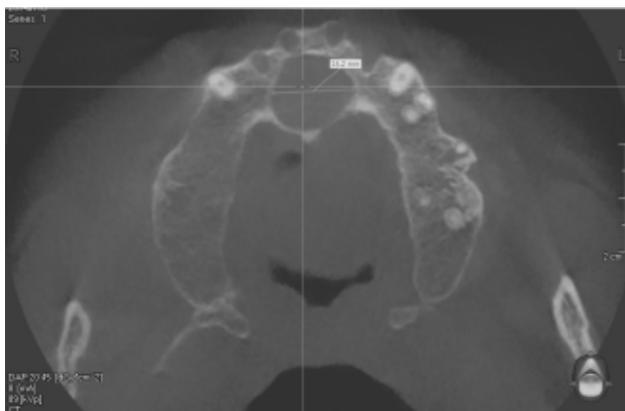
Для планування операції по установці дентальних імплантатів була проведена комп'ютерна томограма верхньої щелепи, при дослідженні котрої у фронтальному

відділі верхньої щелепи було виявлено кулеподібна зона просвітлення з чіткими краями, діаметром до 17 мм. Ці данні дали можливість припустити наявність полого новоутворення (мал. № 1, 2, 3).

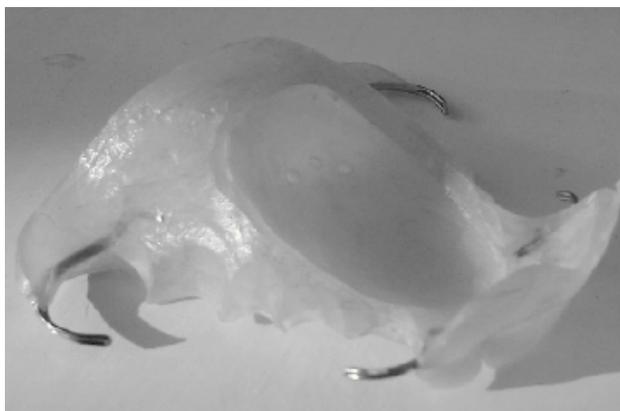
Протокол операції:

Під двобічної інфраорбітальної, піднебінною та різцевої анестезіями (Sol. Ultracaini DS forte 4%– 5,8 ml) проведено лінійний розріз слизової оболонки по верхівці альвеолярного гребеня верхньої щелепи від ікла до ікла. Слизово-окістний клапоть достатньо відшарований распатором та відведено дистально і вниз. Виявлено овалоподібну узуру кісткової тканини верхньої щелепи діаметром до 15 мм і оболонка новоутворення (мал. № 5).

Проведено пункцію, отримано жовтий мутний вміст до 1,5 мл. Далі за допомогою зогнутого распатора оболонка новоутворення була відокремлена від навколишньої кістки та виведена цілком (матеріал направлено на патогістологічне дослідження). Гострі краї кісткової рани нівельовані. Далі кісткова порожнина оброблена антисептичним 2% розчином “декасан”. На момент ушиван-



Мал. № 1



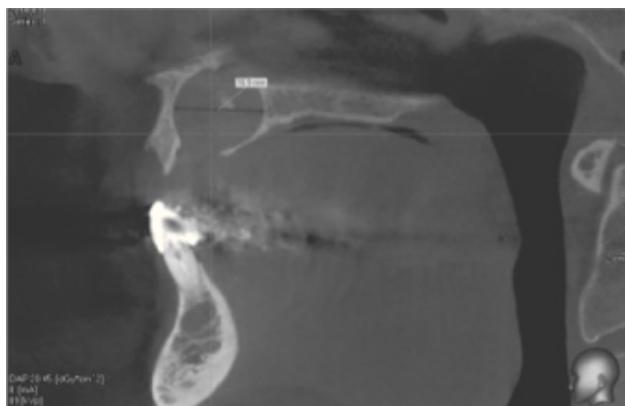
Мал. № 4



Мал. № 2



Мал. № 5



Мал. № 3



Мал. № 6

ня рани кістковий дефект виповнився кров'яним згустком. Слизово-окістний клапоть вкладено на місце. Краї рани зближено та ушито кетгутом (мал. № 6).

Після операції пацієнці було встановлено на рану тампон з йодоформом, фіксований індивідуальної піднебінної пластинкою строком на 3 тижня. Пацієнці призначено курс антибактеріальної, протизапальної та симптоматичної терапії. Післяопераційний період без особливостей. Отримано результат патогістологічного дослідження. Клінічний діагноз підтверджено. Рекомендо-

вано повторне рентгенологічне дослідження через півроку та подальше лікування.

Висновки: застосування сучасних методів діагностики є дуже важливими при плануванні лікування стоматологічного пацієнта. Комп'ютерна томографія – це найсучасний метод діагностики патології кісток щелепно-лицевої ділянки. Цей метод ліпше застосовувати перед кожним плануванням лікування стоматологічного пацієнта.

Рецензент: д.мед.н., професор В.П. Неспрядько

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

**ГЛОБУЛОМАКСИЛЯРНАЯ КИСТА
ФРОНТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ.
АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
В ПОСТОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
ИНДИВИДУАЛЬНОЙ НЕБНОЙ ПЛАСТИНКИ**

Gordeychuk M.A.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме: Глобуломаксиллярная киста – это неондонтогенная киста костей челюстей. Имеет медленный бессимптомный рост и выявляется случайно. Именно потому использование современных методов диагностики, например компьютерной томографии, очень важны в подготовке стоматологического пациента к лечению. Проведение, в период подготовки данной пациентки, компьютерной томографии позволило своевременно выявить и пролечить заболевание, которое не позволило бы в дальнейшем планировать дентальную имплантацию и несъемное протезирование с опорой на дентальні імпланти.

Ключевые слова: киста, небная пластинка, лечение.

ЛІТЕРАТУРА

1. Стоматология и челюстно-лицевая хирургия // Атлас рентгенограмм, Н.А. Рабухина, А.П. Аржанцев, Москва 2002 – С. 161-189.
2. Доброкачественные опухоли и опухолеподобные поражения челюстно-лицевой области и шеи: руководство. // В.А. Маланчук, А.В. Копчак – К.: Издательский дом "Аскания", 2008. – 274 с.
3. Ортопедична стоматологія // М. М. Рожко, В. П. Неспрядько – Київ, 2003. – 253 с.

**GLOBULOMAXILLA CYST OF MAXILLA.
OUTPATIENT TREATMENT USING
POSTOPERATION PERIOD OF INDIVIDUAL
PALATINAL PLATE**

Gordeychuk M.A.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary: Globulomaxilla cyst – a cyst neodontogenaya jawbone . It has a slow growth asymptomatic and detected incidentally . That is why the use of modern methods of diagnosis , such as computed tomography , are very important in the preparation of the patient's dental treatment . Holding, during the preparation of the patient, computed tomography allowed to detect and treat the disease, which is not allowed to be in the future plan of dental implantation and prosthetics with removable reliance on dental implants.

Key words: cyst, palatal plate, therapy.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.314.17-008.1-031.81-089

МІСЦЕ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ УПОВІЛЬНЕНОГО ТИПУ ДО МІКРОБНИХ ТА ТКАНИННОГО АНТИГЕНІВ У ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНІЙ ПІДГОТОВЦІ ДО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ



Сироїшко Маріанна,
e-mail: marianna82adam@gmail.com

Сироїшко М.В., Зелінська Н.А., Антоненко М.Ю.

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

Мета – підвищити ефективність хірургічного лікування генералізованого пародонтиту (ГП) шляхом обґрунтування персоналізованого підходу до корекції гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ) до мікробних та тканинного (кісткового) антигенів на етапі передопераційної підготовки.

Матеріал і методи дослідження. У дослідженні взяли участь 120 осіб у віці 25-36 років з ГП I-II ступеню, хронічного перебігу (основна група). Контрольна група – 54 пацієнти такого ж віку без клінічних ознак патології пародонта. Пацієнти основної групи були розділені на дві підгрупи: основна А (57 осіб), до якої увійшли хворі на ГП з ГУТ, яким до комплексу заходів з передопераційної підготовки було включено метод специфічної мікробної гіпосенсибілізації з наступною імунізацією (за позитивною інформованою згодою пацієнтів щодо використання даного методу лікування); основна Б (63 пацієнти із ГП), у котрій за наявності ГУТ специфічна імунокорекція не проводилася (у зв'язку з відмовою пацієнтів від зазначеного методу лікування). РГМЛ здійснювали за методом М. George та співавт. (1962). Використовували антигени: стрептолізин-О, токсин стафілококу, в якості тканинного антигену застосовували водно-сольовий екстракт кісткової тканини групи О/Д. Специфічна мікробна гіпосенсибілізація з наступною імунізацією проводилася за допомогою адсорбованого стафілококового анатоксину та стрептолізину-О.

Результати. За даними РГМЛ у хворих основних груп А та Б ГУТ до стрептококу виявлена у $70,8 \pm 1,81\%$, $P < 0,01$, проти $25,9 \pm 0,75\%$ в контролі. ГУТ до стафілококу – у $60,0 \pm 5,41\%$ $P < 0,01$ в основній групі, в контролі – 0. Діалергія в основній групі виявлена у $65,0 \pm 5,02\%$ $P < 0,01$, у контрольній групі не спостерігалася. За даними ШРТ, до антигену стрептококу ГУТ спостерігалася у $32,3 \pm 4,12\%$ $P < 0,01$, в контролі – $10,0 \pm 5,53\%$. До антигену стафілококу ГУТ відмічена у $49,2 \pm 4,2\%$ $P < 0,01$, в контролі – 0. Поєднання ГУТ до стрепто- та стафілококу за даними ШРТ у основній групі виявлено у $50,0 \pm 4,2\%$ $P < 0,01$, в контрольній групі 0. ГУТ до кісткового антигену – $61,0 \pm 5,7\%$, в контролі – не було. Нами встановлено позитивний ефект застосування методу специфічної мікробної гіпосенсибілізації з наступною імунізацією у $84,2 \pm 0,23\%$ в основній А групі. В осіб, яким не проводилася імунологічна корекція (основна Б група), кількість задовільних результатів сягала лише $39,7 \pm 0,24\%$.

Висновки. Встановлено, що у переважній більшості хворих на ГП I-II ступеню, хронічному перебігу, виявлено ГУТ до одного або одночасно двох антигенів стрепто- та стафілококу, а також до кісткового антигену. Включення імунокорегуючої підготовки на передопераційному етапі засвідчило ефективність у близько 85% випадках.

Ключові слова: генералізований пародонтит, хірургічні методи лікування захворювань пародонта, гіперчутливість уповільненого типу, мікробний антиген, тканинний антиген, передопераційна підготовка.

Вступ. Захворювання тканин пародонта посідають одне з провідних місць в структурі стоматологічної захворюваності населення, практично випереджаючи за поширеністю карієс та його ускладнення. За даними ВООЗ,

ураження пародонта виявлені у 80% дітей і 95% дорослого населення планети. Генералізований пародонтит є основною причиною втрати зубів у людей старше 30 років. В Україні поширеність захворювань пародонта серед населення віком 35-44 років становить від 92% до 98%. В останні роки спостерігається стійка тенденція до підвищення захворюваності серед осіб молодого віку [1, 2, 3].

Фахівців особливо хвилює значна кількість ускладнень, які, в свою чергу, виступають в якості чинника дисфункції скронево-нижньощелепного суглобу з формуванням низки нейро-м'язових та оклюзійних розладів, розвитку різноманітних хвороб шлунково-кишкового тракту тощо [4]. У цьому сенсі актуалізується питання про розвиток при генералізованому пародонтиті гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ) – як до мікроорганізмів порожнини рота, так і тканин пародонта – як чинник індукції аутоімунної компоненти в патогенезі захворювання [5, 6]. В такий спосіб імунна система починає помилково продукувати антитіла проти власних тканин пародонта. Цьому сприяє наявність подібних і перехресних антигенів у мікроорганізмів з тканинами пародонта. Збій, що одного разу виник в розпізнаванні “свій-чужий”, індуктує самопідтримку, що призводить до подальшої незворотної деструкції тканин пародонту, істотно змінює баланс місцевого і загального імунітету.

Сучасний підхід до терапії ГП передбачає комплексне та цілеспрямоване лікування з урахуванням індивідуальних особливостей пародонтологічного статусу та загальносоматичного стану пацієнта. Пріоритетну роль в цьому посідає пародонтологічна хірургія. Рациональне використання різних хірургічних методів значно підвищує якість та ефективність лікування, пролонгує період стабілізації захворювання та зменшує кількість рецидивів [1]. Успіх того чи іншого методу хірургічного лікування ГП в значній мірі залежить від якості передопераційної підготовки та відповідного післяопераційного супроводу.

Стандартними етапами передопераційної підготовки є: обґрунтування та виконання гігієнічних програм, проведення професійної гігієни, санація порожнини рота, підготовка (депульпування) зубів в зоні хірургічного втручання (за показами), оклюзійна реабілітація (імобілізація рухомих зубів, усунення травматичної оклюзії, відновлення оклюзійних взаємовідношень), протизапальна та антибактеріальна терапія. Метою цих заходів є максимальне зниження запальних явищ в тканинах пародонта для профілактики ускладнень та реконструкції уражених тканин [7].

В свою чергу, недостатня або неефективна консервативна терапія є одним з провідних чинників ризику розвитку ускладнень на етапі хірургічного лікування хворих на ГП. Причиною розвитку останніх у більшості випадків вважається пародонтологічна мікрофлора, що спричиняє токсичний вплив на тканини пародонта, процеси обміну, провокує вазомоторні розлади, сенсibiliзацію тканин пародонта та організму в цілому [3, 8].

Не припиняючи значення загальноновизнаної схеми лікування ГП, у рівній мірі як і передопераційної підготовки пацієнта, можна відмітити, в якості вагомого недоліку, відсутність персоналізованого підходу до вибору та обґрунтування тактики комплексного лікування захворю-

вання, насамперед, в частині даних про стан ГУТ до мікробних та тканинних (у т.ч. кісткових) антигенів.

Мета дослідження полягала у підвищенні ефективності хірургічного лікування ГП шляхом обґрунтування персоналізованого підходу до корекції ГУТ на етапі передопераційної підготовки.

Відповідно до мети були сформувані наступні завдання:

1. Визначити частоту та ступінь тканинної сенсibiliзації до кісткового антигену у хворих на ГП до хірургічного втручання.

2. Дослідити рівень ГУТ до мікробних антигенів стрепто- та стафілококу.

3. Обґрунтувати застосування комплексу заходів, що підвищують ефективність передопераційної підготовки у хворих на ГП.

4. Оцінити найближчі та віддалені результати хірургічного лікування ГП з використанням імунокорегуючої передопераційної підготовки.

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення поставлених задач ми використали клінічні, рентгенологічні та імунологічні методи дослідження.

У дослідженні взяли участь 120 осіб у віці 25-36 років, у яких на підставі стандартних клініко-рентгенологічних методів було встановлено діагноз генералізований пародонтит І-ІІ ступеню, хронічного перебігу (класифікація захворювань пародонта М.Ф. Данилевського, К 05.3 за МКХ 10). Контрольну групу склали 54 практично здорові пацієнти такого ж віку без клінічних ознак патології пародонта.

Усі дослідження проводилися на етапі передопераційної підготовки до стандартної клаптевої операції методом прямої тканинної регенерації із застосуванням мембран, що резорбуються (Periogen, Perio-system).

Дослідження здійснювали у два етапи:

І етап – визначення ГУТ до кісткового та мікробного антигену. У дослідженні брали участь усі пацієнти з ГП (основна група) та особи контрольної групи.

ІІ етап – оцінка застосування методу імунокорекції (зниження) ГУТ до мікробних та тканинного антигенів. На цьому етапі пацієнти основної групи були розділені на дві підгрупи: *основна А* (57 пацієнтів), до якої увійшли хворі на ГП з ГУТ, яким до комплексу заходів з передопераційної підготовки було включено метод специфічної мікробної гіпосенсибилізації з наступною імунізацією (за позитивною інформованою згодою пацієнтів щодо використання даного методу лікування); *основна Б* (63 пацієнти із ГП), у котрій за наявності ГУТ специфічна імунокорекція не проводилася (у зв'язку з відмовою пацієнтів від зазначеного методу лікування).

ГУТ до мікробних та тканинного (кісткового) антигенів вивчалася при проведенні реакції гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ) та шкірно-реактивного тесту (ШРТ). Вибір ШРТ був обумовлений відомим досвідом його використання з метою діагностики алергічних станів, високою специфічністю та інформативністю. За допомогою ШРТ вдається виявити не тільки циркулюючі антитіла, що знаходяться в крові (реагіни), а й антитіла, що фіксовані на клітинах під впливом специфічного антигену [8].

Застосування РГМЛ було обґрунтовано її високою специфічністю та інформативністю. Вона включена до

переліку реакцій, що рекомендовані ВООЗ для імунологічних досліджень [8, 9]. РГМЛ проводилася за стандартним методом М. George та співавт. (1962). Використовували антигени: стрептолізин-О, токсин стафілококу. В якості тканинного антигену застосовували водно-сольовий екстракт кісткової тканини групи О/Д, що було отримано в лабораторії імунології ДУ “Інститут травматології та ортопедії НАМН України”.

Специфічна мікробна гіпосенсибілізація з наступною імунізацією проводилася за допомогою адсорбованого стафілококового анатоксину та стрептолізину-О. Внутрішньошкірне введення під лопатку дрібних доз антигену від 0,1 до 0,5 мл з інтервалом 3 доби (специфічна мікробна гіпосенсибілізація). Після 3-тижневої перерви вводили 0,5 мл та через 3 доби – 1,0 мл антигену (курс імунізації). Загальна тривалість лікування складала 1,5 місяці.

Найближчі результати (через 3 місяці) лікування вважали задовільними за умови відсутності скарг пацієнта; зменшення кровоточивості ясен до 1 балу, за даними індексу кровоточивості (Н.Р. Мьнлеманн, S. Son, 1971); значного зниження гінгівального індексу (ГІ) до 1,1–2 балів; зниження індексу сенсibiliзації (ІС) [4] до 0,25–0,5, а також відсутності зростання кількості лімфоцитів та зруйнованих формених елементів.

Найближчі результати вважали незадовільними за умов виникнення скарг на біль та дискомфорт в зоні оперативного втручання; кровоточивість ясен, що сягала 3,5–5 балів; високому показнику ГІ (2,1); виділені серозного або гнійного ексудату; підвищенні ІС понад 1,0; збільшенні кількості лімфоцитів та зруйнованих епітеліальних клітин.

Віддалені результати (через 9–12 місяців) вважали задовільними за умови: відсутності скарг; низького ступеня кровоточивості (0–2,5 бали); показниках ІС 0,25–0,5; відсутності рухомості зубів та суперконтактів; зменшення кількості лімфоцитів та зруйнованих формених елементів; зниження показників ГУТ до мікробних та тканинних (кісткового) антигенів; стабілізації рентгенологічних показників.

Віддалені результати оцінювали як незадовільні за умови: наявності скарг; індекса кровоточивості 3–5 балів; ІС вище 1,0; появи рухомості зубів та суперконтактів; зниження ГУТ до мікробних та тканинних антигенів, збільшення кількості лімфоцитів на тлі зруйнованих формених елементів, відсутності стабілізації в кістковій тканині (за даними рентгенологічного дослідження).

Статистичну обробку результатів здійснювали стандартними методами варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення. Дослідження I етапу засвідчили, що за даними РГМЛ у хворих на ГП I-II ступеню, хронічного перебігу, ГУТ до стрептококу виявлена у 85 випадках зі 120, що склало $70,8 \pm 1,81\%$, $P < 0,01$, при індексі міграції (МІФ) 0,1–0,5, проти $25,9 \pm 0,75\%$ в контрольній групі. ГУТ до стафілококу у хворих основної групи за даними РГМЛ спостерігалася у $60,0 \pm 5,41\%$ $P < 0,01$ (індекс міграції 0,3–0,5), при цьому в контрольній групі цей показник дорівнював 0. Нами виявлена не тільки ГУТ до одного з антигенів, а й одночасна ГУТ до обох мікробних антигенів у хворих основної групи. Так, за даними РГМЛ, діагностика в основній групі виявлена у $65,0 \pm 5,02\%$ $P < 0,01$, в той час, як у контрольній групі вона не спостерігалася.

Така ж закономірність виявлена при визначенні ГУТ за даними ШРТ. Так, до антигену стрептококу вона спостерігалася у $32,3 \pm 4,12\%$ $P < 0,01$, а у контрольній групі відмічена лише у $10,0 \pm 5,53\%$. До антигену стафілококу ГУТ відмічена у $49,2 \pm 4,2\%$ $P < 0,01$. В контрольній групі цей показник дорівнював 0. Поєднання ГУТ до стрепто- та стафілококу за даними ШРТ у основній групі виявлено у $50,0 \pm 4,2\%$ $P < 0,01$, а в контрольній групі її не було встановлено. В результаті дослідження в осіб основної групи виявлено ГУТ до кісткового антигену з частотою $61,0 \pm 5,7\%$ при 100% негативного результату в контролі.

На II етапі дослідження при оцінці результатів специфічної мікробної гіпосенсибілізації з наступною імунізацією в структурі передопераційної підготовки було встановлено, що найбільша кількість задовільних результатів лікування ($84,2 \pm 0,23\%$) спостерігалася в основній А групі. У порівнянні, в основній Б групі, учасники якої відмовилися від імунокорегуючої терапії, не дивлячись на вихідні високі показники ГУТ до мікробних та кісткового антигенів, кількість задовільних результатів сягала лише $39,7 \pm 0,24\%$. У низки пацієнтів цієї групи на тлі початкового покращення стану тканин пародонта в подальшому рецидивували ознаки активного розвитку захворювання, була відсутня позитивна динаміка при оцінці цитологічних, імунологічних та клініко-рентгенологічних показників.

