



№ 2 (95)  
2016

ISSN 1996-353X

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

# УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ



Засновник – Національний  
медичний університет  
імені О.О. Богомольця  
МОЗ України

Періодичність виходу  
4 рази на рік.

Журнал внесено до переліку

фахових видань.  
Галузі наук: медичні,  
фармацевтичні.

(наказ МОН України  
09.03.2016 № 241)

Реєстраційне свідоцтво  
КВ № 17028-5798ПР.

Рекомендовано  
Вченою Радою  
НМУ імені О.О. Богомольця  
(протокол № 11  
від 28 квітня 2016 р.)  
Усі права стосовно  
опублікованих статей  
залишено за редакцією.  
Відповідальність за добір  
та викладення фактів  
у статтях несуть автори,  
а за зміст рекламних  
матеріалів – рекламодавці.  
Передрук можливий за згоди  
редакції та з посиланням  
на джерело.

До друку приймаються  
наукові матеріали,  
які відповідають вимогам  
до публікації в даному  
виданні.

#### Адреса

для кореспонденції:  
Редакція Українського  
науково-медичного  
молодіжного журналу,  
науковий відділ НМУ,  
бул. Т. Шевченка, 13,  
м. Київ, 01601

[www.mmj.com.ua](http://www.mmj.com.ua)  
E-mail: [usmj@nmu.ua](mailto:usmj@nmu.ua)

© Національний медичний  
університет  
імені О.О. Богомольця, 2016  
[www.nmu.ua](http://www.nmu.ua)

#### Видавець

ТОВ "Видавництво "КІМ"  
Свідоцтво ДК № 2888  
від 03.07.2007 р.

Підписано до друку  
29.04.2016 р.  
Формат 60x84/8  
Друк офсетний.  
Папір офсетний

Тираж 500. Зам. № 007-16.

**Видається за наукової підтримки Національної академії наук України  
та Національної академії медичних наук України**

**Представлений в Ulrich's International Periodicals Directory**

**Видання індексується CiteFactor, General Impact Factor, Google Scholar,  
Index Copernicus, Index Science, InfoBase Index, Open Academic Journals  
Index, ResearchBib, Scientific Indexing Services, WorldCat OCLC**

#### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

**Голова редакційної колегії: член-кореспондент НАМН України, доктор  
медичних наук, професор Амосова К.М.**

**Заступники голови редакційної колегії: Цехмістер Я.В., Черенько Т.М.**

**Члени редколегії: Антоненко М.Ю., Бардов В.Г., Бичкова Н.Г., Благая А.В.,  
Боднар П.М., Божук Б.С., Борисенко А.В., Булах І.Є., Бур'янов О.А.,  
Бутенко Г.М., Васильєва І.В., Вельчинська О.В., Веніківський Б.М.,  
Вітовська О.П., Волков К.С., Володій М.О., Волосовець О.П., Волох Д.С.,  
Голубовська О.А., Грузєва Т.С., Давтян Л.Л., Дронов О.І., Дубров С.О.,  
Захараш М.П., Іюффе О.Ю., Карвацький І.М., Колеснікова І.П., Короленко В.В.,  
Крамарьов С.О., Кремень В.Г., Косяченко К.Л., Копчак А.В., Курченко А.І.,  
Лазоришинець В.В., Линовицька О.В., Майданник В.Г., Максименко С.Д.,  
Маланчук В.О., Мельник В.С., Медведєв В.В., Михайличенко Б.В., Міхньов В.А.,  
Мішалов В.Г., Мороз В.М., Натрус Л.В., Науменко О.М., Неспрядько В.П.,  
Нетяженко В.З., Ніженковська І.В., Омельчук С.Т., Парій В.Д., Петренко В.І.,  
Попович В.П., Редькіна О.А., Розенфельд Л.Г., Романенко О.В., Савчук О.М.,  
Сарафинюк Л.А., Свінціцький А.С., Сергієнко В.П., Скрипник Р.Л., Соколова Л.І.,  
Сокуренко Л.М., Староста В.І., Степаненко В.І., Стеченко О.В., Стеченко Л.О.,  
Стучинська Н.В., Сусь Б.А., Сятиня М.Л., Тарасюк Т.В., Ткаченко М.М.,  
Тяжка О.В., Фомін П.Д., Хайтович М.В., Хоменко Л.О., Цимбалюк В.І.,  
Цуркан О.О., Чазов Є.І., Чайковський Ю.Б., Чалий О.В., Чекман І.С.,  
Шебен В., Черкасов В.Г., Чешук В.Є., Ширококов В.П., Яворовський О.П.,  
Яременко О.Б., Chorostowska-Wynimko Joanna (Польща), Freitas Jr. Robert A.  
(США), Kowalski Janusz (Польща), Torello Lotti (Італія), Tsankov Nikolai (Болгарія).**

**Головний редактор: Ковальчук О.І.**

**Заступники головного редактора: Дінець А.В., Мороз В.В.,**

**Приступюк Л.О., Сулік В.В.**

**Відповідальні секретарі: Костюк І.А., Сергієнко М.С.**

ISSN 1996-353X

Ministry of Health of Ukraine  
Bogomolets National Medical University



№ 2 (95)  
2016



THEORETICAL AND PRACTICAL EDITION

# UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL YOUTH JOURNAL

**Published by scientific support of the National Academy of Sciences  
and National Academy of Medical Sciences of Ukraine**

**Introduced in Ulrich's International Periodicals Directory**

**Journal's indexing: CiteFactor, General Impact Factor, Google Scholar, Index  
Copernicus, Index Science, InfoBase Index, Open Academic Journals Index,  
ResearchBib, Scientific Indexing Services, WorldCat OCLC**

## EDITORIAL BOARD

**Chairman Of The Editorial Board: *Corresponding Member in NAMS  
of Ukraine, Doctor of Medicine, Professor K.M. Amosova***

**Vice-Chairmen of the Editorial Board: *Ya.V. Tsekhmister, T.M. Cherenko***

***M.Yu. Antonenko, V.H. Bardov, N.G. Bichkova, P.M. Bodnar, A.V. Blagaia,  
A.V. Borysenko, B.S. Bozhuk, I.Ye. Bulakh, O.A. Burianov, G.M. Butenko,  
Yu.B. Chaikovskiy, O.V. Chalyi, Ye.I. Chazov (RF), I.S. Chekman,  
V.G. Cherkasov, V.Ye. Cheshuk, L.L. Davtian, O.I. Dronov, S.O. Dubrov,  
P.D. Fomin, Robert A. Freitas Jr. (USA), O.A. Golubovska, T.S. Gruzeva,  
O.Yu. Ioffe, I.M. Karvatsky, M.V. Khaitovych, L.O. Khomenko, I.P. Kolesnikova,  
A.V. Kopchak, V.V. Korolenko, K. L. Kosyachenko, Kowalski Janusz (Poland),  
S.O. Kramarov, V.H. Kremen, V.V. Lazoryshynets, Lotti Torello (Italy),  
O.V. Lynovyt'ska, V.H. Maidannyk, S.D. Maksymenko, V.O. Malanchuk,  
V.V. Miedvediev, V.S. Melnyk, V.A. Mikhnov, V.H. Mishalov, V.M. Moroz,  
B.V. Mykhailychenko, L.V. Natrus, O.M. Naumenko, V.P. Nespriadko,  
V.Z. Netiazhenko, I.V. Nizhenkovska, S.T. Omelchuk, V.D. Parij, V.I. Petrenko,  
V.P. Popovych, O.A. Redkina, O.V. Romanenko, L.G. Rozenfeld,  
L.A. Sarafyniuk, O.M. Savchuk, V.P. Sergienko, V. Sheben, V.P. Shyrobokov,  
M.L. Siatynia, R.L. Skrypnyk, L.I. Sokolova, L.M. Sokurenko, V.I. Starosta,  
L.O. Stechenko, O.V. Stechenko, V.I. Stepanenko, N.V. Stuchyn'ska, B.A. Sus,  
A.S. Svintsitsky, T.V. Tarasiuk, O.V. Tiazhka, M.M. Tkachenko, Nikolai  
Tsankov (Bulgaria), V.I. Tymbaliuk, O.O. Tsyrcan, I.V. Vasylieva,  
O.V. Velchyn'ska, B.M. Ventskiivskiy, O.P. Vitov'ska, K.S. Volkov, M.O. Volodii,  
D.S. Volokh, O.P. Volosovets, Joanna Chorostowska-Wynimko (Poland),  
O.B. Yaremenko, O.P. Yavorovskiy, M.P. Zakharash.***

**Chief Editor: *O.I. Kovalchuk***

**Deputy Editor: *A.V. Dinets, V.V. Moroz, L.O. Prystupiyuk, V.V. Sulik***

**Executive Secretary: *I.A. Kostyuk, M.S. Sergienko***

**Founder – Bogomolets  
National Medical University  
Ministry of Health  
of Ukraine**

**Publication frequency –  
4 times a year.  
The Journal is included in  
the list of professional  
publications in Medical and  
pharmaceutical Sciences  
(order MES Ukraine  
09.03.2016 № 241)  
Registration Certificate  
KB № 17028-5798П.**

Recommended by the  
Academic Council of the  
Bogomolets National Medical  
University, Kyiv  
(protocol № 11  
of April 28, 2016)

All rights concerning published  
articles are reserved to the  
editorial board.

Responsibility for selection  
and presentation of the facts  
in the articles is held by  
authors, and of the content  
of advertising material –  
by advertisers.

Reprint is possible with  
consent of the  
editorial board and reference.  
Research materials accepted  
for publishing must meet the  
publication requirements  
of this edition.

**Correspondence address:**  
Editorial board of the  
Ukrainian Scientific Medical  
Youth Journal  
Research Department of NMU,  
13, T. Shevchenka blvd.  
Kyiv, 01601

[www.mmj.com.ua](http://www.mmj.com.ua)  
E-mail: [usmyj@nmu.ua](mailto:usmyj@nmu.ua)

© Bogomolets National  
Medical University, 2016  
[www.nmu.ua](http://www.nmu.ua)

**Publisher**  
"KIM" Publishing house" Ltd.  
Certificate ДК № 2888  
from 03.07.2007

Signed in print on 29.04.2016  
Format 60x84/8 Offset print.  
Offset paper.  
Circulation: 500.  
Order № 007-16.

## CONTENTS / ЗМІСТ

Сторінки / Pages

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА	CLINICAL MEDICINE
<i>G. S. Starodub, N. V. Goryainova, T. P. Perekhrestenko, O. V. Basova, N. M. Tretiak, A. I. Gordiienko</i> KI-67 AS A PROGNOSTIC FACTOR OF MYELODYSPLASTIC SYNDROME	<i>Стародуб Г. С., Горяїнова Н.В., Перехрестенко Т. П., Басова О. В., Третяк Н. М., Гордієнко А. І.</i> KI-67 ЯК ФАКТОР ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНОГО СИНДРОМУ
5	
<i>Адамович Ю. С., Романенко Г. О., Ткаченко М. М.</i> РАДІОНУКЛІДНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ СТАНУ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ВИДАЛЕННЯ ЖОВЧНОГО МІХУРА. ПОСТХОЛЕЦИСТЕКТОМІЧНИЙ СИНДРОМ	<i>Y. Adamovich, G. Romanenko, M. Tkachenko</i> ADIONUCLIDE DIAGNOSTICS TO STUDY OF HEPATOBILIARY SYSTEM AFTER SURGICAL REMOVAL OF THE GALLBLADDER. POSTCHOLECYSTECTOMICAL SYNDROME
9	
<i>Динник Н. В.</i> ЗАСТОСУВАННЯ НЕІНВАЗИВНИХ БІОМАРКЕРІВ ТА МІСЦЕ ЦИТОКРЕАТИНУ 18 У ДІАГНОСТИЦІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ	<i>N. V. Dynnyk</i> USING NON-INVASIVE BIOMARKERS AND PLACE OF CYTOKERATIN 18 IN DIAGNOSIS PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
12	
<i>Колосович А.І.</i> ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ ХІРУРГІЧНУ ПАТОЛОГІЮ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ	<i>A. Kolosovych</i> PREVENTION AND TREATMENT OF INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH ACUTE SURGICAL PATHOLOGY OF ABDOMINAL ORGANS
19	
<i>Кузуб М. В., Пленова О. М., Ковбаснюк Ю. В.</i> СТАН СИСТЕМИ ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА ВПЛИВ СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ НА ПРОВЕДЕННЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ЛІКУВАННЯ	<i>M. V. Kuzub, O. Plenova, Y. V. Kovbasniuk</i> STATE OF HAEMOCOAGULATION IN PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION AND INFLUENCE OF CONCOMITANT 2 TYPE DIABETES MELLITUS ON ANTICOAGULATIVE TREATMENT
27	
<i>Пастушина А. І.</i> ЗМІНИ АКТИВНОСТІ РІЗНИХ ЛАНОК ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ	<i>A. I. Pastushyna</i> CHANGES IN ACTIVITY OF DIFFERENT LINKS OF PLASMA HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE
30	
<i>Савіна О. М., Вітовська О. П.</i> СТРУКТУРА ВРОДЖЕНОЇ І СПАДКОВОЇ ОЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ ТА ЗАХОДИ ЇЇ ПРОФІЛАКТИКИ	<i>A. Savina, O. Vitovska</i> STRUCTURE OF CONGENITAL AND HEREDITARY EYE DISEASES IN CHILDREN AND MEASURES OF ITS PREVENTION
35	
<i>Самойлова С. О.</i> ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ПОСІДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ З ХОЗЛІ В ДИНАМІЦІ ГОСПІТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ЛІКУВАННЯ	<i>S. O. Samoilo</i> CHANGES OF PLATELET HEMOSTASIS PARAMETERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION COMBINED COURSE OF COPD IN THE DYNAMICS OF HOSPITAL TREATMENT PERIOD
43	
<i>Степаненко Р. Л.</i> ЗНАЧЕННЯ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ (ТОЛЛ-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ 2, 4, 9) В ПАТОГЕНЕЗІ ПСОРИАЗУ	<i>R. Stepanenko</i> VALUE INNATE IMMUNITY (TOLL-LIKE RECEPTORS 2, 4, 9) IN THE PATHOGENESIS OF PSORIASIS
49	
<i>Терещенко Т. О., Назарко Н. М.</i> ПОТОЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ КОНТРОЛЬ НАД ФУТБОЛЬНИМИ АРБІТРАМИ ПІД ЧАС НАВЧАЛЬНО-ТРЕНУВАЛЬНОГО ЗБОРУ (СПЕЦІАЛЬНО-ПІДГОТОВЧОГО ЕТАПУ)	<i>T. O. Tereshchenko, N. M. Nazarko</i> CURRENT MEDICAL CONTROL OF FOOTBALL REFEREES DURING EDUCATIONAL TRAINING CAMP (SPECIALLY-PREPARATORY PHASE)
58	

## CONTENTS / ЗМІСТ

Сторінки / Pages

<i>Шидловський А.Ю., Науменко О.М.</i> СТАН ЦНС ЗА ДАНИМИ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛО- ГРАФІЇ У ХВОРИХ З ПОЧАТКОВОЮ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЮ ПРИГЛУХУВАТІСТЮ СПОЛУЧНО З ВЕРТЕБРАЛЬНО- БАЗИЛЯРНОЮ СУДИННОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ	64	<i>O.M. Naumenko, A.Yu. Shidlovsky</i> STATE OF SESONEURAL HEARING LOSS ACCOR- DING TO IN PATIENTS WITH SENSORINEURAL HEARING LOSS STARTING WITH THE CONNECTIVE VERTEBRA-BASILAR VASCULAR INSUFFICIENCY
<b>СТОМАТОЛОГІЯ</b>		<b>STOMATOLOGY</b>
<i>Коленко Ю.Г., Каленська О.В.</i> ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ МАРКЕРИ В ДІАГНОСТИЦІ ПЕРЕДРАКОВИХ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА	70	<i>Y. G. Kolenko, O. V. Kalenskaya</i> IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF PRECANCEROUS LESIONS OF THE ORAL MUCOSA
<i>Куваяєв О.С., Борисенко А.В., Відерська Г.В., Леснухіна Г.Л.</i> МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОМПОЗИЦІЇ З АРГІНІНОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТА	76	<i>A. S. Kuvayev, A. V. Borysenko, A. V. Viderskaya, A. L. Liesnykhina</i> MICROBIOLOGICAL SUBSTANTIATION OF DRUG COMPOSITION WITH ARGININE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PERIODONTAL DISEASE
<i>Черкасова О.В.</i> КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	81	<i>O.V. Cherkasova</i> CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF GENERALIZED PERIODONTITIS IN YOUNG PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION
<b>ФАРМАЦІЯ</b>		<b>PHARMACY</b>
<i>Нароха В.П.</i> ВПЛИВ РІЗНИХ ДОЗ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ НА ПРОЦЕСИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СПЕКТР ЛІПІДІВ КАРДІОМІОЦИТІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ДОКСОРУБІЦИНОМ	86	<i>V. P. Narokha</i> THE EFFECT OF DIFFERENT DOSES OF COORDINATION COMPOUNDS OF GERMANIUM WITH NICOTINIC ACID ON LIPID PEROXIDATION AND COMPARATIVE INFLUENCE OF COORDINATION COMPOUNDS OF GERMANIUM WITH DIFFERENT BIOLIGANDS ON FATTY ACID SPECTRUM OF LIPIDS OF CARDIOMYOCYTES IN CHRONIC INTOXICATION WITH DOXORUBICIN
<i>Полова Ж.М., Саханда І.В.</i> ВИВЧЕННЯ СУБСТАНЦІЇ НАНОРОЗМІРНОГО ЗАЛІЗА З МЕТОЮ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ КАПСУЛЬОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ	92	<i>Z. Polova, I. Sakhanda</i> THE STUDY OF NANOSCALE IRON SUBSTANCE FOR THE PURPOSE OF DEVELOPING PHARMACEUTICAL CAPSULE DOSAGE FORM
<b>УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ</b>	96	<b>PUBLICATION REQUIREMENTS</b>

## KI-67 AS A PROGNOSTIC FACTOR OF MYELODYSPLASTIC SYNDROME

G.S. Starodub, N.V. Goryainova, T.P. Perekhrestenko, O.V. Basova, N.M. Tretiak, A.I. Gordiienko  
State Institution "Institute of Haematology and Transfusion of NAMS of Ukraine", Kiev, Ukraine

*Patients with MDS RAEB II were examined. The decrease in dynamics of intracellular Ki-67 protein expression was determined in patients with MDS RAEB II with positive response to chemotherapy, and the increase in proliferative activity of haematopoietic cells of peripheral blood (PB) and bone marrow (BM) was determined in patients with MDS RAEB II in transformation and acute myeloid leukaemia (AML) after MDS.*

**Key words:** MDS, Ki-67, chemotherapy, peripheral blood, bone marrow.

Modern haematology and oncology are searching for criteria that allow for determining the level of biological activity of cell with maximum objectivity.

With regard to new approaches, proliferative potential of different cells, including tumour cells, can be characterized on the basis of analysis of intracellular Ki-67 protein expression, which occurs during late G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> and M phases of the cell cycle. Studies show that the rate of proliferative cell activity, on the one hand, reflects the degree of malignancy of the process, and on the other hand, it allows for prediction of the response to therapy based on proliferative potential of the cells [1]. Ki-67 is one of the well-known proliferation markers, which is expressed by the dividing cells that are absent in G<sub>0</sub> phase of the cell cycle. The appearance of Ki-67 protein coincides with the beginning of the mitotic cycle, and its content varies depending on the stage of mitosis. Studies of Ki-67 expression are used for prediction of clinical course of many malignancies, such as lymphomas, tumours of breast, pancreas, lungs, pituitary gland, stomach, colon, nervous system, and endometrium [1,2]. A significant 2-fold decrease in 5-year survival was found in the group of patients with uterine endometrial stromal sarcoma, the cells of which expressed Ki-67, as compared to the patients with Ki-67 negative cells [3].

In haematology, the rate of proliferative activity of lymphoid cells in lymphoproliferative diseases is an important parameter in diagnostics of the disease modification and determination of the degree of malignancy [4]. Studies show that the research of Ki-67 protein expression has the prognostic value, which allows for revealing the beginning of B-CLL progression 1–3 months prior to clinical and laboratory confirmation [5].

The increase in proliferative activity and appearance of resistance to apoptosis was registered in patients with CML in transformation of chronic phase into accelerated phase and blast crisis phase [6, 7, 8].

However, only the few studies highlight some aspects of proliferative activity of haematopoietic cells in myelodysplastic syndrome. No reliable data regarding Ki-67 protein expression in patients with different responses to treatment are available, and the role of this parameter as a prognostic criterion of MDS has not been established.

**The objective** of this work was to determine proliferative activity of haematopoietic cells of peripheral blood and bone marrow according to Ki-67 expression in patients with myelodysplastic syndrome — refractory anaemia with excess blasts II (MDS RAEB II) with different responses to CT (chemotherapy).

### Materials and methods.

42 patients with MDS RAEB II were examined, 23 of them females and 19 males, aged 43 to 78 (median 67.5) years. All patients were registered and treated at the a polyclinic and department of diseases of the blood State Institution "Institute of Haematology and Transfusion of NAMS of Ukraine". Reference group is patients with MDS RAEB II and the group of partly healthy subjects (Table 1).

The diagnosis was established on the basis of data of general clinical, laboratory and instrumental methods of examination. Special haematological methods included: cytological, cytochemical, cytogenetical and histological studies of bone marrow (BM) and peripheral blood (PB) cells.

Proliferative activity of haematopoietic cells of PB and BM was studied according to the presence of Ki-67 marker by laser flow cytometry, which is deemed as DNA analysis alternative [9,10]. Intranuclear Ki-67 proliferation marker in haematopoietic cells was determined using monoclonal antibodies from PE Mouse Anti-Human Ki-67 Set (BD Pharmingen, USA) and FITC-conjugated Armenian Hamster IgG Monoclonal Isotype Control reagents.

For the purpose of the study, PB or BM samples of 50 mL were placed in control and study tubes. Erythrocytes in the samples were destroyed using FACS Lysing Solution (BD, USA). After washing, the cells obtained were fixed by 4 %

formaldehyde solution during 10 minutes. The cells were treated with 0.1 % saponin solution at room temperature during 5 minutes. After washing, anti-Ki-67 MCA was added into the test tube, isotypical control was added into the control tube, and both tubes were incubated in the dark at room temperature during 20 minutes. Cytofluorometric studies were conducted using a flow cytofluorometer (FACScan, Becton Dickinson, USA) with argon laser at the wavelength of 488 nm operated by LYSYS-II ver. 1.1. (Becton Dickinson, USA); WinMDi 2.8 (Joseph Trotter, Scripps Institute, La Jolla, USA) and Microsoft Excel 2000.

Prior to initiation of the treatment with cytostatics, all complications in patients were compensated: haemorrhagic manifestations — by transfusions of platelet concentrate and administration of haemostatics, infectious and inflammatory processes — by prescription of adequate antibacterial or antiviral therapy.

Control bone marrow study for the assessment of cytostatic therapy results was conducted after completion of the chemotherapy course. Peripheral blood analysis was conducted every 10 days.

All patients with MDS included in the study were assigned into respective groups:

Group 0 — patients with the diagnosis of MDS RAEB I progression, treated with CT (6-MP 50–100 mL/day or thioguanine 40–120 mL/day) without any positive effect;

Group I — patients with the diagnosis of MDS RAEB II from Group I and subjects newly diagnosed with MDS RAEB II;

Group II — patients with MDS RAEB II, which have responded to CT positively;

Group III — patients from Group II and subjects newly diagnosed with MDS RAEB II, which have not responded to treatment;

Group IV included patients with AML transformed from MDS RAEB II.