Висновки. Таким чином, наші дослідження свідчать, що у переважній більшості хворих на ГП I-II ступеню, хронічному перебігу, виявлено ГУТ до одного або одночасно двох антигенів стрепто- та стафілококу, а також до кісткового антигену. У зв'язку з цим ми вважаємо за доцільне включити до переліку заходів з передопераційної підготовки до хірургічного втручання на тканинах пародонта (наприклад, типова клаптева операція методом прямої тканинної регенерації із застосуванням мембран, що резорбуються) специфічну мікробну гіпосенсибілізацію з наступною імунізацією. Вважаємо, що така необхідність викликана ГУТ не тільки до мікробних антигенів, а й наявністю подібних та перехрестних антигенів фібробластів людини, стрепто- та стафілококу, сприятиме зниженню або ліквідації запалення в тканинах пародонта, а також сприятиме зниженню або ліквідації сенсibiliзації до кісткового антигену.

Включення специфічної мікробної гіпосенсибілізації з наступною імунізацією в комплексну передопераційну підготовку продемонструвало високу частоту позитивного результату (близько 85%), що дозволяє очікувати позитивні безпосередні та віддалені результати оперативного втручання, а також елімінацію автоімунного компонента в патогенезі ГП. Остання обставина, на наш погляд, є обнадійливою перспективою для тривалої ремісії, що призупинить подальшу резорбцію альвеолярного відростка.

Рецензент: д.мед.н., професор А.В. Борисенко

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антоненко М.Ю. Научное обоснование современной стратегии профилактики заболеваний пародонта в Украине. Дисс. ... д.мед.н. – НМУ им. А.А. Богомольца, Киев, 2012. – 43 с.
2. Hugoson A. Effect of three different dental health preventive programmes on young adult individuals: a randomized, blinded, parallel group, controlled evaluation of oral hygiene behaviour on plaque and gingivitis / Hugoson A, Lundgren D, Asklyw B, Borgklint G. // *J Clin Periodontol.* 2007 May;34(5): 407-15.
3. Petersen P. E. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century – the approach of the WHO Global Oral Health Programme / Petersen P. E // *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 2003; 31 Suppl 1:3–24.
4. Практична пародонтологія / Науково-медичне видання // А.В. Борисенко, М.Ю. Антоненко, Л.Ф. Сідельникова – К.: ТОВ “Доктор-Медіа”, 2011, – 472 с.
5. Зелинская Н.А. Особенности течения и лечения пародонтоза у больных ревматоидным артритом / Н.А. Зелинская // *Автореф. дисс. ... к.м.н., Киев – 1980.* – 23 с.
6. Поворозник В.В. Костная система и заболевания пародонта. / В.В. Поворозник, И.П. Мазур // Киев: Книга плюс. – 2004. – 446 с.
7. Григ Н.І. Ендогенна інтоксикація як фактор ризику в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту / Н.І. Григ // *Современная стоматология.* – 2015. – №1. – С.28 – 31.
8. Ohlrich E. J. The immunopathogenesis of periodontal disease / E.J. Ohlrich, M.P. Cullinan, G.J. Seymour // *Aust. Dent. J.* – 2009. – Vol. 54, Suppl. 1. – P. 2–10.
9. Nair S. Role of autoimmune responses in periodontal disease / S. Nair, M. Faizuddin, J. Dharmapalan // *Autoimmune Dis.* – 2014. – Режим доступу до журналу: <http://www.hindawi.com>.

МЕСТО ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА К МИКРОБНЫМ И ТКАНЕВЫМ АНТИГЕНАМ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКЕ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

Сироишко М.В., Зелинская Н.А., Антоненко М.Ю.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме: В исследовании приняли участие 120 больных с ГП I-II степени, хронического течения, в возрасте 26-35 лет (основная группа). Контрольную группу составили 54 пациента с клинически интактным пародонтом. Пациенты основной группы были разделены на подгруппы: основная А (57), где на фоне ГЗТ к микробным и костному антигенам в схему предоперационной подготовки включили метод специфической микробной гипосенсибилизации с последующей иммунизацией; основная Б отличалась тем, что этот метод коррекции им не проводили (в связи с отказом пациентов). По данным РТМЛ у больных основных групп А и Б ГЗТ к стрептококу выявлена в 70,8±1,81%, P<0,01 наблюдений, против 25,9±0,75% в контроле. ГЗТ к стафилококку – в 60,0±5,41% P<0,01 в основной группе, в контроле – 0. Диаллергия в этих группах – у 65,0±5,02% P<0,01 больных, в контроле – нет. Нами установлен положительный эффект применения метода специфической микробной гипосенсибилизации с последующей иммунизацией у 84,2±0,23% в основной А группе. Без использования данного метода (основная группа Б) эффективность составила 39,7±0,24%.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, хирургические методы лечения заболеваний пародонта, гиперчувствительность замедленного типа, микробный антиген, тканевой антиген, предоперационная подготовка.

REFERENCES

1. Antonenko M.Yu. Nauchnoe obosnovanie sovremennoy strategii profilaktiki zabolevaniy parodonta v Ukraine. Diss. ... d.med.n. – NMU im. A.A. Bogomoltsa, Kiev, 2012. – 43 s.
2. Hugoson A. Effect of three different dental health preventive programmes on young adult individuals: a randomized, blinded, parallel group, controlled evaluation of oral hygiene behaviour on plaque and gingivitis / Hugoson A, Lundgren D, Asklyw B, Borgklint G. // *J Clin Periodontol.* 2007 May;34(5): 407-15.
3. Petersen P. E. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century – the approach of the WHO Global Oral Health Programme / Petersen P. E // *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 2003; 31 Suppl 1:3–24.
4. *Praktichna parodontologiya / Naukovo-medichne vidannya // A.V. Borisenko, M.Yu. Antonenko, L.F. Sidelnikova – K.: TOV “Doktor-Media”, 2011. – 472 s.*
5. Zelinskaya N.A. Osobennosti techeniya i lecheniya parodontozu u bolnykh revmatoidnym artritom / N.A. Zelinskaya // *Avto-ref. diss. ... k.m.n., Kiev – 1980.* – 23 s.
6. Povoroznyuk V.V. Kostnaya sistema i zabolevaniya parodonta. / V.V. Povoroznyuk, I.P. Mazur // Kiev: Kniga plus. – 2004. – 446 s.
7. Grig N.I. Yendogenna intoksikatsiya yak faktor riziku v kompleksnomu likuvanni generalizovanogo parodontitu / N.I. Grig // *Sovremennaya stomatologiya.* – 2015. – №1. – S.28 – 31.
8. Ohlrich E. J. The immunopathogenesis of periodontal disease / E.J. Ohlrich, M.P. Cullinan, G.J. Seymour // *Aust. Dent. J.* – 2009. – Vol. 54, Suppl. 1. – P. 2–10.
9. Nair S. Role of autoimmune responses in periodontal disease / S. Nair, M. Faizuddin, J. Dharmapalan // *Autoimmune Dis.* – 2014. – *Rezhim dostupu do zhurnalu: http://www.hindawi.com*.

THE PLACE OF DELAYED HYPERSENSITIVITY TYPE TO MICROBIAL AND TISSUE ANTIGENS AT THE PREOPERATIVE PREPARATION FOR SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS

M.V. Syroishko, N.A. Zelinska, M.Yu. Antonenko

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Summary. The study involved 120 patients with GP I-II degree, chronic course, in the age of 26-35 years (study group). Control group consisted of 54 patients with clinically intact periodontium. The patients of the main group were divided into subgroups: A primary (57), where the background of DTH to microbial antigens and bone in preoperative preparation scheme include specific microbial desensitization method followed by immunization; main B distinguished by the fact that this method of correction they are not carried out (due to failure patients). Specific microbial desensitization followed by immunization was carried out with the help of the adsorbed staphylococcus toxoid and streptolysin-O. According RTML patients with major groups A and B to the HRT streptococcus was found in 70,8 ± 1,81%, P <0.01 observations against 25,9 ± 0,75% in the control group. By antigen Staphylococcus – from 49,2 ± 4,2% P <0.01, in control – 0. We have found positive effects of the method specific microbial desensitization followed by immunization at 84,2 ± 0,23% in the main and the group. Without the use of this method (basic group B) efficiency was 39,7 ± 0,24%.

Key words: general periodontitis, surgical treatment of periodontal diseases, delayed type hypersensitivity, microbial antigen, tissue antigen, preoperative preparation.

ORIGINAL ARTICLE

UDC 615.1

THE STUDY OF THE MOTIVATIONS AND PREFERENCES OF CONSUMERS WHEN CHOOSING HERBAL MEDICINES FOR TREATING CARDIOVASCULAR DISEASES



Ivanna V. Sakhandia
e-mail: Sahanda@inbox.ru

I. Sakhandia, M. Syatynya

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. The article presents the results of a study of herbal medicines for the treatment of cardiovascular diseases. We studied the motivational preferences of consumers. To obtain representative data in the course of sociological research methods used the method of random sampling without repetitions.

Key words: herbal medicines, cardiovascular diseases, motivational consumer preferences, the poll.

Introduction. More than 59% of herbal medicines for the treatment of cardiovascular diseases (CVD) are prescription drugs vacation, which allows the public to buy their own. In this regard, we have studied the motivational preferences of consumers. To obtain representative data in the course of sociological research methods appropriate to use the method of random sampling bezpovtornoyi. Calculating the number of respondents was determined by the formula [1]:

$$n = \frac{t^2 * G * N}{\Delta * N + t^2 * G^2}$$

where: n – sample size;

N – chyselnist the population;

G₂- dispersion or measure of dispersion investigated the features that characterize the deviation from the average values in the general population;

t – confidence coefficient (criterion of authenticity) (t=2 at Δ=0,95);

N – maximal sampling error.

Thus, it was necessary to ask the 400 respondents to explore the regional market drugs Poland, used in CVD. Since the number of sample calculations we used the estimated number of degree choice and number of users for representative data we have arbitrarily increased [2].

Results and discussion. Sociological survey was carried out in different forms of ownership pharmacies, clinics and hospitals (87 hospitals and 104 pharmacy branches). As a

result of processing forms was compiled socio-demographic portrait of the consumer medicines CVD, which is used to treat cardiovascular diseases, presented in Table 1.

As the data presented in Table 1, the social-demographic profile of consumers of herbal medicines can be described as follows: more than half (62.5%) – are women, 37.5% – men.

The largest percentage were ages 45 to 55 years (31.6%) and over 55 (34.4%).

As the of data presented in Figure 1, the majority of respondents – pensioners, employees and workers. Far fewer visitors among pharmacy students and persons engaged in entrepreneurial activity.

In addition, it was found that the highest percentage of respondents were university graduates.

As the results of the analysis, most of those polled respondents with income value from 3 to 6 thousand UA.

Thus, as a result of the research found that the modern consumer – a woman, a resident of the city, aged 55 years and above, having higher education, the level of income – from 3.0 to 6.0 thousand UA. (Figure 1).

Next, we examined the motivations of consumers when choosing herbal medicines for the treatment of cardiovascular diseases.

According to respondents, approximately equal factors when buying herbal medicines is a reasonable price, therapeutic efficacy and minimal side effects.

Socio-demographic characteristics of consumers of herbal medicines used in the CVD

Socio-demographic characteristics	Consumers with CVD	
	quantity, people	specific weight, %
Gender:		
males	188	37,5
women	312	62,5
Age:		
25 years	14	2,8
25 to 35 years	67	13,4
35 to 45 years	111	22
45 to 55 years	136	27,2
over 55 years	172	34,5
Place of residence:		
city	338	67,7
village	162	32
Social status:		
servants	5	0,5
Working	152	19,1
students	95	2,8
pensioners	14	35,1
businessmen	176	10,4
other	52	2,1
Education:		
higher	211 58	42,2
incomplete higher	17160	11,6
specialized secondary		34,2
education High school		12,0
Income:		
less than 1500 UA.	76 198 206	15,3
1500 to 3000 UA.	20	39,7
3001 to 6000 UA.		41,3
more than 6000 UA.		3,7

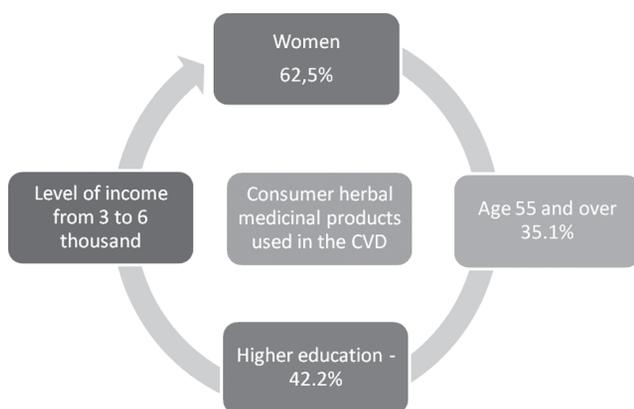


Fig.1. The socio-demographic profile of consumers of herbal medicines used in cardiovascular diseases [3]

Half of the respondents in the consumer use of medicinal plants in the treatment process water extraction prefer: infusions, decoctions. Almost a third of respondents uses plant material in the form of tinctures. No more than 10% of visitors prefer pharmacies liquid extract or novogalenovyh drugs even fewer respondents – extracts oil and other dosage forms. Most respondents (70.3%) buy herbs in pharmacies. In the questionnaire for consumers has been given 64 names, of which the dominant (75.1%) were 30 plants and their products (Table 2).

As a result of studies, we found that patients with cardiovascular disease using a limited range of drugs that is probably due to insufficient awareness of the drug or its high cost [1].

According to all three categories of respondents – the price is a factor in the acquisition of herbal drugs by consumers and certainly affects their prescription. Therefore it was decided to Rankings herbal medicines, used to treat cardiovascular diseases by price indicator. The data presented in Table 3.

Conclusion. The analysis showed that most of the range of herbal medicines has a price limit within 50 UA (mostly domestically produced drugs, drops and tablets). From this we can conclude that the herbal medicines used to treat cardiovascular diseases available to consumers and most often prescribed by the doctor.

Analysis of the range of drugs for the treatment of CVD plants must be supplemented by an analysis of market saturation. As this analysis can be used ABC – and VEN – analysis, which helps identify not only highly efficient, but at the same time and most used herbal medicines for which should be further forecasting consumption.

Reviewer: professor I.V. Nizhenkovska

Conflict of interests. Author indicate that there is no conflict of interests that would prejudice the impartiality of the research. Sources of funding. This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector

Table 2.

List of medicinal plants and herbal drugs used in cardiovascular diseases

№	Name of herbal medicinal products	In % of respondents	№	Name of herbal medicinal products	In % of respondents
1.	Hawthorn tincture	54,1	16.	Persen	21,3
2.	Valerian tincture	50,2	17.	Charges soothing	18,2
3.	Valerian extract	48,2	18.	Eleutherococcus tincture	18,1
4.	Motherwort tincture	44,9	19.	Ginseng tincture	17,8
5.	Peonies infusion	41,5	20.	Pumpan	17,9
6.	Valokordin	37,7	21.	Andypal	16,9
7.	Korvalol	32,8	22.	Kardiplant	16,8
8.	Validol	32,6	23.	Krystepin	16,6
9.	Valoserdyn	29,4	24.	Corvaldin	16,4
10.	Valeodykramen	26,5	25.	Pulsnorma	15,9
11.	Adelfan Ezidreks	25,3	26.	Drops Zelenin	15,9
12.	Raunatin	23,5	27.	Herovital	15,5
13.	Novo Passit	23,4	28.	Motherwort extract	14,7
14.	Landyшева-valerian drops	22,3	29.	Aralia tincture	13,9
15.	Landyшева-pustymykovy drops	22,3	30.	Eleutherococcus extract liquid	13,4

Table 3.

The distribution of herbal medicines in groups depending on price index

The price of drugs	Name of products	
Up to 50 UA.	Korvalol Kordiamin Aralia tincture Hawthorn tincture Valerian tincture Valerian extract Validol Eleutherococcus extract liquid Valokormid Digoxin	Zelenin drops Strophantine Tselanid Lily of the valley tincture Konvaliyno-valerian drops Konvaliyno-drops Motherwort Peonies infusion Rhodiola extract liquid Raunatin
50 – 100 UA.	Adonis-brom Valokordin	Adelfan – Ezidreks Novo Passyt
Over 100 UA.	Doppelherts energotoniki Herovital Doppelherts Biovital	Pumpan Persen forte Persen

REFERENCES

1. Anas A.D. Legislative and economic basis for the formation of a civilized market of pharmaceutical / A.D. Anas, T.G. Kirsanova // *New Pharmacy*. – 2008.- Special. Vol. – P. 9-12.

2. Dremova N.B. Computer technology market research in the medical and pharmaceutical organizations / N.B. Dremova, S.V. Straw. – Kursk: KSMU, 1999. – 147 p.

3. Zaliska O.M. Farmakoeconomics: theory and practice // *Pharm. Zh.* – 2010. – № 2. – P.10-16.

ВИВЧЕННЯ МОТИВАЦІЙ І ПЕРЕВАГ СПОЖИВАЧІВ ПРИ ВИБОРІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Саханда І.В., Сятиня М.Л.

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

Резюме. У статті представлені результати дослідження лікарських засобів рослинного походження для лікування серцево-судинних захворювань. На думку респондентів, приблизно рівними чинниками при купівлі лікарських засобів рослинного походження є доступна ціна, терапевтична ефективність і мінімум побічних ефектів.

Ключові слова: лікарські засоби рослинного походження, мотивація, переваги споживачів, показники.

ИЗУЧЕНИЕ МОТИВАЦИЙ И ПРЕДПОЧТЕНИЙ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПРИ ВЫБОРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Саханда И.В., Сятиня М.Л.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. В статье представлены результаты исследования лекарственных средств растительного происхождения для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. По мнению респондентов, примерно равными факторами при покупке лекарственных средств растительного происхождения является доступная цена, терапевтическая эффективность и минимум побочных эффектов.

Ключевые слова: лекарственные средства растительного происхождения, мотивация, предпочтения потребителей, показатели.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 541.182.024:530.145.61

**ЗАСТОСУВАННЯ НАНОМАТЕРІАЛІВ У МЕДИЦИНІ
ТА ФАРМАЦІЇ: ПОГЛЯД З ПОЗИЦІЙ КЛАСИЧНОЇ
ТА КВАНТОВОЇ ФІЗИКИ**

Комарова Тетяна Михайлівна,
e-mail: lmts1@mail.ru

Комарова Т.М., Стучинська Н.В., Чекман І.С.

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

Резюме. Наукову галузь, яка досліджує закономірності фізико-хімічних процесів у об'єктах нанометрових розмірів з метою створення матеріалів та пристроїв зі специфічними фізичними, хімічними та біологічними властивостями називають нанотехнологією, а матеріали, створені за допомогою нанотехнологій – наноматеріалами. До наноматеріалів відносять об'єкти, один з характерних розмірів яких лежить в інтервалі від 0,1 нм до 100 нм. Нанометровий діапазон розмірів відкриває нові властивості речовини і потребує принципово нових підходів до їхнього вивчення. Справа в тому, що фізичні та хімічні властивості наноматеріалів значно відрізняються від властивостей вільних атомів або молекул, а також від властивостей об'ємних речовин, що складаються з цих же атомів або молекул. Нині в дослідженні наноматеріалів накопичено значний теоретичний та практичний досвід, що й зумовило формування науки про наноматеріали як окремої міждисциплінарної області з численними розгалуженнями та застосуваннями. Можна стверджувати, що ніде так тісно не переплітаються фізика, хімія, біологія, медицина, як у дослідженні об'єктів нанометрових розмірів.

Ключові слова: наноматеріали, нанотехнології, хвильові властивості, тунелювання, фармація, фізика.

На початку ХХ століття стало зрозуміло, що класична механіка не в змозі дати адекватний опис законам взаємодії мікрочастинок, які рухаються в надзвичайно малому об'ємі. Потреба у встановленні таких законів зумовила появу “нової” фізики, яка одержала назву квантової.

Квантова механіка – фундаментальна фізична теорія, яка є теорією атомних явищ, вивчає закономірності мікросвіту і встановлює закони руху елементарних частинок, атомних ядер, атомів, молекул та їх сукупностей [2]. Закони квантової механіки також дали змогу з'ясувати будову атомів і атомних ядер, природу хімічного зв'язку, пояснити періодичну систему елементів; вони є основою для вивчення і макроскопічних тіл як системи взаємодіючих частинок (метали, діелектрики, на-півпровідники, квантові рідини, плазма). Квантова механіка пояснює такі основні явища довколишнього світу: 1. Наявність корпускулярно-хвильового дуалізму у речовинах, тобто існування хвильових та корпускулярних властивостей в усіх навколишніх предметах. 2. Наявність змішаних квантових станів

у матеріалах. 3. Квантування деяких фізичних явищ. Прикладами квантових параметрів є момент імпульсу, повна енергія обмеженої у просторі системи, а також енергія електромагнітного випромінювання певної частоти [7]. Лише квантова механіка змогла дати пояснення таким явищам, як феромагнетизм, надплинність, надпровідність. Провідною є роль квантової механіки також і у розумінні властивостей наноматеріалів

Перехід від класичних уявлень до квантових вимагає від людини певної психологічної перебудови, адже багато понять, які міцно усталені в класичному світі, не можна застосовувати у світі квантовому. Наприклад, в класичній фізиці положення тіла цілком однозначно задається в тривимірному просторі, а для опису його руху (тобто зміни положення з часом) використовується поняття траєкторії. При цьому, яким би складним не був рух тіла в класичній механіці (рівномірним, обертальним, коливальним, чи комбінацією цих видів руху), знаючи рівняння його траєкторії, завжди можливо передбачити положен-

ня тіла в наступний момент часу. Причому, коли говорять, що тіло рухається вздовж деякої траєкторії, висувають припущення, що воно не може здійснювати переміщення у просторі яким-небудь іншим чином в один і той самий момент часу (автомобіль або літак не здатні рухатися одночасно у двох напрямках). На відміну від цього, у квантовій фізиці користуватися поняттям єдино можливої траєкторії частинки не є можливим взагалі, оскільки закони квантової механіки мають ймовірнісний характер, що не дозволяє однозначно і точно описувати рух частинок у мікросвіті. В класичній фізиці все елементарно і зрозуміло – якщо кинути камінь (частинку) у воду, то на поверхні води з'являються хвилі. Квантова механіка ж стверджує, що сам квантовий об'єкт одночасно здатен мати хвильові та корпускулярні властивості. Без використання квантової механіки не можливо зрозуміти як окремі атоми комбінуються між собою й формують молекули конкретних хімічних сполук, як утворюються наночастинки, мікро- та макроструктури.

Нанофізика, використовуючи апарат квантової фізики, охоплює великий розділ науки, де дотикаються різні розділи фізики, хімії, фармакології і навіть біології. Дійсно, чимало біологічних структур є нанорозмірними, наприклад, біологічна мембрана має товщину (5–10) нм, подвійна спіраль ДНК має діаметр близько 2 нм, а рибосоми – 25 нм. Сучасні фахівці у галузі медицини та фармації повинні мати уявлення про розвиток нанонауки, її основні закони та закономірності, напрямки розвитку.

У останні десятиліття нанофізика стала ареною активних досліджень [1, 3-7, 9-19]. Це обумовлено насамперед тим, що наноструктури мають великий потенціал для практичного застосування. На сьогодні розроблені такі молекулярні технології, які дають змогу створювати структуру матеріалу поатомно (атом за атомом) і очікуються подальші великі "прориви" у технологіях створення наноматеріалів. Найяскравішим прикладом може бути **графен** – одна з алотропних форм вуглецю, окремий моноатомний шар у структурі графіту. Відокремити атомарний шар від кристала графіту уперше вдалося А. Гейму та К. Новосьолову (Манчестерський університет), за що вони були нагороджені *Нобелівською премією з фізики у 2010 році*. Атоми вуглецю утворюють стільникову (гексагональну) структуру з міжатомною відстанню 0,142 нм. Основною особливістю чистого графена – двовимірної модифікації вуглецю – є відсутність у ньому забороненої зони, ширина якої дорівнює нулю. На основі графену вже створено надчутливі сенсори (здатні виявляти присутність одного електрона), біосенсори, мініатюрні конденсатори високої ємності, швидкодійні елементи енергонезалежної пам'яті нового покоління, модулятори випромінювання, прозорі сенсорні екрани з діагоналлю понад 80 см. Обнадійливими є перші спроби застосування графену в медицині, зокрема, при лікуванні пухлин [17], виготовленні контактних лінз, очистці води. Фірмою IBM створено польові транзистори на основі графену зі швидкодією в 100 ГГц.

Великий інтерес до дослідження матеріалів у нанорозмірному стані зумовлений тим, що фізичні, хімічні та біологічні властивості речовин істотно змінюються, коли їх

складові елементи зменшуються до нанометрових розмірів (саме завдяки їх величині, формі, хімічним властивостям поверхні й топології). Наприклад, шестинанометрові гранули міді мають у п'ять разів вищу твердість, ніж звичайна мідь; напівпровідник селенід кадмію CdSe може набувати різного забарвлення залежно від розмірів його наногранул. Очевидно, що при цьому в CdSe змінюється ширина забороненої зони. Отже, властивості малих частинок речовини істотно відрізняються від властивостей масивного матеріалу. Для деяких властивостей нанорозмірних об'єктів природа їх матеріалу може бути другорядною порівняно з їх формою (квантова точка, сферичний кластер, трубка, дріт або моношар) і залежить від топологічної розмірності: наприклад, 0D – квантова точка; 1D – дріт, нитка; 2D – плоский моно- чи бiшар, такою структурою є біологічні мембрани, а також вищезгаданий графен; 3D – тривимірна струкура; фрактальна структура.

Спробуємо проаналізувати головні причини відмінностей властивостей наноматеріалів від звичайних, виокремивши два типи ефектів: ті, що описуються законами класичної фізики і такі, що підпорядковуються законам квантової фізики. Насамперед йдеться про так звані розмірні ефекти, під якими розуміємо комплекс явищ, пов'язаних зі зміною властивостей речовини внаслідок безпосередньої зміни розміру частинок; внеску меж поділу у властивості системи; сумірності розміру частинок з фізичними параметрами, що мають розмірність довжини [9].

Прояв класичних розмірних ефектів. Важлива особливість наноматеріалів полягає в тому, що в таких речовинах дуже велике значення коефіцієнта відношення кількості атомів на поверхні до кількості атомів в об'ємі. Скориставшись відомими з шкільного курсу фізики формулами, оцінимо такий коефіцієнт для кристалів з кубічною кристалічною ґраткою, наприклад, срібла чи міді. Для простоти міркувань, будемо вважати, що кристали маю форму куба зі стороною a . Так, за розміру зерна $a=10-100$ нм відношення кількості атомів на поверхні до їхньої кількості у об'ємі нанокристалічного твердого тіла становить приблизно 50 %. Для зерна діаметром $a=0,1$ мм це відношення має значення порядку 0,05%. Очевидно, чим менший розмір нано об'єкта, тим більшим є вплив поверхневих ефектів на властивості речовини. У граничному випадку можна розглядати найпростішу модель, у якій один атом оточений 12 атомами-сусідами (ми виходимо з того, що 12 – максимальне координаційне число). Очевидно, що всього у такому об'єкті утримується 13 атомів. У такому випадку відсоткове відношення кількості атомів на поверхні (12) до кількості атомів в об'ємі (13) дорівнює 92 %. Таким чином, змінюючи розміри і форми нанокластерів, можна цілеспрямовано посилювати роль поверхневих ефектів у наноматеріалах.

При зменшенні розмірів істотно змінюється і структурний стан самого зерна нанокластера. Як відомо типовими для монокристалів і великих (понад 100 мкм) кристаліків у полікристалах є дефекти кристалічної структури: дислокації (які зазвичай мають густину близько 10^4 см⁻²), а також вакансії і дефекти пакування (з густо-

ною порядку 10^6 – 10^{10} см⁻³). У наноматеріалі такі дефекти не можуть утримуватись усередині зерна і часто виходять на поверхню, перетворюючи структуру зерна у майже бездефектну. Таким чином, хоча зерна нанометрових розмірів і можуть мати різні дефекти, наприклад, вакансії або їхні комплекси, дисклінації та дислокації, але кількість і розподіл їх якісно інший, ніж у великих зернах (розміром 5–10 мкм і більше).

Ще однією причиною унікальних особливостей наноматеріалів є та, що поверхневі атоми мають надлишок вільної енергії [14]. Якщо нанодисперсна система складається з частинок з середнім розміром 10 нм, то поверхнева енергія наближається до ентальпії плавлення багатьох металів. Надлишкова вільна енергія забезпечує високу хімічну активність структур, отже наночастинки діють як своєрідний хімічний каталізатор.

Експериментальні дані свідчать, що наночастинки мають тенденцію до накопичення на межі розділу фаз газ-рідина: концентрація наночастинок на/біля поверхні рідина-газ буде вищою, ніж у середині краплі [18]. Ця особливість може бути використана задля підвищення ефективності лікарських препаратів і має широкі перспективи для використання у фармації.

Фізико-хімічні властивості речовин у нанорозмірному стані змінюються також і через дію на них поверхневого тиску [14], тут йдеться про додатковий тиск, обернено пропорційний розмірові частинок, що зумовлює збільшення енергії Гібса та підвищення тиску насиченої пари на поверхні наночастинок й, як наслідок, зміну температур кипіння рідкої фази і плавлення твердої.

Таким чином, основні прояви класичних розмірних ефектів – це зміна параметрів решітки, зростання роді поверхневих ефектів, температури плавлення, поверхневого натягу.

Квантові розмірні ефекти. Квантово-механічна поведінка нано систем контролюється їхніми малими розмірами, хоча б один із яких має бути близькими до довжини хвилі де Бройля для електрона в цій речовині.

Згідно з гіпотезою де Бройля, не тільки світло, а й будь-яка рухома матеріальна частинка або тіло мають як корпускулярні, так і хвильові властивості і можуть бути охарактеризовані довжиною хвилі, яка пов'язана з швидкістю руху v та масою частинки m

$$\lambda = \frac{h}{mv} = \frac{h}{\sqrt{2mE}},$$

де $h=6,67 \times 10^{-34}$ Дж·с – стала Планка.

Намагаючись провести розрахунки довжини хвилі де Бройля для електронів у різних речовинах, слід використувати не значення маси вільного електрона m_0 , а його ефективну масу, яка залежить від природи речовини. Для металів ефективна маса електронів близька до маси вільних електронів m_0 , їхня кінетична енергія E складає декілька електронвольт, а довжина хвилі де Бройля буде дорівнювати 0,1–1,0 нм (тобто прояв квантових ефектів може спостерігатися лише для дуже малих кристалів або в дуже тонких плівках). Для напівметалів (вісмут) і напівпровідників, що відзначаються невеликими значеннями ефективної маси ($m^* \sim 0,01 m_0$) та енергії носіїв ($E \approx 0,1$ eV), зна-

чення хвилі де Бройля λ_d буде наближатися до 100 нм. Таким чином, саме у напівпровідниках технологічно легше створити умови для прояву квантоворозмірних ефектів.

Електронні властивості наноструктур, зумовлені квантовими ефектами, стають тим суттєвішими, чим меншими є розміри частинок, які в цьому випадку починають підпорядковуватись законам квантової механіки. Істотних змін зазнає структура енергетичних рівнів. В масивному матеріалі енергетичний спектр кристала складається з декількох смуг, які називають енергетичними зонами, кожна з яких виникає внаслідок розщеплення енергетичних рівнів окремих атомів внаслідок їхньої взаємодії. В процесі розщеплення беруть в основному участь валентні електрони. Через надзвичайно велику кількість атомів, енергія кристала у межах кожної зони змінюється практично неперервно. Сусідні енергетичні зони можуть бути розділеними проміжками скінченної ширини, які називають забороненими зонами. На противагу цьому, в обмежених системах з відносно невеликою кількістю атомів проявляється дискретність енергетичних рівнів.

Хвиля, що відповідає вільному електрону в твердому тілі значних розмірів, може безперешкодно поширюватися у будь-якому напрямку. Проте ситуація кардинально змінюється, коли електрон потрапляє у тверде тіло, розмір якого (принаймні в одному напрямку) обмежений і порівнюється з довжиною електронної хвилі. Розглянемо для прикладу 0D – об'єкт, квантову точку. В середині квантової точки потенціальна енергія електрона нижча, ніж за її межами, таким чином рух електрона обмежений у всіх просторових напрямках. Зазвичай квантові точки мають розмір від 2 нм до декількох десятків нанометрів. Як зазначалося вище, граничні розміри квантової точки обумовлюються значеннями ефективної маси електрона у даній речовині. Наприклад, для системи *InAs–AlGaAs* мінімальний розмір складає 4 нм, а максимальний не повинен перевищувати 30 нм. Тобто квантові точки мають 10–50 атомів у діаметрі і містять від 100 до 1000 електронів. В такій системі електрон поводить себе як у тривимірній потенціальній ямі. Електронний спектр квантової точки являє собою набір дискретних енергетичних рівнів, що формально відповідає електронному спектру окремого атома, тому стосовно них вживають термін “штучні атоми”. Важливим є те, що на відміну від справжніх атомів, частотами переходів між енергетичними рівнями квантової точки легко керувати, змінюючи її розміри або навіть лише форму. Така особливість дає змогу проектувати системи і пристрої, які по суті є видом фізичних макромолекул з повністю налагоджуваними властивостями. Історично першими квантовими точками, були мікрочастинки селеніду кадмію *CdSe*.

Перехід до наноструктур від крупнокристалічних напівпровідників супроводжується збільшенням ширини забороненої зони: нижній дозволений рівень енергії в зоні провідності збільшується, а верхній енергетичний рівень у валентній зоні понижується. Наприклад, для звичайного гребозернистого селеніду кадмію ширина забо-

роненої зони $CdSe$ становить 1,8 eВ, а для наночастинок розміром 3,0-3,5 і 1,0-1,2 нм вона збільшується до 2,3 і 3,0 eВ [9]. Коли речовину беруть у достатньо малих кількостях, її навіть не можна однозначно вважати ізолятором, провідником або напівпровідником. Наприклад, прості хімічні елементи – метали, взяті у кількості 20, 50 і 100 атомів, будуть послідовно проходити стадію ізолятора, напівпровідника й провідника відповідно. Це зумовлює модифікацію цілої низки фізичних властивостей. Також у забороненій зоні на поверхні з'являються нові електронні рівні через наявність незаповнених валентностей. Окремим проявом зміни таких властивостей може бути зміна кольору, яка спостерігається, наприклад, для міді та золота при зміні розмірів наночастинок.

За умови, що розмір нанооб'єкту досягає певної критичної величини (яка, як зазначалося раніше, співмірна з довжиною хвилі де Бройля) на перше місце виходять квантові ефекти, які ініціюються не лише дискретністю енергетичних рівнів, а й появою квантової інтерференції і тунельних ефектів. Тунелювання є суто квантовомеханічним ефектом, в класичній фізиці йому аналогів немає. Ефект базується на корпускулярно-хвильовому дуалізмі – подвійній природі елементарних частинок. З боку класичної механіки зрозуміло, що жодне тіло, яке має енергію E , не може подолати бар'єр висотою H_0 , якщо $H_0 > E$. Наочну аналогію з механічними уявленнями наводить автор у роботі [15]. Наприклад, якщо м'яч розглядати як тіло, а за бар'єр взяти дуже високий бетонний паркан, то зрозуміло, що якщо м'яч кинути у бік паркану недостатньо високо – так, що його енергії не вистачить на переліт даного бар'єру, то він відскочить, вдарившись об перешкоду. Але електрон, власна енергія якого нижча, ніж висота бар'єру з певною ймовірністю може долати цей бар'єр і виявитися з іншої сторони, при цьому енергія електрона лише трохи зміниться, тобто складається враження наче у “паркані” виявився тунель. Тунелювання є наслідком того, що для електрона характерні корпускулярні та хвильові властивості. [15]

Наслідком цього явища є наявність над поверхнею будь-якого провідника або напівпровідника певної кількості вільних електронів, які “вийшли” за його межі завдяки тунельному ефекту. Якщо взяти дві речовини, що проводять струм, розташувати їх на відстані 0,5 нм одна від одної і прикласти до них порівняно малу різницю потенціалів (0,1-1 В), то між даними речовинами виникне електричний струм, що зумовлений тунельним ефектом (тунельний струм). Даний факт можна використати для дослідження поверхні тіла. Рухаючи гострий предмет (дуже тонку голку з кінчиком завтовшки декілька атомів) над досліджуванним об'єктом (скануючи його поверхню), можна отримати інформацію про будову об'єкта на атомарному рівні. У 1981 році співробітники компанії IBM Г. Бінінг і Г. Рорер на основі даного дослідження побудували перший скануючий тунельний мікроскоп (СТМ) і в 1982 р. з його допомогою вперше в історії отримали зображення поверхні золота, а потім кремнію з атомарною роздільною здатністю.

Використовуючи об'єкти нанометричних розмірів сучасна фізика ефективно використовує електричні,

оптичні та ядерні дослідження для розширення меж нашого розуміння квантової механіки, квантових критичних явищ, квантового транспорту та нелінійної динаміки у конденсованих середовищах. До того ж, кристалічне твердотільне середовище з притаманними йому виродженими симетріями може забезпечувати нетривіальний топологічний ландшафт для електронів та інших елементарних частинок і колективних збуджень, що має широкі практичні перспективи, дає змогу досліджувати структурні і динамічні ефекти близькості між різними цікавими матеріалами і станами речовин, такими як надпровідність, різні магнітні стани, низьковимірні системи на основі вуглецю, топологічні ізолятори та інші емергентні фази, які були відкриті за останні десятиріччя та роки.

З розвитком нанотехнології тісно пов'язаний якісно новий напрямок медичної науки – молекулярна наномедицина. З нею пов'язують такі унікальні речі, як: лабораторії на чіпі, адресна доставка ліків до уражених клітин, нові бактерицидні та противірусні лікарські засоби, діагностика захворювань за допомогою квантових точок, нанороботи для ремонту пошкоджених клітин, нейроелектронні інтерфейси та багато іншого. [4]

На сьогоднішній день подібні проекти вже не тільки плід уяви письменників-фантастів, але і реальні засоби сучасної медицини.

По-перше, наночастинок можуть використовуватися в медицині для точної доставки ліків і управління швидкістю хімічних реакцій. Нанокapsули з мітками-ідентифікаторами зможуть доставляти ліки безпосередньо до вказаних клітин і мікроорганізмів, зможуть контролювати і відображувати стан пацієнта, стежити за обміном речовин і багато що іншого. Це дозволить ефективніше боротися з онкологічними, вірусними і генетичними захворюваннями [6].

По-друге, можливе створення нанороботів-лікарів, які здатні “жити” всередині людського організму, усуваючи всі виникаючі пошкодження або запобігаючи їх виникненню. Послідовно перевіряючи і, якщо треба, “виправляючи” молекули, клітину за клітиною, орган за органом, наномашини повернуть здоров'я будь-якому хворому, а потім просто не допустять жодних захворювань і патологій, у тому числі генетичних. Теоретично це дозволить людині жити сотні років [6].

По-третє, з'явиться можливість швидкого аналізу і модифікації генетичного коду, просте конструювання амінокислот і білків, створення нового вигляду ліків, протезів, імплантантів. У цій галузі рядом дослідників вже проводиться перевірка різних наноматеріалів на сумісність з живими тканинами і клітинами [6].

Важлива роль належить спіновим ефектам у біохімічних та фармакологічних реакціях, які потребують подальших ґрунтовних досліджень. При цьому принципово важливим є врахування можливості переходів зі зміною спіну в металокластері, що неможливо здійснити при використанні звичайних медикаментів, які являють собою діамантні молекули в основному синглетному стані. Такі препарати також здатні впливати на перебіг біохімічних процесів у клітині шляхом хімічних реакцій, типових для традиційної біоорганічної хімії. Хімічні реакції можна

розглядати як такі, що протікають за участю спінової перебудови. Якщо наночастинка здатна легко змінювати спіновий стан, то тим самим відкриваються великі можливості для так званого спінового каталізу, тобто її вплив на біохімічні реакції значно посилюється. Як приклад, це явище можна пояснити реакцією зв'язування молекулярного кисню гемоглобіном. Активним центром гемоглобіну є залізорпорфірин в оточенні білкових молекул, який має 4 неспарених електронних спіни (квінтетний стан). Молекула кисню, як відомо, також є парамагнітною і має триплетний основний стан. При зв'язуванні кисню гемоглобіном основний стан всього комплексу (оксигемоглобіну) є синглетним, тобто при такому зв'язуванні обов'язково повинна проходити зміна спінового стану [19]. Зміна спінових станів в біомолекулах є однією з невід'ємних властивостей живої матерії, здатної до самоорганізації. Тому квантово-хвильові властивості наночастинок з їх високою здатністю до зміни спінових станів можуть бути вельми корисними при розгляді фармакологічної дії препаратів, виготовлених за допомогою нанотехнологій.

Висновки. З позицій квантової механіки та класичної фізики можна зрозуміти широкий спектр властивостей наноматеріалів, багато з яких є унікальними і мають багатообіцяючі перспективи практичного використання. Чимало їх ще не вивчені в повному обсязі, інші, можливо, і не відкриті. Ці властивості відкривають перед людством можливості принципової зміни сучасного стану медицини та фармакології.

Рецензент: д.мед.н., професор Я.В. Цехмістер

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреев О.А. Основы нанотехнологий. Навчальний посібник (за загальною редакцією Віднічука М.А.) / Андреев О.А., Віднічук М.А., Єгізарян А.М. // Рівне: видавець О. Зень – 2011. – 49 с.
2. Вакарчук І.О. Квантова механіка. – 4-е видання, доповнене. – Л.: ЛНУ ім. Івана Франка, 2012. – 872 с.,
3. Гусев А. И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. / Гусев А. И. // М.: Физматлит. – 2005. – 416 с.
4. Елецкий А.В. Углеродные нанотрубки и их эмиссионные свойства / Елецкий А.В. // УФН. – 2002. – Т. 172. – 401 с.
5. Кобаяси Н. Введение в нанотехнологию. Пер. с японск. / Кобаяси Н. // М.: БИНОМ. Лаборатория знаний – 2005. –134с.
6. Калинина Н.Е. Наноматериалы и нанотехнологии: получение, строение, применение. / Калинина Н.Е., Калинин В.Т., Вилищук З.В., Калинин А.В., Ковац О.А. // Дн – вск: Изд – во Маковецкий – 2012. – 192с.
7. Ландау Л.Д., Лифшиц Е. М. Квантовая механика. Нерелятивистическая теория. Теоретическая физика. – М.: Физматлит, 2008. – Т. 3. – 800 с./
8. Нолтинг Б. Новейшие методы исследования биосистем. / Нолтинг Б. // Москва: Техносфера – 2005. – 256с.
9. Поплавко Ю.М., Борисов О.В., Акименко Ю.И. Нанофізика, наноматеріали, наноелектроніка: навч. посібн. / Поплавко Ю.М. Борисов О.В., Акименко Ю.И. // Київ, НТУУ “КПІ” – 2012. – 300 с.
10. Пул Ч. Нанотехнологии. / Пул Ч., Оуэнс Ф. // Москва: Техносфера – 2005. – 336с.