To determine the authenticity of the studied parameters and justification of the validity of the results used standard statistical methods. Average values in the tables and text matching Poisson distributing presented as  $M \pm m$ . Parametric indices were compared using t-test (Stu'yudenta) a bidirectional version. The degree of association between categorical indicators expressed as relative risk (RR).

Statements about the presence of significant differences assumed by the probability of error less than 0.05.

Digital data was analyzed using the software package Statistica 10,0 (StatSoft, USA) and the program "Excel" from the package "Microsoft office 2010".

#### The results of studies

42 patients with MDS RAEB II with the positive response to treatment in transformation and AML after MDS were examined. Reference group — patients with MDS RAEB I progression and apparently healthy subjects (Table 1).

The state of 71 % of the examined patients was assessed as moderately severe. Anaemia syndrome manifestations — weakness, performance impairment,

Table 1  
Compared results of Ki-67 expression by haematopoietic PB and BM cells, and haematological parameters in patients with MDS RAEB II.

Parameter	Group 0 (n=13)	Group I (n=42)	Group II (n=15)	Group III (n=27)	Group IV (n=9)	Control (n=30)
	MDS RAEB I progression	MDS RAEB II	MDS RAEB II with positive response to treatment	MDS RAEB II in transformation	AML after MDS	apparently healthy subjects
Erythrocytes • $10^{12}/L$	1.7 ± 0.2	2.1 ± 0.7	2.6 ± 0.5	1.8 ± 0.5	1.9 ± 0.5	4.5 ± 1.3
Haemoglobin g/L	65.5 ± 1.2	64.5 ± 2.3	82.5 ± 1.6	63.5 ± 0.3	67.5 ± 1.9	148.3 ± 2.6
Leucocytes • $10^9/L$	2.5 ± 0.5	2.6 ± 0.8	3.4 ± 0.5	15.9 ± 2.9	19.4 ± 3.5	6.9 ± 1.2
Platelets • $10^9/L$	59.5 ± 12.5	54.7 ± 9.5	78.3 ± 1.8	58.7 ± 4.3	53.5 ± 6.7	248.5 ± 16.4
Blasts of blood %	1.7 ± 0.05	2.2 ± 0.05	0.9 ± 0.05	7.8 ± 0.5	8.4 ± 1.5	0
Blasts of bone marrow %	10.5 ± 2.5	16.7 ± 2.3	8.9 ± 1.4	21.5 ± 1.6	36.4 ± 4.9	2.1 ± 0.5
Ki-67 of PB %	8.4 ± 0.5	12.3 ± 0.5	2.7 ± 0.5	18.3 ± 0.6	23.8 ± 2.5	0.7 ± 0.01
Ki-67 of BM %	19.4 ± 2.6	18.9 ± 0.5	12.6 ± 0.5	31.7 ± 1.5	47.5 ± 5.3	4.3 ± 0.01

Note:

\*  $p < 0.05$  — comparison of Ki-67 expression data of Group 0 with data of Group I.

\*\*  $p < 0.05$  — comparison of Ki-67 expression data of Group 0 with data of Group II.

\*\*\*  $p < 0.05$  — comparison of Ki-67 expression data of Group I with data of Group III.

\*\*\*\*  $p < 0.05$  — comparison of Ki-67 expression data of Group III with data of Group IV.

dizziness — were observed in 95 % of patients. 11 (26 %) patients had severe anaemia and haemorrhagic syndrome, which were compensated by transfusions of erythrocytes and platelet concentrate. Patients suffered from weakness — 12 (28.6 %), increased body temperature — 15 (35.7 %), ossalgia / arthralgia — 9 (21.4 %) subjects, irrespective of the age and gender. Weight loss was registered in 19 (45.2 %) patients.

Leucocytes count in Groups I and 0 was identical ( $p < 0.05$ ). Platelets count did not differ in Groups 0 and I ( $p < 0.05$ ). The percentage of blast cells in leucograms of patients of Groups 0 and I was practically identical. However, the percentage of blast cells in BM of patients of Group I with the diagnosis of MDS RAEB II was 1.6 times higher than in patients of Group 0 with MDS RAEB I progression. The count of haematopoietic cells expressing intranuclear Ki-67 protein in peripheral blood was 1.5 times higher in patients with MDS RAEB II. The percentage of Ki-67 positive cells in BM was identical in patients of Groups 0 and I, but 4.5 and 4.4 times higher, respectively, than that in apparently healthy subjects ( $4.3 \pm 0.01$ ) (Table 1).

As a result of chemotherapy conducted, the positive response was obtained in 15 (35.7 %) patients with MDS RAEB II. In this group of patients, the general medical state improved, the manifestations of anaemia syndrome decreased; haemoglobin level in PB increased to 82.5 % that is 1.3 times higher than in patients of Group I; leucocytes count increased 1.3 times and platelets count increased 1.5 times as compared to their count in patients with MDS RAEB II (Group I) (Table 1). The percentage of blast cells in PB was less than 1 %; the percentage of blast cells in BM decreased 1.9 times after treatment, as compared to that (16.7 %) in Group I (MDS RAEB II) before treatment. The count of cells expressing intranuclear Ki-67 protein decreased 4.5 times in PB and 1.5 times in BM in the group with the positive response to treatment; however, the count of Ki-67 positive cells in PB was 3.8 times higher, and in BM 2.3 times higher than that in apparently healthy subjects.

Studying the further dynamics of the pathological process, i.e. MDS RAEB II in transformation and AML after MDS, the absence of increase in erythrocytes count was determined in Group III ( $1.8 \pm 0.5 \cdot 10^{12}/L$ ) and in Group IV ( $1.9 \pm 0.5 \cdot 10^{12}/L$ ) as compared to the data of Group I — MDS RAEB II. Haemoglobin concentration in all three groups was unchanged. Platelets count in patients of Group III — MDS RAEB II in transformation and Group IV — AML after MDS remained stably low and varied from  $58.7 \pm 4.3 \cdot 10^9/L$  to  $53.5 \pm 6.7 \cdot 10^9/L$  that is 4.2–4.6 times lower, respectively, than in the control group — apparently healthy subjects.

The analysis of leucocytes count in PB shows the increase in leucocytes count in Groups III and IV, as compared to their count in Group I (MDS RAEB II). Leucocytes count increased 6.1 times in the group of patients with MDS RAEB II in transformation and 7.5 times in Group IV (AML after MDS), as compared to leucocytes count in Group I (MDS RAEB II). The percentage of blast cells in PB increased 3.5 times in Group III and 3.8 times in Group IV, as compared to the data of Group I. The percentage of blast cells in BM in patients with MDS RAEB II in

transformation increased 1.2 times in Group III and 2.2 times in Group IV (AML after MDS).

In the course of assessment of intranuclear Ki-67 protein expression by haematopoietic cells of PB and BM in patients of the studied groups, the increase in their count was registered. Ki-67 cells count in PB of patients of Group III (MDS RAEB II in transformation) was 1.5 times higher and in Group IV (AML with MDS) 1.9 times higher than in the reference group II (MDS RAEB II), whereas Ki-67 positive cells count in patients of Group IV was 1.3 times higher, as compared to their count in patients of Group III (MDS RAEB II in transformation).

Therefore, the increase in the count of haematopoietic cells expressing intranuclear Ki-67 protein was observed in bone marrow of patients of those reference groups.

Thus, the percentage of Ki-67 positive cells in Group III (MDS RAEB II in transformation) is 1.7 times higher than in Group I, and the percentage of cells expressing Ki-67 protein in Group IV (AML with MDS) is 2.5 times higher than in the reference group I (MDS RAEB II), whereas the level of Ki-67 protein expression by BM cells in patients of Group IV is 1.5 times higher than in the group of patients with MDS RAEB II in transformation.

#### Conclusions:

The involvement of intranuclear Ki-67 protein in the mechanism of pathological process development and in the forming of response to treatment in patients with MDS RAEB II was determined.

1. The decrease in the count of cells expressing intranuclear Ki-67 protein of PB and BM was determined in patients with MDS RAEB II with the positive response to treatment, as compared to that in the group of MDS RAEB II in transformation and in the group of patients with AML after MDS, that may indicate the decrease in proliferative activity of haematopoietic BM cells.

2. The increase of Ki-67 protein expression by haematopoietic cells of PB and BM was determined in the groups of patients with MDS RAEB II in transformation and AML after MDS, as compared to that in the group of patients with MDS RAEB II before treatment.

The difference in the expression of intranuclear Ki-67 protein by haematopoietic cells of PB and BM in patients with MDS RAEB II with the positive response to CT and groups of patients, in which the pathological process had adverse development (MDS RAEB II in transformation and AML after MDS), indicates the involvement of Ki-67 protein in the pathogenesis of the disease, that may be used for assessment of the treatment efficacy and the degree of the tumour process severity.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.*

#### REFERENCES:

1. Shatseva T. A. Ki-67 antigen in the assessment of tumour proliferation. Its structure and function / Shatseva T. A., Mukhina M. S. // *Issues of Oncology*. — 2004. — vol. 50, No. 2. — p. 157–164.

2. Urruticoechea A. Proliferation Marker Ki-67 in Early Breast Cancer / A. Urruticoechea, I. E. Smith, M. Dowssett // *Journal of Clinical Oncology*. — 2005. — Vol. 23. — № 28 (October 1). — p. 7212–7220.

3. Zavolskaia Zh. V. Uterine endometrial stromal sarcoma (clinic, diagnostics, treatment, prognostic factors): author of PhD thesis in medical science: 14.00.14 / Zavolskaia Zh. V. — M., 2007. — 113 pages.

4. Krivolapov Yu. A. Morphological diagnostics of lymphomas / Krivolapov Yu. A., Leenman E. E. — SPb.: KOSTA Publishing and Printing Company, 2006. — 208 pages.

5. Proliferation centers in chronic lymphocytic leukemia: correlation with cytogenetic and clinicobiological features in consecutive patients analyzed on tissue microarrays / M. Ciccone, C. Agostinelli, G. M. Rigolin [et al.] // *Leukemia*. — 2012. — № 26 (3). — p. 499–508.

6. Surviving expression in the progression of chronic myeloid leukemia: a sequential study in 16 patients / J. C. Hernandez-Boluda, B. Bellosillo, M. C. Vela [et al.] // *Leukemia Lymphoma*. — 2005. — № 46 (5). — p. 717–722.

7. Proliferative activity of haematopoietic cells in patients with chronic myeloid leukaemia in treatment with tyrosine kinase inhibitors / Perekhrestenko T. P., Shorop Ye. V., Gordienko A. I. et al. // *Collection of scientific papers of employees of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education*. — 2012. — Issue 21, book 4. — p. 115–121.

8. Expression of protein Ki-67 by the hemopoetic peripheral blood and bone marrow cells in the CML patients with different social score and responds to tyrosine kinase inhibitors therapy / T. Perekhrestenko, A. Gordienko, N. Tretyak et al. // *Hematologia*. — 2014. — 99 (sl). — p. 604–605.

9. S. A. Swanson. Proliferation markers Ki-67 and p105 in soft-tissue lesions. Correlation with DNA ploidy cytometric characteristics / S.A. Swanson, J. J. Brooks // *Am J Pathol*. — 1990. — № 137 (6) (December). — p. 1491–1500.

10. Jean-Marie Brucy. Clinical Significance of Circulating Ki-67 Protein and Caspase-3 Activity Levels in Chronic Myeloid Leukemia / Jean-Marie Brucy, Hagop M. Kantarjian, ZeenEstrov // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. — 2009. — № 114. — Abstract 4249.

### КІ-67 ЯК ФАКТОР ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ МІЕЛОДИСПЛАСТИЧНОГО СИНДРОМУ

Г.С. Стародуб, Н.В. Горяінова,  
Т.П. Перехрестенко, О.В. Басова,  
Н.М. Третьак, А.І. Гордієнко

ДУ “Інститут гематології та трансфузіології  
НАМН України”

Було обстежено хворих на МДС РАНБ II. Визначено зменшення динаміки експресії внутрішньоклітинного білка Ki-67 у хворих на МДС РАНБ II при позитивній відповіді на хіміотерапію, та зростання проліферативної активності гемопоетичних клітин ПК та КМ у хворих на МДС РАНБ II в трансформації та ГМЛ після МДС.

**Ключові слова:** МДС, Ki-67, хіміотерапія, периферична кров, кістковий мозок.

### КІ-67 КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Г.С. Стародуб, Н.В. Горяінова,  
Т.П. Перехрестенко, О.В. Басова,  
Н.Н. Третьак, А.И. Гордиенко

ГУ “Інститут гематології та трансфузіології  
НАМН України”

Было обследовано больных с МДС РАИБ II. Определено изменения динамики экспрессии внутриядерного белка Ki-67 у больных МДС РАИБ II при положительном ответе на химиотерапию и увеличение пролиферативной активности гемопоэтических клеток ПК и КМ у больных МДС РАИБ II в трансформации и ОМЛ после МДС.

**Ключевые слова:** МДС, Ki-67, химиотерапия, периферическая кровь, костный мозг

УДК 616.366-089.87-008.6:[616.36+616.361]-073:57.088.6

# РАДІОНУКЛІДНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ СТАНУ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ВИДАЛЕННЯ ЖОВЧНОГО МІХУРА. ПОСТХОЛЕЦИСТЕКТОМІЧНИЙ СИНДРОМ

Адамович Ю.С., Романенко Г.О., Ткаченко М.М.

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

*У статті показані можливості динамічної гепатобілісцинтиграфії для виявлення і динамічного спостереження при постхолецистектомічному синдромі. За даними наших спостережень було виявлено, що у пацієнтів з калькулезним холециститом після проведеної холецистектомії, самостійно функція паренхіми печінки повністю не відновлюється. Ступінь остаточного ураження гепатобіліарної системи знаходиться в прямій залежності від активності перебігу основного процесу, його тривалості, додержання рекомендацій лікаря та призначеної подальшої медикаментозної терапії. Методику ДГБСЦ доцільно більш широко застосовувати в практиці радіологічних відділень, особливо в спеціалізованих клініках для оцінки проведеного лікування та призначення подальшої медикаментозної терапії.*

**Ключові слова:** холецистектомія, постхолецистектомічний синдром, жовчовивідні шляхи, динамічна гепатобілісцинтиграфія.

**Вступ.** Постхолецистектомічний синдром (ПХЕС) – збірне поняття, що прямо, або побічно пов'язано з операцією по видаленню жовчного міхура (Дадвани, Ветшев і Шулуто, 2000). Хворобливі зміни, що відбуваються в організмі після холецистектомії, різноманітні і далеко не завжди обмежуються жовчовивідними шляхами. Вважається, що основною причиною ПХЕС є порушення циркуляції жовчі. Видалення жовчного міхура, що виконує резервуарну функцію, порушує реологію жовчі і її кишково-печінкову циркуляцію (Шерлок і Дули, 2001). Поширеність ПХЕС, по даним різноманітних джерел, коливається в межах від 5 до 30%, в середньому 10-15%. За даним одного дослідження, у 26% пацієнтів після видалення жовчного міхура залишились функціональні порушення, у 4% - пептичні язви, в 2,4% виник біль післяопераційної рани, в 1% виявили конкременти у протоках, 0,8% - наявність підпечінкового скупчення рідини, 0,4% - грижа післяопераційного рубця. За даним іншого дослідження було виявлено і доведено, що в 62% хворих симптоми менше виражені, ніж до операції. У 31% пацієнтів – симптоми були подібні за ступенем виразності та у 7% - симптоми стали носити більш сильний характер (Галеев, Тиммербулатов, Гарипов, 2001).

Також були виявлені вікові та статеві особливості виникнення ПХЕС. У пацієнтів віком 20-29 років частота виникнення даного синдрому складає 43%, 30-39 років – 27%, 40-49 років – 21%, 50-59 років – 26%, 60-69 – 31%. Розповсюдженість даного синдрому серед чоловіків становить приблизно 13-15%, серед жінок - 28-30% (Ильченко, 2006). Діагностика ПХЕС включає в себе велику кількість різноманітних візуалізуючих методів діагностики (Галкин, 2001).

Рентгенографія органів грудної клітки та черевної порожнини – дозволяє виявити ураження нижніх відділів легень, діафрагми та середостіння, в деяких випадках також проводять рентгенографію черевної порожнини. Рентгенологічне дослідження з використанням барієвої суміші дозволяє оцінити стан стравоходу (наявність гастроєзофагального рефлюксу), шлунку (наявність виразкового ураження) і тонкої кишки. Однак ці види дослідження в останній час використовуються рідше в зв'язку з кращою діагностикою цих уражень за допомогою фіброгастроуденографії (Галкин, 2001).

Ультразвукове дослідження (УЗД) – являється одним з основних методів діагностики в зв'язку з його неінвазивністю, швидкістю і простотою проведення дослідження, а також відсутністю променевого навантаження. Використовується в даному випадку для анатомічного дослідження печінки, жовчних шляхів, підшлункової залози та оточуючих тканин. Дає змогу достатньо часто виявити дилатацію загальної жовчної протоки (Галкин, 2001, Шерлок і Дули, 2001).

Комп'ютерна томографія може бути використана для виявлення ознак хронічного гепатиту, хронічного панкреатиту або злукової хвороби. Однак цей метод несе велике променеве навантаження і не може використовуватися для довготривалого моніторингу. Можливості магнітно-резонансної томографії схожі, але без променевого навантаження (Галкин, 2001).

Радіонуклідний метод, гепатобілісцинтиграфія (ГБСЦГ), на відміну від перерахованих, метод не тільки анатомо-морфологічний, а і функціональний. Дослідження фізіологічне, вимагає мінімальну підготовку пацієнта.

Розподіл обстеження хворих за статтю

Розподіл хворих за статтю	Хворі після холецистектомії	
	абс.	%
Жінки	9	61,9
Чоловіки	4	38,1
Всього	13	100

ента, і, що дуже важливо, несе низьке променеве навантаження на пацієнта (Кузнецов, Бронтвейн, Аронов, Харитонов і Аккуратова, 2003). Метод дозволяє визначати як поглинальну, так і видільну функції печінки, спостерігати за рухом жовчі по біліарному тракту, виявляти локалізацію «блоку», оцінювати компенсаторний стан загальної жовчної протоки та сфінктерів (Mathur, Soonawalla and Shah, 2000). Застосування ДГБСЦ у комплексі з іншими методами дає можливість отримати чітке уявлення про анатомічні особливості будови ГБС, наявності патологічних змін, у тому числі і функціонального характеру, для своєчасного і адекватного лікування хворих. Нажаль, ДГБСЦ не отримала широкого розповсюдження серед лікарів терапевтичного і хірургічного фаху. Це пов'язано, в першу чергу, із не інформованістю лікарів з можливостями цього методу, а в другу - з відсутністю радіологічних відділень у спеціалізованих клініках (Ткаченко, Романенко, Макаренко і Камінська, 2015)

**Мета роботи.** Метою нашої роботи було провести аналіз функціонального стану гепатобіліарної системи у хворих після холецистектомії.

**Матеріали та методи.** На кафедрі радіології та радіаційної медицини НМУ імені О.О. Богомольця було обстежено 13 хворих у віці 32 – 62 років після різних видів холецистектомії (калькульозні холецистити). Розподіл хворих наведено у табл. 1. За планом обстеження хворим проводилась внутрішньовенна динамічна гепатобілісцинтиграфія з радіофармацевтичним препаратом (РФП)  $Tc^{99m}$  - МЕЗИДА активністю 1,1 Мбк/кг. Положення пацієнта – лежачі на спині, детектор розташовувався паралельно передній поверхні черевної стінки. Збір інформації починали одразу після внутрішньовенного введення РФП. Тривалість обстеження складала 60 хв, на 30 хв дослідження хворим давали жовчогінний сніданок (два сирих куря-

чих жовтка). Запис кадрів проводився щохвилини. Після закінчення дослідження проводили візуальний (якісний) аналіз, для визначення розмірів печінки, ступеню і рівномірності поглинання РФП, деформацій жовчних протоків, своєчасність надходження в кишку. Дані заносили до стандартного протоколу дослідження, розробленого на кафедрі радіології (рис. 1).

Для оцінки функціонального стану обирали зони для обробки інформації: серце, права частка печінки, загальна жовчна протока, сфінктер Одді, далі оцінювали кількісну інформацію про секреторну і екскреторну функцію печінки, стану загальної жовчної протоки, явищ холестаза, порушення діяльності сфінктера Одді.

#### Результати та обговорення

ДГБСГ, проведена у 13 хворих з видаленим жовчним міхуром показала, що у хворих час максимального накопичення РФП у гепатоцитах залишається уповільненим. Аналогічна тенденція зберігалась і при аналізі часу напіввиведення РФП, що свідчить про взаємозв'язок між секреторною і екскреторною здатністю гепатоцитів при тривалому існуючому запальних процесах і повністю не компенсується, навіть після прибирання чинника запалення. Дані наведені в табл. 2.

У хворих після холецистектомії оцінювався час появи, час максимуму, час латентного періоду по загальній печінковій протоці. Оцінка динамічних процесів позапечінкових жовчних ходів та порушення діяльності сфінктера Одді показала, що явища спазму і холестаза виражені помірно і не у всіх випадках.

Надходження РФП в дванадцятипалу кишку було в межах норми, але у 7-10% спостерігалось прискорене надходження невеликих порцій препаратів в кишку, зв'язане, мабуть, із слабкістю системи сфінктерів великого дуоденального сосочка.

Таблиця 2

Оцінка секреторної та екскреторної функції гепатоцитів

Показник	Параметри
T max. печінки (хв.)	16,1 ± 1,49
T 1/2 печінки (хв.)	44 ± 1,72
Індекс печінкового захвату	3,03 ± 1,04

Таблиця 3

Оцінка евакуаторної здатності жовчовивідних шляхів та сфінктера Одді

Показник	Параметри
T появи загального печінкового протоку (хв.)	11,3 ± 1,44
T max. для загального печінкового протоку (хв.)	34 ± 1,12
T латентного періоду (хв.)	8 ± 2,01
T появи кишечника (хв.)	16 ± 2,11

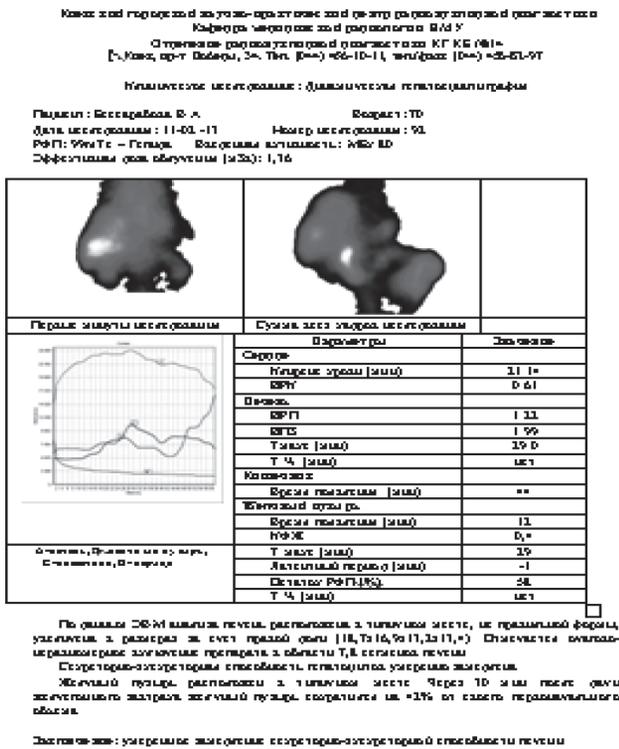


Рис. 1. Стандартний протокол дослідження.

**Висновки**

1. За даними наших спостережень було виявлено, що у пацієнтів з калькулезним холециститом після проведеної холецистектомії, самостійно функція паренхіми печінки повністю не відновлюється.

2. Ступінь остаточного ураження гепатобіліарної системи знаходиться в прямій залежності від активності перебігу основного процесу, його тривалості, додержання ре-

**РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО УДАЛЕНИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ. ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

Адамович Ю.С., Романенко Г.О., Ткаченко М.Н.

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

В статье показаны возможности динамической гепатобилисцинтиграфии для выявления и динамического наблюдения при постхолецистэктомическом синдроме. Выявлено, что у пациентов с калькулезным холециститом после проведенной холецистектомии, самостоятельно функция паренхимы печени полностью не восстанавливается. Степень окончательного поражения пищеварительной системы находится в прямой зависимости от активности течения основного процесса, его продолжительности, соблюдения рекомендаций врача и дальнейшей медикаментозной терапии.

**Ключевые слова:** холецистэктомия, постхолецистэктомический синдром, желчевыводящие пути, динамическая гепатобилисцинтиграфия.

комендацій лікаря та призначеної подальшої медикаментозної терапії.

3. Об'єктивну оцінку стану гепатобіліарної системи необхідно застосовувати для уточнення остаточної активності захворювання, ефективності запровадженого лікування, визначення субклінічних ознак хронізації і прогресування патологічного процесу в печінці.

4. Оцінку стану загальної жовчної протоки необхідно застосовувати для уточнення її функціонального стану і прогнозу подальшого перебігу постхолецистектомічного синдрому у пацієнтів.

5. Методику ДГБСЦ доцільно більш широко застосовувати в практиці радіологічних відділень, особливо в спеціалізованих клініках для оцінки проведеного лікування та призначення подальшої медикаментозної терапії.

У даній статті не має конфлікту інтересів.

Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Галеев М. А., Тимербулатов В. М., Гарипов Р. М. и др. Желчнокаменная болезнь и холецистит. М.: МЕДпресс-информ, 2001. 280 с.: ил.
2. Галкин В.А. Современные методы диагностики дискинезий желчного пузыря и некалькулезного холецистита // Тер. Архив. – 2001. - № 8. С. 37-38.
3. Дадвани С. А., Ветшев П. С., Шулуто А. М. и др. Желчнокаменная болезнь. М.: Видар-М, 2000. 139 с.
4. Ильченко А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей: Рук-во для врачей. М.: Анахарсис. 2006. 448 с.: ил.
5. Кузнецов Н.А., Бронштейн А.Т., Аронов Л.С., Харитонов С.В., Аккуратова А.Ю. Роль динамической гепатобилисцинтиграфии в комплексной оценке состояния желчных протоков у больных острым холециститом. - Российский медицинский журнал - Москва. - 2003. - № 6. - с. 15-18;
6. Mathur S. K., Soonawalla Z. F., Shah S. R. et al. Role of biliary scintiscan in predicting the need for cholangiography // Br. J. Surg. 2000. № 87 (2). P. 181-185.
7. Ткаченко М.М., Романенко Г.О., Макаренко А.В., Каміньська А.Л. Аналіз результатів динамічної гепатобілісцинтиграфії при дискинезіях жовчовивідних шляхів у дітей // Український радіологічний журнал. – 2015. – Т. 23, вип. 3. – С. 63-65.
8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 860 с.

**RADIONUCLIDE DIAGNOSTICS TO STUDY OF HEPATOBILIARY SYSTEM AFTER SURGICAL REMOVAL OF THE GALLBLADDER. POSTCHOLECYSTECTOMICAL SYNDROME**

Y. Adamovich, G. Romanenko, M. Tkachenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

This article shows the possibility of dynamic hepatobiliary scintigraphy to identify and follow-up at postcholecystectomy syndrome. It was found that after cholecystectomy in patients with calculous cholecystitis the function of the liver parenchyma not fully recovered independently. The degree of the final defeat of the hepatobiliary system is directly dependent on the activity of the main flow of the process, its duration, adherence to physician recommendations and following prescribed further medication.

**Keywords:** cholecystectomy, postcholecystectomical syndrome, the biliary tract, the dynamic hepatobiliary scintigraphy.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК: 616. 36-003. 826-07

# ЗАСТОСУВАННЯ НЕІНВАЗИВНИХ БІОМАРКЕРІВ ТА МІСЦЕ ЦИТОКЕРАТИНУ 18 У ДІАГНОСТИЦІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Динник Н.В.

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

**Мета дослідження:** 1. Визначення найоптимальніших неінвазивних методів діагностики ступеня стеатозу та фіброзу печінки у клінічній практиці.

2. Визначення діагностичної цінності ЦК 18 порівняно з валідизованими клінічними біомаркерами ступеня стеатозу, запалення та фіброзу печінки.

3. Здійснення кореляційного аналізу ЦК 18 з антропометричними даними та відносним вмістом жиру в печінці, визначеного за допомогою біоелектричної імпедансометрії.

**Матеріали та методи:** Всього досліджено 50 пацієнтів. Критерії включення у дослідження: пацієнти з встановленим діагнозом неалкогольна жирова хвороба печінки згідно діючих вітчизняних та міжнародних протоколів, вік- 18-65 років. У дослідженні застосовувались наступні методи:

- **загальноклінічні методи обстеження** – збір анамнезу, огляд пацієнта;
- **антропометричні:** вимірювання зросту з використанням ростоміру, маси тіла – ваги Omron BF-511, обвід талії, за допомогою сантиметрової стрічки;
- **клініко-лабораторні індекси;**
- **біохімічні:** печінкові проби, ліпидограма, глюкоза крові – Реагенти Human, аналізатор Humalyser 2000, фрагменти M30 цитокератину 18 за допомогою реактивів TPS- Elisa – імуоферментним методом (тканинний специфічний поліпептидний антиген, цитокератин 18, IDL);
- **інструментальні:** біоелектрична імпедансометрія за допомогою приладу OMRON BF36, ультразвукове обстеження в В-режимі за допомогою приладу Toshiba Arlio XG.

Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно практики застосування неінвазивних методів оцінки стеатозу та фіброзу печінки при НАЖХП. Всього проаналізовано 73 джерела англійською та українською мовами (PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate), з них відібрано 25, в яких висвітлені неінвазивні методи діагностики з доведеною високою чутливістю та специфічністю при НАЖХП.

**Результати:** В даній роботі висвітлено клініко-лабораторні та інструментальні тести, доступні методи візуалізації, біомаркери і складні формули як інструмент для прогнозування стеатозу, стеатогепатиту та фіброзу. Ультразвукова діагностика є першочерговим діагностичним інструментом для верифікації стеатозу печінки, проте його чутливість у встановленні саме ступеню стеатозу та попередження розвитку стеатогепатиту може бути підвищена за рахунок поєднання з іншими неінвазивними тестами. Біомаркер Цитокератин-18 є перспективним і точним неінвазивним параметром для діагностики неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Встановлення ступеня фіброзу печінки являє собою найбільш важливу прогностичну проблему. Найбільш вивчені неінвазивні методи: fibrometer, FIB-4, NAFLD-fibrosis test оцінка фіброзом та еластографія.

При проведенні кореляційного аналізу рівня ЦК 18 та валідизованими клінічними індексами оцінки ступеня стеатозу встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між валідизованими клінічними індексами ступеня стеатозу печінки Steatotest ( $r=0,76$ ,  $p<0,05$ ), FLI ( $r=0,74$   $p<0,05$ ) та рівнем ЦК18, що свідчить про патогенетичну роль апоптозу при НАЖХП.

При оцінці ступеня запалення у даній групі пацієнтів за допомогою NASH –тесту – встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ ) з рівнем ЦК 18 навіть за нормальних показників трансаміназ, що свідчить про прогностичну цінність ЦК 18 у розвитку НАСГ.

В той же час встановлено відсутність кореляції ЦК 18 зі ступенем фіброзу печінки визначеного за допомогою NAFLD-fibrosis score та еластографією хвилі зсуву за допомогою УЗД, що свідчить про незалежну діагностичну цінність ЦК 18.

**Висновки:** Серед неінвазивних інструментальних методів діагностики стеатозу печінки найоптимальнішим є Ультразвуковий метод діагностики. Серед клініко-лабораторних індексів найбільшою чутливістю та специфічністю володіють Fatty liver index та Steatotest для оцінки ступеня стеатозу печінки та для оцінки ступеня фіброзу печінки - NAFLD-fibrosis score. Для прогнозування розвитку неалкогольного стеатогепатиту найбільш чутливими є NASH-тест та визначення неінвазивного біомаркера запалення та апоптозу Цитокератину 18 фрагментів M30.

ЦК 18 може бути незалежним неінвазивним біомаркером ступеня стеатозу та прогнозування НАСГ у пацієнтів з вісцеральним ожирінням та показниками трансаміназ в межах норми. Визначення ЦК18 може бути не лише діагностичним маркером але і маркером оцінки ефективності динаміки лікування.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, неінвазивні біомаркери стеатозу та фіброзу печінки, цитокератин 18

## Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішою серед хронічних захворювань печінки у західних країнах та є однією з трьох найпоширеніших причин трансплантації печінки у США. Попри переважно доброякісний перебіг, НАЖХП може призводити до запалення та апоптозо-некрозу гепатоцитів, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) серед 20-30% хворих. Дані пацієнти мають високий ризик розвитку фіброзу печінки, та у 1/5 пацієнтів НАЖХП може призводити до розвитку цирозу печінки. Серед розвинених країн НАЖХП зустрічається у однієї з трьох осіб середнього віку. Крім того проблема стеатозу печінки виходить за межі лише одного органу, оскільки при НАЖХП підвищується ризик серцево-судинних захворювань та їх летальності, і практично дублює ризик розвитку цукрового діабету 2 типу, незалежно від важкості ступеня ураження печінки. Золотим стандартом для діагностики НАЖХП є біопсія печінки, проте дана процедура є інвазивною і доволі часто асоціюється з ризиком появи ускладнень. Саме тому вченими усього Світу та України зокрема протягом останніх років широко дискутуються можливості застосування неінвазивних методів діагностики для якісної та кількісної верифікації ступеня стеатозу та фіброзу печінки при НАЖХП [1].

У США НАЖХП в 3-5 разів більш поширена у чоловіків, ніж у жінок, такі статеві відмінності можуть бути частково пов'язані з тим, що чоловіки мають вищий індекс маси тіла (ІМТ) і що деякі пацієнти чоловічої статі з НАЖХП вживають більше алкоголю, ніж зазначають. Поширеність НАЖХП в США особливо висока у людей іспаномовних (28%) або азіатського (20-30%) походження. У зв'язку з різким збільшенням поширеності ожиріння у США і у багатьох інших промисловорозвинених країнах, спостерігається також різке збільшення поширеності НАЖХП і НАСГ [2]. У США майже серед 50% дітей з ожирінням присутня НАЖХП. У багатьох країнах понад 80% пацієнтів НАЖХП мають підвищений ІМТ і 30-40% страждають на ожиріння; близько 50% мають ознаки резистентності до інсуліну, 20-30% – цукровий діабет 2 типу, 80% – гіперліпідемію, 30-60% – артеріальну гіпертензію. Відповідно існує сильний зв'язок між НАЖХП, НАСГ і метаболічним синдромом. За статистикою, порівняно з пацієнтами з НАЖХП пацієнти з НАСГ старші, більш огрядні і частіше мають високий титр сироваткових печінкових ферментів, цукровий діабет і метаболічний синдром [12].

Дослідження з Італії та Японії показали, що переважання НАЖХП у загальній популяції коливається від 3 до 58% (у середньому – 23%). Висока варіабельність статистичних даних можлива через соціально-економічну відмінність вивчених популяцій та різницю збору статистичних даних. При гістологічній верифікації у потенційних донорів печінки поширеність НАЖХП відповідає 20-51% [11].

В Dallas Heart Study при дослідженні за допомогою магнітно-резонансної спектроскопії поширеність НАЖХП в загальній популяції становила 31%. Захворованість на НАЖХП на основі дослідження амінотрансфераз без сонографічного чи гістологічного підтвердження коливається між 7 та 11%, проте амінотрансферази можуть відповідати нормальним значенням у хворих на НАЖХП [15].

## Завдання дослідження:

Визначити діагностичну цінність ЦК 18 порівняно з валідизованими клінічними біомаркерами ступеня стеатозу, запалення та фіброзу печінки.

Здійснити кореляційний аналіз ЦК 18 з антропометричними даними та відносним вмістом жиру в печінці, визначеного за допомогою біоелектричної імпедансометрії.

## Матеріали та методи.

Всього досліджено 50 пацієнтів. *Критерії включення у дослідження:* пацієнти з встановленим діагнозом неалкогольна жирова хвороба печінки згідно діючих вітчизняних та міжнародних протоколів, вік - 18-65 років. Кожним пацієнтом була підписана поінформована згода на включення його у дослідження.

## Критерії виключення:

пацієнти з історією вживання алкоголю понад 210 г/тиждень для чоловіків, 140 г/тиждень для жінок, пацієнти, у яких встановлені наступні патологічні стани:

- віруси гепатитів В, С,
- декомпенсований цироз печінки
- медикаментозно асоційована жирова хвороба печінки (оральні контрацептиви, амідарон, метотрексат, тамоксифен)
- гепатоцелюлярна карцинома,
- аутоімунний гепатит,
- хвороба Вільсона-Коновалова
- пацієнти з цукровим діабетом, які перебувають на інсулінотерапії
- вагітність
- відмова пацієнта на будь-якому етапі дослідження

У дослідженні застосовувались наступні методи: загально клінічні методи обстеження – збір анамнезу, огляд пацієнта;

**антропометричні:** вимірювання зросту з використанням ростоміру, маси тіла – ваги Omron BF-511, обвід талії, за допомогою сантиметрової стрічки.

**Індекс маси тіла (ІМТ)** обраховувався за допомогою загальноприйнятої формули – поділ маси тіла в кілограмах на квадрат зросту в метрах (кг/м<sup>2</sup>).

Клініко-лабораторні індекси :

Індекс вісцерального ожиріння (VAI) обраховували за формулами:

для жінок:  $VAI = [\text{обвід талії} / 36.58 + (1.89 \cdot \text{ІМТ})] \times [\text{Тригліцериди} / 0.81] \times [1.52 / \text{Ліпопротеїди високої щільності}]$ ,

для чоловіків:  $VAI = [\text{обвід талії} / 39.68 + (1.88 \cdot \text{ІМТ})] \times [\text{Тригліцериди} / 1.03] \times [1.31 / \text{Ліпопротеїди високої щільності}]$ ;

– **“Fatty liver index”:** ІМТ, обхват талії, тригліцериди, ГГТП

– **“NAFLD fibrosis score”:** ІМТ, вік, наявність цукрового діабету, глюкоза крові, ПТТ, АЛТ, АСТ, тромбоцити =  $-1.675 + 0.037 \cdot \text{вік} + 0.094 \cdot \text{ІМТ} + 1.13 \cdot \text{ГНТ} + 0.99 \cdot \text{АСТ} / \text{АЛТ} - 0.013 \cdot \text{тромбоцити} - 0.66 \cdot \text{альбумин}$ .

**“NASH test” (Фібромакс):** Загальний білірубін, ГГТП, б2 макроглобулін, Аполіпротеїн А1, Гаптоглобулін, АЛТ

**Біохімічні:** печінкові проби, ліпідограма, глюкоза крові – Реагенти Human, аналізатор Humalyser 2000, фрагменти М30 цитокератину 18 за допомогою реактивів TPS-Elisa – імуноферментним методом (тканинний специфічний поліпептидний антиген, цитокератин 18, IDL) інструментальні: біоелектрична імпедансометрія за допомогою приладу OMRON BF36, ультразвукове обстеження в В-режимі за допомогою приладу Toshiba Aplio XG.

Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно практики застосування неінвазивних методів оцінки стеатозу та фіброзу

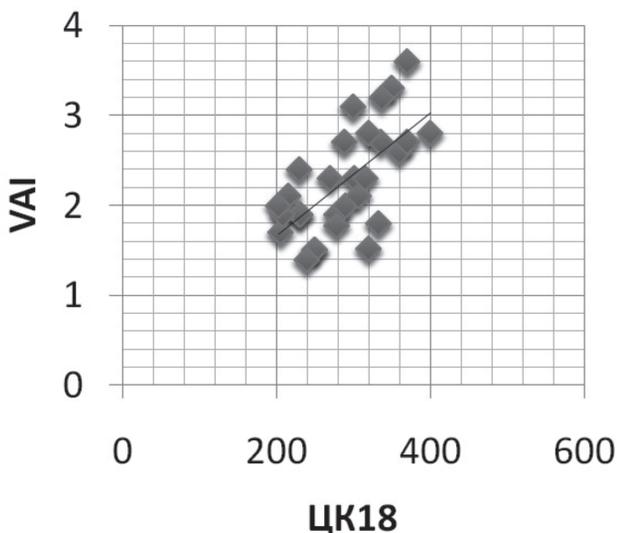


Рис1. Графік кореляційної залежності рівня Цитокератину 18 (ЦК18) з індексом вісцерального ожиріння (VAI)

печінки при НАЖХП. Пошук джерел здійснено в науково-метричних медичних базах даних: PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate за ключовими словами: «неінвазивні методи діагностики», «неінвазивні біомаркери», «неалкогольна жирова хвороба печінки», «неалкогольний стеатогепатит», «неінвазивні методи оцінки стеатозу та фіброзу печінки» (англ. «non-invasive methods», «non-invasive biomarkers», «non-alcoholic fatty liver disease», «non-alcoholic steatohepatitis», «non-invasive biomarkers of liver steatosis and fibrosis»). Всього проаналізовано 73 джерела англійською та українською мовами, з них відібрано 25, в яких висвітлені неінвазивні методи діагностики з доведеною високою чутливістю та специфічністю при НАЖХП. Критеріями виключення були публікації іншими іноземними мовами, дослідження на тваринах, описи клінічних випадків.

Використання статистичних методів

Статистична обробка даних проводилась з застосуванням методів описової статистики за допомогою комп'ютерної програми MedStat. Статистичний аналіз кількісних даних проводили з використанням параметричних і непараметричних методів залежно від характеру розподілу даних - спочатку здійснювали попередню оцінку нормальності розподілу даних за критерієм Колмогорова-Смирнова. При нормальному розподілі значення представлені у вигляді середніх величин та їх стандартних відхилень ( $M \pm SD$ ); для аналізу - параметричний критерій t-тест Стьюдента. При використанні статистичних методів і засобів аналізу за статистично значимі приймали відмінності при значеннях ризику помилки  $p < 0,05$ . Направленість та силу кореляційного зв'язку визначали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (rs).

**Результати та обговорення.**

При проведенні кореляційного аналізу рівня ЦК 18 та валідизованими клінічними індексами оцінки ступеня стеатозу встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між валідизованими клінічними індексами ступеня стеатозу печінки Steatotest ( $r=0,76, p<0,05$ ), FLI ( $r=0,74, p<0,05$ ) та рівнем ЦК18, що свідчить про патогенетичну роль апоптозу при НАЖХП.

При оцінці ступеня запалення у даної групи пацієнтів за допомогою NASH –тесту – встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r=0,72, p<0,05$ ) з рівнем ЦК 18

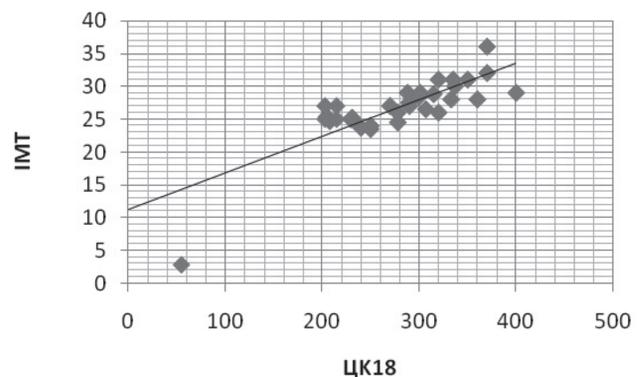


Рис2. Графік кореляційної залежності рівня Цитокератину 18 (ЦК18) з індексом маси тіла

навіть за нормальних показників трансаміназ, що свідчить про прогностичну цінність ЦК 18 у розвитку НАСГ.

В той же час встановлено відсутність кореляції ЦК 18 зі ступенем фіброзу печінки визначеного за допомогою NAFLD-fibrosis score та еластографією хвилі зсуву за допомогою УЗД, що свідчить про незалежну діагностичну цінність ЦК 18.

Рівень ЦК18 має прямий кореляційний зв'язок середньої сили з ІМТ ( $r=0,385$ ), рівнем тригліцеридів ( $r=0,319$ ) та сильний прямий кореляційний зв'язок з охоптом талії ( $r=0,734$ ) та індексом вісцерального ожиріння ( $r=0,766$ ), що свідчить про патогенетичну роль саме вісцерального ожиріння у пацієнтів з НАЖХП.

Золотим стандартом для діагностики НАЖХП є біопсія печінки. Це єдиний спосіб безпосередньої верифікації наявного НАСГ та фіброзу печінки. Проте біопсія печінки має недоліки, оскільки вона є інвазивною процедурою, часто асоціюється з ризиком появи ускладнень. Також існують похибки у відборі проб для гістологічної верифікації та суб'єктивність патолога, що призводить до помилкового діагнозу в дуже значній кількості випадків. Навіть адекватна біопсія печінки покаже тільки 0,05 см<sup>3</sup> від органу, об'єм коливається між 800 і 1000 см<sup>3</sup>, що відповідає менш ніж 1:50000 в загальному об'ємі [16]. Крім того, при НАЖХП стеатоз та фіброз печінки не розподіляється рівномірно. Саме тому існує багато різноманітних неінвазивних методів, які спрямовані на верифікацію НАЖХП, оцінку ступеня стеатозу печінки, прогнозування розвитку НАСГ та фіброзу печінки.

Надійність і значимість діагностичних тестів залежить від перебігу захворювання та характеристик популяції, де вони застосовуються. Достовірний скринінг-тест повинен володіти високою чутливістю (Se) у той час як діагностичний тест, який не лише верифікує, а й допомагає обрати подальшу тактику для пацієнта, повинен володіти і високою специфічністю (Sp). Найзагальніший підхід до оцінки діагностичного тесту був аналіз кривої робочої характеристики одержувача (ROC) та площі під ROC (AUROC), за допомогою яких можливо оцінити імовірність розрізнення істинно-позитивного тесту проти знаходження хибно-позитивних результатів. Коли AUROC вище ніж 0,8 – свідчить про високу точність. Чутливість та специфічність інваріантні для діагностичних тестів, вони можуть залежати від характеристик популяції (як вік, стать

і тяжкість захворювання). Таким чином, порівняння AUROC різних тестів у різних дослідженнях з різними групами популяцій та статистичної обробки не є точним.

Кілька діагностичних панелей були запропоновані для верифікації, кількісної оцінки ступеня та прогнозування стеатозу печінки. Steatotest включає в себе 12 змінних у закритій формулі, яка містить  $\beta_2$ -макроглобулін, гаптоглобін, аполіпопротеїн А1. У дослідженні французьких вчених на когорті більше 700 пацієнтів даний тест показав достатню точність, з 0.79 AUROC для помірно-важкого стеатозу, достатня негативна прогностична цінність (NPV) – 93%, але незначна позитивна прогностична цінність (PPV) – 63%. Інша французька група вчених отримали подібні результати в 288 пацієнтів з ожирінням. Вчені під керівництвом професора Poynard здійснили мета-аналіз у пацієнтів з ожирінням та зробили ідентичні висновки.

Bedogni та співавт. вперше запропонували формулу розрахунку Fatty liver index (FLI) в 2006 році як алгоритм у дослідженні Dionysos Nutrition & Liver Study. Індекс варіює від 0 до 100 і розраховується через формулу, до якої входять значення ІМТ, окружності талії, тригліцериди і ГГТП. Використання даного індексу показали достатню точність у виявленні НАЖХП, він був використаний у декількох популяційних дослідженнях. Його основним показанням для застосування є епідеміологічні дослідження, у спробі уникнути ультразвукової верифікації. Нещодавно дослідження Cremona на популяції 2075 осіб середнього віку при спостереженні протягом 15 років показали, що FLI незалежно асоціюється з загальною, серцево-судинною та онкологічною смертністю.