11. Ратнер М. Нанотехнология: простое объяснение очередной гениальной идеи.: Пер. с англ./ Ратнер М., Ратнер Д. // М.: Издательский дом “Вильямс” – 2004. – 240 с.
12. Рыбалкина М. Нанотехнологии для всех. / Рыбалкина М / М.: Nanotechnology News Network – 2005. – 444 с.
13. Суздальев И.П. Нанотехнология: физико-химия нанокластеров, наноструктур и наноматериалов./ Суздальев И.П. // М.: КомКнига – 2006. – 592с.
14. Уварова І.В. Наноматеріали та їх використання у медичних виробках. / Уварова І.В., Максименко В.Б., Ярмола Т.М. // Київ, КІМ – 2013. – 171 с.
15. Харрис П. Углеродные нанотрубки и родственные структуры. Новые материалы XXI века. / Харрис П. // Москва: Техносфера – 2003. – 336с.
16. Чекман І.С. Квантова фармакологія. / Чекман І.С. // Київ, НВП “Видавництво “Наукова думка” НАН України. – 2012. – 181 с.
17. Kai Yang, Shuai Zhang, Guoxin Zhang, Xiaoming Sun, Shuit-Tong Lee, Zhuang Liu. Graphene in Mice: Ultrahigh In Vivo Tumor Uptake and Efficient Photothermal Therapy. // Nano Letters. Article ASAP. Publication Date (Web): August 4, 2010. DOI: 10.1021/nl100996u.
18. Vafaei S. Effect of nanoparticles on sessile droplet contact angle / S. Vafaei, T. Borca-Tasciuc, M.Z. Podowski [et al.] // Nanotechnology – 2006. Vol. 17. P. 2523–2527. Vafaei S. The effect of nanoparticles on the liquid-gas surface tension of Bi(2)Te(3) nanofluids / S. Vafaei, A. Purkayastha, A. Jain [et al.] // Nanotechnology – 2009. Vol. 20. P. 27–35
19. B.F. Minaev, V.A. Minaeva. Spin dependent binding of dioxygen to heme and charge transfer mechanism of spin orbit coupling enhancement // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2008. – Т. 2. – С. 56–64.

REFERENCES

1. Andreev O.A. Osnovi nanotekhnologiy. Navchalnyy posibnik (za zagalnoyu redaktsiyu Vidnichuka M.A.) / Andreev O.A., Vidnichuk M.A., Egizaryan A.M. // Rivne: vidavets O. Zen – 2011. –49 s.
2. Vakarchuk I.O. Kvantova mekhanika. – 4-e vidannya, dopovnene. – L.: LNU im. Ivana Franka, 2012. – 872 s.,
3. Gusev A. I. Nanomaterialy, nanostruktury, nanotekhnologii. / Gusev A. I. // M.: Fizmatlit. – 2005. – 416 s.
4. Yeletskiy A.V. Uglerodnye nanotrubki i ikh emissionnye svoystva / Yeletskiy A.V. // UFN. – 2002. – Т. 172. – 401 s.
5. Kobayasi N. Vvedenie v nanotekhnologiyu. Per. s yaponsk. / Kobayasi N. // M.: BINOM. Laboratoriya znaniy – 2005. –134s.
6. Kalinina N.Ye. Nanomaterialy i nanotekhnologii: poluchenie, stroenie, priminenie. / Kalinina N.Ye., Kalinin V.T., Vilishchuk Z.V., Kalinin A.V., Kovats O.A. // Dn – vsk: Izd – vo Makovetskij – 2012. – 192s.
7. Landau L.D., Lifshits Ye. M. Kvantova mekhanika. Nerelyativisticheskaya teoriya. Teoreticheskaya fizika. – М.: Fizmatlit, 2008. – Т. 3. – 800 s./
8. Nolting B. Новейшие методы исследования биосистем. / Moskva: Tekhnosfera – 2005. – 256s.
9. Poplavko Yu.M., Borisov O.V., Akimenko Yu.I. Nanofizika, nanomateriali, nаноелектроніка: navch. posibn. / Poplavko Yu.M. Borisov O.V., Akimenko Yu.I. // Kіiv, NTUU “KPI” – 2012. – 300 s.
10. Pul Ch. Nanotekhnologii. / Pul Ch., Ouens F. // Moskva: Tekhnosfera – 2005. – 336s.
11. Ratner M. Nanotekhnologiya: prostoe obyasnienie ocherednoy genialnoy idei.: Per. s angl./ Ratner M., Ratner D. // М.: Izdatelskiy dom “Vilyams” – 2004. – 240 s.
12. Rybalkina M. Nanotekhnologii dlya vsekh. / Rybalkina M// M.: Nanotechnology News Network – 2005. – 444 s.
13. Suzdalev I.P. Nanotekhnologiya: fiziko-khimiya nanoklastertov, nanostruktur i nanomaterialov./ Suzdalev I.P. // М.: KomKniga – 2006. – 592s.
14. Uvarova I.V. Nanomateriali ta ikh vikoristannya u medichnikh virobakh. / Uvarova I.V., Maksimenko V.B., Yarmola T.M. // Kіiv, KIM – 2013. – 171 s.
15. Kharris P. Uglerodnye nanotruby i rodstvennye struktury. Novye materialy XXI veka. / Kharris P. // Moskva: Tekhnosfera – 2003. – 336 s.
16. Chekman I.S. Kvantova farmakologiya. / Chekman I.S. // Kіiv, NVP “Vidavnictvo “Naukova dumka” NAN Ukraini. – 2012. – 181 s.

17. Kai Yang, Shuai Zhang, Guoxin Zhang, Xiaoming Sun, Shuit-Tong Lee, Zhuang Liu. Graphene in Mice: Ultrahigh In Vivo Tumor Uptake and Efficient Photothermal Therapy. // *Nano Letters. Article ASAP. Publication Date (Web): August 4, 2010. DOI: 10.1021/nl100996u.*

18. Vafaei S. Effect of nanoparticles on sessile droplet contact angle / S. Vafaei, T. Borca-Tasciuc, M.Z. Podowski [et al.] // *Nanotechnology* – 2006. Vol. 17. R. 2523–2527. Vafaei S. The effect

of nanoparticles on the liquid-gas surface tension of Bi(2)Te(3) nanofluids / S. Vafaei, A. Purkayastha, A. Jain [et al.] // *Nanotechnology* – 2009. Vol. 20. R. 27-35

19. B.F. Minaev, V.A. Minaeva. Spin dependent binding of dioxygen to heme and charge transfer mechanism of spin orbit coupling enhancement // *Ukrainica Bioorganica Acta.* – 2008. – T. 2. – S. 56–64.

ПРИМЕНЕНИЕ НАНОМАТЕРИАЛОВ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ: ВЗГЛЯД С ПОЗИЦИЙ КЛАССИЧЕСКОЙ И КВАНТОВОЙ ФИЗИКИ

Комарова Т.Н., Стучинская Н.В., Чекман И.С.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме: Наноматериалы – материалы, созданные с использованием наночастиц или с помощью нанотехнологий, имеющих определенные уникальные свойства, обусловленные присутствием этих частиц в материале. К наноматериалам относят объекты, один из характерных размеров которых лежит в интервале от 1 до 100 нм. Нанометровый диапазон измерений открывает новые свойства и подходы к изучению вещества. В этом диапазоне меняются немало физических и химических свойств, и нигде так близко не сходятся физика, химия и биология. Сейчас здесь накоплен столь значительный теоретический материал, благодаря которому возникла необходимость рассмотрения науки о наноматериалах как об определенной междисциплинарной области, которая имеет многочисленные разветвления и применение.

Ключевые слова: наноматериалы, нанотехнологии, волновые свойства, туннелирование, фармация, физика.

APPLICATIONS OF NANOMATERIALS IN MEDICINE AND PHARMACY: A VIEW FROM THE STANDPOINT OF CLASSICAL AND QUANTUM PHYSICS

T. Komarova, N. Stuchinska, I. Chekman

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. Nanotechnology deals with the investigation of the principles that govern physical and chemical processes taking place in the objects of nanometric size. As a science it is involved in the creation of new materials and devices with specific physical, chemical and biological properties. These newly designed advanced materials are referred to as nanoproducs. The nano-object size ranges between 0,1 and 100 nanometers. The size of the nanoscale contributes to the discovery of the new properties of the substances the study of which requires principally another approach. In fact, physical and chemical properties of nanomaterials significantly differ from those of free atoms or molecules as well as of dimensional substances composed of these atoms and molecules. Currently, the investigation of nanomaterials has resulted in the acquirement of substantial theoretical knowledge and practical experience. It has led to the foundation of the science involved in the nanomaterials research. Nanotechnology is a separate interdisciplinary field with numerous branches and applications. It may be stated that nowhere else but in the study of nanometric objects physics, chemistry, biology and medicine are intertwined to such a great extent.

Key words: nanomaterials, nanotechnologies, wave properties, tunneling, pharmacy, physics.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 615.326

СЕЛЕН ТА НАНОСЕЛЕН: РОЛЬ В ОРГАНІЗМІ ТА ЗАСТОСУВАННЯ У МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Ноцек Микола Сергійович,
e-mail: k.notsek@gmail.com

¹Ноцек М.С., ¹Горчакова Н.О., ²Белєнічев І.Ф., ¹Пузиренко А.М., ¹Чекман І.С.

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Запорізький медичний університет, м. Київ, Україна

Резюме. Надлишок чи недостатня кількість окремих хімічних елементів та їх сполук приводить до виникнення різних патологічних станів, що потенціюється особливо підвищеною потребою організму людини в елементах-антиоксидантах. Ось чому в останні роки зросла увага вчених до селену – мікроелемента, що володіє антиоксидантними, радіопротекторними властивостями, підвищує імунітет, сповільнює процеси старіння. Наукові спостереження виявили, що селен є есенціальним мікроелементом і з його дефіцитом пов'язані 75 різних нозологічних форм, що призводять до скорочення тривалості життя людини. Такі випадки були описані у США, Фінляндії, Новій Зеландії, Китаї, Росії, Україні. Мікроелемент селен, має принципове значення для здоров'я людини. Селен є важливим компонентом не менш як 25 селенопротеїнів і ферментів людини, що містять селеноцистеїн. Як складова частина селенопротеїну, селен має структурні і ферментативні функції, в останній час будучи найбільш відомим в якості антиоксиданту і каталізатора для виробництва активної форми гормону щитовидної залози. Селен необхідний для належного функціонування імунної системи і є ключовим фактором у протидії розвитку вірусності і прогресування ВІЛ. Він необхідний для рухливості сперматозоїдів і може знизити ризик викидня. Дефіцит цього елемента пов'язується з погіршенням настрою. Дослідження пов'язують селен з виникненням серцево-судинних захворювань. У надмірних кількостях всі сполуки селену стають токсичними для клітин людини. Наноселен є потенційним джерелом селену, що має низьку токсичність.

Ключові слова: селенопротеїн, антиоксидант, мікроелемент, селеноцистеїн, селеніт натрію.

1. Актуальність

Надлишок чи недостатня кількість окремих хімічних елементів та їх сполук приводить до виникнення різних патологічних станів, що потенціюється особливо підвищеною потребою організму людини в елементах-антиоксидантах. Ось чому в останні роки зросла увага вчених до селену – мікроелемента, що володіє антиоксидантними, радіопротекторними властивостями, підвищує імунітет, сповільнює процеси старіння [8]. Наукові спостереження виявили, що селен є есенціальним мікроелементом і з його дефіцитом пов'язані 75 різних нозологічних форм, що включають порушення обміну речовин, дисфункцію щитовидної залози, серцево-судинні та пухлинні захворювання, що призводять до скорочення тривалості життя людини. Такі випадки були описані у США, Фінляндії, Новій Зеландії, Китаї, Росії, Україні [7].

Селен регулює запальну відповідь і є необхідним для нормальної роботи ендокринної та імунної системи. Впливає на клітинний ріст і апоптоз, регулює діяльність клітинних сигнальних систем і факторів транскрипції. Селен є компонентом як мінімум 25 специфічних селенопротеїнів, в яких метал включається у вигляді селеноцистеїну. На сьогоднішній день ґрунтовні вивчені такі групи селенопротеїнів, як глутатіон пероксидаза, тіоредоксін редуктаза і йодотіронін дейодиназа. Вони можуть змінювати метаболізм тиреоїдних гормонів і функціональний стан клітин організму за рахунок антиоксидантної активності та участі у підтримці окислювально-відновного гомеостазу в клітці [5,32].

В організмі людини міститься 10-14 мг селену, більша його частина сконцентрована в печінці, нирках, селезінці, серці, яєчках і насінневих канатиках у чоловіків. Селен

присутній в ядрі клітини. Фізіологічна потреба у селені становить 70 мкг для дорослих чоловіків та 55 мкг для жінок. Мікроелемент селен відноситься до числа незамінних (есенціальних) харчових факторів, адекватне надходження яких є необхідною умовою забезпечення здоров'я людини [2,5].

2. Історичні дані відкриття та початкові етапи вивчення селену

J. Berzelius вперше оприлюднив новий елемент у листі від 27 січня 1818 до J.S.C. Schweigger у Німеччині, що супроводжувався листом надісланим у квітні для негайної публікації у журналі *Journal für Chemie und Physik* [38]. Більшість ранніх досліджень селену зроблено з метою виявлення його токсичності. У 1930-і роки встановлено, що він є причиною отруєння худоби в районах з високим вмістом селену в ґрунті. У середині 20-го століття селен визнаний мікронутрієнтом і його біологічна функція вивчалася у ключі його значення у харчуванні людини. У 1957 році Клаус Шварц, німецький вчений, що працює в Національному інституті охорони здоров'я в Бетесді, вперше повідомив про користь селену для здоров'я. К. Шварц вивчав дріжджі в якості джерела білка у Німеччині під час Другої світової війни і продовжив навчання в США, і у кінці кінців виявив, що використання дріжджів *Torula* замість пивних дріжджів як джерело білка для годування вітамін Е-дефіцитних щурів призвело до утворення некротичних змін печінки. К. Шварц і С. Фольц оголосили, що селен, який міститься в фракціонованих пивних дріжджах, несе відповідальність за відсутність некрозу печінки. Дефіцит селену був також виявлений у дослідженнях в Орегоні, які показали, що міопатія відома як "хвороба білих м'язів" у телят і ягнят, пов'язана з виснаженням на селен ґрунтом [29].

У 1979 році у Китаї, застійна серцева міопатія (кешанська хвороба) була вперше пов'язана з дефіцитом селену. У 1970 було встановлено, що селен присутній у глутатіонпероксидазі як амінокислота селеноцистеїн, і фокус досліджень селену зміщується у галузь молекулярної біології. Як мікронутрієнт, рекомендована норма вживання селену була визначена в 1989 році (70 мкг / г для чоловіків і 55 мкг / добу для жінок) і переглянута в 2000 році (55 мкг / добу). Селенопротеїни – білки, що містять різні амінокислоти, зокрема селеноцистеїн. Відкриття селенопротеїнів відбулося в 1973 році, коли Hoekstra W.G. і його колеги з Університету Вісконсіна визначили наявність селену в глутатіонпероксидазі [24].

3. Сучасний стан вивчення участі селену у метаболізмі

На сьогоднішній день існують праці вчених, що розглядають роль селену в організмі людини і тварин під різним кутом. Перш за все були спростовані свідчення про те що селен може запобігати розвитку раку та інгібувати його розвиток [39]. Так, рандомізоване подвійне сліпе дослідження впливу селену на пацієнтів з раком легень показало, що селен є безпечним, але не має переваг над плацебо [22]. Проте вчені вважають, що селен може полегшувати наслідки радіотерапії у цих хворих. Виходячи з даних досліджень виконаних ученими у період з 1987-2012, при прийомі селену підвищується рівень селену у

крові, поліпшується загальний стан хворих, що сприяє поліпшенню якості життя, запобігає або зменшує побічні ефекти променевої терапії і не знижує ефективність променевої терапії та не викликає токсичність [31].

Однією з найвідоміших особливостей селену є його антиоксидантні властивості, а також те, що він є каталізатором для вироблення активної форми тиреоїдного гормону [18,33]. Небагато селенопротеїнів: глутатіонпероксидаза, тіоредоксін редуктаза і йодтиронін дейодиназа мають функції оксидоредуктаз. Глутатіонпероксидаза і тіоредоксінредуктаза приймає участь у зниженні перекису водню і ліпопероксиду. Таким чином, фізіологічною роллю глутатіонпероксидази і тіоредоксінредуктази є регулювання окисного стресу. Так як активна частина глутатіонпероксидази і тіоредоксінредуктази містить залишок селену, селен необхідний для активності цих ферментів [19]. Селен сприяє активації одного з компонентів ендогенної нейропротекції – тіолдисульфідної системи [1].

Інший дуже важливий напрямок у вивченні селену як одного з основних мікроелементів людини – його роль у розвитку серцево-судинних захворюваннях [21]. Селеновий статус безпосередньо впливає на ремоделювання матриці і функції міокарду. Окислювально-відновний баланс, зміни в метилюванні та епігенетичні механізми можуть також відігравати роль у впливі селену на біологію серцево-судинної системи. Більш низькі рівні селену в крові спостерігається у хворих з серцевою недостатністю зі зниженою скорочувальною функцією лівого шлуночка або систолічною серцевою недостатністю. Цей елемент поліпшує функцію лівого шлуночка і якість життя при систолічній серцевій недостатності [27]. Науці відомі випадки селензалежних кардіоміопатій [11]. Великі концентрації селену в сироватці крові пов'язані з більш високою поширеністю артеріальної гіпертензії, що було доведено у дослідженні з населенням США [25].

Селен, в основному за рахунок його включення в селенопротеїни, відіграє важливу роль у запаленні та імунитеті. Селенопротеїни приймає участь в активації, проліферації та диференціації клітин, які управляють вроджену та адаптивну імунну відповідь. Адекватні рівні Se важливі для ініціювання імунітету, також вони беруть участь у регуляції надмірних імунних відповідей і хронічне запалення [20]. Як стимулятор імунної функції, селен відомий протягом багатьох років, але спосіб, в який цей елемент діє на молекулярному рівні в захисті людини і запальних захворюваннях погано вивчений. Останні дані показують, що селенопротеїни відіграють важливу роль у проліферації Т-клітин у відповідь на стимуляцію рецепторів Т-клітин [15].

Селен має потенційно настроймодулюючий вплив. Низькі рівні селену пов'язуються з більш вираженим депресивним симптомом у літніх людей у сільській місцевості [16]. Він має важливе значення для нормальної функції мозку. Дослідження підтвердили роль селенопротеїну Р у накопиченні та використанні селену у мозку. Селенопротеїн Р і аполіпропротеїн Е рецептор-2 взаємодіють у гематоенцефалічному бар'єрі, а також в головному мозку для підтримання достатньої кількості селену, яка захищає від нейродегенерації [13,14].

Лабораторні експерименти показали, що селен має інгібуєчий вплив на ВІЛ *in vitro*, який пов'язують з антиоксидантним ефектом глутатіонпероксидази та інших селенопротеїнів. Клінічні випробування виявили підвищений ризик безсимптомного вірусноносійства, але на той час знизилася кількість госпіталізацій і з'явилися кращі результати, такі як зменшення вірусного навантаження, збільшення кількості CD4+ Т-клітин і зниження ризику діареї. [36].

Проведені експериментальні дослідження показують, що одним з можливих механізмів, за допомогою якого селен реалізує свою позитивну дію, є підвищення реакції репарації пошкодженої ДНК, що реалізується за рахунок підвищення активності ДНК-глікозилази та шляхів репарації ДНК, ці факти включають в себе дані, отримані з використанням культивованих моделей тваринних клітин, а також клінічні дослідження людей [12].

У ссавців, Se має важливе значення для сперматогенезу і, отже, для чоловічої фертильності. У тваринництві та в експериментальних гризунів, помірна та важка недостатність Se призводить до порушення рухливості сперматозоїдів і морфологічних змін будови середніх відділів до руйнації головки та хвоста сперматозоїда [23,34].

Селенопротеїни можуть модулювати ступінь окислювального стресу, який є особливістю септичного шоку. Концентрація селену в еритроцитах може провісником летальності пацієнтів з септичним шоком у реанімації [17]. Низькі післяопераційні рівні селену є прогностичним чинником для розвитку ускладнень у пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування без штучного кровообігу [35]. Також селен є прогностичним маркером розвитку інфекційних легеневих ускладнень у постраждалих з тяжкою поєднаною травмою [3].

4. Хвороби пов'язані з селену в організмі людини

На даний момент вченими добре вивчені прояви дефіциту селену в організмі людини. Збільшення випадків кешанської хвороби пов'язані з низьким рівнем селену в зернових культурах і в зразках людської крові, волосся і тканин. Крім того, кілька випробувань щодо забезпечення дітей селеном дають переконливі докази стосовно профілактичного ефекту селену проти кешанської хвороби. Основною гістопатологічною особливістю захворювання є мультифокальний некроз міокарда. Хвороба істотно не впливає на коронарні артерії. Ультраструктурні дослідження показують, що мембранні органели, такі як мітохондрії або сарколема, піддаються впливу раніше всього. Хвороба Кашина-Бека – ендемічна остеоартропатія, також пов'язана з низьким рівнем селену. Випадки захворювання характеризуються збільшенням і деформацією суглобів. Основною патологічною зміною є розповсюджена дегенерація і некроз гіалінової хрящової тканини [26].