Та ж група вчених також запропонувала параметр накопичення ліпідів (LAP), що включає в себе стать, окружність талії і рівень тригліцеридів. [25]

Нещодавно висвітлено результати дослідження NAFLD Liver Fat Score на фінській популяції з 95-відсотковою чутливістю та специфічністю. Як золотий стандарт була обрана магнітно-резонансна спектроскопія. Для розрахунку формули потрібні такі параметри: наявність метаболічного синдрому, та цукрового діабету 2 типу, інсулін натще, співвідношення АсАТ до АлАТ. Група з Нідерландів підтвердили дані результати [13]. Даний тест можна застосовувати при оцінці стеатозу, не вдаючись до радіологічних методів. Одними з найкращих тестів для діагностики стеатозу печінки залишаються інструментальні. Ме-

Таблиця 1

Валідизовані тести для виявлення фіброзу при НАЖХП, засновані на рутинних клінічних та біохімічних аналізах

Тест	Параметри	AUC	Cut-offs	Чутливість	Специфічність
NFS	Наявність діабету, АсАТ/АлАТ, вік, ІМТ, тромбоцити, альбумін	0,82-0,88	<-1,455 >0,676	77% 43%	71% 96%
FIB-4	АлАТ, АсАТ, тромбоцити, вік	0,80	<1,30 >2,67	74% 33%	71% 98%
BARD	ІМТ, АсАТ/АлАТ, діабет	0,81	2	-	-
APRI	АсАТ, тромбоцити	0,82	1,0	67%	81%
NAFLD Fibrometer	Глюкоза, АлАТ, АсАТ, вага, вік, тромбоцити, феритин	0,93-0,94		78%	96%
Fibrotest	Вік, стать, білірубін, ГГТП, аполіпопротеїн А1, гаптоглобін, $\alpha_2$ -макроглобулін	0,81-0,92	>0,30 >0,70	92% 25%	71% 97%

тод ультразвукової діагностики (УЗД) є доступним методом, який застосовується у клінічних умовах, має наступні переваги: недорогий, широкодоступний і має 60-94% чутливості та 66-97% специфічності для стеатозу печінки [24]. Проте точність УЗ-методу знижується суттєво для верифікації м'яких форм стеатозу. У дослідженні 100 живих донорів для трансплантації печінки за допомогою УЗД не змогли виявити стеатоз печінки у разі ураження менше, ніж 10% гепатоцитів, виявлено лише 55% і 72% пацієнтів зі ступенем стеатозу 10-19% і 20-29% відповідно. Оскільки якісна ультразвукова верифікація стеатозу суб'єктивна, постійно вивчаються шляхи кількісної оцінки стеатозу печінки. Дослідження гепато-ренального індексу встановили 91% чутливості та 84% специфічності для печінкового стеатозу. Також була запропонована напівкількісна оцінка стеатозу – ультразвуковий індикатор жирової печінки (US FLI). Це вимагає наявності посиленої ехогенності печінки порівняно з ниркою серед інших параметрів. У разі відповідності шкали щонайменше 2 – дорівнює високій точності ідентифікації НАЖХП. Проте УЗД має ряд обмежень: неточність у встановленні стеатозу помірною ступеню, має лише до 67% PPV, оператор-залежний метод, з суттєвим зниженням чутливості нижче 50% та специфічності нижче 75% при морбідному ожирінні. Крім того, на оцінку рівня стеатозу можуть хибно впливати наявність фіброзу, некрозу, набряку і екстрапечінкової жирової тканини. У нормі печінкові вени при доплерівському дослідженні мають трифазний сигнал, в той час при НАЖХП він змінюється на двофазний або монофазний, ймовірно, в результаті стиснення печінкових вен збільшеними гепатоцитами [24].

Комп'ютерна томографія (КТ) має аналогічну точність, як і ультразвуковий метод, будучи більш точним у разі вогнищевого стеатозу, володіє 100% специфічності та низьким рівнем чутливості. КТ має кілька обмежень, що робить її клінічно неприйнятно для скринінгу стеатозу: піддає пацієнтів радіаційному впливу, інші дифузні захворювання печінки можуть призвести до помилкового діагнозу стеатозу, вміст печінкового заліза посилює згасання, викликаючи хибнонегативні для стеатозу, і значення загасання є сканер-залежними, не стандартизовані між різними виробниками [19]. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) перевершує ультразвукову діагностику у виявленні і кількісній ідентифікації навіть незначної жирової інфільтрації, у змозі виявити до 3% стеатозу з AUROC 0,95-0,97, чутливістю 92-100% і 92-97% специфічністю. Висвітлені думки, що магнітно-резонансна спектроскопія (МРС) може бути новим золотим стандартом якісної та кількісної верифікації печінкового стеатозу, оминаючи біопсію печінки, проте даний метод є достатньо дорогим та нешироко доступним. Точність МРТ знижується при наявності суттєвого фіброзу.

Контрольований параметр загасання (CAP), який можна оцінити за допомогою апарату FibroScan, дозволяє більш точно кількісно оцінити рівень стеатозу печінки [14]. ретроспективно оцінили CAP в 115 пацієнтів, показуючи AUROCs 0,91 і 0,95 для стеатозу вище, ніж 10% і 33% відповідно, і достатню точність в класифікації стеатозу. CAP вирізняється більшою точністю, ніж Steatotest, FLI або Hepatic Steatosis Index. FLI використовує рутинні клінічні парамет-

ри і може бути дуже корисним у великомасштабних епідеміологічних досліджень, оскільки це дозволяє уникнути радіологічного впливу і є широкодоступним [13].

Апоптоз клітин печінки посідає провідну роль у патогенезі НАЖХП та фрагменти цитокератину 18 M30 на сьогодні визначаються науково-медичною спільнотою як один з найголовніших біомаркерів НАЖХП. [5] Попередні роботи встановили, що сироватковий рівень фрагментів цитокератину 18 M30 вищий у пацієнтів з НАСГ порівняно зі стеатозом печінки та може бути маркером диференціювання даних двох станів. Діагностична цінність фрагментів цитокератину 18 у верифікації НАСГ з АУС показниками від 0,77-0,93. [8]

Проте залишається відкритим для науково-медичної спільноти визначення кас паз-розщепленого цитокератину 18 для верифікації НАСГ з АУС значеннями 0,65 та 0,68 були обраховані для попередження НАСГ або фіброзу ретроспективно у пацієнтів з НАЖХП. [23]

Також рівень цитокератину 18 був значно вищим у пацієнтів з НАЖХП з важким фіброзом печінки порівняно з тими, у кого фіброз був відсутній або початкових ступенів. Крім того, рівень фрагментів цитокератину 18 корелює зі ступенем стеатозу, вогнищевого запалення, балонування та точніше відображає гістологічну шкалу активності НАЖХП NAS (NAFLD Activity Score) [15] порівняно з рівнем АЛТ. Зміни фрагментів M30 Цитокератину 18 паралельно відображають NAS [5], що не було відзначено для рівня амінотрансфераз.

Інше дослідження підтвердило кореляцію зменшення фрагментів цитокератину 18 M30 з гістологічним покращенням NAS у порівнянні з групою без гістологічного покращення. [30]

Також встановлено паралельне значиме зниження показників фрагментів цитокератину 18 M30 та амінотрансфераз у пацієнтів з НАЖХП після бариатричної хірургії. [8]

#### **Висновки.**

Серед неінвазивних інструментальних методів діагностики стеатозу печінки найоптимальнішим є Ультразвуковий метод діагностики. Серед клініко-лабораторних індексів найбільшою чутливістю та специфічністю володіють Fatty liver index та Steatotest для оцінки ступеня стеатозу печінки та для оцінки ступеня фіброзу печінки - NAFLD-fibrosis score та еластографія печінки. Для прогнозування розвитку неалкогольного стеатогепатиту найбільш чутливими є NASH-тест та визначення неінвазивного біомаркеру запалення та апоптозу Цитокератину 18 фрагментів M30.

ЦК 18 – незалежний неінвазивний біомаркер ступеня стеатозу та прогнозування НАСГ у пацієнтів з вісцеральним ожирінням та рівнем трансаміназ в межах норми. ЦК18 може застосовуватись у клінічній практиці для верифікації НАЖХП та у оцінці динаміки терапії.

*Конфлікт інтересів. Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.*

*Дане дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Adams L.A. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study [Text] / L.A. Adams, J.F. Lymp, S.J. Sauber // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 129. – P. 113-121.
2. An obesity associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [Text] / P.J. Turnbaugh, R.E. Ley, M.A. Mahowald [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 444. – P. 1027-1031.
3. Angulo P. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD // *Hepatology*. – 2007. – T. 45. – №. 4. – P. 846-854.
4. Bahcecioglu I.H. Demographic and clinicopathological characteristics of nonalcoholic fatty liver disease in the east-southeastern Anatolia regions in Turkey [Text] / I.H. Bahcecioglu, M. Koruk, O. Yilmaz // *Med. Princ. Pract.* – 2006. – Vol. 15. – P. 62-68.
5. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications [Text] / K. Cusi // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142. – P. 711-725.
6. Day C.P. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis [Text] / C.P. Day // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 129. – P. 375-378.
7. European Association for the Study of the Liver et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *Obesity Facts*. – 2016. – T. 9. – №. 2. – P. 65-90.
8. Festi D. et al. Review article: the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease—availability and accuracy of noninvasive methods // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2013. – T. 37. – №. 4. – P. 392-400.
9. Friedrich-Rust M. et al. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD // *European journal of radiology*. – 2012. – T. 81. – №. 3. – P. e325-e331.
10. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease [Text] / A. Suzuki, P. Angulo, J. Lymp [et al.] // *Liver Int.* – 2005. – Vol. 25. – P. 779-786.
11. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity [Text] / J. Henao-Mejia, E. Elinav, C. Jin [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 482. – P. 179-185.
12. Karlas T. et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and <sup>1</sup>H-mr spectroscopy // *PLoS One*. – 2014. – T. 9. – №. 3. – P. e91987.
13. Kotronen A. et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors // *Gastroenterology*. – 2009. – T. 137. – №. 3. – P. 865-872.
14. Lüdinghen V. et al. Noninvasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography // *Liver International*. – 2012. – T. 32. – №. 6. – C. 911-918.
15. Managing nonalcoholic fatty liver disease. Recommendations for family physicians [Text] / I. Grattagliano, P. Portincasa, V.O. Palmieri, G. Palasciano // *Can. Fam. Physician*. – 2007. – Vol. 53. – P. 857-863.
16. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal [Text] / M. Machado, H. Cortez-Pinto // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 1007-1019.
17. Obesity alters gut microbial ecology [Text] / R.E. Ley, F. Bäckhed, P. Turnbaugh [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – Vol. 102. – P. 11070-11075.
18. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease [Text] / S.R. Weston, W. Leyden, R. Murphy [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 41. – P. 372-379.
19. Schwenzer N. F. et al. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance // *Journal of hepatology*. – 2009. – T. 51. – №. 3. – P. 433-445.
20. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology [Text] / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al.] // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 58. – P. 2005-2023.
21. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis [Text] / T. Poynard, V. Ratziu, S. Naveau [et al.] // *Comp. Hepatol.* – 2005. – Vol. 4. – ID 10.
22. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease [Text] / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 143. – P. 722-728.
23. Tuiyama A.C. Non-alcoholic fatty liver disease [Text] / A.C. Tuiyama, C.Y. Chang // *J. Diabetes*. – 2012. – Vol. 4. – P. 266-280.
24. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD [Text] / S. Ballestri, A. Lonardo, D. Romagnoli [et al.] // *Liver Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 1242-1252.
25. Yki-Jörvinen H. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Diabetologia*. – 2016. – T. 59. – №. 6. – P. 1104-1111.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕИНВАЗИВНЫХ БИОМАРКЕРОВ И МЕСТО ЦИТОКЕРАТИНА 18 В ДИАГНОСТИКЕ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Н.В. Дынник

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

**Цель исследования:** 1. Усовершенствование диагностического алгоритма НАЖБП путем оценки современных возможностей неинвазивной диагностики данного патологического состояния. Определение оптимальных неинвазивных методов диагностики степени стеатоза и фиброза печени в клинической практике.

2. Определение диагностической ценности ЦК 18 по сравнению с валидизованными клиническими биомаркерами степени стеатоза, воспаления и фиброза печени. 3. Осуществление корреляционного анализа ЦК 18 с антропометрическими данными и относительным содержанием жира в печени, определенного с помощью биоэлектрической импедансометрии.

## USING NON-INVASIVE BIOMARKERS AND PLACE OF CYTOKERATIN 18 IN DIAGNOSIS PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

N.V. Dynnyk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The aim of this study was: 1. Determination of optimum degree of non-invasive diagnostic methods steatosis and liver fibrosis in clinical practice. 2. Determination of the diagnostic value of the CK 18, compared with clinical biomarkers of the degree of steatosis, inflammation and fibrosis of the liver. 3. Implementation of the correlation analysis of the CK 18 with anthropometric data and the relative content of fat in the organism by a bioelectrical impedance.

We investigated 50 patients. Inclusion criteria in the study: patients with an established diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease according to current national and international protocols, age-range 18-65 years. The study used the following methods: general clinical examination methods - history taking, examination of the patient; Anthropometric, Clinical and laboratory indices,

**Материалы и методы:** Всего исследовано 50 пациентов. Критерии включения в исследование: пациенты с установленным диагнозом неалкогольная жировая болезнь печени согласно действующих отечественных и международных протоколов, возраст- 18-65 лет. В исследовании применялись обще клинические методы обследования, антропо-метрические, клинико-лабораторные индексы; биохимические, инструментальные методы. Использованы контент-анализ, метод системного и сравнительного анализа, библиосемантический метод изучения актуальных научных исследований относительно практики применения неинвазивных методов оценки стеатоза и фиброза печени при НАЖХП. Всего проанализировано 73 источника английским и украинском языках (PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate), из них отобрано 25, в которых освещены неинвазивные методы диагностики с доказанной высокой чувствительностью и специфичностью при НАЖХП.

**Результаты:** Ультразвуковая диагностика является первоочередной диагностическим инструментом для верификации стеатоза печени, однако его чувствительность в установлении именно степени стеатоза и предупреждения развития стеатогепатита может быть повышена за счет сочетания с другими неинвазивными тестами. Биомаркер цитокератин-18 является перспективным и точным неинвазивным параметром для диагностики неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Постановка фиброза печени представляет собой наиболее важную прогностическую проблему: наиболее изучены неинвазивные методы: fibrometer, FIB-4, NAFLD-fibrosis test оценка фиброзом и эластография. При проведении корреляционного анализа уровня ЦК 18 и валидизованными клиническими индексами оценки степени стеатоза установлена прямая сильная корреляционная связь между валидизованными клиническими индексами степени стеатоза печени Steatotest ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,05$ ), FLI ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,05$ ) и уровнем ЦК18, что свидетельствует о патогенетической роли апоптоза при НАЖБП. При оценке степени воспаления у данной группы пациентов с помощью NASH-теста - установлена прямая сильная корреляционная связь ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,05$ ) с уровнем ЦК 18 даже при нормальных показателей трансаминаз, что свидетельствует о прогностическую ценность ЦК 18 в развитии НАСГ. В то же время установлено отсутствие корреляции ЦК 18 со степенью фиброза печени определенного с помощью NAFLD-fibrosis score и эластография волны сдвига с помощью УЗИ, свидетельствует о независимой диагностическую ценность ЦК 18.

**Выводы:** Среди неинвазивных инструментальных методов диагностики стеатоза печени оптимальным является Ультразвуковой метод диагностики. Среди клинико-лабораторных индексов наибольшей чувствительностью и специфичностью обладают Fatty liver index и Steatotest для оценки степени стеатоза печени и оценки степени фиброза печени - NAFLD-fibrosis score. Для прогнозирования развития неалкогольного стеатогепатита наиболее чувствительными являются NASH-тест и определение неинвазивного биомаркеров воспаления и апоптоза цитокератина 18 фрагментов M30.

ЦК 18 может быть независимым неинвазивным биомаркером степени стеатоза и прогнозирования НАСГ у пациентов с висцеральным ожирением и показателями трансаминаз в пределах нормы. Определение ЦК18 может быть не только диагностическим маркером но и маркером оценки эффективности динамики лечения.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, неинвазивные биомаркеры стеатоза и фиброза печени, цитокератин 18.

Biochemical, Reagents Human, analyzer Humalyser 2000 M30 fragments of cytokeratin 18 by TPS- Elisa reagents - ELISA (tissue polypeptide specific antigen, cytokeratin 18 IDL), Instrumental methods.

We have used content analysis, method of systematic and comparative analysis in studying the current 73 scientific studies published in English or Ukrainian (PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate), of which selected 25 works which used non-invasive methods of diagnosis with proven high sensitivity and specificity in diagnosis NAFLD.

**The results:**

During the correlation analysis of the level of the CK 18 and clinical indices of the degree of steatosis assessment of a direct strong correlation between clinical indices of the degree of hepatic steatosis Steatotest ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,05$ ), FLI ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,05$ ) and the level of CK18 that suggests pathogenetic role of apoptosis in NAFLD. In assessing the degree of inflammation in these patients using the NASH-test - a direct strong correlation ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,05$ ) with the CK 18 level, even with normal transaminases, indicating the predictive value of the CK18 in developing NASH. At the same time it found no correlation CK 18 with a degree of liver fibrosis determined by a NAFLD-fibrosis score and shear wave elastography using ultrasound, indicative of independent diagnostic value of the CK 18 level.

Several non-invasive methods aim at diagnosing and quantifying hepatic steatosis, while others were designed to predict NASH or significant/advanced fibrosis. Ultrasonography still represents the first-line diagnostic tool for simple liver steatosis; its sensitivity could be enhanced by the complex biochemical scores. Serum cytokeratin-18 is a promising and accurate non-invasive parameter for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The staging of liver fibrosis still represents the most important prognostic problem: the most accurate estimating methods are FibroMeter, FIB-4, NAFLD fibrosis score and transient elastography.

**Conclusions:** Among non-invasive instrumental methods of diagnosis of hepatic steatosis is optimal ultrasonic diagnostic method. Among the clinical and laboratory indices the highest sensitivity and specificity have Fatty liver index and Steatotest to assess the degree of liver steatosis and for the assessing the degree of liver fibrosis - NAFLD-fibrosis score. To predict the development of nonalcoholic steatohepatitis are the most sensitive NASH-test and determination of non-invasive biomarkers of inflammation and apoptosis cytokeratins 18 M30 fragments. CK 18 can be an independent non-invasive biomarker for predicting the degree of steatosis and NASH in patients with visceral obesity and normal level of transaminases. Determination CK18 may be not only diagnostic marker and also can be used as a marker of evaluating the effectiveness of treatment in dynamics.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, non-invasive biomarkers of liver steatosis and fibrosis.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.34/37-089:616.381-008.718-084-085

# ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ ХІРУРГІЧНУ ПАТОЛОГІЮ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

Колосович А.І.

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

Підвищення внутрішньочеревного тиску пригортає увагу дослідників в останні роки. Абдомінальний компартмент-синдром у 40% хворих викликає розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому та поліорганної недостатності зі смертельним виходом захворювання в 12% випадків. На жаль, в літературі немає чітко сформульованого алгоритму дій по запобіганню розвитку синдрому черевної порожнини. Пошук нових технічних рішень по профілактиці та лікуванню внутрішньочеревної гіпертензії у хворих на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини є актуальним.

У клініці кафедри хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця в період з 2013 по 2015 рр. було проаналізовано результати лікування 130 пацієнтів з гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини, яка супроводжувалась підвищеним внутрішньочеревним тиском. Серед гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини під нашим спостереженням знаходились наступні нозології: защемлені вентральні грижі великих та гігантських розмірів (11 осіб), травми живота (36 осіб), гострий панкреатит (35 осіб), перфоративна виразка дванадцятипалої кишки (7 осіб), гостра кишкова непрохідність (19 осіб), гострий апендицит (11 осіб), гострий холецистит (11 хворих).

В залежності від обраної діагностичної та лікувальної тактики хворі були розподілені на дві групи: контрольну та основну групи. До контрольної групи увійшли 59 (45,4%) пацієнтів, яким застосовувались стандартні підходи до діагностики та лікування. До основної групи включено 71 (54,6%) пацієнтів, у лікуванні яких застосовували удосконалений нами діагностично-лікувальний алгоритм.

Використання удосконаленого нами діагностично-лікувального алгоритму профілактики і лікування внутрішньочеревної гіпертензії дозволило зменшити частоту розвитку системних ускладнень з 38,98% до 12,7% ( $p < 0,001$ ), місцевих ускладнень – з 25,4% до 9,9% ( $p < 0,02$ ), загальної летальності – з 11,9% до 1,4% ( $p < 0,02$ ), а післяопераційної летальності – з 11,9% до 0% ( $p < 0,01$ ).

**Ключові слова:** внутрішньочеревний тиск, внутрішньочеревна гіпертензія, гостра хірургічна патологія органів черевної порожнини

## Вступ

Підвищення внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) пригортає увагу дослідників в останні роки. Воно може бути причиною розвитку синдрому черевної порожнини (СЧП) або, як його ще називають, абдомінального компартмент-синдрому (АКС) [1]. Останній був вперше описаний при закритій травмі живота, потім – тазу і навіть кінцівок [2,6]. Згодом з'ясувалось, що СЧП є суттєвою ланкою патогенезу гострого панкреатиту [10], може бути зумовлений перитонітом [3], кишковою непрохідністю [4]. АКС у 40% хворих викликає розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) та поліорганної недостатності (ПОН) зі смертельним виходом захворювання в 12% випадків [11]. Більшість дослідників критичним вважає тиск 20–25 мм рт.ст. [9]. В про-

спективному дослідженні J.J.Hong et al. (2002) показано, що частота внутрішньочеревної гіпертензії (ВЧГ) серед хірургічних хворих становить 2%, а СЧП – 1% [8]. При цьому ВЧГ не обов'язково веде до розвитку СЧП. Відмічена тенденція до зростання частоти останнього серед хірургічних пацієнтів [12].

Лікування ВЧГ в багатьох випадках фактично зводиться до хірургічної декомпресії, як до основного методу вибору в лікуванні АКС [7]. Проте в даний час, відсутність задовільних контрольованих клінічних випробувань перешкоджає формуванню загальних рекомендацій, що базуються на фактичних даних, які б могли чітко описати алгоритм боротьби з ВЧГ. Тому є вагомі причини дослідити можливість медичного чи менш агресивного хірургічного вирішення проблеми ВЧГ. На жаль, в літературі немає

чітко сформульованого алгоритму дій по запобіганню розвитку СЧП.

Тому пошук нових технічних рішень по профілактиці та лікуванню ВЧГ у хворих на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини є актуальним.

**Мета дослідження** - покращення результатів лікування хворих на гостру та хронічну патологію органів черевної порожнини та передньої черевної стінки шляхом профілактики та лікування ВЧГ.

#### Матеріали і методи

У клініці кафедри хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в період з 2013 по 2015 рр. було проаналізовано результати лікування 130 пацієнтів з гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини, яка супроводжувалась підвищеним ВЧГ.

Чоловіків було 68 осіб (52,3%), жінок – 62 (47,7%). Вік хворих коливався від 21 до 85 років, середній вік склав  $46,2 \pm 1,2$  роки. В залежності від обраної діагностичної та лікувальної тактики хворі були розподілені на дві групи: контрольну та основну групи. До контрольної групи ввійшли 59 (45,4%) пацієнтів, яким застосовувались стандартні підходи до діагностики та лікування. До основної групи включено 71 (54,6%) пацієнтів, у лікуванні яких застосовували удосконалений нами діагностично-лікувальний алгоритм.