Селен (Se) є важливим мікроелементом з вузьким проміжком між позитивним і токсичним ефектом. Як перспективний хіміопротекторний агент, його застосування вимагає довгострокове вживання, таким чином токсичність Se є особливо важливим питанням [43].

Хронічне отруєння селеном у людей асоціюється, насамперед, з втратою волосся і зміни в морфології нігтів. У

деяких випадках спостерігаються, пошкодження шкіри (почервоніння, утворення пухирів) і нервової системи (парестезії, паралічі). У тварин, зокрема щурів, пошкодження печінки є спільною рисою хронічного отруєння селеном, але доказів, які свідчили б про функціональні дефекти печінки у людини не багато. Біохімічні механізми токсичності селену не було чітко встановлено. Деякі особливості його шкідливого впливу залежать від хімічної форми конкретної сполуки селену, її експозиції [40].

5. Сучасні селенвмісні препарати та їх застосування

На даний момент використовується препарат, який містить селеніт натрію. Селеніт натрію при курсовому введенні щурам внутрішньошлунково (50 мкг/кг) протягом 20 днів після відтворення дихлоретанового гепатиту нормалізує показники антиоксидантної системи (СОД, ГПР, відновленого глутатіону) та окислювальної модифікації білка (АФГ, КФГ) печінки, міокарді, тканинах головного мозку щурів. Селеніт натрію при курсовому введенні щурам внутрішньошлунково (50 мкг/кг) протягом 20 днів після відтворення дихлоретанового гепатиту нормалізує показники енергетичного обміну печінки і міокарду щурів (АТФ, піруват, малат, лактат), не впливає на показники енергетичного обміну в мозковій тканині тварин. [9]. Доведено можливість застосування модулятора глутатіонпероксидази – селеніту натрію як нейропротектора [1].

Активно вивчаються препарати, що містять біогенні сполуки селену. Так, було доведено, що вони позитивно впливають на рівень антиоксидантного потенціалу у студентів [6].

6. Особливості наноселену, перспективи його дослідження

Останнім часом наноелементний Se все частіше привертає увагу вчених завдяки своїй високій біодоступності і відносно низькій токсичності [30]. Тим не менше, в порівнянні з сполуками селену, такими як селеніт натрію, селенометіонін і метилселеноцистеїн, нано-Se не збільшує активність селеноензимів, у тому числі глутатіонпероксидази і тіоредоксінредуктази і ферментів 2-ї фази детоксикації, таких як глутатіон S-трансфераза, але має набагато нижчу токсичність [42]. Наноселен у сім разів менш токсичний ніж селеніт натрію у мишей [41]. На даний момент триває багатогранне вивчення наноселену та його властивостей. Нано-Se може служити в якості хіміопротектора зі зменшеним ризиком токсичності [43]. Досліджені можливі молекулярні механізми наноселену в ослабленні гепатоцелюлярної карциноми [10]. Поверхневі нанокластери селену можуть бути спроектовані таким чином, щоб пригнічувати ріст раку кісток, одночасно сприяючи зростанню нормальної кісткової тканини [37].

Одночасне введення силімарину і наноселену є можливим способом для поліпшення лікування запального захворювання кишечника [28]. На моделі токсичного ураження печінки у щурів вдалося показати, що нанопрепарат селену, отриманий на матриці арабіногалактана, а також частково і сам арабіногалактан запобігають наступу оксидативного стресу, вимірюваного за допомогою співвідношення активності процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту [4].

7. Висновок. Мікроелемент селен, має принципове значення для здоров'я людини. Селен є важливим компонентом не менш як 25 селенопротеїнів і ферментів людини, що містять селеноцистеїн. Як складова частина селенопротеїну, селен має структурні і ферментативні функції, в останній час будучи найбільш відомим в якості антиоксиданту і каталізатора для виробництва активної форми гормону щитовидної залози. Селен необхідний для належного функціонування імунної системи і є ключовим фактором у протидії розвитку вірулентності і прогресування ВІЛ. Він необхідний для рухливості сперматозоїдів і може знизити ризик викидня. Дефіцит цього елемента пов'язується з погіршенням настрою. Дослідження пов'язують селен з виникненням серцево-судинних захворювань [33]. У надмірних кількостях всі сполуки селену стають токсичними для клітин людини. Наноселен є потенційним джерелом селену, що має низьку токсичність.

Рецензент: член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор Яворовський О.П.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленичев И.Ф. Ферментативное и неферментативное звено тиол-дисульфидной системы в головном мозге экспериментальных животных с церебральной ишемией: эффекты селеназы / И. Ф. Беленичев, Е.С. Литвиненко // Сучасні аспекти нейрофармакології. – 2015. – Vol. 42, No. 1. – P. 13–18.

2. Волкотруб Л.П. Роль селена в развитии и предупреждении заболеваний (обзор) / Волкотруб Л.П., Андропова Т.В. // Гигиена и санитария. – 2001. – P. 57–61.

3. Зайнудинов З. М. Метаболизм селена у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой / З.М. Зайнудинов, А.К. Шабанов, С.Н. Зорин[et al.] // 2014. – No. 3. – P. 68–71.

4. Колесникова Л.И. Состояние системы липопероксидации-антиоксидантной защиты при токсическом поражении печени и его профилактике нанокомпозитным препаратом селена и арабиногалактана / Л.И. Колесникова, Е.А. Карпова, Б.Я. Власов, Б. А. Троимов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Vol. 159, No. 2. – P. 183–187.

5. Котикович Ю. С. Selenium. some aspects of ecology and participation in the development of pathology / Ю. С. Котикович // 2011. – P. 26–30.

6. Никулина А. В. Влияние биопрепарата “селенес+” и дополнительных физических упражнений на адаптацию студентов младших курсов к условиям обучения в высшей школе / А.В. Никулина, И. Ю. Пахомова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Vol. 159, No. 2. – P. 192–195.

7. Гончарова О. Селенодефицит и возрастзависимая патология / О. Гончарова, И. Ильина // International journal of endocrinology. – 2015. – No. 4(68). – P. 87–92.

8. Онул Н. М. Гігієнічна характеристика вмісту селену в об'єктах навколишнього середовища і організмі людини та його вплив на показники здоров'я населення екологічно несприятливого регіону / Н. М. Онул. – Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України, 2008.

9. Поготова Г. Дія селенази на показники енергетичного обміну та прооксидантно-антиоксидантної системи в органах шурів при токсичному гепатиті / Г. Поготова, Н. Горчакова, И. Беленичев, И. Чекман // 2014. – Vol. 2, No. 111. – P. 216–220.

10. Ahmed H. H. Molecular mechanisms of nano-selenium in mitigating hepatocellular carcinoma induced by n-nitrosodiethylamine (ndea) in rats / H. H. Ahmed, W. K. B. Khalil, A. H. Hamza // Toxicology Mechanisms and Methods. – 2014. – Vol. 24, No. 8. – P. 593–602.

11. Al-Matary A. Selenium: a brief review and a case report of selenium responsive cardiomyopathy / A. Al-Matary, M. Hussain, J. Ali // BMC Pediatrics. – 2013. – Vol. 13. – P. 39.

12. Bera S. Does a role for selenium in dna damage repair explain apparent controversies in its use in chemoprevention? / S. Bera, V. De Rosa, W. Rachidi, A. M. Diamond // Mutagenesis. – 2013. – Vol. 28, No. 2. – P. 127–134.

13. Burk R.F. Selenoprotein p and apolipoprotein e receptor-2 interact at the blood-brain barrier and also within the brain to

maintain an essential selenium pool that protects against neurodegeneration / R. F. Burk, K. E. Hill, A. K. Motley[et al.] // The FASEB Journal. – 2014. – Vol. 28, No. 8. – P. 3579–3588.

14. Caito S. W. Progression of neurodegeneration and morphologic changes in the brains of juvenile mice with selenoprotein p deleted / S. W. Caito, D. Milatovic, K. E. Hill[et al.] // Brain research. – 2011. – Vol. 1398. – P. 1–12.

15. Carlson B. A. Role of selenium-containing proteins in t cell and macrophage function / B.A. Carlson, M.-H. Yoo, R.K. Shrimali[et al.] // The Proceedings of the Nutrition Society. – 2010. – Vol. 69, No. 3. – P. 300–310.

16. Colangelo L.A. Selenium exposure and depressive symptoms: the coronary artery risk development in young adults trace element study / L.A. Colangelo, K. He, M.A. Whooley[et al.] // Neurotoxicology. – 2014. – Vol. 41. – P. 167–174.

17. Costa N. A. Erythrocyte selenium concentration predicts intensive care unit and hospital mortality in patients with septic shock: a prospective observational study / N.A. Costa, A. L. Gut, J. A.C. Pimentel[et al.] // Critical Care. – 2014. – Vol. 18, No. 3. – P. R92–R92.

18. Oliveira Iglesias S. B. de Low plasma selenium concentrations in critically ill children: the interaction effect between inflammation and selenium deficiency / S. B. de Oliveira Iglesias, H. P. Leite, B. T. Paes[et al.] // Critical Care. – 2014. – Vol. 18, No. 3. – P. R101–R101.

19. Higuchi A. Selenium compound protects corneal epithelium against oxidative stress / A. Higuchi, H. Inoue, T. Kawakita[et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, No. 9. – P. e45612.

20. Huang Z. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities / Z. Huang, A. H. Rose, P. R. Hoffmann // Antioxidants & Redox Signaling. – 2012. – Vol. 16, No. 7. – P. 705–743.

21. Joseph J. Selenistasis: epistatic effects of selenium on cardiovascular phenotype / J. Joseph, J. Loscalzo // Nutrients. – 2013. – Vol. 5, No. 2. – P. 340–358.

22. Karp D. D. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase iii chemoprevention trial of selenium supplementation in patients with resected stage i non-small-cell lung cancer: ecog 5597 / D.D. Karp, S.J. Lee, S.M. Keller[et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2013. – Vol. 31, No. 33. – P. 4179–4187.

23. Kehr S. X-ray fluorescence microscopy reveals the role of selenium in spermatogenesis / S. Kehr, M. Malinowski, L. Finney[et al.] // Journal of molecular biology. – 2009. – Vol. 389, No. 5. – P. 808–818.

24. Kurokawa S. Selenium. role of the essential metalloid in health / S. Kurokawa, M. J. Berry // Metal ions in life sciences. – 2013. – Vol. 13. – P. 499–534.

25. Laclaustra M. Serum selenium concentrations and hypertension in the us population / M. Laclaustra, A. Navas-Acien, S. Stranges [et al.] // Circulation. Cardiovascular quality and outcomes. – 2009. – Vol. 2, No. 4. – P. 369–376.

26. Liu K. Statistical methods to assess and minimize the role of intra-individual variability in obscuring the relationship between dietary lipids and serum cholesterol. / K. Liu, J. Stamler, A. Dyer[et al.] // Journal of chronic diseases. – 1978. – Vol. 31, No. 6-7. – P. 399–418.

27. Metes-Kosik N. Both selenium deficiency and modest selenium supplementation lead to myocardial fibrosis in mice via effects on redox-methylation balance / N. Metes-Kosik, I. Luptak, P. M. DiBello[et al.] // Molecular nutrition & food research. – 2012. – Vol. 56, No. 12. – P. 1812–1824.

28. Miroliaee A. E. Amelioration of experimental colitis by a novel nanoselenium-silymarin mixture. / A.E. Miroliaee, H. Esmaily, A. Vaziri-Bami[et al.] // Toxicology mechanisms and methods. – 2011. – Vol. 21, No. 3. – P. 200–8.

29. Muth O. H. Effects of selenium and vitamin e on white muscle disease. / O. H. Muth, J. E. Oldfield, L. F. Remmert, J. R. Schubert // Science (New York, N.Y.). – 1958. – Vol. 128, No. 3331. – P. 1090.

30. Pelyhe C. Myths and facts about the effects of nano-selenium in farm animals – mini-review / C. Pelyhe, M. Múzes // Eur. Chem. Bull. – 2013. – Vol. 2, No. 12. – P. 1049–1052.

31. Puspitasari I.M. Updates on clinical studies of selenium supplementation in radiotherapy / I.M. Puspitasari, R. Abdulah, C. Yamazaki[et al.] // Radiation Oncology (London, England). – 2014. – Vol. 9. – P. 125.

32. Rayman M. P. Selenium and human health. / M.P. Rayman // Lancet (London, England). – 2012. – Vol. 379, No. 9822. – P. 1256–68.

33. Rayman M.P. The importance of selenium to human health / M.P. Rayman // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 356, No. 9225. – P. 233–241.

34. Shalini S. Dietary selenium deficiency as well as excess supplementation induces multiple defects in mouse epididymal spermatozoa: understanding the role of selenium in male fertility. / S. Shalini, M. P. Bansal // *International journal of andrology*. – 2008. – Vol. 31, No. 4. – P. 438–49.

35. Stevanovic A. The importance of intraoperative selenium blood levels on organ dysfunction in patients undergoing off-pump cardiac surgery: a randomised controlled trial / A. Stevanovic, M. Coburn, A. Menon [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, No. 8. – P. e104222.

36. Stone C. A. The role of selenium in hiv infection cosby a stone, kosuke kawai, roland kupka, wafaie w fawzi harvard school of public health / C. A. Stone, K. Kawai, R. Kupka, W. W. Fawzi // *Nutrition reviews*. – 2010. – Vol. 68, No. 11. – P. 671–681.

37. Tran P. A. Differential effects of nanoselenium doping on healthy and cancerous osteoblasts in coculture on titanium. / P. A. Tran, L. Sarin, R. H. Hurt, T. J. Webster // *International journal of nanomedicine*. – 2010. – Vol. 5. – P. 351–8.

38. Trofast J. Berzelius' discovery of selenium / J. Trofast // *The News Magazine of the International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)*. – 2011. – Vol. 33, No. 5. – P. 16–19.

39. Vinceti M. Selenium for preventing cancer / M. Vinceti, G. Dennert, C.M. Crespi[et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2014. – Vol. 3. – P. CD005195–CD005195.

40. World Health Organization Trace elements in human nutrition and health / World Health Organization. – Geneva: Macmillan / Ceuterick, 1996. – 360 p.

41. Zhang J. S. Biological effects of a nano red elemental selenium. / J. S. Zhang, X. Y. Gao, L. D. Zhang, Y. P. Bao // *BioFactors (Oxford, England)*. – 2001. – Vol. 15, No. 1. – P. 27–38.

42. Zhang J. Toxicity of selenium compounds and nano-selenium particles / J. Zhang, J. E. Spallholz // *General, Applied and Systems Toxicology*. – John Wiley & Sons, Ltd, 2009.

43. Zhang J. Elemental selenium at nano size (nano-se) as a potential chemopreventive agent with reduced risk of selenium toxicity: comparison with se-methylselenocysteine in mice / J. Zhang, X. Wang, T. T. Xu // *Toxicological Sciences*. – 2007. – Vol. 101, No. 1. – P. 22–31.

NANOSELENIUM AND SELENIUM: ROLE IN THE BODY AND APPLICATION IN MEDICAL PRACTICE

M.S. Notsek¹, N.O. Gorchakova¹, I.F. Belenichev²,
A.M. Puzyrenko¹, I.S. Chekman¹

¹Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

²Zaporizhia State Medical University,
Zaporozhye, Ukraine

Summary. Excess or insufficient number of separate chemical elements and their compounds lead to various pathological states, that is potentiated by the importance of the antioxidants in human cells. That is why in recent years increased attention of scientists to selenium – a trace element, that has antioxidant, radioprotective properties, strengthens the immune system, slows the aging process. Scientific observations have found that selenium is an essential trace mineral, its deficiency associated with 75 different nosologic forms, that shorten life. Such cases have been described in the United States, Finland, New Zealand, China, Russia and Ukraine. The essential trace mineral, selenium, is of fundamental importance to human health. Selenium is an important component of at least 25 selenoproteins and enzymes containing selenocysteine. As a constituent of selenoproteins, selenium has structural and enzymic roles, in the latter context being best-known as an antioxidant and catalyst for the production of active thyroid hormone. Selenium is needed for the proper functioning of the immune system, and appears to be a key nutrient in counteracting the development of virulence and inhibiting HIV progression. It is required for sperm motility and may reduce the risk of miscarriage. Deficiency has been linked to adverse mood states. Findings have been equivocal in linking selenium to cardiovascular disease risk. Selenium compounds are toxic to human cells in excessive amounts. Nanoselenium is a potential source of selenium, which has low toxicity.

Key words: selenoprotein, antioxidant, trace element, selenocysteine, sodium selenite.

СЕЛЕН И НАНОСЕЛЕН: РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ ТА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ноцек Н.С.¹, Горчакова Н.О., Беленичев И.Ф.²,
Пузыренко А.Н.¹, Чекман И.С.¹

¹Национальный медицинский университет

имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Запорожский медицинский университет,
г. Запорожье, Украина

Резюме. Избыток или недостаточное количество отдельных химических элементов, а также их соединений приводит к возникновению различных патологических состояний, которые потенцируются особенно повышенной потребностью организма человека в элементах-антиоксидантах. Вот почему в последние годы возросло внимание ученых к селену – микроэлементу, который обладает антиоксидантными, радиопротекторными свойствами, повышает иммунитет, замедляет процессы старения. Научные наблюдения выявили, что селен является эссенциальным микроэлементом и с его дефицитом связано 75 различных нозологических форм, приводящих к сокращению продолжительности жизни человека. Такие случаи были описаны в США, Финляндии, Новой Зеландии, Китае, России, Украине. Микроэлемент селен, имеет принципиальное значение для здоровья человека. Селен является важным компонентом не менее 25 селенопротеинов и ферментов человека, которые содержат селеноцистеин. Как составная часть селенопротеинов, селен имеет структурные и ферментативные функции, в последнее время будучи наиболее известным в качестве антиоксиданта и катализатора для производства активной формы гормона щитовидной железы. Селен необходим для нормального функционирования иммунной системы и является ключевым фактором в противодействии развитию вирулентности и прогрессирования ВИЧ. Он необходим для подвижности сперматозоидов и может снизить риск выкидыша. Дефицит этого элемента связывается с ухудшением настроения. Исследования связывают селен с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний. В чрезмерных количествах все соединения селена становятся токсичными для клеток человека. Наноселен является потенциальным источником селена, который имеет более низкую токсичность.

Ключевые слова: селенопротеин, антиоксидант, микроэлемент, селеноцистеин, селенит натрия.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 615:[546.56:541.182.024]+615.33]:57.084

ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НАНОЧАСТИНОК МІДІ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МОДЕЛІ АБСЦЕСІВ ШКІРИ І М'ЯКИХ ТКАНИН



Сімонов Павло Вадимович,
e-mail: simonovpavlo@ukr.net

Сімонов П.В.

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

Вступ. Інфекції шкіри і м'яких тканин на сьогодні є глобальною проблемою охорони здоров'я. Наночастинки міді розглядаються у ролі потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів лікарських засобів для терапії даної патології. Доцільним було визнано проведення експериментів з визначення антибактеріальної дії субстанції наночастинок нуль-валентної міді в рамках моделі абсцесів шкіри і м'яких тканин.

Мета роботи – дослідити фармакологічну активність наночастинок нуль-валентної міді в умовах експериментальної моделі полімікробних абсцесів шкіри і м'яких тканин щурів.

Матеріали і методи. Дослідження проведені на 15 щурах лінії Wistar. Абсцеси моделювали шляхом підшкірної ін'єкції щурам 1,5 мл суспензії добової культури мікроорганізмів *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus zooepidemicus* і *Pseudomonas aeruginosa*. З 5 по 9 добу досліду в групах лікування розкритий абсцес промивали субстанцією наночастинок нуль-валентної міді із середнім розміром 20 нм у концентрації 0,64 мг/мл чи 6,4 мг/мл у перерахунку на метал або розчином препарату порівняння міді сульфату у концентрації 2,5 мг/мл. Фармакологічну ефективність та безпеку субстанції наночастинок оцінювали за наступними параметрами: зовнішній стан і поведінка тварин, динаміка зміни маси тіла, гістологічний стан тканин зони зараження, гематологічні показники сироватки крові.

Результати і обговорення. Застосування субстанції наночастинок нуль-валентної міді у концентраціях 0,64 мг/мл і 6,4 мг/мл забезпечило покращення клінічних проявів інфекції і не призвело до суттєвого зменшення маси тіла тварин, сприяло нормалізації гістологічного стану тканин та гематологічних показників крові, тоді як міді сульфат виявився менш ефективним за даними параметрами.

Висновки. Одержані експериментальні дані стосовно фармакологічної активності та безпеки наночастинок нуль-валентної міді із середнім розміром 20 нм вказують на доцільність продовження доклінічних досліджень даної субстанції з метою подальшого її застосування як активного фармацевтичного інгредієнту для створення протимікробних лікарських засобів для лікування інфекцій шкіри і м'яких тканин.

Ключові слова: наночастинки міді, міді сульфат, абсцес, клінічна картина, гістологія, гематологія.

Вступ. Інфекції шкіри і м'яких тканин на сьогодні є глобальною проблемою охорони здоров'я через зростання захворюваності, тяжкості перебігу та смертності. Безпека даних патологій також пояснюється можливістю розвитку таких загрозливих ускладнень, як важкий сепсис та септичний шок. Ускладнені форми інфекцій шкіри і м'яких тканин характеризуються летальністю до 24% [1, 2, 28, 30].

Хоча у клінічну практику і впроваджуються нові антибіотики, такі лікарські засоби мають низку недоліків, по-

в'язаних з обмеженим спектром активності, побічними ефектами та високою вартістю [18,29].