Серед гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини під нашим спостереженням знаходились наступні нозології: защемлені вентральні грижі великих та гігантських розмірів (11 осіб), травми живота (36 осіб), гострий панкреатит (35 осіб), перфоративна виразка дванадцятипалої кишки (7 осіб), гостра кишкова непрохідність (19 осіб), гострий апендицит (11 осіб), гострий холецистит (11 хворих).

У 7 хворих на защемлену грижу (63,6%) під час операції було виявлено защемлення ділянки великого сальника (у 2 осіб – з некрозом останнього), у 4 хворих (36,4%) – защемлення ділянки тонкої кишки (в одному випадку з її некрозом). З клінікою гострої obturаційної кишкової непрохідності поступило 8 хворих: у трьох хворих причиною кишкової непрохідності була пухлина печінкового кута ободової кишки, у 5 пацієнтів – пухлини ректосигмоїдної ділянки товстої кишки, у 11 хворих кишкова непрохідність була змішаного (спайкового) генезу (57,9%). У 35 пацієнтів при госпіталізації діагностовано гострий панкреатит з тяжким перебігом.

Ушкодження селезінки було виявлено у 25 хворих (69,4%) з закритою травмою живота. Усі хворі були з травмами селезінки III-V ступенів згідно американської класифікації травм селезінки (American Association for the Surgery of Trauma, 1994). У клінічній картині ушкоджень селезінки та печінки превалювали симптоми внутрішньочеревної кровотечі. У досліджувану групу увійшли хворі з одномоментними розривами селезінки внаслідок порушення цілісності капсули. Нами включені у дослідження хворі на травматичні ушкодження підшлункової залози з забоем органу і утворенням крововиливів або гематоми (5 хворих) без порушення цілісності панкреатичних проток. Ушкодження судин брижі тонкої кишки (2 особи) та

товстої кишки (1 хворий) спричинили виникнення великих гематом брижі, внаслідок чого у останнього хворого розвинувся некроз ділянки ободової кишки. Травматичні ушкодження переповненого вмістом кишечника під час сильного удару в живіт зареєстровано у трьох хворих (2 хворих з травмою тонкої кишки, одного хворого – товстої кишки).

За невідкладними показаннями було прооперовано 92 хворих (70,7%), 38 хворих (29,3%) лікували консервативно (29 хворих на гострий панкреатит і 9 – на спайкову кишкову непрохідність). При защемлених гігантських вентральних грижах операція полягала у виконанні герніопластики та абдомінопластики, в тому числі з використанням сітчастих алотрансплантатів. При травматичних ушкодженнях селезінки (навіть важкого ступеня) максимально намагались зберегти функціонуючу паренхіму органу з метою запобігання розвитку постспленектомічного синдрому. Як альтернативу гетеротопічній пересадці селезінки, яку вважаємо малоєфективним оперативним втручанням, виконували субтотальну резекцію органу (15 хворих). Усі хворі на гострий апендицит та гострий холецистит, які увійшли в дане дослідження, мали морбідне ожиріння (індекс маси тіла  $> 40 \text{ кг/м}^2$ ), тому їм були виконані лапароскопічні втручання. Операцією вибору при перфоративній виразці дванадцятипалої кишки є дуоденопластика, доповнена курсом протирецидивного медикаментозного лікування. Вибір методу оперативного втручання при гострій кишкової непрохідності залежав від етіологічного чинника обструкції, при спайковому генезі ілеусу виконували вісцероліз з декомпресією тонкої кишки. Об'єм операції при деструктивному панкреатиті полягав у абдомінізації підшлункової залози та некрсеквестректомії.

Для визначення ВЧГ використовували непрямий метод визначення тиску у сечовому міхурі (ТСМ) за методикою J.L.Kron в нашій модифікації [5]. ТСМ вимірювали після інсталяції в сечовий міхур 25 мл фізіологічного розчину. Моніторинг ВЧГ здійснювали у динаміці, одразу після госпіталізації хворого. У разі виконання оперативного втручання моніторинг ВЧГ здійснювався також протягом операції та в ранньому післяопераційному періоді. Для кращого аналізу глибини порушень вісцеральної перфузії оцінювали показники абдомінального перфузійного тиску (АПТ).

Для діагностики гострої патології органів черевної порожнини крім скарг, анамнезу, даних фізикального та лабораторного досліджень також використовували інструментальні методики (УЗД, КТ, ФГДС тощо).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою статистичного апарату Microsoft Office Excel 2007, пакету Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США) та MedCalc 9.5.4 (MEDcALC Software, Бельгія). Перевірку нормальності вибірки виконували шляхом візуальної оцінки гістограм і W тесту Shapiro-Wilk.

#### Результати досліджень та їх обговорення.

Тактика лікування хворих на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини, що супроводжується ВЧГ, обирали залежно від етіологічного чинника захворювання. Основною причиною підвищення ВЧГ є збільшен-

ня об'єму вмісту черевної порожнини (внаслідок парезу кишечника, накопичення вільної рідини (ексудат, кров), утворення локальних рідинних утворень, карбоксиперитонеуму тощо). Згідно міжнародним рекомендаціям корекцію ВЧГ починали з проведення консервативних заходів. Для оптимізації лікування ВЧГ та попередження розвитку АКС використовували удосконалений нами діагностично-лікувальний алгоритм (рис. 1), який включає три рівні лікувальних заходів.

При ТСМ більше 12 мм рт.ст. починали його моніторинг кожні 6 годин. Використовували наступний комплекс консервативних заходів для корекції черевного тиску в залежності від стану пацієнта та характеру дихання пацієнта (механічна вентиляція, спонтанне дихання).

Проводили заходи щодо нормалізації ВЧТ шляхом застосування на 1-му етапі 1) декомпресії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) назогастральним зондом, 2) медикаментозної боротьби з метеоризмом кишеч-

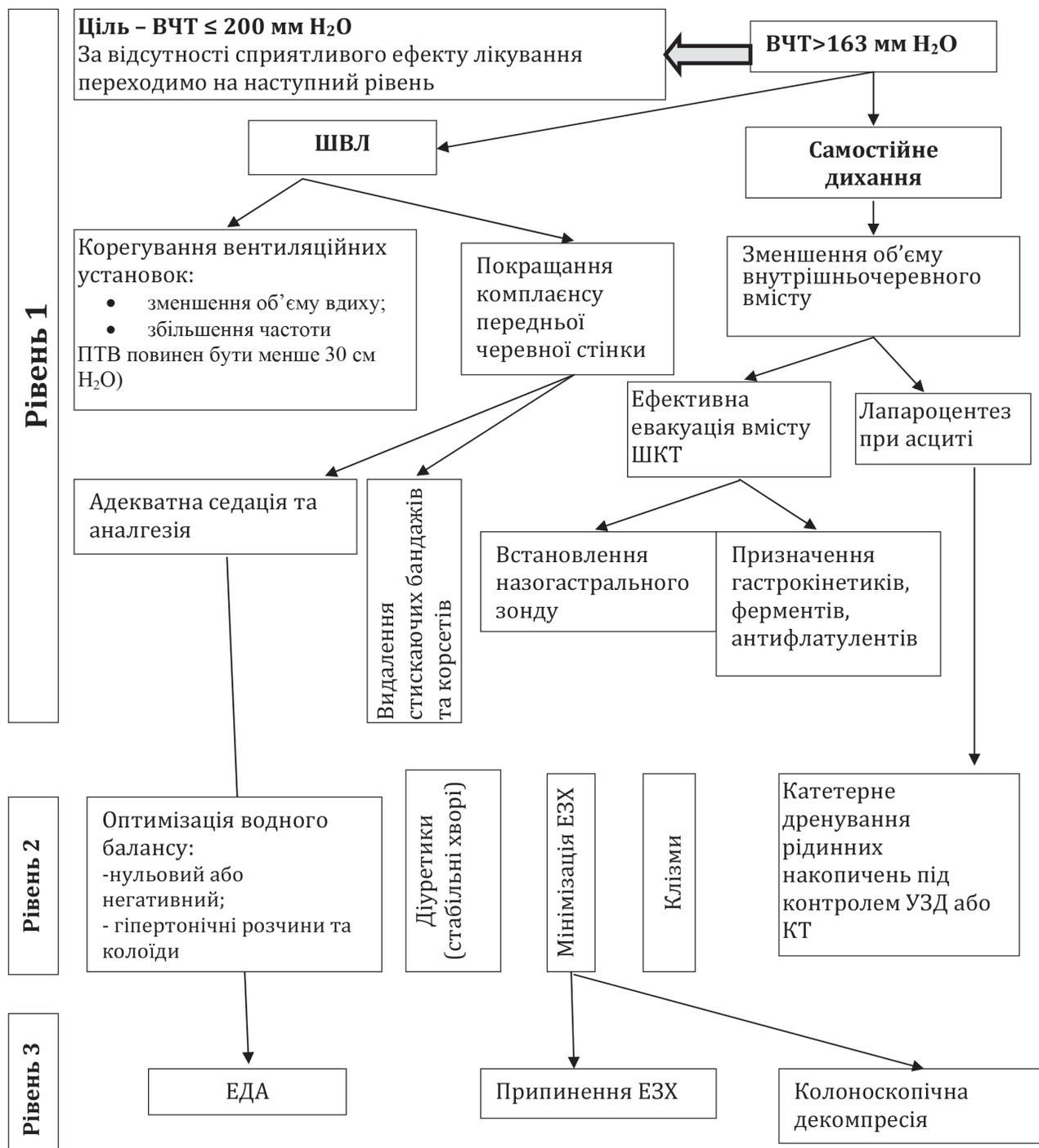


Рис. 1. Діагностично-лікувальний алгоритм корекції внутрішньочеревної гіпертензії та попередження розвитку абдомінального компартмент-синдрому

ника (антифлатуленти, прокінетики, ферментні препарати) та 3) евакуації вільної рідини черевної порожнини (ферментативного перитоніту при гострому панкреатиті). У прооперованих хворих слідкували за їх адекватним знеболенням та седацією, також уникали застосування в ранньому післяопераційному періоді стискаючих бандажів і корсетів. Якщо пацієнт знаходився на штучній вентиляції легень (ШВЛ), нормалізацію ВЧТ проводили за допомогою корекції дихальних установок: зменшували об'єм вдишу та збільшували частоту дихання на апараті.

2-й етап боротьби з ВЧГ включав оптимізацію систематичної і регіонарної перфузії у бік зменшення водного балансу (нульовий або негативний) за рахунок використання гіпертонічних та колоїдних розчинів, а при стабільному стані пацієнта – шляхом застосування діуретиків. При тривалому парезі кишечника стимулювали перистальтику за допомогою очисних та сифонних клізм. Рідинні утворення черевної порожнини ліквідували за допомогою пункційного їх дренивання під контролем УЗД. Враховуючи, що внаслідок заборони частині хворих вживати їжу через рот (гострий панкреатит, операції на верхніх відділах травного тракту), їх харчування здійснювалось як парентеральним, так і шляхом ентерального зондового харчування (ЕЗХ). Враховуючи побічні ефекти останнього та вплив на ВЧТ на 2-му етапі зменшували об'єм суміші та уникали застосування концентрованих розчинів. Лікування на 3-му етапі включало використання нейро-м'язових блокад (продовжена епідуральна аналгезія (ЕДА), повну відмову від ЕЗХ. Перспективною бачиться колоноскопічна декомпресія. Цілком зрозуміло, що стадійність надання допомоги хворих в синдромом ВЧГ є умовною. Так при гострому панкреатиті боротьба з парезом кишечника вже на ранніх стадіях захворювання включає, крім медикаментозної корекції, декомпресії травного тракту та очисних клізм, і ЕДА. Якщо ВЧТ за даних заходів не знизився менше 20 мм рт. ст., рекомендується оперативне лікування (декомпресійна лапаростомія).

У випадку, коли зменшення об'єму черевної порожнини, а як наслідок цього підвищення ВЧТ, могли бути спричинені оперативними маніпуляціями на передній черевній стінці (грижепластика, абдомінопластика), по-

кращували комплаєнс передньої черевної стінки за допомогою використання безнатяжних методик, монітуючи ВЧТ протягом кожного етапу операції. Тобто вибір методів боротьби з ВЧГ був індивідуалізованим та комплексним.

З 32 хворих з механічним типом дихання, яким здійснювалось регулювання налаштувань ШВЛ, було досягнуто зменшення ВЧТ у 19 пацієнтів на  $18,8 \pm 2.6$  мм вод.ст (59,4%). Тому не було необхідності переходу на інший етап. Додатково дренивання внутрішньочеревних рідинних накопичень дозволило знизити ВЧТ до цифр, нижчих за 200 мм вод.ст., ще у 3 з решти 13 пацієнтів (23%). У 5 пацієнтів застосовували терапію другого рівня лікування (15,6%). Проте, якщо комплаєнс черевної стінки технічно не може бути покращений або відбувається прогресування парезу кишечника, проводили нейро-мускулярну блокаду (3-й рівень) – 3 хворих (9,4%). Декомпресивна лапаростомія знадобилась всього 2 пацієнтам – по одному з кожної групи (6,25%).

Таким чином, в 68,8% випадків було достатньо заходів першого етапу щодо стабілізації зменшення ВЧТ, відповідно по 15,6% хворих потребували застосування другого та третього етапів лікування. Описаний підхід дозволив уникнути декомпресивної лапаростомії в 93,75% пацієнтів без надлишкових маніпуляцій.

Загальну тенденцію змін ВЧТ та АПТ розглянемо на прикладі 35 хворих з гострим панкреатитом. Хворих в залежності від обраної лікувальної тактики розділили на дві групи: 17 осіб контрольної групи (48,6%) та 18 – основної (51,4%). ВЧГ I ступеня виявлено у 12 хворих (34,3%) (по 6 осіб з кожної групи), II – у 18 (по 9 осіб з кожної групи), III – у 5 (14,3%) (3 особи основної групи, 2 особи – контрольної).

Динаміку змін ВЧТ та АПТ у хворих на гострий панкреатит наведено у на рис. 2.

При аналізі даних моніторингу ВЧТ та АПТ у хворих на гострий панкреатит контрольної групи було встановлено, що у цієї категорії пацієнтів в результаті проведення стандартної комплексної консервативної терапії відмічалось підвищення ВЧТ більше 15 мм рт. ст. та зниження

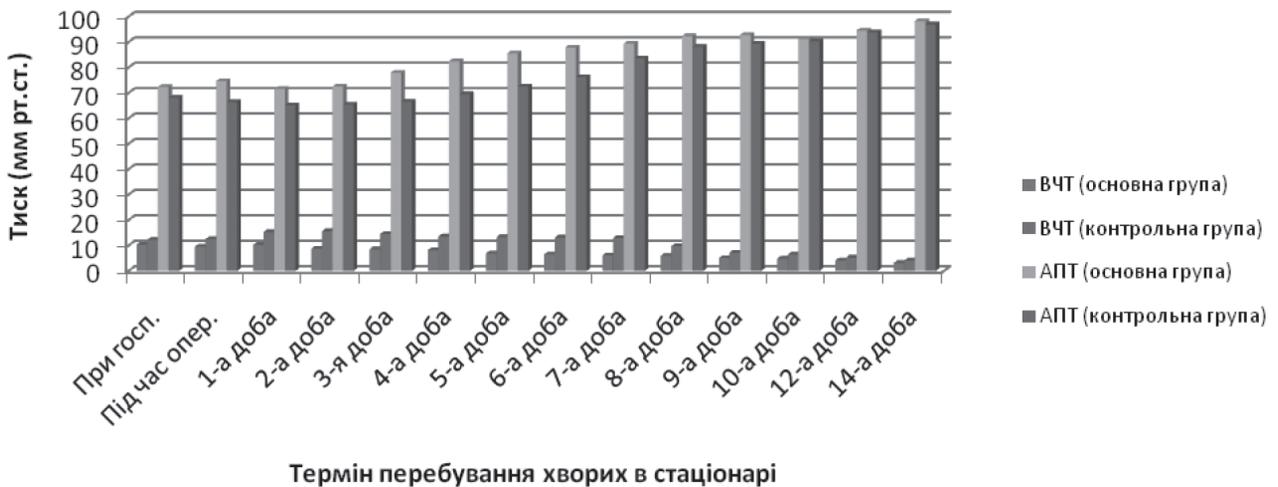


Рис. 2. Динаміка змін внутрішньочеревного тиску та абдомінального перфузійного тиску у хворих на гострий панкреатит

АПТ нижче 65 мм рт.ст., яке корелювало з прогресуванням запалення в підшлунковій залозі та оточуючих її тканинах. У частини хворих ознаки ВЧГ не тільки не стихали протягом першого тижня, а навіть мали тенденцію по повільному зростанню до  $23,6 \pm 3,2$  мм рт. ст. при зниженні АПТ нижче 60 мм рт.ст. Це проявлялось погіршенням клінічної картини, лабораторних та інструментальних (УЗД). Прогресування зазначених явищ у подальшому послужили причиною до виконання оперативного втручання у трьох хворих, а також до розвитку поліорганної недостатності, яка привела до смерті трьох хворих.

У хворих основної групи було відмічено поступове зниження рівня ВЧТ нижче 15 мм рт.ст. протягом першого тижня з покращанням показників перфузійної гемодинаміки (АПТ вище 65 мм рт.ст.). Цілком зрозуміло, що у наступному рівень ВЧТ та АПТ залежав від характеру морфологічних змін у підшлунковій залозі та оточуючих її тканинах, що послужило підставою до виконання оперативного втручання у трьох хворих та виконання пункційних втручань під контролем УЗД. Однак проведення на фоні комплексного лікування даної категорії хворих заходів по зменшенню ВЧГ дозволило значно покращити перебіг гострого панкреатиту та уникнути у більшості хворих розвитку органної дисфункції.

У пацієнтів основної групи нормалізація функції кишечника (зниження здуття живота, відходження газів, самостійний стул) була досягнута впродовж тижня у 88,9% хворих, в контрольній групі – у 64,7%. При моніторингу ТСМ у пацієнтів контрольної групи суттєве зниження

ВЧТ було досягнуто у 10 осіб (58,8%) з 17: у 4 з 6 хворих (66,7%) з вихідною ВЧГ I ступеня, у 5 з 9 (55,6%) – II ступеня та у одного з двох (50%) – III ступеня. У пацієнтів основної групи нормалізація ВЧТ була досягнута у 16 осіб з 18 (88,9%): в усіх 6 хворих на ВЧГ I ступеня (100%), у 8 з 9 (88,9%) – II ступеня та у 2 з 3 (66,7%) – III ступеня ( $p < 0,05$ ). У 2 пацієнтів обох груп з ВЧГ III ступеня, за відсутності ефекту від консервативних заходів по нормалізації ВЧТ, було виконано декомпресійну лапаротомію.

Подібна тенденція щодо динаміки змін ВЧТ та АПТ простежувалась і у хворих на іншу гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини.

Аналізуючи результати лікування хворих на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини, ускладнену ВЧТ, слід зазначити, що розвиток ускладнень зареєстровано у 54 осіб (41,5%) (у 16 хворих основної групи (22,5%) та у 38 – контрольної (64,4%)). Серед них системні ускладнення (гостра серцева недостатність, гостра дихальна недостатність, поліорганна недостатність, тромбоемболічні ускладнення тощо) виникли у 32 (24,6%) хворих, у тому числі у 9 осіб основної групи (12,7%) та 23 осіб контрольної (38,98%). Місцеві ускладнення (нагноєння післяопераційної рани, неспроможність анастомозу, шлунково-кишкова кровотеча (ШКК) тощо) розвинулись у 22 хворих (16,9%) з них у 7 хворих основної групи (9,9%) та у 15 хворого контрольної групи (25,4%).

Частота системних ускладнень у хворих на гострі хірургічні захворювання органів червоної порожнини, які супроводжуються ВЧГ, наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

Частота системних ускладнень у хворих на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини, які супроводжуються ВЧГ

Нозологія	Групи хворих				Всього
	Основна (n=71)		Контрольна (n=59)		
	n	%	n	%	
<b>Защемлені грижі черевної стінки</b>	1	3,1	5	15,6	<b>6</b>
<b>Гострий панкреатит</b>	2	6,2	5	15,6	<b>7</b>
<b>Гостра кишкова непрохідність</b>	2	6,2	5	15,6	<b>7</b>
<b>Гострий апендицит</b>	1	3,1	3	9,3	<b>4</b>
<b>Гострий холецистит</b>	1	3,1	1	3,1	<b>2</b>
<b>Закрита травма живота</b>	2	6,2	4	12,5	<b>6</b>
<b>Всього</b>	<b>9</b>	<b>28,2</b>	<b>23</b>	<b>71,8</b>	<b>32</b>

Таблиця 2

Частота розвитку системних ускладнень

Ускладнення	Всього	Групи хворих			
		Основна		Контрольна	
		Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
<b>Гостра дихальна недостатність</b>	<b>10</b>	3	9,4	7	21,9
<b>Серцево-судинна недостатність</b>	<b>9</b>	3	9,4	6	18,8
<b>Гостра печінкова недостатність</b>	<b>2</b>	1	3,1	1	3,1
<b>Ентеральна недостатність</b>	<b>2</b>	–	–	2	6,2
<b>Поліорганна недостатність</b>	<b>8</b>	2	6,2	6	18,8
<b>Тромбоемболічні ускладнення</b>	<b>1</b>	–	–	1	3,1
<b>Всього</b>	<b>32</b>	<b>9</b>	<b>28,1</b>	<b>23</b>	<b>71,9</b>

Як видно з таблиці 1, частота системних ускладнень у хворих на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини, ускладнену ВЧГ, була достовірно вище у пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,02$ ). Найвищою вона є при захворюваннях з вихідною ВЧГ, у патогенезі розвитку яких лежить швидке збільшення внутрішньокішккового вмісту (наприклад, при гострій кишковій непрохідності), у т.ч. у поєднанні з накопиченням вільної рідини черевної порожнини (при гострому панкреатиті). Іншу групу складають оперативні втручання, які штучно створюють ВЧГ (натяжні способи герніопластики або втручання під карбоксиперитонеумом), особливо у хворих з вихідною ВЧГ (морбідне ожиріння). Частота системних ускладнень наведена у таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, найбільша частота розвитку системних ускладнень припадає на гостру дихальну та гостру серцево-судинну недостатність (59,4%). Серед хворих основної групи вона склала 66,7%, контрольної – 56,5%. Відсутність диференційованого патогенетичного підходу до корекції ВЧГ запускає складний патогенетичний механізм системних порушень з боку органів і систем організму. У зв'язку з цим наступним системним ускладненням за частотою розвитку є синдром поліорганної недостатності (25%): у 2,8% хворих основної групи та 10,2% - контрольної. При цьому третій ступінь ВЧГ у трьох хворих поєднувався з розвитком недостатності двох органів та систем, у 2 хворих – трьох, а у одного хворого – чотирьох та більше органів і систем.

Частота розвитку місцевих ускладнень у хворих контрольної групи також була достовірно менше по відношенню до основної ( $p < 0,02$ ) (табл. 3). Причини розвитку ряду

післяопераційних місцевих ускладнень напряму пов'язані з ВЧГ. Так ішемія стінки органів травного тракту на тлі ВЧГ, парез кишечника з підвищенням функціональної активності сфінктерного апарату органів травлення є основними причинами розвитку неспроможності міжкишкових анастомозів. Подібний патогенез і у гострих ШКК, причинами виникнення яких є трофічні порушення в стінці шлунка та 12-палої кишки, накопичення шлункового соку з виникненням ерозій та виразок. Уповільнення кровотоку та зміни коагуляційного потенціалу крові підвищують небезпеку тромбоемболічних ускладнень у груп ризику. Зміщення діафрагми вверх веде до збільшення легеневого шунтування та порушення перфузійних та гемоциркуляторних процесів органів грудної клітини, що спричинює розвиток пневмоній.