Це обумовлює доцільність створення препаратів принципово нового класу, широкий спектр протимікробної активності яких поєднується з прийнятним профілем безпеки, низьким потенціалом розвитку антибіотикорезистентності та меншою вартістю курсу лікування.

Завдяки унікальним обумовленим нанорозмірністю властивостям, наночастинки металів розглядаються у ролі потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів

нових лікарських засобів для лікування інфекцій різної локалізації та етіології. При цьому особливу зацікавленість викликає мідь, яка має низку переваг: біосумісність, виражена протимікробна дія та представлення у вигляді більш дешевої альтернативи сполукам срібла, золота і титану, препарати з наночастинками яких також впроваджуються у медичну практику [14, 22, 26].

На кафедрі фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця протягом останніх 15 років проводяться дослідження з фармакології та токсикології наноматеріалів [7, 12]. З огляду на отримані результати щодо протимікробної ефективності наночастинок нуль-валентної міді *in vitro* [4, 11] та безпеки *in vivo* [9, 10], доцільним було визнано проведення експериментів з визначення антибактеріальної дії даної субстанції в рамках моделі абсцесів шкіри і м'яких тканин.

Мета роботи – дослідити фармакологічну активність наночастинок нуль-валентної міді в умовах експериментальної моделі полімікробних абсцесів шкіри і м'яких тканин щурів.

Матеріали та методи. Субстанція сферичних наночастинок нуль-валентної міді (НЧМ) із середнім розміром 20 нм синтезована в Інституті біологічної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України (м. Київ) за оригінальним протоколом методом хімічної конденсації у водному середовищі.

Дослідження проведені на 15 самцях білих лабораторних щурів лінії Wistar масою 170–240 г віком 2,5–3,0 місяці із дотриманням Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. “Про захист тварин від жорстокого поводження”. Тварин утримували у стандартних умовах віварію Інституту ветеринарної медицини НААН України (м. Київ) за температури повітря 20–25 °С та відносної вологості 50–55% з вільним доступом до корму та води. Період карантину та акліматизації тривав 7 днів [3].

Моделювання абсцесів шкіри і м'яких тканин проводили згідно з методиками, описаними у [5, 13], шляхом підшкірної ін'єкції щурам у ділянку між лопатками 1,5 мл суспензії добової культури мікроорганізмів з потенціуючим агентом – порошком вугілля активованого, масова частка якого в суспензії складала 5%.

Інфікування проводили сумішшю культур бактерій *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus zooepidemicus* і *Pseudomonas aeruginosa* у співвідношенні 1:1:1 (0,5×10⁸ КУО кожного мікроорганізму в 1 мл суспензії). Концентрації мікроорганізмів в суспензії визначали за стандартом МакФарланда. Бактерії отримані з колекції лабораторії анаеробних інфекцій Інституту ветеринарної медицини НААН України.

Щурів методом рандомізації розподілили у групи по 3 особини у кожній за наступною схемою:

- 1) контрольні умовно здорові інтактні тварини;
- 2) тварини з розкритим нелікованим абсцесом;
- 3) тварини, у яких розкритий абсцес промивали субстанцією НЧМ у концентрації 0,64 мг/мл 1 раз на добу протягом 5 днів із розрахунку 2 мл субстанції на 1 тварину;
- 4) тварини, у яких розкритий абсцес промивали субстанцією НЧМ у концентрації 6,4 мг/мл 1 раз на добу протягом 5 днів із розрахунку 2 мл субстанції на 1 тварину;
- 5) тварини, у яких розкритий абсцес промивали препаратом порівняння міді сульфатом у концентрації 2,5 мг/мл

1 раз на добу протягом 5 днів із розрахунку 2 мл розчину на 1 тварину.

У тварин всіх груп, крім інтактних, на 5 добу експерименту здійснювали розкриття абсцесу. З 5 по 9 добу в групах лікування розкритий абсцес промивали субстанцією НЧМ у концентрації 0,64 мг/мл чи 6,4 мг/мл у перерахунку на метал або розчином препарату порівняння міді сульфату у концентрації 2,5 мг/мл.

Перші 12 годин після інфікування і двічі на добу протягом експерименту (12 днів) спостерігали за клінічною картиною патології. Для реєстрації динаміки зміни маси тіла тварин зважували безпосередньо перед зараженням, на 5, 7 і 9 добу дослідження та перед виведенням з експерименту.

Фармакологічну ефективність у порівнянні з міді сульфатом, а також безпеку субстанції НЧМ оцінювали також за наступними параметрами: гістологічний стан тканин зони зараження, гематологічні показники сироватки крові.

У тварин всіх груп після декапітації під хлороформним наркозом кров для гематологічного дослідження відбирали у контейнери з консервантом ЕДТА. Визначення маркерних показників (кількість лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, гемоглобін, гематокрит та процентне співвідношення лімфоцитів, моноцитів, нейтрофілів, еозинофілів і базофілів в лейкоцитарній формулі) проводили із застосуванням гематологічного аналізатора Mythic 22 (PZ CORMAY S.A., Польща).

Здійснювали розтин тварин та проводили морфологічне дослідження зони зараження. Фрагменти тканин фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну (0,1 М фосфатний буфер, рН 7,4) та заливали в парафінові блоки. Для гістологічного дослідження за допомогою ротативного мікротому Leica RM2125 RTS (Leica Biosystems Nussloch GmbH, Німеччина) готували зрізи товщиною 4–5 мкм, фарбували гематоксиліном-еозином. Мікрофотографії отримували за допомогою мікроскопу Olympus BX51 (Olympus Corporation, Японія).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм BioStat 2009 for Windows (v5.8.4.3) (AnalystSoft Inc., Канада) та Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США). Результати окремих вимірювань представлені в абсолютних одиницях у вигляді середніх арифметичних значень (\bar{M}) зі стандартними помилками середнього (m). Для порівняння вибірок застосовували двовибірковий *t*-тест з однаковими або різними дисперсіями. Відмінності показників вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Вибір патогенів та їх комбінації заснований на аналізі даних літератури. Відомо, що абсцеси шкіри і м'яких тканин можуть мати полімікробну природу. У такому випадку нерідко збудниками є як грам-позитивні, так і грам-негативні бактерії [15, 30]. Застосовані у дослідженні мікроорганізми часто виділяють у пацієнтів з даною патологією [16, 24, 25].

З метою локалізації та подовження тривалості перебігу інфекційного процесу в експериментальних моделях абсцесів застосовують потенціуючі агенти, які вводять тваринам разом з мікроорганізмами [13, 19, 20, 21].

У даній роботі використовували порошок вугілля активованого, масова частка якого в суспензії складала 5%.

Препаратом порівняння виступав міді сульфат, як іонна форма міді на противагу нанорозмірній. Дана речовина може використовуватися у медичній практиці як антисептик та в'язучий агент, зокрема, у комбінованих лікарських формах [6,17].

Застосована в експерименті концентрація міді сульфату (2,5 мг/мл) відповідала терапевтичній концентрації з урахуванням її екстраполяції з людини на щурів із застосуванням коефіцієнта видової стійкості [3].

Менша концентрація субстанції НЧМ (0,64 мг/мл) відповідала терапевтичній концентрації міді сульфату у перерахунку на метал. Більша концентрація (6,4 мг/мл) була обрана з урахуванням результатів експерименту з вивчення антибактеріальної та протигрибкової активності субстанції НЧМ щодо патогенних тест-штамів мікроорганізмів *in vitro* [4].

Зовнішній стан та поведінка контрольних умовно здорових інтактних тварин протягом експерименту не зазнали змін.

У тварин з груп зараження на 5 добу у ділянці між лопатками спостерігали болісне пухлиноподібне утворення, яке при розрізі виявилось абсцесом з чіткою сполучнотканинною капсулою та гнійним вмістом світло-жовтого кольору, частинками потенціоючого агенту – активованого вугілля.

Протягом всього експерименту у нелікованих тварин та щурів, абсцеси яких промивали препаратом порівняння міді сульфатом, відмічали пригнічення спонтанної рухової активності, зниження споживання корму і води, що вказувало на прогресування патологічного процесу. В групах застосування субстанції НЧМ спостерігали зникнення даних симптомів на 2 добу лікування.

Наприкінці досліду у тварин всіх груп виявлене загояння розрізів, під час розтину після евтаназії у нелікованих щурів відмічали абсцеси у міжлопатковому просторі. В групах лікування водною дисперсією наночастинок візуальних патологічних змін не спостерігали.

Масу тіла тварин вимірювали безпосередньо перед зараженням, на 5, 7 і 9 добу дослідження та перед виведенням з експерименту (12 доба). В групі інтактних тварин відмічали зростання даного показника протягом всього експерименту. На 12 добу маса тіла перевищувала вихідне значення на 11,09%. Серед нелікованих тварин, навпаки, спостерігали зниження показника – на 8,52% протягом досліду.

В групах застосування субстанції НЧМ в концентраціях 0,64 і 6,4 мг/мл маса тіла тварин не зазнала статистично значущих змін, тоді як у щурів, абсцеси яких промивали міді сульфатом, відмічали зниження показника на 6,98% на 12 добу (табл. 1).

Таким чином, застосування субстанції НЧМ у обох концентраціях забезпечило покращення клінічних проявів інфекції і не призвело до суттєвого зменшення маси тіла тварин, тоді як міді сульфат виявився менш ефективним за даними показниками.

Гістологічний аналіз тканин зони зараження у нелікованих тварин показав формування абсцесів з некротизованим гнійним вмістом, обмеженим капсулою. Прилегли до капсули капіляри повнокровні, з них у порожнину абсцесу мігрують лейкоцити. Спостерігається також інфільтрація лейкоцитами прилеглих тканин. В зоні абсцесів мало часточок вугілля, що можна пояснити як великим розрізом при розкритті первинного абсцесу, так і більш активним виділенням ексудату. Отже, наявна активна фаза запалення з проникненням лейкоцитів у порожнину абсцесів, їх загибеллю, та охопленням запальним процесом значної площі прилеглих тканин (рис. 1).

При промиванні зони зараження субстанцією НЧМ у обох концентраціях спостерігали значне стихання запального процесу, вочевидь через зменшення інфікування. Вугільних часточок було небагато, їх розділяли широкі прошарки сполучної тканини з капілярами і волокнами. Значна кількість вугільних часточок знаходилась у макрофагах. Спостерігали більш ранній, ніж при використанні препарату порівняння, перехід до стадії проліферації (рис. 2).

В групі застосування міді сульфату відмічали перехід до стадії проліферації. Зона абсцесів зазнавала часткової регенерації – по периметру в неї проростали капіляри, але останні не досягали центральних ділянок. Виявляли багато сферичних зон, в яких продовжувався активний запальний процес. В них завжди знаходили скупчення вугільних часточок. Активна запальна реакція навколо останніх, формування відмежувального валу (капсули) з колагенових волокон і фібробластів свідчили про збереження в них інфекційного агента (рис. 3).

Отже, за результатами гістологічного дослідження субстанція НЧМ виявилася більш ефективною, ніж препарат порівняння міді сульфат, що підтверджувалося ерадикацією інфекційних агентів та більш раннім переходом до стадії проліферації.

Таблиця 1.

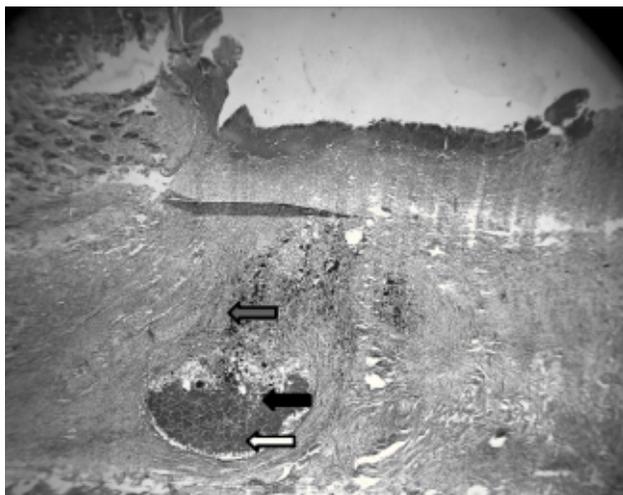
Динаміка зміни маси тіла щурів в умовах експериментальної моделі полімікробних абсцесів шкіри і м'яких тканин (n = 15; M±m)

Група	Маса тіла тварини, г				
	0 доба	5 доба	7 доба	9 доба	12 доба
Інтактні тварини	204,33±2,60	208,00±3,06	219,00±10,58*	222,33±11,45*	227,00±11,53*
Неліковані тварини	211,33±5,67	192,00±5,77*	196,00±4,93*	195,33±4,91*	193,33±7,33*
Промивання НЧМ (0,64 мг/мл)	201,33±1,91	201,00±3,79	199,67±5,36	199,33±6,77	204,00±9,62
Промивання НЧМ (6,4 мг/мл)	192,33±5,24	187,00±3,21	183,33±3,76	185,67±5,90	187,67±3,81
Промивання міді сульфатом	205,33±6,12	205,33±11,05	193,67±10,53	190,33±10,27	191,00±4,93*

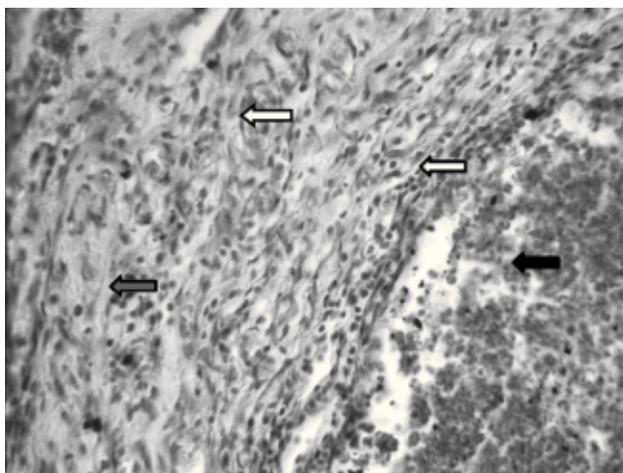
Примітки:

1. n – загальна кількість тварин у досліді, НЧМ – наночастинки нуль-валентної міді;
2. * – статистично значуща відмінність у порівнянні з вихідним значенням показника, p < 0,05.

Нижче наведені результати визначення гематологічних показників крові щурів в умовах експериментальної моделі полімікробних абсцесів шкіри і м'яких тканин (табл. 2).



a



b

Рис. 1. Тканини зони зараження нелікованих тварин в умовах експериментальної моделі полімікробних абсцесів. Гній та некротизовані тканини (←), капсула абсцесу (↔), макрофаги з часточками вугілля (←), густа сітка наповнених кров'ю капілярів (←). Гематоксилін-еозин. Примітка. а – зб. 200, б – зб. 400.

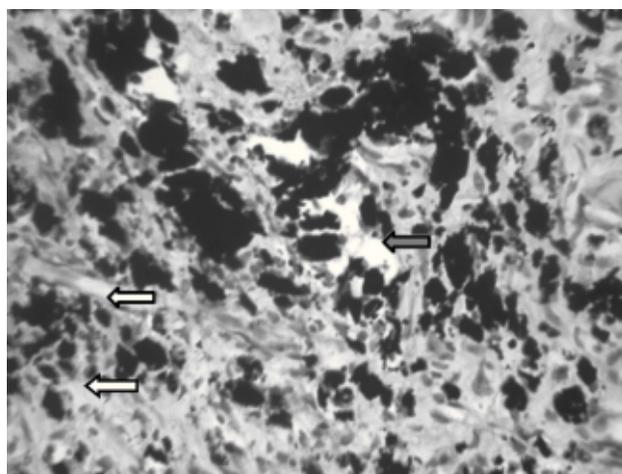


Рис. 2. Тканини зони зараження при лікуванні субстанцією наночастинок нуль-валентної міді в концентрації 0,64 мг/мл в умовах експериментальної моделі полімікробних абсцесів. Проростання капілярів (↔) та фіброblastів (←) у зону абсцесу; макрофаги, заповнені вугільними часточками (←); капсула відсутня. Гематоксилін-еозин. Зб. 400.

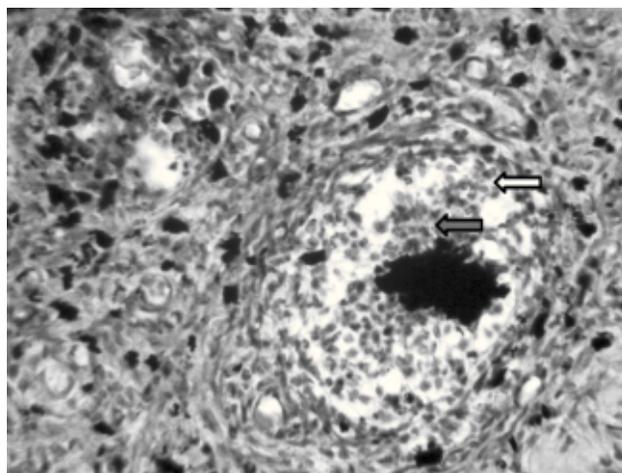


Рис. 3. Тканини зони зараження при лікуванні міді сульфатом в умовах експериментальної моделі полімікробних абсцесів. Скупчення сегментоядерних лейкоцитів навколо вугільної часточки (←), стінка абсцесу (←). Гематоксилін-еозин. Зб. 400.

Таблиця 2.

Гематологічні показники крові щурів в умовах експериментальної моделі полімікробних абсцесів (n = 15; M±m)

Гематологічні показники	Групи тварин				
	Інтактні тварини	Пелікопант тварини	Промивання ЕНМ(0,64 мг/мл)	Промивання НЧМ (0,4 мг/мл)	Промивання міді сульфатом
Лейкоцити, 10 ⁹ /мл	10,73±1,56	4,87±0,67*	8,17±1,65	8,77±0,49	5,67±0,46*
Лімфоцити, %	72,23±3,43	58,57±2,88*	68,63±3,53	70,63±1,93	68,53±3,41
Моноцити, %	4,60±0,56	9,83±1,44*	4,33±0,83	6,10±1,29	5,23±1,05
Нейтрофіли, %	16,20±2,05	23,43±2,95*	19,00±3,52	17,80±0,93	18,77±2,28
Еозинофіли, %	0,97±0,15	2,83±0,50*	1,10±0,20	0,73±0,18	0,97±0,12
Базофіли, %	6,00±1,07	5,33±0,56	6,93±0,30	4,73±0,28	6,50±1,15
Еритроцити, 10 ¹² /мл	7,85±1,39	6,30±0,42	7,55±1,50	6,61±0,52	8,49±1,39
Гемоглобін, г/дл	13,57±2,11	11,47±0,64	13,43±2,65	13,50±0,85	15,27±2,41
Гематокрит, %	39,17±6,61	37,00±1,79	38,07±7,48	37,73±1,85	44,00±6,89
Тромбоцити, 10 ⁹ /мл	587±76	627±69	446±91	594±49	547±106

Примітки: 1. n – загальна кількість тварин у досліді, НЧМ – наночастинок нуль-валентної міді; 2. * – статистично значуща відмінність у порівнянні з групою інтактних тварин, p < 0,05.

В групі нелікованих тварин спостерігали характерні для інфекційного процесу нейтрофілію та моноцитоз, а також лімфопенію, можливо, через розвиток у щурів стресу внаслідок тривалого або важкого перебігу патології. Відмічали зменшення загальної кількості лейкоцитів в крові – лейкопенію, яку можна пояснити перерозподілом лейкоцитів в судинному руслі, послабленням їх утворення або посиленням руйнування [8, 23, 27].

В групах лікування субстанцією НЧМ спостерігали підвищення загальної кількості лейкоцитів, збільшення відсоткового вмісту лімфоцитів та зменшення – моноцитів і нейтрофілів, до значень інтактних тварин. Токсичного впливу на форменні елементи крові не виявлено, про що свідчила відсутність змін у показниках кількості еритроцитів та тромбоцитів, концентрації гемоглобіну та рівня гематокриту.

В групі застосування міді сульфату відмічали зникнення лімфопенії, моноцитозу та нейтрофілії, але разом з тим спостерігали збереження лейкопенії.

Таким чином, аналіз гематологічних показників крові щурів з полімікробними абсцесами шкіри і м'яких тканин показав відсутність токсичного впливу на систему крові та більшу фармакологічну ефективність субстанції НЧМ у порівнянні з міді сульфатом.

Отже, в рамках експериментальної моделі полімікробних абсцесів, викликаних *S. aureus*, *S. zooepidemicus* і *P. aeruginosa*, субстанція НЧМ у концентраціях 0,64 мг/мл і 6,4 мг/мл проявила фармакологічну активність та виявила прийнятний профіль безпеки, що підтверджено такими параметрами, як зовнішній стан та поведінка тварин, динаміка зміни маси тіла, гістологічний стан тканин зони зараження, гематологічні показники крові.

Висновки.

1. В рамках експериментальної моделі полімікробних абсцесів шкіри і м'яких тканин, викликаних *S. aureus*, *S. zooepidemicus* і *P. aeruginosa*, застосування субстанції наночастинок нуль-валентної міді у концентраціях 0,64 мг/мл і 6,4 мг/мл забезпечило покращення клінічних проявів інфекції і не призвело до суттєвого зменшення маси тіла тварин, тоді як міді сульфат у концентрації 2,5 мг/мл виявився менш ефективним за даними показниками.

2. За результатами гістологічного дослідження зон зараження субстанція наночастинок нуль-валентної міді виявилася більш ефективною, ніж препарат порівняння міді сульфат, що підтверджувалося ерадикацією інфекційних агентів та більш раннім переходом до стадії проліферації.

3. Аналіз гематологічних показників крові щурів з полімікробними абсцесами шкіри і м'яких тканин показав відсутність токсичного впливу на систему крові та більшу фармакологічну ефективність субстанції наночастинок нуль-валентної міді у порівнянні з міді сульфатом.

4. Одержані експериментальні дані стосовно фармакологічної активності та безпеки наночастинок нуль-валентної міді із середнім розміром 20 нм, синтезованих за оригінальним протоколом методом хімічної конденсації у водному середовищі, вказують на доцільність продовження доклінічних досліджень даної субстанції з метою подальшого її застосування як активного фармацевтич-

ного інгредієнту для створення протимікробних лікарських засобів для лікування інфекцій шкіри і м'яких тканин.

Рецензент: д.мед.н., професор Н.О. Горчакова

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антибактеріальна терапія хірургічної інфекції шкіри та м'яких тканин / І. Д. Герич, В. В. Ващук, А. С. Барвінська [та ін.] // *Здоров'я України*. – 2012. – № 4 (10). – С. 8–9.
2. Бутранова О. И. Лекарственная терапия инфекций кожи и мягких тканей / О. И. Бутранова, А. Ю. Рязанова // *Лекарственный вестник*. – 2011. – Т. 6, № 1 (41). – С. 27–35.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; під ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
4. Ефективність дії наночастинок міді до збудників інфекційно-запальних процесів різної локалізації / Л.С. Резніченко, А.В. Руденко, П.В. Сімонов [та ін.] // *Вісник фармації*. – 2012. – № 3 (71). – С. 75–78.
5. Лабинская А. С. Микробиология с техникой микробиологических исследований / А. С. Лабинская. – [4-е изд., перераб. и доп.]. – Москва: Медицина, 1978. – 394 с.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – [16-е изд., перераб., испр. и доп.]. – Москва: Новая волна, 2012. – 1216 с.
7. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація / [Чекман І.С., Ульберг З.Р., Маланчук В.О. та ін.]. – К.: Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
8. Патологическая физиология: учебник / [Зайко Н. Н., Быць Ю. В., Атаман А. В. и др.]. – [4-е изд.]. – Москва: МЕДпресс-информ, 2007. – 640 с.
9. Сімонов П. В. Исследование острой токсичности наночастиц меди и конъюгата наночастиц меди с цефтриаксоном при внутривенном введении / П. В. Сімонов // *Рецепт*. – 2015. – № 3 (101). – С. 66–83.
10. Сімонов П. В. Дослідження гострої токсичності наночастинок міді при внутрішньовищудковому введенні мишам / П.В. Сімонов // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2015. – № 4–5 (45). – С. 79–86.
11. Сімонов П.В. Протимікробна та фунгіцидна активність наночастинок міді *in vitro* / П.В. Сімонов // *Youth NanoBioTech* – 2015. Молодіжний форум з нанобіотехнологій: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20–21 травня 2015 р.: матеріали. – К.: Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2015. – № 2 (87) (спец. вип.). – С. 138.
12. Чекман І. С. Нанофармакологія / І. С. Чекман. – К.: Задруга, 2011. – 424 с.
13. Шалимов С. А. Руководство по экспериментальной хирургии / С. А. Шалимов, А. П. Радзиховский, Л. В. Кейсевич. – Москва: Медицина, 1989. – 272 с.
14. Borkow G. Copper, an ancient remedy returning to fight microbial, fungal and viral infections / G. Borkow, J. Gabbay // *Curr. Chem. Biol.* – 2009. – Vol. 3. – P. 272–278.
15. Brook I. Microbiology of polymicrobial abscesses and implications for therapy / I. Brook // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2002. – Vol. 50, № 6. – P. 805–810.
16. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004) / G. J. Moet, R. N. Jones, D. J. Biedenbach [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 57, № 1. – P. 7–13.
17. Efficacy and tolerability assessment of a topical formulation containing copper sulfate and Hypericum perforatum on patients with herpes skin lesions: a comparative, randomized controlled trial / A. Clewell, M. Barnes, J. R. Endres [et al.] // *J. Drugs Dermatol.* – 2012. – Vol. 11, № 2. – P. 209–215.

18. Fair R.J. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century / R. J. Fair, Y. Tor // *Perspect. Medicin. Chem.* – 2014. – Vol. 6. – P. 25–64.

19. Hof H. Comparative therapeutic activities of ciprofloxacin, amoxicillin, ceftriaxone and co-trimoxazole in a new model of experimental infection with *Escherichia coli* / H. Hof, A. Christen, J. Hacker // *Infection.* – 1986. – Vol. 14, № 4. – P. 190–194.

20. In vivo activity of ceftobiprole in murine skin infections due to *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* / J. Fernandez, J. J. Hilliard, D. Abbanat [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54, № 1. – P. 116–125.

21. Inflammatory processes in a murine model of intra-abdominal abscess formation / J.J. Finlay-Jones, K.V. Davies, L.P. Sturm [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 1999. – Vol. 66, № 4. – P. 583–587.

22. Ingle A. P. Bioactivity, mechanism of action, and cytotoxicity of copper-based nanoparticles: a review / A. P. Ingle, N. Duran, M. Rai // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2014. – Vol. 98, № 3. – P. 1001–1009.

23. Martineau L. Changes in circulating lymphocyte subpopulations and mitogen-stimulated response in a rat infusion model of intra-abdominal infection / L. Martineau, P. N. Shek // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, № 7. – P. 2515–2521.

24. May A. K. Skin and soft tissue infections / A. K. May // *Surg. Clin. North Am.* – 2009. – Vol. 89, № 2. – P. 403–420.

25. Rajan S. Skin and soft-tissue infections: classifying and treating a spectrum / S. Rajan // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2012. – Vol. 79, № 1. – P. 57–66.

26. Santo C. E. Antimicrobial metallic copper surfaces kill *Staphylococcus haemolyticus* via membrane damage / C. E. Santo, D. Quaranta, G. Grass // *Microbiologyopen.* – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 46–52.

27. Severe leukopenia in *Staphylococcus aureus*-necrotizing, community-acquired pneumonia: risk factors and impact on survival / N. Kanafer, N. Sicot, P. Vanhems [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 359.

28. Skin and soft tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0–64 years with and without diabetes in the U.S. / J. A. Suaya, D. F. Eisenberg, C. Fang [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. e60057.

29. Vergidis P. I. New antibiotic agents for bloodstream infections / P. I. Vergidis, M. E. Falagas // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2008. – Vol. 32, Suppl. 1. – P. S60–S65.

30. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections / M. Sartelli, M. A. Malangoni, A. K. May [et al.] // *World J. Emerg. Surg.* – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 57.

REFERENCES

1. Antybakterialnaia terapiia khirurhichnoi infektsii shkiry i miakikh tkany / I. D. Herych, V. V. Vashchuk, A. S. Barvinska [et al.] // *Zdorovia Ukrainy.* – 2012. – № 4 (10). – P. 8–9.

2. Butranova O.I. Lekarstvannaia terapiia infektsii kozhy i miagkikh tkanei / O. I. Butranova, A. Yu. Riazanova // *Lekarstvennyi vestnik.* – 2011. – Vol. 6, № 1 (41). – P. 27–35.

3. Doklinichni doslidzhennia likarskikh zasobiv: metodychni rekomendatsii ; pid red. O. V. Stefanova. – K.: Avitsena, 2001. – 528 p.

4. Efektyvnist dii nanochastynok midi do zbudnykiv infektsiino-zapalnyh protsesiv riznoi lokalizatsii / L.S. Reznichenko, A.V. Rudenko, P.V. Simonov [et al.] // *Visnyk farmatsii.* – 2012. – № 3 (71). – P. 75–78.

5. Labinskaia A.S. Mikrobiologiiia s tekhnikai mikrobiologicheskikh issledovani / A. S. Labinskaia. – [4-e izd., pererab. i dop.]. – Moskva: Meditsina, 1978. – 394 p.

6. Mashkovskii M. D. Lekarstvennye sredstva / M.D. Mashkovskii. – [16-e izd., pererab., ispr. i dop.]. – Moskva: Novaia volna, 2012. – 1216 p.

7. Nanonauka, nanobiologiiia, nanofarmatsiia / [Chekman I. S., Ulberh Z. R., Malanchiuk V. O. et al.]. – K.: Poligraf plus, 2012. – 328 p.

8. Patologicheskaia fiziologiiia: uchebnik / [Zaiko N. N., Byts Yu. V., Ataman A. V. et al.]. – [4-e uzd.]. – Moskva: MEDpress-inform, 2007. – 640 p.

9. Simonov P. V. Issledovaniie ostroi toksichnosti nanochastits medi I koniugata nanochastits medi s tseftriaksonom pri vnurivennom vvedenii / P. V. Simonov // *Retsept.* – 2015. – № 3 (101). – P. 66–83.

10. Simonov P.V. Doslidzhennia hostroii toksychnosti nanochastynok midi pry vnetrishnoshlunkovomu vvedenni mysham / P.V. Simonov // *Farmakolohiia ta likarska tokykologhiia.* – 2015. – № 4–5 (45). – P. 79–86.

11. Simonov P. V. Protymikrobnna ta funhitsu dna aktyvnist nanochastynok midi in vitro / P. V. Simonov // *Youth NanoBioTech – 2015. Molodizhnyi forum z nanobiotekhnologii: naukovo-praktuchna konferentsiia z mizhnarodnoiu uchastiu, 20–21 travnia 2015 r.: materialy.* – K.: Ukrainskii nauko-vedychnyi molodizhnyi zhurnal. – 2015. – № 2 (87) (spets. vyp.). – P. 138.

12. Chekman I. S. Nanofarmakolohiia / I. S. Chekman. – K.: Zadruga, 2011. – 424 p.

13. Shalimov S. A. *Rukovodstvo po eksperimentalnoi khirurgii / S.A. Shalimov, A.P. Radzikhovskii, L.V. Keisevich.* – Moskva: Meditsina, 1989. – 272 p.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ АБСЦЕССОВ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Симонов П. В.

Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

Вступление. Инфекции кожи и мягких тканей на сегодняшний день являются глобальной проблемой здравоохранения. Наночастицы меди рассматриваются в качестве потенциальных активных фармацевтических ингредиентов лекарственных средств для терапии данной патологии. Целесообразным было признано проведение экспериментов по определению антибактериального действия субстанции наночастиц нуль-валентной меди в рамках модели абсцессов кожи и мягких тканей.

Цель работы – исследовать фармакологическую активность наночастиц нуль-валентной меди в условиях экспериментальной модели полимикробных абсцессов кожи и мягких тканей крыс.

Материалы и методы. Исследования проведены на 15 крысах линии Wistar. Абсцессы моделировали путем подкожной инъекции крысам 1,5 мл суспензии суточной культуры микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus zooepidemicus* и *Pseudomonas aeruginosa*. С 5 по 9 сутки опыта в группах лечения раскрытый абсцесс промывали субстанцией наночастиц нуль-валентной меди со средним размером 20 нм в концентрации 0,64 мг/мл или 6,4 мг/мл в пересчете на металл или раствором препарата сравнения меди сульфатом в концентрации 2,5 мг/мл. Фармакологическую эффективность и безопасность субстанции наночастиц оценивали по следующим параметрам: внешнее состояние и поведение животных, динамика изменения массы тела, гистологическое состояние тканей зоны заражения, гематологические показатели сыворотки крови.

Результаты и обсуждение. Применение субстанции наночастиц нуль-валентной меди в концентрациях 0,64 мг/мл и 6,4 мг/мл обеспечило улучшение клинических проявлений инфекции и не привело к существенному уменьшению массы тела животных, способствовало нормализации гистологического состояния тканей и гематологических показателей крови, тогда как меди сульфат оказался менее эффективным по данным параметрам.

Выводы. Полученные экспериментальные данные о фармакологической активности и безопасности наночастиц нуль-валентной меди со средним размером 20 нм указывают на целесообразность продолжения доклинических исследований данной субстанции с целью дальнейшего ее применения как активного фармацевтического ингредиента для создания противомикробных лекарственных средств для лечения инфекций кожи и мягких тканей.

Ключевые слова: наночастицы меди, меди сульфат, абсцесс, клиническая картина, гистология, гематология.

PHARMACOLOGICAL ACTION OF COPPER NANOPARTICLES IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF SKIN AND SOFT TISSUE ABSCESSSES

P.V. Simonov

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Introduction. Skin and soft tissue infections are a global healthcare problem nowadays. Copper nanoparticles are thought to become active substances in drugs for treatment of such pathology. It was considered relevant to study an antibacterial action of zerovalent copper nanoparticles substance in a model of skin and soft tissue abscesses.

The aim of the study – to investigate pharmacological action of zerovalent copper nanoparticles in an experimental model of polymicrobial skin and soft tissue abscesses in rats.

Materials and methods. The study was carried out on 15 Wistar rats. Abscesses were modeled by subcutaneous injection of 1.5 ml of suspension of daily culture of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus zooepidemicus* and *Pseudomonas aeruginosa* to rats. An open abscess was irrigated with 20 nm zerovalent copper nanoparticles substance in a concentration of 0.64 mg/ml or 6.4 mg/ml or with copper sulphate solution in a concentration of 2.5 mg/ml as a comparator, in days from 5 to 9 in all treatment groups. Pharmacological action and safety of zerovalent copper nanoparticles substance were assessed by parameters listed below: appearance and behavior of animals, dynamics of changes in body weight, histological state of a zone of infected tissues, serum hematological indices.

Results and discussion. The use of zerovalent copper nanoparticles substance in a concentration of 0.64 mg/ml or 6.4 mg/ml lead to an improvement of clinical findings and an absence of significant decrease in body weight, resulted in normalization of a histological state of tissues and serum hematological indices. Copper sulphate appeared less efficacious according to the data obtained.

Conclusions. Experimental data on pharmacological action and safety of 20 nm zerovalent copper nanoparticles denotes a relevance of further preclinical studies implementation in order to its further use as an active substance in drugs for treatment of skin and soft tissue infections.

Key words: copper nanoparticles, copper sulphate, abscess, clinical findings, histology, hematology.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 615/616 (091/092)

НАУКОВО-МЕДИЧНА ДІЯЛЬНІСТЬ ТА СВІТОГЛЯД АКАДЕМІКА В.П. ФІЛАТОВА (ДО 140-Ї РІЧНИЦІ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ВЧЕНОГО)



Веденсєв В'ячеслав Дмитрович,
e-mail: slavaved1@gmail.com

Веденсєв В.Д.¹, Веденсєв Д.В.²

¹Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

²Національна академія керівних кадрів культури і мистецтв, м. Київ, Україна

Резюме: У статті вперше вводить в науковий обіг агентурно-оперативного стеження радянських органів держбезпеки за видатним вченим-офтальмологом, академіком В.П. Філатовим. У них містяться цінні відомості про організацію та наукову діяльність створеного В.Філатова експериментального інституту офтальмології в Одесі, інтереси до його інноваційних науково-технологічних розробок з боку зарубіжних вчених. Матеріали розробок спецслужби свідчать про високу культуру, релігійність вченого, його патріотизм і самовіддане служіння медичній науці, незважаючи на антикомуністичні переконання і політичні переслідування. У донесеннях оперативних джерел містяться чимало відомості про наукові досягнення вченого, формування його наукової школи, взаємини з владою і ієрархами Православної Церкви, включаючи архієпископа Кримського Луку (Войно-Ясенецького).

Ключові слова: офтальмологія, хірургія, медична наука, політичні репресії

Вступ. Академік Академії медичних наук СРСР (з 1944 р.) та АН Української РСР (1939 р.) Володимир Петрович Філатов (27.10.1875 р. – 30.10.1956 р.) увійшов в історію медицини як визначний офтальмолог, лікар-клініцист, хірург, дослідник-новатор, педагог і засновник солідної науково-офтальмологічної школи, автор понад 460 наукових праць. Народжений у Пензенській губернії Росії (нинішньої Мордовії), він з 1903 р. пов'язав життя та плідну медичну діяльність з Україною, до самої смерті працюючи в Одесі.

Невтомна праця вченого із світовим ім'ям була відзначена званням Героя Соціалістичної Праці (1950 р.), Державною (Сталінською) премією у галузі науки і техніки (1941 р.), низкою орденів, включаючи бойовий орден Вітчизняної війни І ступеня за труди в евакуаційних шпиталях під час протиборства з гітлерівською агресією, великою золотою медаллю імені Мечникова. Він заснував у 1946 р. "Офтальмологический журнал". Обирався депутатом Верховної Ради 4-х скликань (з 1938 р.). Нині ім'я вченого носить Науково-дослідний інститут очних хвороб і тканинної терапії імені академіка В. П. Філатова АМН України, який він створив та беззмінно очолював з 1936 року.

Скарбницю медичної науки поповнили розроблений ним "тканинної терапії", метод пересадки роговиці, при якому пересадочним матеріалом є донорська роговиця. Ним же запроваджено у галузі відновлювальної хірургії метод пересадки шкіри за допомогою "філатовського круглого стебла", методи пересадки роговиці від трупів. В.Філатовим створено вчення про біогенні стимулятори, запропоновані оригінальні методи лікування глаукоми, трахоми, травматизму в офтальмології.

Видатний вчений та лікар, будучи людиною глибоко віруючою, консервативно-традиціоналістські налаштованою в ідейно-духовному відношенні, різко негативно сприйняв насильницький прихід до влади більшовиків, кровопролитну Громадянську війну та іноземну інтервенцію. Він усе життя не приховував своїх релігійних переконань, антикомуністичних поглядів та гостро-критичного ставлення до суспільно-політичних заходів радянської влади, сталінських репресій. Особливо болісно сприймав ганебну політику нищення Православної Церкви, войовничий атеїзм та брутальну руйнацію храмів, утиски свободи слова та наукової творчості.

Згадані обставини, поряд із перманентним інтересом органів держбезпеки до інакомислячих громадян, зрозумілими спрямуваннями профільних зарубіжних установ та іноземних спецслужб до “запозичення” унікальних наукових результатів і лікарських технологій В.Філатова та очолюваного ним Інституту, закономірно призвели до того, що академік від початку 1920-х рр. і до смерті перебував під щільним агентурно-оперативним доглядом органів ОДПУ-НКВД-НКДБ-МДБ-КДБ, арештовувався за сфабрикованою справою “Весна” на початку 1930-х рр.

Відтак, документи цілої низки оперативних розробок та архівно-слідчої справи, “об’єктом” яких був вчений, дозволяють простежити професійну діяльність, світогляд та громадську діяльність В.Філатова практично упродовж усього постреволуційного етапу його біографії. Документи спецслужб (які мали обізнані оперативні джерела всередині очолюваного В.Філатовим науково-медичного закладу) містять і чимало інформації про зміст та результати діяльності “філатовської” спеціалізованої офтальмологічної установи в Одесі, дають характеристику діловим та особистим якостям науковців і практиків. Додаткового науково-пізнавального значення введення подібного емпіричного матеріалу у професійний обіг має за умов, коли в історико-медичних дослідженнях в Україні дедалі більшої популярності набуває жанр “інтелектуальної біографії” та наукова пропосографія.

Крім того, на нашу думку, для професійного виховання й громадянського становлення студентів – майбутніх лікарів, повчальним прикладом й життєвим дороговказом слугують не тільки власне науково-медичні здобутки визначного офтальмолога, але й патріотичне налаштування В. Філатова, його вірність професійному обов’язку, високі моральні стандарти поведінки по відношенню до пацієнтів та колег, людяність, готовність до самопожертви при захисті близьких від незаконних переслідувань. Згадані риси професіоналізму й людської вдачі вченого підтверджують і вивчені нами документальні матеріали радянської контррозвідки.

Стан наукової розробки теми. В цілому наукова біографія, внесок вченого в медичну науку й практику, зовнішня ділова канва життєпису вченого достатньо та усебічно досліджені [див.наприклад: 1-4]. Початок біографічним студіям поклав власне В.П.Філатов, котрий тривалий час працював над виданими за його життя і згодом спогадами й автобіографічними нарисами [5-7]. Їх доповнюють спогади третьої дружини вченого Варвари Скородинської-Філатової та учнів академіка [див.наприклад: 8]. Зрозуміло, що в них апріорі не могли бути відображені особливості стосунків вченого з владою, його переслідування та невимішені міркування стосовно становища науки в ССРСР, питання духовно-етичного порядку, які надзвичайно хвилювали визначного лікаря й займали солідне місце в його свідомості. Достатньо глибоко досліджена науково-медична та медико-новаторська робота вченого-офтальмолога.

Проблема впливу репресивної діяльності на життя та творчість В.Філатова майже не відображена у науковій літературі. Виключенням, зокрема, є багатотомна документально-публіцистична праця В.Смірнова “Реквієм

XX століття”, присвячена незаконним репресіям в Одесі, доля відомих мешканців приморського міста, які зазнали переслідувань за доби сталінського свавілля [9], та документально-художня праця Г.Мокряка “Академік Володимир Петрович Філатов” [10], підготовлені вже після завершення процесу реабілітації безвинно репресованих і відкриття громадскості масиву архівних кримінальних справ.

Таким чином, на фоні значного наукового доробку щодо наукової діяльності та основних віх біографії В.П.Філатова практично не дослідженим є аспект наукового життєпису вченого, пов’язаний із його переслідуваннями за переконання та негласною оперативною розробкою його радянськими спецслужбами. Між тим, наявні у донедавно засекречених архівних документах матеріали слугують продуктивним джерелом до відтворення усебічної наукової біографії академіка Філатова, містять чимало відомостей про професійну діяльність, інтелектуальний та духовний світ визначного вченого.