Всього померло 8 хворих (6,2%)(1 хворий основної групи (1,4%) та 7 хворих контрольної групи (11,9%) ( $p < 0,02$ ). Серед померлих хворих було чотири особи з гострим панкреатитом (двоє оперовані, двоє лікувались консервативно (єдиний хворий основної групи)); двоє хворих на obturaciyну кишкову непрохідність та двоє хворих на закриту травму живота (один з травмою підшлункової залози, інший – з травматичним ушкодженням селезінки). Це пов'язано з швидким виснаженням захисних властивостей організму на тлі розвитку гнійно-запального процесу в черевній порожнині. Таким чином, післяопераційна летальність у хворих на гостру хірургічну патологію склала в цілому 7,6% (померло 7 хворих з 92), причому усі ці випадки стосуються хворих контрольної групи (11,9%). Причини розвитку смертельних виходів у хворих на гострі захворювання органів червоної

Таблиця 3

Частота розвитку місцевих ускладнень

Ускладнення	Всього	Групи хворих			
		Основна		Контрольна	
		Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Гнійні ускладнення рани	15	3	13,6	6	27,3
Інфільтрат п/о рани	4	1	4,5	3	13,6
Неспроможність анастомозу	1	–	–	1	4,5
ШКК	1	1	4,5	–	–
Г. тромбфлебіт н/кінцівки	4	1	18,2	2	9,1
Г. вогнищева пневмонія	5	1	22,7	2	9,1
Абдомінальний ішемічний синдром	1	–	–	1	4,5
<b>Всього</b>	<b>22</b>	<b>7</b>	<b>31,8</b>	<b>15</b>	<b>68,2</b>

Таблиця 4

Причини смертельних виходів у хворих на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини, які супроводжувались ВЧГ

Ускладнення	Всього	Групи хворих			
		Основна		Контрольна	
		Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Г. дихальна недостатність	1	–	–	1	12,5
Серцево-судинна недостатність	1	–	–	1	12,5
Поліорганна недостатність	5	1	12,5	4	50
Тромбоемболічні ускладнення	1	–	–	1	12,5
<b>Всього</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>12,5</b>	<b>7</b>	<b>87,5</b>

порожнини, які супроводжувались ВЧГ, наведено у таблиці 4.

Як видно з таблиці 4, серед причин смерті даної категорії хворих провідне місце належить поліорганній недостатності (5 хворих (62,5%)), до якої відносять дисфункцію більш ніж двох анатомічних структур. Тобто смерть більшості хворих наступила внаслідок розвитку АКС. В інших випадках саме ВЧГ послужила пусковим механізмом розвитку тих патологічних процесів з боку органів і систем, які спричинили смерть.

#### Висновки

1. Розвиток синдрому черевної порожнини у хворих на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини викликають ряд патогенетичних чинників: збільшення об'єму кишкового вмісту внаслідок паралітичної кишкової непрохідності, набряк слизової оболонки тонкої кишки, накопичення вільної рідини (ексудат, кров), карбоксиперитонеум.

2. Не менш важливим чинником патологічного підвищення внутрішньочеревного тиску є зменшення об'єму черевної порожнини внаслідок стандартних методів закриття останньої (грижепластика, абдомінопластика).

3. Використання удосконаленого нами діагностично-лікувального алгоритму профілактики і лікування внутрішньочеревної гіпертензії одразу після госпіталізації хворого дозволило обмежитись заходами першого рівня щодо стабілізації зменшення внутрішньочеревного тиску в 68,8% випадків, другого – в 15,6%. Описаний підхід дозволив уникнути декомпресивної лапаростомії в 93,75% пацієнтів без надлишкових маніпуляцій.

4. Застосування в комплексному лікуванні хворих на гостру патологію органів черевної порожнини, яка супроводжується внутрішньочеревною гіпертензією, спеціальних профілактичних та лікувальних заходів дозволило досягти покращання результатів лікування даної категорії хворих шляхом зменшення частоти розвитку системних ускладнень з 38,98% до 12,7% ( $p < 0,001$ ), місцевих ускладнень – з 25,4% до 9,9% ( $p < 0,02$ ), загальної летальності – з 31,9% до 1,4% ( $p < 0,02$ ), а післяопераційної летальності – з 11,9% до 0% ( $p < 0,01$ ).

**Конфлікт інтересів:** ніякого конфлікту інтересів, який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження, немає.

**Джерела фінансування:** це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бодяка В.Ю. Вплив внутрішньочеревної гіпертензії на патоморфологічні зміни внутрішніх органів після моделювання та хірургічного лікування гострої кишкової непрохідності / В. Ю. Бодяка // Вісник морфології. - 2013. - № 1. - С. 22-26. Shenetal G.X., 2007
2. Гаин Ю.М. Синдром абдоминальной компрессии в хирургии/Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, Б.Г. Богдан// Белорусский мед. журнал.- 2004.- №3,9. – С. 20-31.
3. Гребцов Ю.В. Интраабдоминальная гипертензия у больных с распространённым перитонитом, диагностическое значение и способы коррекции/ Ю.В. Гребцов // Дис. ... канд. мед. наук.- Санкт-Петербург, 2015 (Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова).- 119 с.
4. Забелин М.В. Синдром внутрибрюшной гипертензии в неотложной абдоминальной хирургии: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.17 / Забелин Максим Васильевич. – М., 2010.– 46 с.
5. Теплый В.В. Диагностика и профилактика внутрибрюшной гипертензии у больных с вентральными грыжами/ В.В.Теплый, А.И. Колосович // Хирургия. Восточная Европа.- 2014.- №4.- С. 38-44.
6. Bodnar Z. Ten years experience in the research of abdominal compartment syndrome (2004-2014) / Z. Bodnar, S. Sipka, E. Tidrenczel, M. Amador Marchante // Orv Hetil. – 2014. – Vol.155, No.44 – P.1748-1757.
7. De Waele J Abdominal decompression for abdominal compartment syndrome in critically ill patients: a retrospective study/ J.De Waele, L.Desender, I. De Laet, W.Ceelen, P.Pattyn, E.Hoste// Acta Clin Belg.- 2010.- 65.- P. 399–403.
8. Hong JJ Prospective study of the incidence and outcome of intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome/ JJ Hong, SM Cohn, JM Perez, et al. // Br J Surg.- 2002.- v. 89.- P. 591.
9. Kirkpatrick A. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the world society of abdominal compartment syndrome / A. Kirkpatrick, D. Roberts, J. De Waele [et al.] // Intensive Care Med. – 2013. – Vol. 39. – Pp. 1190-1206.
10. Matano S. Vacuum-assisted closure device enhances recovery of critically ill patients following emergency surgical procedures / S. Matano, A. Nella, G. Zagli [et al.] // Crit. Care. – 2009. – Vol. 13. – P. 194-197.
11. Stagnitti F. Abdominal compartment syndrome: pathophysiologic and clinic remarks/ F.Stagnitti, S.M.Calderale, F.Priore et al. // G. Chir.- 2004. - P. 335 -342.
12. Siegel R. Laparoscopic extraperitoneal rectal cancer. Surgery: the clinical practice guideline of the EAES/ R.Siegel, M.A.Cuesta, E.Targarona, F.G.Bader, M.Morino, R.Corcelles et al. // Surg. Endosc.- 2011.- 25.- P. 2423-2440.

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИБРЮШНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Колосович А.И.

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

Повышение внутрибрюшного давления привлекает внимание ученых в последние годы. Абдоминальный компартмент-синдром у 40% больных вызывает развитие острого дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности со смертельным исходом заболевания в 12% случаев. К сожалению, в литературе нет четко сформулированного алгоритма действий по предотвращению развития синдрома брюшной полости.

Поэтому поиск новых технических решений по профилактике и лечению внутрибрюшной гипертензии у больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости является актуальным.

В клинике кафедры хирургии №2 Национального медицинского университета имени А.А.Богомольца в период с 2013 по 2015 года были проанализированы результаты лечения 130 пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости, которая сопровождалась повышенным внутрибрюшным давлением. Среди острых хирургических заболеваний под нашим наблюдением находились следующие нозологии: ущемленные вентральные грыжи больших и гигантских размеров (11 человек), травмы живота (36 человек), острый панкреатит (35 человек), перфоративная язва двенадцатиперстной кишки (7 человек), острая кишечная непроходимость (19 человек), острый аппендицит (11 человек), острый холецистит (11 человек).

В зависимости от выбранной диагностической и лечебной тактики больные были разделены на 2 группы. В контрольную группу вошли 59 (45,4%) пациентов, к которым применялись стандартные подходы по диагностике и лечению. В основную группу включено 71 (54,6%) пациента, в лечении которых применяли усовершенствованный нами диагностико-лечебный алгоритм.

Применение усовершенствованного нами диагностико-лечебного алгоритма профилактики и лечения внутрибрюшной гипертензии позволило снизить частоту развития системных осложнений с 38,98% до 12,7% ( $p < 0,001$ ), местных осложнений – с 25,4% до 9,9% ( $p < 0,02$ ), общей летальности – с 11,9% до 1,4% ( $p < 0,02$ ), а послеоперационной летальности – с 11,9% до 0% ( $p < 0,01$ ).

**Ключевые слова:** внутрибрюшное давление, внутрибрюшная гипертензия, острая хирургическая патология органов брюшной полости.

## PREVENTION AND TREATMENT OF INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH PATHOLOGY OF ABDOMINAL ORGANS

A.Kolosovych

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Increased intra-abdominal pressure attracts the attention of scientists last years. Abdominal compartment syndrome cause the development of acute distress syndrome and multiple organ failure in 40% with a fatal outcome of the disease in 12% of cases. Unfortunately, there is no explicit algorithm of actions to prevent the development of abdominal syndrome in the literature. That's why so important to search for new technical solutions for the prevention and treatment of intra-abdominal hypertension in patients with acute surgical pathology of abdominal organs.

We analyzed results of treatment of 130 patients with acute surgical diseases of the abdominal cavity, which was accompanied by increased intra-abdominal pressure in the clinic №2 Department of Surgery National Bogomolets Medical University in the period from 2013 to 2015. Among the acute surgical diseases we have observed the following nosology: strangulated ventral hernia large and giant sizes (11 people), abdominal trauma (36), acute pancreatitis (35), perforated duodenal ulcer (7 people), an acute intestinal obstruction (19 people), acute appendicitis (11 persons), acute cholecystitis (11 people).

Patients were divided into 2 groups, depending on the selected diagnostic and treatment strategy. The control group included 59 (45.4%) patients who were subject to the standard approaches to diagnostics and treatment. The study group included 71 (54.6%) patients, in which we used our improved diagnostics and treatment algorithm.

The use of improved diagnostics and treatment algorithm for the prevention and treatment of intra-abdominal hypertension reduced the incidence of systemic complications from 38.98% to 12.7% ( $p < 0.001$ ), local complications - from 25.4% to 9.9% ( $p < 0.02$ ), all-cause mortality - from 11.9% to 1.4% ( $p < 0.02$ ), and postoperative mortality - from 11.9% to 0% ( $p < 0.01$ ).

**Keywords:** intra-abdominal pressure, intra-abdominal hypertension, acute surgical pathology of abdominal organs.

УДК 616.151.5-085.273.53:616.12-008.313.2:616.379-008.64

## СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА ВПЛИВ СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ НА ПРОВЕДЕННЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ЛІКУВАННЯ

Кузуб М.В., Плєнова О.М., Ковбаснюк Ю.В.

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

*В статті наведено дані щодо стану гемокоагуляції у хворих з фібриляцією передсердь та супутнім цукровим діабетом 2 типу і показано, що перебіг вказаної коморбідної патології супроводжується збільшенням згортання крові на фоні пригнічення фібринолізу. Наявність супутнього цукрового діабету 2 типу призводить до необхідності призначення більших доз варфарину з метою досягнення оптимальної гіпокоагуляції крові.*

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, гемокоагуляція, цукровий діабет 2 типу, варфарин

**Вступ.** Фібриляція передсердь (ФП) є однією з найпоширеніших серцевих аритмій, частота виникнення якої в загальній популяції становить 1-2 %. Поширеність ФП зростає з віком, збільшуючись від <0,5% серед осіб 40–50 років до 5–15% в осіб старших за 80 років. Ця аритмія зустрічається частіше у чоловіків, ніж у жінок. Як відомо, ФП асоційована з підвищеним ризиком смерті, інсульту та інших тромбоемболічних подій. ФП збільшує ризик інсульту в 5 разів, а кожен п'ятий інсульт розвивається на тлі цієї аритмії [1,2].

Одним із незалежних факторів ризику розвитку ФП є цукровий діабет (ЦД), який призводить до виникнення діабетичної кардіоміопатії і діабетичної кардіальної автономної нейропатії та збільшує частоту розвитку ФП приблизно в 2 рази. На сьогодні поширеність ЦД у світі становить 8,5 % серед дорослого населення 18 років і старше. За прогнозами ВООЗ, в 2030 році ЦД стане сьомою за значущістю причиною смерті [3].

Враховуючи, що ЦД також вважається станом, потенційно здатним підвищити ризик тромботичних ускладнень, доцільно припустити розвиток суттєвих змін згортуючого потенціалу крові при коморбідному перебігу ФП та ЦД, що може потенційно вплинути на особливості призначення антикоагулянтної терапії, яку традиційно отримують пацієнти із ФП. На теперішній час перелік медикаментозних засобів, що призначаються з метою зменшення тромбоемболічного ризику при ФП, значно розширився. Поряд із непрямыми антикоагулянтами, антагоністами вітаміну К, у клінічну практику увійшли нові пероральні антикоагулянти – прямі інгібітори Ха фактора згортання крові (рivarоксабан, апіксабан) та Па фактора (дабігатран). Проте, їх застосування певною мірою обме-

жується економічними питаннями. Досі найбільш розповсюдженим антикоагулянтом, що призначається з даною метою, залишається варфарин. У метааналізі кількох великих досліджень було встановлено значну ефективність варфарину у зниженні ризику виникнення інсульту на 68% [4, 5].

Однак, залишаються окремі невирішені питання дозування непрямих антикоагулянтів при наявності коморбідної патології, яка може впливати на систему згортання крові.

**Мета роботи** - виявити особливості впливу супутнього ЦД 2 типу на підбір дози перорального антикоагулянту варфарину у пацієнтів з ФП.

**Матеріали та методи.** В дослідження, яке проводилось на базі Дорожньої клінічної лікарні №2 – клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, було включено 53 пацієнта з компенсованим ЦД 2 типу. Середній вік обстежуваних склав 64±6 років, чоловіків у дослідженні було 32, жінок – 21. Ступінь компенсації визначали за показниками рівня глікемії натще й глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>): компенсованим вважався ЦД при рівні глікемії натще нижче 7,2 ммоль/л та HbA<sub>1c</sub> нижче 7%. Пацієнти з некомпенсованим ЦД до дослідження не включались. Відповідно до мети хворі були розподілені на 2 групи: I групу склали пацієнти із ФП та супутнім ЦД (12 осіб); II групу – з ФП без ЦД (41 хворий). Хворі обох груп були співставні за віком та статтю.

Доза варфарину підбиралась під контролем міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ). Перед призначенням препарату всім досліджуваним виконували коагулограму: визначали активований частковий

тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час із розрахунком МНВ, вміст фібриногену, розчинних комплексів мономерів фібрину (РФМК), антитромбіну ІІІ, ХІІа-залежну фібринолітичну активність. Всі дослідження проводили за загальноприйнятими методиками [6] у бідній на тромбоцити плазмі крові, яку отримували шляхом центрифугування цитратної крові впродовж 20 хвилин при швидкості 3000 об/хв. Забір крові проводився з ліктьової вени натще у пластикові пробірки з цитратом натрію 3,8% у співвідношенні 1:9 (цитрат:кров).

Корекція дози варфарину проводилась залежно від показників коагуляції крові на 1, 3, 7, 14, 21 та 30 день, після чого обстеження виконували раз на місяць.

Статистично обробка даних проводилась з використанням стандартного пакету програм Statistica 12.0 та SPSS 22.0 з порівнянням частот номінальних і порядкових ознак за допомогою  $\chi^2$ -тесту Пірсона, Мантел-Хенсела, точного тесту Фішера для порівняння бінарних даних, t-критерій Стюдента, непараметричного кореляційного аналізу Спірмена та лог-ранк тесту. Центральну тенденцію і варіацію показників відображали за допомогою медіани та нижнього-верхнього квартилів, як Me (Q1-Q4), оскільки розподіл більшості параметричних показників відрізнялись від нормального (величини показників проведено з урахуванням медіани, середнього арифметич-

ного, а також критерію Шапіро-Вілка). Порівняння відносних частот в строках проводили за допомогою z-тесту по методу Бонферрона. При проведенні порівняння в трьох незалежних групах за кількісним показником використовували дисперсійний аналіз по Крускалу-Уоллісу з послідовним парним співставленням груп.

**Результати та обговорення.** Дослідження коагулограми показали, що у хворих І групи згортуюча активність крові підвищена (табл. 1). Так, наявність супутнього ІД супроводжувалась достовірним збільшенням вмісту фібриногену, який в 1,49 рази перевищував значення в референтній групі ( $p < 0,01$ ). Подібні зміни разом із збільшенням вмісту РФМК в 1,33 рази ( $p < 0,05$ ) свідчили про активацію третього етапу згортання крові – фібриноутворення. Певною мірою схильність до гіперкоагуляції підтверджувалось вкороченням АЧТЧ на 16,8%, яке, втім, не набувало статистичної значущості.

Для аналізу активності протизгортуючої ланки гемостазу були обрані показники вмісту антитромбіну ІІІ, як найбільш потужного природного антикоагулянту, та ХІІа-залежну фібринолітичну активність крові. Було виявлено, що у пацієнтів із ІД та ФП, на відміну від групи без ІД, на фоні тенденції до послаблення антикоагулянтної активності спостерігається суттєве гальмування лізису тромбу (табл. 2). Так, час лізису фібринового згортку в

Таблиця 1.

Показники системи згортання крові у хворих з ФП

Показник	Група I	Група II	Ступінь вірогідності відмінності показників
АЧТЧ, с	37,74±7,2	39,4±8,8	$p > 0,05$
РФМК, г/л*10 <sup>-2</sup>	18,0±5,7	13,5±7,3	$p < 0,05$
Фібриноген, г/л	4,8±1,3	3,22±0,31	$p < 0,01$

Таблиця 2.

Показники протизгортувальної ланки системи гемостазу у хворих з ФП

Показник	Група I	Група II	Ступінь вірогідності відмінності показників
Антитромбін ІІІ, %	73,5±9,3	85,5±13,6	$p > 0,05$
Фібринолітична активність, хв.	23,7±6,7	16,4±5,8	$p < 0,01$

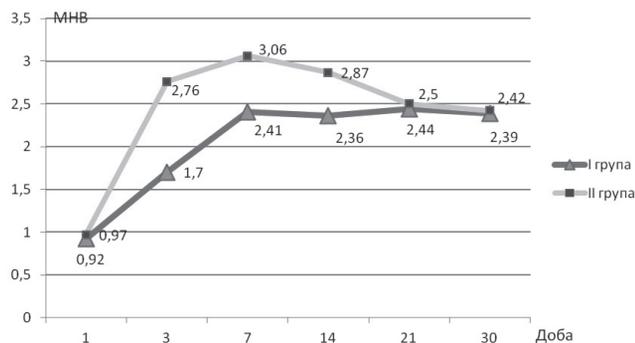


Рисунок 1. Показники МНВ у хворих з ФП в динаміці спостереження

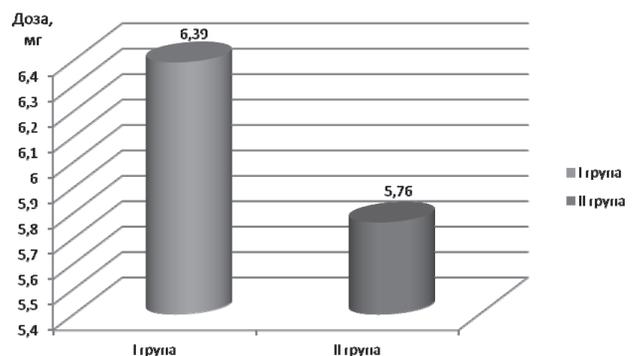


Рисунок 2. Середня доза варфарину (мг), необхідна для досягнення терапевтичних значень МНВ у хворих із ФП

I групі був в 1,45 рази довшим за групу порівняння ( $p = 0,01$ ).

Очевидно, що знайдені зміни гемостазу позначились на особливостях підбору дози варфарину. Виявлено, що наявність супутнього ЦД 2 типу у хворих з ФП збільшує дозу, необхідну для досягнення цільових значень МНВ (2,0–3,0). Як видно з рис. 1, перші розбіжності в показниках МНВ при титрації дози виникли вже на третю добу, коли у II групі рівень МНВ виходив на значення терапевтичного вікна, натомість у групі хворих з ФП та супутнім ЦД таких значень вдавалось досягти не раніше, ніж на сьому добу. В середньому час титрації дози варфарину у групі хворих з ЦД становив  $10,3 \pm 1,25$  дні. Це дозволило зробити висновок, що особливості змін гемокоагуляції при наявності ЦД призводять до збільшення періоду титрації даного препарату, що має враховуватись при його призначенні у цієї категорії пацієнтів.

Остаточна доза варфарину, при якій досягався терапевтичний рівень МНВ (2,0–3,0), у групі хворих із ФП та супутнім ЦД 2 типу виявилась на 10,9% вищою за групу хворих без супутнього ЦД та становила 6,39 мг/добу (рис. 2).

#### Висновки:

1. Наявність супутнього ЦД 2 типу у хворих з ФП супроводжується посиленням прокоагулянтного потенціалу крові, що проявляється підвищенням вмісту фібриногену та РФМК на фоні виснаження фібринолітичної активності.

2. Зміни активності системи гемостазу у хворих при поєднанні ФП та ЦД 2 типу призводять до необхідності

призначення більших доз варфарину з метою досягнення оптимальної гіпокоагуляції крові. При цьому титрація дози препарату до досягнення оптимальних значень МНВ вимагає більшого часу, ніж у хворих з ФП без ЦД.

**Конфлікт інтересів:** ніякого конфлікту інтересів, який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження, немає.

**Джерела фінансування:** це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Sullivan S.D., Orme M. E., Morai E., Mitchell S.A. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis // *Int J Cardiol.*, 2013. – Vol. 165 (2). – P. 229-236.
2. Диагностика та лікування фібриляції передсердь // Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України. – Київ, 2011. – 159 с.
3. Диабет // Информационный бюллетень ВОЗ. – № 312, апрель 2016 г.
4. Kamel H. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and Prior Stroke or Transient Ischemic Attack / Kamel H., Johnston S.C., Easton J.D. et al. // *Stroke*, 2012. – Vol. 43 (3). – P. 881-883.
5. Caroline Medi, Graeme J. Hankey, Saul B. Freedman Stroke Risk and Antithrombotic Strategies in Atrial Fibrillation // *Stroke*, 2010. – Vol. 41. – P. 2705-2713.
6. Момот А.П. Патология нарушенной гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб.: Формат, 2006. – 208 с.

### СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕГО САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА ПРОВЕДЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Кузуб М. В., Пленова О. Н., Ковбаснюк Ю. В.

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

В статье представлены данные о состоянии гемокоагуляции у больных с фибрилляцией предсердий и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и показано, что течение данной коморбидной патологии сопровождается увеличением свертывания крови на фоне угнетения фибринолиза. Наличие сопутствующего сахарного диабета 2 типа приводит к необходимости назначения больших доз варфарина с целью достижения оптимальной гипокоагуляции крови.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, гемокоагуляция, сахарный диабет 2 типа, варфарин.

### STATE OF HAEMOCOAGULATION IN PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION AND INFLUENCE OF CONCOMITANT 2 TYPE DIABETES MELLITUS ON ANTICOAGULATIVE TREATMENT

M. V. Kuzub, O. N. Plenova, Y. V. Kovbasniuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article presents data on the state hemocoagulation in patients with atrial fibrillation and concomitant type 2 diabetes and show that the progress indicated comorbid diseases accompanied by increased blood clotting on the background of inhibition of fibrinolysis. The presence of concomitant type 2 diabetes entails the appointment of large doses of warfarin to achieve an optimal hypocoagulation blood.

**Key words:** atrial fibrillation, hemocoagulation, type 2 diabetes, warfarin.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.12-008.331.1+616.12-005.4]:616.15

# ЗМІНИ АКТИВНОСТІ РІЗНИХ ЛАНОК ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Пастушина А.І.

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

*Мета* – оцінити зміни прокоагулянтної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи гемостазу у хворих на артеріальну гіпертензію та у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та стабільних форм ішемічної хвороби серця.

*Матеріали і методи.* Були обстежені 113 пацієнтів, з яких 38 хворих із діагнозом гіпертонічна хвороба II стадії (2 група) та 61 хворий на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з ішемічною хворобою серця (3 група). Групу контролю склали 14 пацієнтів без гіпертонічної та ішемічної хвороби серця, співставних по віку та статі з групою 2 та 3. Пацієнтам оцінювали показники системи гемостазу: тромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час, протромбіновий індекс, розчинні фібрин-мономерні комплекси, фібриноген, протейн С, антитромбін III, час XII-а залежного фібринолізу.

*Результати.* У хворих обох досліджуваних груп вміст РФМК достовірно вищий за групу контролю. Вміст РФМК у групі хворих на ГХ перевищував нормативні значення в 2,4 рази, а в групі хворих з супутньою ІХС в 3,01 рази. Вміст фібриногену у 3 групі був на 11% вище. Спостерігалось зниження ПТІ у хворих 2 групи на 4,8% порівняно з групою контролю, у хворих 3 групи на 6,5% без достовірної різниці між групами. Відбувалось зменшення активності АТ III в 1,25 разів та в 1,19 разів в групах відповідно. Час XII-а залежного фібринолізу у хворих на ГХ був в 2,13 рази довшим за нормативні значення, а при поєднанні ГХ та ІХС в 3,54 рази довшим за норму.

*Висновки.* Для пацієнтів з гіпертонічною хворобою та її поєднанням з ішемічною хворобою серця характерно підвищення згортуючої активності крові на фоні пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу. Найбільший внесок в формування тромбофілічних змін у хворих обох досліджуваних груп належить пригніченню фібринолізу, яке більш виражено при поєднанні гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця.

**Ключові слова:** гіпертензія, ішемічна хвороба серця, гемостаз, тромбофілія, коагулянти, антикоагулянти, фібриноліз

**Вступ.** Ішемічна хвороба серця та артеріальна гіпертонія є найбільш поширеними хронічними неzapальними хворобами. За даними ВООЗ, Україна займає одне з перших місць серед країн Європи за рівнем загальної смертності, смертності від захворювань системи кровообігу і мозкових інсультів та одне з останніх місць за тривалістю життя.

В Україні артеріальна гіпертензія посідає перше місце в структурі розповсюдженості хвороб системи кровообігу. У структурі смертності українців 61,2% належить саме серцево-судинним захворюванням (11,13). За результатами проведеного співробітниками ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска НАМН України» 20-річного проспективного дослідження наявність АГ підвищує ризик загальної смертності в 4,5 рази у чоловіків та в 2,0 рази у жінок (1).

Чимало досліджень присвячено вивченню особливостей гемостазу при артеріальній гіпертензії. Однією з причин виникнення ускладнень при артеріальній гіпертензії є

зміни в системі гомеостазу, що розвиваються в даній категорії хворих. Порушення функції системи гомеостазу можуть бути як самостійним захворюванням, так і ланцюгом патогенезу за етіологією і клінічними проявами захворювань, мати вплив на перебіг і наслідок хвороби.

Діагностика ранніх порушень систем гемостазу за допомогою доступних та інформативних методів дає змогу стратифікувати сумарний серцево-судинний ризик пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1 та 2 ступеню без явних серцево-судинних захворювань та запобігти розвитку ускладнень. (5,6,8,9)

У пацієнтів з ускладненим перебігом гіпертонічної хвороби в поєднанні з ішемічною хворобою серця відбувається активація системи гемостазу і тромбозу, зміни в коагуляційній ланці гемостазу, які проявляються гіперкоагуляційним станом, гіперфібриногенемією, активацією внутрішньосудинного згортання з послідуочим фібринолізом, значним підвищенням рівня фактору Вільлебранда – маркера пошкодження ендотелію, D-диме-

ру, збільшенням спонтанної та АДФ-індукованої агрегації, зменшенням часу агрегації. Характерними особливостями змін плазмового гемостазу є підвищення рівня фібриногену плазми, зниження активності фібрин стабілізуючого фактору та зниженні активності протеїну С (3,4,7,10,12).

Не зважаючи на досить багаточисельні дослідження, в яких були включені пацієнти з АГ та ІХС, комплексне виявлення характерних змін системи гемостазу, а саме - прокоагулянтної, коагулянтної та фібринолітичної ланки в літературних джерелах практично немає. Отже, вивчення плазмового гемостазу у хворих на АГ та ІХС дозволило б оцінювати тромbogenний стан у даної категорії пацієнтів.

#### Мета дослідження

Оцінити зміни прокоагулянтної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи гемостазу у хворих на артеріальну гіпертензію та у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та стабільних форм ішемічної хвороби серця.

#### Матеріали і методи

В ході проведеного дослідження нами були обстежені 113 пацієнтів, з яких 38 хворих із діагнозом гіпертонічна хвороба II стадії (ГХ) (2 група) та 61 хворий на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС) (3 група). Групу контролю склали 14 пацієнтів без гіпертонічної та ішемічної хвороби серця, співставних по віку та статі з групою 2 та 3. Пацієнти знаходились на лікуванні в кардіологічному відділенні Державного закладу «Дорожня клінічна лікарня №2 станції Київ ДТГО «Південно-Західна залізниця»» м. Києва, бази кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Критерії, за наявності яких пацієнтів не залучали до дослідження:

хронічна та гостра ниркова недостатність, інсулінозалежний цукровий діабет, ознаки тяжкої серцевої недостатності ІІ-ІІІ стадії за класифікацією М.Д. Стражеска - В.Х.Василенка, фракція викиду лівого шлуночка <45%, природжені та набуті вади серця, легенева гіпертензія, кардіоміопатії, міокардит, перикардит, перенесений ішемічний та геморагічний інсульт, тяжкі захворювання печінки з порушенням функції.

Пацієнти обох груп були співставні по віку, статі та наявністю супутніх захворювань.

На момент залучення до дослідження усім пацієнтам оцінювали показники системи гемостазу за допомогою стандартизованих лабораторних тестів: прокоагулянтна ланка - тромбіновий час (ТЧ), активований частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), фібриноген, антикоагулянтна ланка - протеїн С та анти-тромбін III, фібринолітична активність - час XII-а залежного фібринолізу. Дані показники визначались на коагулометрі Amelung KC 1A micro (Heinrich Amelung GmbH, Німеччина) з використанням стандартних реактивів. Дослідження виконувались в бідній на тромбоцити плазмі, отриманій шляхом центрифугування крові зі швидкістю 3000 об./хв (1500 g) протягом 20 хвилин. Згодом по кожному показнику був розрахований індекс тромбофілії по О.Й.Грицюку (2).

Статистична обробка даних виконана з використанням методів варіаційної статистики, кореляційного аналізу, реалізованих в програмі Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Достовірність відмінностей середніх значень показників оцінювали за критерієм Манна-Уїтні та Ст'юдента. Достовірними вважались відмінності при  $p < 0,05$ .

Таблиця 1

Значення показників гемостазу плазми крові у пацієнтів досліджуваних груп (M±m)

Показник (референтні значення)	група 1 (контроль) (n=14)	група 2 (n=38)	група 3 (n=61)	p 2-3
ТЧ, с (9-12 с)	10,7±0,21	11,3±0,37	11,89±0,49	0,459
АЧТЧ, с (24-34 с)	29,98±0,87	32,27±2,24	33,60±1,53	0,612
РФМК, ·10 <sup>-2</sup> г/л (3-4 ·10 <sup>-2</sup> г/л)	4,14±0,16	10,54±1,11***	12,47±1,00***	0,213
ПТІ, % (90-105%)	98,57±1,61	94,09±1,12 *	92,53±1,27 *	0,316
Фібриноген, г/л (2-4 г/л)	2,90±0,17	2,98±0,08	3,31±0,1	0,027
Протеїн С, НВ (1±0,3)	1,01±0,05	0,97±0,10	0,86±0,06 *	0,297
Анти-тромбін III, % (80-120%)	96,79±4,05	77,67±5,04 *	81,54±3,42 *	0,514
Час XII-а залежного фібринолізу, хв (5-12 хв)	8,64±0,65	18,42±2,02 * * *	30,56±4,19 * * *	0,034

Примітка: різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі:

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\* p<0,001(за критерієм Ст'юдента), € p<0,05, € € p<0,01, € € € p<0,001(за критерієм Манна-Уїтні).

**Результати дослідження**

Для найбільш інформативного порівняння активності гемокоагуляції, досліджувані показники було розподілено відповідно до трьох ланок системи гемостазу. Так, оцінку коагуляційної активності проводили за тромбіновим часом (ТЧ), активованим частковим тромбопластиновим часом (АЧТЧ), протромбіновим індексом (ПТИ), вмістом розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) та фібриногену. Дані показники відображають послідовність різних етапів згортання крові, а саме: ПТИ – активність зовнішнього шляху згортання, АЧТЧ – інтегральний показник коагуляційного каскаду, ТЧ, РФМК та фібриноген – активність заключного етапу згортання (фібриноутворення).

Значення показників гемостазу плазми крові у пацієнтів досліджуваних груп наведено у таблиці 1.

Про активність антикоагулянтної ланки робили висновок за вмістом антитромбіну III (АТ III) та протеїну С. Фібринолітичну ланку оцінювали за часом XII-а залежного фібринолізу.

Проведені дослідження дозволили виявити, що у хворих обох досліджуваних груп вміст РФМК достовірно вищий за групу контролю, що свідчило про активацію фібриноутворення. При цьому вміст РФМК у групі хворих на ГХ перевищував нормативні значення в 2,4 рази ( $p < 0,001$ ), а в групі хворих з супутньою ІХС в 3,01 рази ( $p < 0,001$ ). Натомість статистично значущої різниці між двома порівнюваними групами по цьому показнику не спостерігалось ( $p = 0,213$ ), не зважаючи на те, що вміст фібриногену у 3 групі був на 11% вище ( $p < 0,05$ ). Таким чином, активність фібриноутворення у пацієнтів обох досліджуваних груп є високою та не залежить від вмісту фібриногену.

На протипагу описаним результатам, активність зовнішнього шляху згортання крові у пацієнтів обох досліджуваних груп виявилася достовірно нижчою за норму, про що свідчило зниження ПТИ у хворих 2 групи на 4,8% порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ), у хворих 3 групи на 6,5% ( $p < 0,05$ ) без достовірної різниці між групами ( $p = 0,316$ ). Певною мірою дані зміни можуть свідчити про спробу компенсувати підвищену активність заключних ланок гемостазу.

Небезпечно, що гіперкоагуляційні зрушення в системі гемостазу відбувалися на фоні пригнічення власного антикоагулянтного потенціалу крові. Про це свідчило зменшення активності АТ III в 1,25 разів ( $p < 0,05$ ) та в 1,19 разів ( $p < 0,05$ ) в групах, відповідно. Виснаження антикоагулянтного потенціалу спостерігалось також і в системі протеїну С. Проте, дані зміни визначались лише в групі поєднаного перебігу ГХ та ІХС ( $p < 0,05$ ). Таким чином, можна зробити висновок, що антикоагулянтна ланка гемостазу зазнає найбільших змін саме при поєднанні ГХ та ІХС.

Слід зазначити, що негативна тенденція у змінах протизгортуючого потенціалу поглиблювалась значним пригніченням фібринолітичної активності крові. При цьому час XII-а залежного фібринолізу у хворих на ГХ був в 2,13 рази довшим за нормативні значення ( $p < 0,001$ ), а при поєднанні ГХ та ІХС в 3,54 рази довшим за норму ( $p < 0,001$ ).

Оскільки зміни показників системи згортання крові мали різну спрямованість, для полегшення інтерпретації змін активності гемокоагуляції нами були обраховані індекси тромбофілії для всіх показників (рис. 1, рис.2), а також інтегральні індекси тромбофілії (рис.3).

При аналізі індексу тромбофілії згортуючої ланки гемостазу було виявлено, що лише індекс тромбофілії РФМК значно перевищує норму. Індекси тромбофілії інших показників згортання коливаються біля одиниці, незначно відхиляючись в бік збільшення або зменшення (рис.1).

Індекси тромбофілії показників антикоагулянтної ланки також мало відрізнялись від одиниці (рис.2). Натомість вказаний індекс тромбофілії XII-а залежного фібринолізу свідчить про виражену протромботичну схильність.

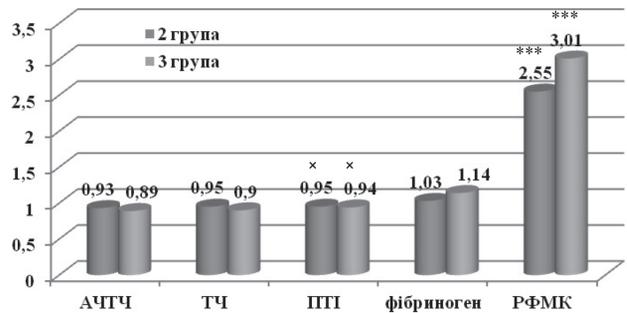


Рис.1. Індекс тромбофілії показників згортуючої ланки гемостазу в досліджуваних групах

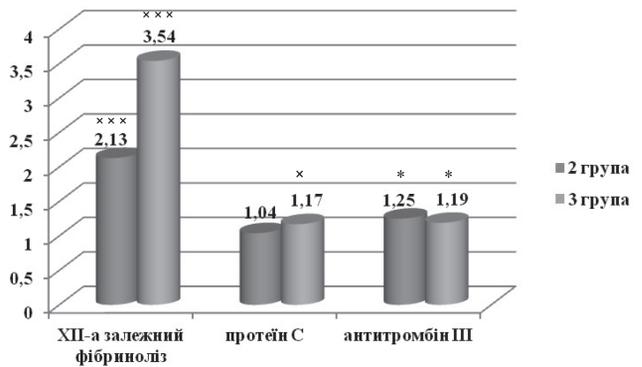


Рис.2. Індекс тромбофілії показників протизгортуючої ланки гемостазу в досліджуваних групах

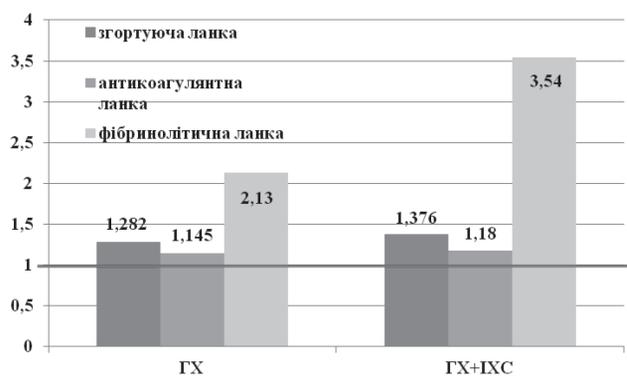


Рис.3. Інтегральні індекси тромбофілії показників згортуючої, антикоагулянтної та фібринолітичної ланки гемостазу в досліджуваних групах

Загалом, при обчисленні інтегральних індексів тромбофілії з'ясувалось, що як у хворих на ГХ, так і на її поєднання з ІХС найбільш тромбофілічних змін зазнає фібринолітична ланка (рис.3). В групі хворих із поєднаною патологією більш суттєво на бік гіперкоагуляції змінюється згортуюча активність, що дозволяє констатувати, що загальний індекс тромбофілії у групі хворих з ГХ та ІХС вище, ніж у хворих з ГХ.

#### Висновки.

1. Для пацієнтів з гіпертонічною хворобою та її поєднанням з ішемічною хворобою серця характерно підвищення згортуючої активності крові на фоні пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу.

2. Активація згортуючого потенціалу крові, як у хворих на гіпертонічну хворобу, так і її поєднання з ішемічною хворобою серця відбувається за рахунок останньої фази згортання крові – фібриноутворення.

3. Найбільша роль у формуванні тромбофілічних змін у хворих обох досліджуваних груп належить пригніченню фібринолізу, яке більш виражено при поєднанні гіпертонічної хвороби з ішемічною хворобою серця.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.*

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Артеріальна гіпертензія (адапована клінічна настанова МОЗ України). – К., 2012. – 129 с.
2. Грицюк О.Й. Практична гемостазіологія / О.Й.Грицюк, К.М.Амосова, І.О.Грицюк // К.: Здоров'я, 1994. – С. 122-125
3. Дзісь, Є. І. Взаємоз'язки між артеріальною гіпертензією та розладами обміну, гемостазу, системним запаленням у пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом / Є.І. Дзісь, О.Я. Томашевська // Галицький лікарський вісник. - 2010. - Том17, N3. - С. 41-43.
4. Изменения коагуляционного гемостаза при эссенциальной артериальной гипертензии у детей / В.В. Долгих, М.В. Гомелля, Е.С. Филиппов, Л.В. Рычкова, О.В. Бугун // Российский педиатрический журнал. - 2011. - N4. - С. 30-32.

5. Кузьміна, Н. В. Структурні перебудови судинної стінки та функціональний стан судинного ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю / Н.В. Кузьміна // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 2009. - Том18, N1. - С. 41-45.

6. Масловський, В. Ю. Функціональний стан ендотелію судин при різних клінічних формах ішемічної хвороби серця і наявності артеріальної гіпертензії / В.Ю. Масловський // Львівський медичний часопис. - 2007. - Том13, N1/2. - С. 29-31.

7. Определение активности протеина С и его роль в клинической лабораторной диагностике/ Т. Н. Платонова, О.В. Горничкая, Т.М. Чернышенко, Д.С. Королева, В.И. Гришук, В.А. Чернышенко, Э.В. Луговской //Лабораторна діагностика. - 2013. - N 3. - С. 3-8

8. Особенности структурно-функционального статуса артериальных сосудов у больных с гипертонической болезнью, связанной с ишемической болезнью сердца / О.С. Чабанна, В.В. Медведев, О.О. Свинтозельский, Ю.О. Перехрест // Клінічна фармація. - 2006. - Т. 10, N 1. - С. 17-19.

9. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и их сочетанием/ В.К. Федулов, Г.Н. Соболева, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова, М.И. Трипотень, Ю.А. Карпов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011.-Том10, N1. - С. 73-7

10. Федотова, Л. А. Функциональная активность гемостаза и фибринолиза у пациентов с ишемической болезнью сердца в динамике кардиоцитопротекторной терапии / Л.А. Федотова // Кровообіг та гемостаз. - 2014. - N1/2. - С. 110-114.

11. Філіпюк, А. Л. Прогностичне значення показників ліпідів та гемостазу в перебігу хронічної ішемічної хвороби серця / А. Л. Філіпюк, Є. І. Дзісь, О. Я. Томашевська // Практична медицина. - 2009. - Том 15, N 1. - С. 59-66

12. Шабалин, А. В. Показатели сосудисто-клеточного, коагуляционного гемостаза и фибринолиза при артериальной гипертензии у пациентов разного возраста/ А.В. Шабалин, Т.Н. Сентякова, Е.Н. Ходыкина // Успехи геронтологии. - 2008. - Том21, N1. - С. 116-121.

13. Guidelines for the management of arterial hypertension : The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et al.// European Heart Journal. - 2007. – Vol. 28. - P. 1462-1536.

## ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ЗВЕНЬЕВ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*Пастушина А.И.*

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

Цель - оценить изменения прокоагулянтного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев системы гемостаза у больных с артериальной гипертензией и у пациентов с сочетанным течением гипертонической болезни и стабильных форм ишемической болезни сердца.

Материалы и методы. Были обследованы 113 пациентов, из которых 38 больных с диагнозом гипертоническая болезнь II стадии (2 группа) и 61 больной гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ишемической болезнью сердца (3 группа). Группу контроля составили 14 пациентов без гипертонической и ишемической болезни сердца, сопоставимых по возрасту и полу с группой 2 и 3. Пациентам оценивали показатели системы гемостаза: тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, растворимые фибрин-мономерные комплексы, фибриноген, протеин С, антитромбин III, время XII-а зависимого фибринолиза.

Результаты. У больных обеих исследуемых групп содержание РФМК достоверно выше группу контроля. Содержание РФМК в группе больных ГБ превышал нормативные значения в 2,4 раза, а в группе больных с сопутствующей ИБС в 3,01 раза. Содержание фибриногена в 3 группе был на 11% выше. Наблюдалось снижение ПТИ у больных 2 группы на 4,8% по сравнению с группой контроля, у больных 3 группы на 6,5% без достоверной разницы между группами. Происходило уменьшение активности АТ III в 1,25 раз и в 1,19 раз в группах соответственно. Время XII-а зависимого фибринолиза у больных ГБ был в 2,13 раза длиннее нормативные значения, а при сочетании ГБ и ИБС в 3,54 раза длиннее нормы.

Выводы. Для пациентов с гипертонической болезнью и ее сочетанием с ишемической болезнью сердца характерно повышение свертывающей активности крови на фоне угнетения антикоагулянтного и фибринолитического звеньев гемостаза. Наибольший вклад в формирование тромбофилических изменений у больных обеих исследуемых групп принадлежит угнетению фибринолиза, которое более выражено при сочетании гипертонической болезни и ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гемостаз, тромбофилия, коагулянты, антикоагулянты, фибринолиз

## CHANGES IN ACTIVITY OF DIFFERENT LINKS OF PLASMA HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE

*A.I. Pastushyna*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

Purpose - to evaluate changes of procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic links of the system of hemostasis in patients with hypertension and stable coronary artery disease.

Materials and methods. We have examined 113 patients, of whom 38 patients with the diagnosis essential hypertension stage II (group 2) and 61 patients with essential hypertension stage II in combination with coronary heart disease (group 3). The control group consisted of 14 patients without hypertension and coronary heart disease, matched by age and sex with a group of 2 or 3. Patients were evaluated hemostatic parameters: thrombin time, activated partial thromboplastin time, prothrombin index, soluble fibrin monomer complex, fibrinogen, protein C, antithrombin III of, time of XII-dependent fibrinolysis.

Results. Patients on both study groups SFMC content significantly higher than the control group. The content of SFMC in the group of hypertensive patients exceeded the standard values of 2.4 times, and in patients with concomitant coronary heart disease of 3.01 times. The fibrinogen content in group 3 was 11% higher. There was a reduction of IPT in patients of group 2 at 4.8% compared with the control group, patients in the 3 group of 6.5% with no significant difference between groups. There was a decrease of AT III activity of 1.25 times and 1.19 times respectively in groups. Time of XII-dependent fibrinolysis in hypertensive patients was 2.13 times longer than the standard values, and the combination of hypertension and CAD in 3.54 times as long as normal.

Conclusions. For patients with hypertension and its combination with ischemic heart disease is characteristic increased blood clotting activity in the background suppression of the anticoagulant and fibrinolytic components of hemostasis. The largest contribution to the formation of thrombophilic changes in patients from both study groups belongs inhibition of fibrinolysis, which is more pronounced when combined hypertension and coronary heart disease.

**Keywords:** hypertension, coronary heart disease, hemostasis, thrombophilia, coagulants, anticoagulants, fibrinolysis.

УДК 616.7-056.7-053.2-036.22-084

# СТРУКТУРА ВРОДЖЕНОЇ І СПАДКОВОЇ ОЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ ТА ЗАХОДИ ЇЇ ПРОФІЛАКТИКИ

Савіна О. М., Вітовська О. П.