Матеріали і методи. В основу статті покладено та уперше вводяться до наукового обігу документи справи Управління МДБ УРСР по Одеській області під назвою “Матеріали на Філатова” [11]. Документи, що містяться у справі, переважно охоплюють період 1946–1952 рр. Власне концентрування в одній справі певних оперативних матеріалів на В.Філатова та щодо діяльності інституту офтальмології була викликана діяльністю в УРСР представництва створеної в 1943 р. Адміністрації Об’єднаних Націй з питань допомоги і післявоєнного відновлення (ЮНРРА, 1943–1947 рр.). З позицій ЮНРРА в Україні представники Великобританії і США намагалися вивчати труди В.Філатова та його інституту, отримувати від вченого ще не втілені в практику розробки тощо. Оскільки певні іноземці були віднесені МДБ до “встановлених розвідників”, то контррозвідальні підрозділи посилили увагу та агентурну розробку до наукових контактів Філатова, його оточення та колективу інституту. Пізнавальну цінність справи посилюють відомості про оперативні розробки В.Філатова з середини 1920-х рр., його життєвий шлях, стосунки с колегами. Висвітлюється робота наукового закладу, спікування вченого з Патріархом Олексієм І, архієпископом Лукою (Войно-Ясенецьким), міжнародні контакти академіка тощо.

Використані також службові документи антирелігійного підрозділу (2-го відділу 5-го Управління Міністерства держбезпеки (МДБ) УРСР), зокрема – повідомлення про агентурне стеження за Патріархом Московським і Всея Русі Олексієм І під час його щорічного перебування в літній резиденції в Одесі, де нерідко відбувалися особисті зустрічі та тривалі бесіди владикі Олексія, архієпископа Симферепольського і Кримського Луки (Войно-Ясенецького), інших архієреїв та кліриків РПЦ з академіком Філатовим [12]. Інформація про стосунки В.Філатова та визначного хірурга, вченого, доктора медичних наук, професора, прославленого нині як святого, Луки Кримського міститься у справі оперативної розробки свт. Луки, яку вело Управління МДБ (УМДБ) в Кримській області під назвою “Мракобес” [13; стеження органів НКВС-МДБ за архієпископом Лукою докладніше висвітлено: 14-

16]. До слова, в інституті Філатова працював молодший син свт. Луки – Валентин (1913–1992), доктор медичних наук, професор, відомий патологоанатом, що заснував там в 1946 р. першу лабораторію патоморфології.

Результати дослідження. Необхідно підкреслити, що “нелояльний” до комуністичної влади вчений потрапив під негласний догляд спецслужби з початку 1920-х рр. Він став об’єктом агентурних розробок Одеського оперативного відділу Державного політичного управління (ДПУ) “Чорний ворон” (з 1924 р.), “Твердобі” (1927 р.), “Учасник” (1931 р.). В 1926 р. з’явилася і справа-формуляр “Філатов” (тобто розробка на певну персону, в якій акумулювалися агентурні повідомлення та інші матеріали).

У 1931 р. кілька місяців провів під арештом за вигаданим звинуваченням у “приналежності” до “контрреволюційної воєнно-офіцерської організації” та сфабрикованого чекістами “Комітету громадської безпеки” (в рамках загальносоюзної справи “Весна” на дореволюційне офіцерство). І у подальшому Володимир Петрович регулярно надсилав посилки в’язням сумнозвісного Соловецького табору особливого призначення, брав до себе на роботу постраждалих від переслідувань влади колег [11, арк.195-207; 16, с.54-55]. Слідчі матеріали цього часу зберегли свідчення високогуманних прагнень вченого, який разом із своїм другом, архимандритом Геннадієм, бажали відкрити в монастирі клініку з науковим сектором, набрати персонал з монахів та надавати допомогу злидненним та малозабезпеченим городянам.

У 1940–1950-х рр. УМДБ по Одеській обл. вело на В.Філатова справу-формуляр “Старик”, уважно відстежуючи та блокуючи його наукові контакти з зарубіжними вченими, вивчаючи його спілкування з “антирадянські налаштованими” представниками інтелігенції, а також Патріархом Московським і Всея Русі Олексієм I та архієпископом Кримським Лукою. При цьому (що змушені були відзначити чекісти) В.Філатов був справжнім патріотом своєї Вітчизни, адже для нього навіть особисті утиски з боку влади не стали причиною еміграції (яку неодноразово пропонували йому зацікавлені зарубіжні медичні та інші установи). У довідці з “компрометуючими матеріалами на Філатова”, підготовленій 8 жовтня 1947 р. Одеським УМДБ, визнавалося, що у 1919 р., у розпалі Громадянської війни, В.Філатов заявив тим, хто умовляв його евакуюватися за кордон, що революція була суспільно необхідна для повалення царизму, а сам він воліє працювати на Батьківщині на благо народу, і дуже обурений тими представниками інтелігенції, що втікають на чужину [11, арк.35]. Стеження велось не тільки в Одесі. Наприклад, повідомлялося, що під час відвідин Ялти В.Філатов зустрівся з владикою Лукою, мав з ним “приватну, тривалу бесіду”, на богослужінні в Ялтинському соборі причастився у архієрея [13, т.2, арк. 119–120].

Органи держбезпеки відстежували науково-організаційну роботу вченого. Академік Філатов очолював в Одесі заклад, який на початок 1950-х рр. носив назву Українського експериментального науково-дослідного інституту (НДІ) очних хвороб (що вже за життя вченого носив його ім’я). Станом на липень 1950 р. в Інституті працювало до 350 співробітників, включаючи 90 науковців та

лікарів, 70 медичних сестер. Показово, що 32 співробітники перебували на оперативному обліку в Управлінні МДБ: через “підозру у шпигунстві”, особисті зв’язки з закордонними рідними або колегами, а також через працю в різноманітних установах в період румунсько-німецької окупації. На співробітників чекісти завели три групові агентурні розробки та 7 справ-формулярів (агентурна розробка конкретної особи), четверо працівників НДІ стали агентами органів держбезпеки [11, арк.77-78].

З липня 1950 р. МДБ УРСР наказало Одеському УМДБ активізувати розробку вченого та його оточення, заступнику начальника УМДБ доручалося бути особистим куратором цих заходів, а вести агентурну розробку вченого доручили заступнику керівника 5-го відділу (займався, у т.ч., інтелігенції та релігійного середовища). Було затверджено новий план агентурно-оперативних заходів, додатково завербовано 6 нових агентів серед персоналу “філатовського” НДІ. Прискіпливо вивчалися ближчі учні академіка, зокрема – доцент Надія Пучковська (майбутній академік АМН СРСР, Герой Соціалістичної Праці, яка очолювала НДІ імені Філатова у 1956–1985 р. і була похована разом із вчителем). МОЗ УРСР провів масштабну господарську ревізію, яка виявила серйозні порушення та матеріально-фінансові зловживання за спиною директора (колишнього заступника директора М.Катцента взяли в оперативну розробку з перспективою порушення кримінальної справи). Водночас понад 30 співробітників звільнили “як таких, що не викликають політичні довіру”. Агентура МДБ намагалася навіть “втемну” впливати на дружину вченого – Варвару Скородинську.

Заради об’єктивності доцільно зазначити, що поряд із “жандармськими” методами політичного стеження, спецслужби (згідно світовій практиці) здійснювали і необхідний контррозвідальний захист НДІ очних хвороб від несанкціонованих спроб іноземців отримати важливі інноваційні наукові розробки. Серед тих, хто намагався вивчити діяльність інституту, ознайомитися з його доробками, вивідати у спілкуванні з доброзичливим та дещо наївним видатним медиком його актуальні досягнення та винаходи були виявлені кадрові співробітники та інформатори іноземних спецслужб.

Зокрема, 27 серпня 1946 р. НДІ відвідав англійський розвідник Форрест (працював під прикриттям посади в ЮНРРА), який ознайомився зі структурою закладу, йому було показано 20 хворих з пересадженою роговицею, фотоальбоми експериментального матеріалу. Публікація праць вченого адміністрацією ЮНРРА позитивно узгоджувалася з відомством охорони здоров’я у Вашингтоні. Поштовий контроль МДБ перехопив направлені Філатовим за кордон не опубліковані в СРСР рукописи наукових праць та фотоматеріали лікувального процесу, Утім, сам академік стримано оцінював розвиток фундаментальної медичної науки за кордоном: “Займаються дрібницями. Нічого серйозного” [11, арк.2-8, 114].

Сам вчений був надзвичайно обурений позбавленням можливості вільно спілкуватися із закордонними колегами. Новий закон СРСР про державну таємницю, казав він агенту “Усову” 30 липня 1947 р. – це суцільна монополія на друк, обмеження свободи слова [11, арк.25].

Зрозуміло, що для нас найбільший інтерес становлять відомості про науково-медичну діяльність визначного офтальмолога. В.Філатов, зокрема, користувався неабияким авторитетом у Патріарха Московського і Всея Русі Олексія I (Сіманського, який у глибині душі поважав і підтримував людей релігійно-консервативних поглядів, вірних життєвому укладу і духу “дореволюційної старовини”). Предстоятель РПЦ (за яким постійно нищпорило Одеське УМДБ) і академік часто зустрічалися в одеській літній резиденції Патріарха, у вузькому колі обговорюючи сучасні наукові проблеми, богословсько-філософські питання.

У донесенні агента “Петрова” про зустріч Патріарха з В.Філатовим 2 липня 1950 р. містяться свідчення академіка про його наукову діяльність. Зокрема, вчений розповів про поїздку до Москви, великий успіх його лекцій у хірургічному відділенні Академії медичних наук СРСР, увагу уряду СРСР до його розробок та суворі нагінки зі столиці керівництву УРСР за недбале ставлення до роботи “філатовського” інституту. Як наслідок, незабаром в Одесу прибув міністр охорони здоров'я України Медведь, ще кілька членів республіканського керівництва та членів ЦК КП(б)У, було обіцяно поліпшення фінансування НДІ, укладено перелік закупівель устаткування та інших необхідних речей, велося удосконалення кадрового забезпечення. Крім того, у бесідах з архієреями РПЦ В.Філатов висловлював розгорнуті погляди на гігієну лікування, підкреслював лікувальний ефект морських ванн, сонця і масажу [11, арк.115-115 зв.].

Одночасно вчений наполягав на духовних важелях зцілення. Відповідаючи на запитання Патріарха, вчений консолидувався з вченням свт.Луки Кримського про єдність духа, душі і тіла (архієпископ Лука в той час працював над своїм однойменним філософсько-релігійним трактатом, і В.Філатов згадував про це). Він розповів про випадки зцілення від ікони вмч. і целителя Пателеїмона: “Я сам, – підкреслив академік, – колись відчув себе у руках Божих. У мене було велике випробування у житті, на мене чекало велике нещастя. І ось я відчув, що мене як малюка тримає на своїх руках Всемогутнє іство, Бог”. “Наука до душі не дістає, наука за межі фізического світу не виходить. Я дотримуюсь поглядів апостола Павла, який каже говорить: “дух, душа і тіло” [11, арк. 114-115].

Сам вчений неоднаразово дякував священослужителям за духовну опіку, вважаючи свої провідні викриття наслідком їх молитов до Господа. Передовсім, це стосувалося знаменитого одеського пастиря, настоятеля портової Свято-Миколаївської церкви, “старця в міру” Іони Атаманського (1855–1924) – Володимир Петрович вважав, що метод тканевої терапії був ним відкритий “за допомогою молитв отця Іони” [18]. Як доносили агенти ДПУ (січень 1926 р.), професор Філатов не приховував своїх релігійних переконань: “Постраждати за Христа – це благо... Як щирий син Православної Церкви та істинний християнин, я вірю в Бога, а віра в Бога змушує вірити в диво”. У листі до свт.Луки вчений писав: “Наукова творчість у мене залишилася, але хіба це врятує мене, коли я буду засуджений душевно” [19, с.9].

Документи оперативної справи свідчать про багатий духовний і культурний світ вченого-лікаря, здібного ху-

дожника. Так, у розмові з агентами-медиками “Усовим” та “Власовим” він висловлювався не тільки з спеціальних питань медицини, але й розмірковував про мистецтво передачі світла і тіні у живописі Рубенса, іонізацію променями академіка Лузіна, новітні богословські публікації в “Журналі Московської Патріархії” і творчість Ісаака Сірина, телепатію і індукцію, просив підібрати йому певні праці батьків Церкви, блаженного Августина. Скаржився, що серед сучасної інтелігенції у нього немає близьких друзів, адже мало людей усебічно розвинутих, освічених, чуйних, що розуміють духовні запити мислячої людини” [11, арк.36-39].

Про духовний стан лікаря зі світовим іменем красномовно свідчать зафіксовані агентом “Мудрою” слова В.Філатова (кінець 1920-х рр.): “Єдине забуття від жажливої дійсності нахожу у молитві. Благаю Всевишнього послати інтелігенції визволення від її нестерпних страждань”, міряв про “істинно християнський соціалізм” [11, арк.39].

Висновки. Архівні матеріали радянських спецслужб свідчать про багатолітнє невинне агентурне стеження за академіком В.П.Філатовим, його професійним та особистим оточенням, що було обумовлено як виразно антикомуністичними й релігійними переконаннями вченого, так і його вагою у науковому й суспільному житті, спрямуваннями іноземних розвідок до науково-технологічних розробок ученого. Згадані документи й протоколи допитів В.Філатова, слугують продуктивним (хоча і упередженим, специфічним) джерелом вивчення його біографії, а також діяльності створеного ним науководослідного центру офтальмології. Попри ідеологічні розбіжності, визначному офтальмологу були створені належні умови та захист від свавілля репресивної системи, з одночасною напівізоляцією від міжнародного наукового співробітництва.

Рецензент: д.мед.н., професор С.Т. Омельчук

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

- 1.Збірник, присвячений 40-літтю науково-педагогічної і лікарської діяльності заслуженого діяча науки В.П. Філатова. – К., 1938. – 124 с.
- 2.Академик В.П. Філатов. К 80-летию со дня рождения. 1875–1955. – Одесса. 1955. – 640 с.
3. Матеріали научної конференції, посвященної 90-летию со дня рождения В.П. Філатова. – К., 1965. – 378 с.
4. Кальфа С.В., Шевалев В.Е. Владимир Петрович Філатов. – Одесса, 1955. – 84 с.
- 5.Філатов В.П. Мои пути в науке. – Одесса: Облиздат, 1955. – 164 с.
- 6.Філатов В.П. Воспоминания. – Саранск: Мордовское книжное издательство, 1975. – 79 с.
- 7.Філатов В.П. Последняя речь. – Донецк: норд-Пресс, 2008. – 455 с.
8. Юшкин Ю.И., Скородинская-Філатова В.В. Академик В.П. Філатов (1875–1956). – Саранск: Мордовское книжное издательство, 1968. – 48 с.

9. Смирнов В.А. Реквием XX столетия. – Одесса: Астропринт, 2003. – Т.2. – 800 с.
 10. Мокряк Г.И. Академик Владимир Петрович Филатов. Художественно-документальный роман. – Одесса: Друк, 2004. – 448 с.
 11. Галузевий державний архів Служби безпеки України (ГДА СБУ). – Фонд 2. – Опис 5. – Справа 14. – Том 3.
 12. ГДА СБУ.–Ф.2. – Оп.20. – Спр.10.
 13. Архів Головного управління Служби безпеки України в АР Крим. – Фонд 1. – Справа 51.
 14. Архиепископ Крымский Лука (Войно-Ясинецкий) под надзором ГПУ-НКВД-МГБ: сборник документов. – Симферополь: ГУ СБУ в АРК, 2010 – 174 с.
 15. Крымская епархия под началом святителя Луки (Войно-Ясенецкого): сборник документов. – Симферополь: Н.Орианда, 2010. – 576 с.
 16. Веденеев Д.В., Веденеев В.Д. Лікар і архіпастир: діяльність святителя Луки Кримського в контексті історії медицини і церковно-державних відносин у СРСР: історико-медичний нарис. – К.: УФК, 2015. – 72 с.
 17. Голубицька А. “Кожен має бачити сонце!” // Отрок. 2015. – №3. – С. 53–57.
 18. Великие русские старцы: Жизнь, чудеса, духовные наставления. М.: Новая книга, 2001. С.770–782.
 19. Бараев Т.М. “Приидите ко мне, все труждающиеся и обремененные” В.Ф.Войно-Ясинецкий (Святитель Лука) и военно-врачебное дело. – Одесса: Фаворит, 2011. – 120 с.

REFERENCES

1. Zbirnik, prisyvachenyi 40-lit'yu naukovo-pedagogichnoi i likarskoi diyalnosti zasluženogo diyacha nauki V.P. Filatova. – K., 1938. – 124 s.
 2. Akademik V.P. Filatov. K 80-letiyu so dnya rozhdeniya. 1875–1955. – Odessa. 1955. – 640 s.
 3. Materialy nauchnoy konferentsii, posvyashchennoy 90-letiyu so dnya rozhdeniya V.P. Filatova. – K., 1965. – 378 s.

4. Kalfa S.V., Shevaley V.Ye. Vladimir Petrovich Filatov. – Odessa, 1955. – 84 s.
 5. Filatov V.P. Moi puti v nauke. – Odessa: Oblizdat, 1955. – 164 s.
 6. Filatov V.P. Vospominaniya. – Saransk: Mordovskoe knizhnoe izdatelstvo, 1975. – 79 s.
 7. Filatov V.P. Poslednyaya rech. – Donetsk: nord-Press, 2008. – 455 s.
 8. Yushkin Yu.I., Skorodinskaya-Filatova V.V. Akademik V.P. Filatov (1875–1956). – Saransk: Mordovskoe knizhnoe izdatelstvo, 1968. – 48 s.
 9. Smirnov V.A. Rekvem KhKh stoletiya. – Odessa: Astroprint, 2003. – Т.2. – 800 s.
 10. Mokryak G.I. Akademik Vladimir Petrovich Filatov. Khudozhestvenno-dokumentalnyy roman. – Odessa: Druk, 2004. – 448 s.
 11. Galuzeviy derzhavniy arkhiv Sluzhbi bezpeki Ukraini (GDA SBU). – Fond 2. – Opis 5. – Sправа 14. – Том 3.
 12. GDA SBU.–F.2. – Op.20. – Spr.10.
 13. Arkhiv Golovnoy upravlinnya Sluzhbi bezpeki Ukraini v AR Krim. – Fond 1. – Sправа 51.
 14. Arkhiepiskop Krymskiy Luka (Voino-Yasinetskiy) pod nadzorum GPU-NKVD-MGB: sbornik dokumentov. – Simferopol: GU SBU v ARK, 2010 – 174 s.
 15. Krymskaya eparkhiya pod nachalom svyatitelya Luki (Voino-Yasenetskogo): sbornik dokumentov. – Simferopol: N.Orianda, 2010. – 576 s.
 16. Vedeneev D.V., Vedeneev V. D. Likar i arhipastir: diyalnist svyatitelya Luki Krimskogo v konteksti istorii meditsini i tserkovno-derzhavnikh vidnosin u SRSR: istoriko-medichniy naris. – K.: UFK, 2015. – 72 s.
 17. Golubitska A. “Kozhen mae bachiti sontse!” // Otrok. 2015. – №3. – S. 53–57.
 18. Velikie russkie startsy: Zhitiya, chudesa, dukhovnye nastavljeniya. M.: Novaya kniga, 2001. S.770–782.
 19. Baraev T.M. “Priidite ko mne, vse truzhdayushchiesya i obremenennye” V.F.Voino-Yasinetskiy (Svyatitel Luka) i voenno-vrachebnoe delo. – Odessa: Favorit, 2011. – 120 s.

НАУЧНО-МЕДИЦИНСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ И МИРОВОЗРЕНИЕ АКАДЕМИКА В.П. ФИЛАТОВА (К 140-Й ГОДОВЩИНЕ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ УЧЕНОГО)

Vedeneev V.D.¹, Vedeneev D.V.²

¹Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, г. Киев, Украина

²Национальная академия руководящих кадров культуры и искусств, г. Киев, Украина

Резюме: В статье впервые вводятся в научный оборот агентурно-оперативного слежения советских органов госбезопасности за выдающимся ученым-офтальмологом, академиком В.П. Филатовым. В них содержатся ценные сведения об организации и научной деятельности созданного В.Филатовым экспериментального института офтальмологии в Одессе, интересе к его инновационным научно-технологическими разработкам со стороны зарубежных ученых. Материалы разработок спецслужбы свидетельствуют о высокой культуре, религиозности ученого, его патриотизме и самоотверженном служении медицинской науке, несмотря на антикоммунистические убеждения и политические преследования. В донесениях оперативных источников содержится немало сведения о научных достижениях ученого, формировании его научной школы, взаимоотношениях с властями и иерархами Православной Церкви, включая архиепископа Крымского Луку (Войно-Ясенецкого).

Ключевые слова: офтальмология, хирургия, медицинская наука, политические репрессии.

SCIENTIFIC AND MEDICAL ACTIVITIES AND WORLDVIEW OF ACADEMICIAN'S V.P.FILATOV (DEDICATED TO 140TH ANNIVERSARY OF THE SCIENTIST'S BIRTH)

V.Vedeneev¹, D. Vedeneev²

¹Bogomolets National University, Kyiv, Ukraine

²National Academy of Culture & Art Management Personnel, Kyiv, Ukraine

Abstract: This article first introduces into research soviet state security bodies surveillance materials of outstanding scientist-ophthalmologist, academician V.P. Filatov. They contain valuable information about organization, scientific research and foreign security services interest to innovative scientific and technological developments of Odessa experimental ophthalmological institute (established by V.P. Filatov). Materials give evidence about high culture level, religiousness of scientist, his patriotism and devotion to medicine, despite anti-soviet beliefs and political persecution. Security services reports contain a lot of information about Filatov's scientific achievements, his science school formation, relationship with governments and hierarchs of Orthodox Church including Crimean bishop Luke (Voino-Yasenetsky).

Key words: ophthalmology, surgery, medicine, political repression.