Національна дитяча спеціалізована лікарня (НДСЛ) «Охматдит», м. Київ, Україна

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

Спадкові й вроджені хвороби очей становлять від 60 % до 90 % всіх причин інвалідизуючого зниження зору в дітей. Вони малоефективні в лікуванні, а заходи профілактики їх потребують суттєвого вдосконалення. Тому метою дослідження було визначити структуру вродженої і спадкової офтальмопатології в дітей і запропонувати вдосконалення заходів її профілактики. Були обстежені учні інтернатів для сліпих і слабозорих, для дітей з психоневрологічною патологією та діти, що зверталися до НДСЛ «Охматдит» зі спадковою і вродженою очною патологією. Діагностика генетично детермінованої патології органу зору здійснювалась як підозра на спадкову патологію за результатами офтальмологічного обстеження, портретного методу та сімейного анамнезу. Діти з підозрою на очну патологію спадкового характеру скеровувалися для верифікації діагнозу до медико-генетичного центру НДСЛ «Охматдит». У ході дослідження виявлено, що спадкова і вроджена патологія очей значно обтяжує дитяче населення. Спадкові захворювання органу зору учнів інтернатів для сліпих і слабозорих представлені 55 нозологічними формами переважно з АД типом успадкування ((40,00±6,61) %). Найчастіше зустрічались патологія сітківки і судинного тракту ((30,18±3,53) %), зорового нерва (24,85±3,32) %, окорухового апарату – (13,61±2,64) % і у (26,04±3,38) % вони носили синдромальний характер. Ці хвороби у (79,29±3,12) % маніфестують при народженні, що визначає можливі терміни їх ранньої діагностики та початку реабілітації. Серед дітей із психоневрологічною патологією виявлена перевага аномалій рефракції та патологія окорухового апарату, що є проявами синдромальних уражень. У результаті ми дійшли висновку, що заходи профілактики вроджених і спадкових захворювань потребують удосконалення, й виділили групи ризику, серед яких вони повинні проводитись першочергово. Доведена необхідність посилення санітарно-освітньої роботи серед населення репродуктивного віку. Рекомендовано підвищення настороженості лікарів, що проводять УЗ-скринінг вагітних, проведення неонатального офтальмологічного скринінгу на наявність вродженої і спадкової патології, перегляд наказів МОЗ України щодо ранніх профілактичних офтальмологічних оглядів, створення реєстру вродженої й спадкової офтальмопатології, проведення МГК при наявності підозри на неї. Існує можливість запідозрити генетично детермінований характер патології очей на основі результатів амбулаторного обстеження і збору сімейного анамнезу офтальмологом. Запропонований алгоритм реалізації заходів з профілактики вроджених і спадкових захворювань органу зору в дітей при виявленні підозри на неї в офтальмолога.

**Ключові слова:** спадковість, сліпота і слабозорість, очна інвалідність, заходи профілактики, захворювання очей, діти.

**Вступ.** В Україні у 2011 р. налічувалось понад 8 тисяч дітей-інвалідів по зору [2,8]. За даними літератури, спадкові й вроджені хвороби очей становлять від 60% до 90% всіх причин інвалідизуючого зниження зору в дітей [11]. У зв'язку з цим медична генетика набуває в офтальмології щоразу більше значення як фундаментальна наука, що вивчає етіологію, патогенез, клінічний поліморфізм генетично детермінованих хвороб органу зору [9,12]. В офтальмології виокремилася офтальмогенетика – розділ, що вивчає генетично детерміновану очну патологію, яка найчастіше проявляється в новонароджених і в ранньому дитячому віці, характеризується вадами розвитку органу зору та тяжкими проявами патології, малоефективністю

лікування. Більшість дітей-інвалідів внаслідок спадкових і вроджених захворювань очного яблука визнаються інвалідами й після 18 років [1]. Тому на перший план виступає необхідність попередження народження дітей із вродженою та спадковою патологією очей. Основна особливість спадкової сліпоти полягає у складності її профілактики, яка пов'язана з попередженням народження хворих дітей у носіїв спадкової патології (первинна профілактика), адже заходи вторинної (попередження прогресування хвороби) й третинної (попередження й зниження інвалідності) профілактики серед цієї групи захворювань є малоефективними. Сучасні методи попередження народження дітей з вродженою й спадковою патологією очей

полягають у: 1) плануванні дітонародження; 2) покращення середовища проживання; 3) перериванні вагітності [3]. У проблемі медичної допомоги пацієнтам із ВВР принципово важливими є два напрямки: попередження народження дітей з ВВР і максимально рання їх постнатальна діагностика [4,5,10]. ВООЗ підкреслює, що запобігти виникненню дитячої сліпоти можливо в 40% випадків. Понад чверть дітей шкільного віку в США страждають на розлади зору, яких можна було б уникнути, якби хвороба діагностувалася й адекватно лікувалася в дошкільному періоді [13]. Аномалії рефракції є частою причиною інвалідизації дітей у світі [6,7,15,16], але вони є найперспективнішими в плані реабілітації. При обстеженні 2283 сліпих і слабозорих дітей в 11 штатах Індії було показано, що в 50% із них зниженню зору можна було би запобігти (проти 30% захворювань можна було вжити заходи профілактики і 20% вилікувати) [17]. Дослідники підкреслюють важливу роль раннього суцільного скринінгу у профілактиці інвалідизації дітей унаслідок вродженої та спадкової очної патології [14,18], але в Україні він відсутній. Дані про поширеність та структуру вроджених і спадкових очних захворювань, в школах для сліпих і слабозорих, інтернатах для дітей з неврологічними враженнями у вітчизняній літературі не виявлені, реєстр вродженої і спадкової патології відсутній, терміни ранніх профілактичних офтальмологічних оглядів дітей неузгоджені, заходи профілактики

вродженої і спадкової офтальмопатології неефективні. Та вони вкрай необхідні для здійснення всеохоплюючої реєстрації, науково обґрунтованої організації та вдосконалення заходів профілактики вроджених і генетично детермінованих хвороб органу зору.

**Мета:** визначити нозологічну й генетичну структуру вродженої і спадкової офтальмологічної патології у дітей й запропонувати заходи її профілактики.

**Матеріал і методи.** Обстежені: 1) учні трьох шкіл-інтернатів для сліпих і слабозорих м. Києва віком від 6 до 20 років. Виділена група зі 169 учнів із підтвердженою медичними генетиками спадковою патологією очей; 2) діти з патологією очей психоневрологічного та неврологічного інтернатів м. Києва віком від 6 до 18 років, з яких 63 мали знижений зір; 3) діти, обстежені на амбулаторному прийомі в консультативно-діагностичній поліклініці Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «Охматдит», серед яких 31 дитина зі спадковою патологією очей віком від 1 до 16 років.

При виконанні офтальмологічного обстеження сліпих і слабозорих дітей проведено диференційну етіологічну діагностику для виявлення хворих зі спадковою очною патологією. Діагностика генетично детермінованої патології органу зору здійснювалася як підозра на спадкову патологію за результатами комплексного офтальмологічного обстеження, портретного методу дослідження та

Таблиця 1

**Розподіл нозологічних форм спадкових захворювань органу зору та тип успадкування серед дітей, що навчаються в школах-інтернатах для сліпих і слабозорих м. Києва**

Група захворювань	Нозологічні форми	Тип успадкування	Чисельність хворих	
			n	%
Патологія зорового нерва	Атрофія та гіоплазія ДЗН	АД, АР	42	24,85±3,32
Глаукома	Глаукома ізольована й поєднана з іншими аномаліями ока	АД, АР	8	4,73±1,63
Патологія очного яблука	Анофтальм двобічний, мікрофтальм	АД, АР	18	10,65±2,37
Патологія рогівки	Дистрофія рогівки ізольована й поєднана з іншими аномаліями ока	АД	2	1,18±0,83
Патологія очорухового апарату	Косоокість, ністагм, птоз	АД, АР	23	13,61±2,64
Патологія сітківки й судинного тракту	Аніридія, аномалія паличко-колбочкового апарату, дегенерація макули й заднього полюса ока, колобома сітківки й судинної оболонки, ретиношизис, дистрофія Штадгардта, ретинобластома, ретинопатія недоношених, амавроз Лебера	АД, АР, Х-зч	51	30,18±3,53
Вроджені аномалії рефракції	Дегенеративна міопія, гіперметропія, астигматизм	АД, АР	11	6,51±1,90
Захворювання кришта-лика	Катаракта ізольована та поєднана з іншими аномаліями ока, ектопія кришталика	АД	11	6,51±1,90
Патологія скловидного тіла	Фіброз скловидного тіла	АД	3	1,78±1,02
Усього	55 нозологічних форм		169	100,00

вивчення сімейного анамнезу. Діти з підозрою на очну патологію спадкового характеру скеровувалися для верифікації діагнозу на медико-генетичне консультування (МГК) до медико-генетичного центру НДСЛ «Охматдит». Дослідження схвалене комітетом з етики та здійснювалось після отримання інформованої згоди пацієнтів-учасників.

**Статистичний аналіз даних.** Статистичний аналіз отриманих даних проводили методами варіаційної статистики за допомогою програмного комп'ютерного забезпечення Microsoft Excel 2000 з використанням статистичного пакету програм. Оцінку достовірності різниці середніх визначали з допомогою критерія Ст'юдента. Розраховували середню арифметичну величину (M), стандартне відхилення (y), стандартну помилку середнього (mM), коефіцієнт варіації (Cn), дисперсію критерія значимої різниці середніх (t), показник достовірності відмінності (p). При порівнянні повторних вимірів використовували парний критерій Ст'юдента. Для проведення кореляційного аналізу розраховували коефіцієнт кореляції Спірмена (r). У дисертаційній роботі прийнятий критерій значимої відмінності  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** При обстеженні учнів інтернатів для сліпих і слабозорих виявлено, що тяжкість спадкової патології очей, прогноз перебігу хвороби та можливості реабілітації передусім обумовлені нозологічною структурою патології очей, представленою в табл. 1.

Тяжка патологія органу зору представлена 55 нозологічними формами. З них АД шляхом успадковуються 22 нозологічні форми ((40,00±6,61) %), AP – 16 ((29,09±6,12) %), X-зч – 1 ((1,82±1,80) %), АД чи AP шляхом – 16 ((29,09±6,12) %).

Найбільша група захворювань, що призводять до сліпоти і слабозорості ((30,18±3,53) %) – хвороби сітківки та судинного тракту. Хворі з патологією зорового нерва становили (24,85±3,32) %, очорухового апарату – (13,61±2,64) %. Серед причин сліпоти і слабозорості переважали захворювання з ураженням однієї чи декількох структур ока і його додаткового апарату. У (26,04±3,38) % дітей ураження очей були синдромальними (табл. 2).

У дітей із синдромальною патологією найчастіше зустрічались різні форми альбінізму, синдром Марфана, аномалія Петерса, синдроми Краузе-Різе, Штилінга-Тюрка-Дуейна, ретролентальна фіброплазія Т'єррі, Ушера.

Інвалідизуюча спадкова патологія очей, час початкових клінічних проявів.

Щодо маніфестації спадкової патології серед учнів шкіл-інтернатів для сліпих і слабозорих, то вона прояви-

лась у 169 дітей у різному віці (рис. 1). Отримані дані свідчать, що в більшості дітей ((79,29±3,12) %, 134 дитини) спадкова патологія очей маніфестувала при народженні. У (14,79±2,73) % (25 дітей) вона проявилась протягом першого року життя. У 10 дітей ((5,92±1,81) %) перші ознаки хвороби з'явилися у віці, старшому за один рік.

Наведені дані визначають можливі строки ранньої діагностики вродженої і спадкової патології очей та строки початку реабілітації.

**Патологія очей в учнів психоневрологічного та неврологічного інтернатів.**

Аналіз стану зорових функцій учнів інтернату для дітей із психоневрологічними та неврологічними захворюваннями м. Києва демонструє наявність серед них слабозорих дітей ((1,55±0,77) %) та дітей з невеликим ступенем зниження гостроти зору ((22,87±2,61) %).

У школі для дітей з неврологічними захворюваннями знижений зір мала 31 дитина ((19,38±3,12) %). У половини дітей зі зниженим зором ((51,61±8,98) %) діагностувалась міопія, у третини ((32,26±8,40) %) – астигматизм, у (6,45±4,41) % випадків – гіперметропія та косоокість і в (3,23±3,17) % - атрофія ДЗН (табл. 7.12).

У психоневрологічному інтернаті зниження зору виявлено у (32,65±4,74) % осіб, зокрема (24,49±4,34) % осіб мали спадкову синдромальну патологію з очною симптоматикою. Найчастіше поєднувалися з синдромальними проявами астигматизм і порушення очорухового апарату (такі як косоокість, ністагм, птоз, ізольовані чи в поєднанні з аномаліями рефракції) – по (37,50±9,88) %, тоді як міопія та гіперметропія зустрічались у (12,50±6,75) % випадків.

Серед нозологічних форм спадкової очної патології в дітей неврологічного інтернату найчастіше поєднувалися з синдромальними проявами астигматизм і порушення очорухового апарату (такі як косоокість, ністагм, птоз, ізольовані чи в поєднанні з аномаліями рефракції) – по (37,50±9,88) %, тоді як міопія та гіперметропія зустрічались у (12,50±6,75) % випадків.

Аналіз наведених даних є свідченням того, що причиною спадкової сліпоти й слабозорості в учнів шкіл-інтернатів для дітей із психоневрологічною та неврологічною патологією є тяжкі синдромальні ураження. Ці діти не оглядаються на предмет інвалідності по зору офтальмологічними комісіями і не враховуються в офіційній статистиці як сліпі й слабозорі.

На амбулаторному прийомі в поліклініці Національної дитячої лікарні «Охматдит» оглянуто 2 000 дітей,

Таблиця 2

**Множинність уражень серед дітей зі спадковою патологією органу зору, що навчаються в інтернатах для сліпих і слабозорих м. Києва**

Множинність уражених структур	Розміри групи	
	n	%
Одна структура в оці	35	20,71±3,12
Декілька структур в оці	90	53,25±3,84
Поєднання уражень очей з патологією інших систем організму (синдроми)	44	26,04±3,38
Всього	169	100,00

серед яких виявлена 31 ((1,55±0,28) %) дитина з тяжкою генетично детермінованою патологією очей, серед яких ністагм, астигматизм зустрічався по (3,23±3,17) %; гіоплазія ДЗН, аніридія та птоз - по (6,45±4,41) %; атрофія ДЗН та міопія – по (9,68±5,31) %); пігментна дистрофія сітківки – у (12,90±6,02) % осіб; косоокість – у (16,13±6,61) %; катаракта – у (25,81±7,86) % осіб.

Ізольовану очну патологію мало (74,19±7,86) % дітей, патологію очей у складі синдромів – (25,81±7,86) %.

На основі сімейного анамнезу, оснований на інтерв'ю батьків (62 особи) виявлено, що принаймні в одного з подружжя була спадкова патологія очей. Про те, що захворювання їхніх дітей носить генетично детермінований характер, здогадувалися до відвідування «Охматдиту» (25,81±1,55) % батьків. Не знали про спадковий характер захворювання своїх дітей і про те, що вони є носіями такої патології (74,19±0,91) %.

Вдосконалення заходів профілактики народження та інвалідизації дітей із вродженими і спадковими очними хворобами.

Заходи профілактики вроджених і спадкових захворювань, за рекомендаціями ВООЗ, потрібно проводити серед усіх страт населення. Але, стосовно очних хвороб, у першу чергу ми рекомендуємо проводити їх у групах ризику, до яких відносимо такі категорії населення:

сім'ї, де принаймні один з подружжя або їхні родичі I-II ступеня спорідненості мають спадкові чи вроджені захворювання зорового аналізатора (при плануванні вагітності й дітонародження) – первинна профілактика;

сім'ї, де вже є одна хвора на вроджену чи спадкову очну патологію дитина (при плануванні народження другої дитини) – первинна профілактика;

групи дітей із вже виявленими вродженими і спадковими очними хворобами (вторинна й третинна профілактика прогресування й інвалідизації внаслідок виявлених порушень);

сім'ї, в яких принаймні в одного члена родини чи родичів I-II ступеня спорідненості є захворювання неврологічного, слухового, мовного апарату (первинна профілактика синдромальних захворювань).

На прагматичному рівні (первинна профілактика) рекомендації з попередження виникнення спадкових і вроджених захворювань органу зору зводяться до необхідності застосування заходів з охорони репродуктивного здоров'я населення від впливу несприятливих чинників навколишнього середовища, які є загальновідомими. Вони не носять специфічного характеру, як і заходи прекоцепційної профілактики.

До презиготичного рівня профілактики (первинна профілактика) відносяться прекоцепційна профілактика, МГК і штучна інсемінація. МГК проводиться серед груп населення першої, другої й четвертої груп ризику і є ефективним заходом профілактики. При підтвердженні медичними генетиками спадкової етіології захворювання, ідентифікації виявлених мутацій чи хромосомних аномалій у батьків майбутньої запланованої дитини стає можливим передімплантаційна діагностика й застосування ряду варіантів штучної інсемінації для народження здорової дитини в сім'ях із груп ризику. При проведенні МГК уточнюється форма захворювання, визначається тип його успадкування, розраховуються ризики народження майбутньої хворої дитини в сім'ї при плануванні наступних вагітностей. Майбутнім батькам роз'яснюються результати обстежень, надається допомога в плануванні подальшої репродуктивної поведінки та проводиться бесіда про необхідність якнайранішого комплексного обстеження майбутньої дитини у офтальмолога і, при необхідності, застосування ранніх реабілітаційних заходів (при неможливості ідентифікації мутації і передімплантаційної чи пренатальної діагностики).

Відомо, що ультразвукова діагностика є одним із неінвазивних методів первинної профілактики вроджених і

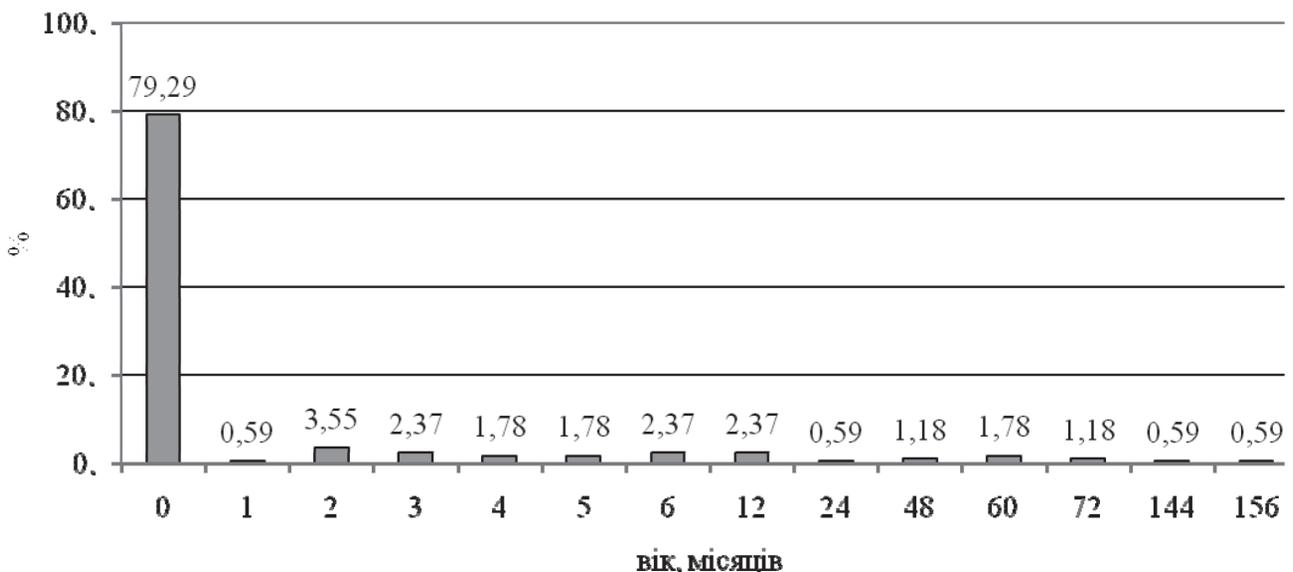


Рис. 1. Розподіл дітей - учнів шкіл-інтернатів для сліпих і слабозорих за віком маніфестації спадкової патології очей (місяці), %

спадкових порушень на пренатальному рівні. Анофтальмія, циклопія або збільшення кількості очних яблук з голопрозенцефалією, гіпо- та гіпертелоризм можуть діагностуватися ехографічно на початку II триместру, ретинобластома, деякі види катаракт, мікрофтальм - у II-III триместрах. При проведенні пренатальної ехографії плода в сім'ях зі спадковими захворюваннями очей обов'язковим має бути синдромальний підхід та цілеспрямований пошук у плода батьківських аномалій. Дані неінвазивного прищільного УЗ-обстеження вагітних жінок із групи ризику є необхідною ланкою ланцюга заходів із профілактики вродженої і спадкової очної патології. Але постає питання якості й новизни медичного обладнання для якомога більш ранньої візуалізації аномалій органу зору та підвищення кваліфікації й настороженості лікарів, які проводять обстеження вагітних.

На постнатальному рівні профілактики спадкових і вроджених захворювань зорового аналізатора (вторинна і третинна профілактика) першочерговою уявляється рання ідентифікація патології. Оскільки вроджені і спадкові захворювання очей, за даними нашого дослідження, маніфестують переважно при народженні і часто передують появі розгорнутих клінічних проявів при ряді синдромальних уражень, пропонуємо проводити неонатальний офтальмологічний скринінг на наявність цієї патології в новонародженого. Раннє суцільне обстеження дітей дозволить: 1) своєчасно проводити відновне лікування та

ранню реабілітацію пацієнта, від чого в ряді випадків (вроджена глаукома, деякі види катаракт та ін.) залежить ефективність відновлення зорових функцій; 2) по можливості видаляти відомі чинники ризику розвитку мультифакторної очної патології й сприяти збереженню залишкових зорових функцій; 3) на основі клінічних даних та сімейного анамнезу запідозрити наявність вродженого чи спадкового характеру патології в пацієнта й рекомендувати проведення МГК; 4) виявити батьків - носіїв спадкової патології очей; 5) інформувати батьків про наявність генетично детермінованої патології очей у їхньої дитини та можливого носійства хвороби саме батьками; 6) забезпечити ефективну взаємодію генетиків та офтальмологів у реалізації профілактичних заходів щодо спадкових і вроджених захворювань органу зору.

З метою виявлення генетично детермінованих уражень очей, які маніфестують у більш пізньому віці, рекомендовано переглянути накази МОЗ України, що стосуються ранніх профілактичних офтальмологічних оглядів здорової дитини.

У зв'язку з вищеперерахованим, вкрай необхідним для України є створення реєстру вродженої й спадкової очної патології.

Запропонований алгоритм реалізації заходів з профілактики вроджених і спадкових захворювань органу зору в дітей при виявленні підозри на неї при огляді офтальмолога (рис. 2). Володіючи знаннями з офтальмогенетики,



Рис. \*\*\*. Алгоритм реалізації заходів з профілактики вроджених і спадкових захворювань органу зору в дітей при виявленні цієї патології на прийомі офтальмолога

використовуючи дані анамнезу й портретний метод, лікар-офтальмолог може запідозрити наявність вродженого чи спадкового характеру захворювання в пацієнта і спрямувати його на МГК для верифікації діагнозу. У цьому випадку лікар обов'язково повинен детально обстежити пацієнта, описавши динаміку зорових функцій та особливості перебігу захворювання, і сформулювати розгорнутий клінічний діагноз. Бажаним є скерування пацієнта до суміжних фахівців з метою виявлення в нього супутніх захворювань і вад розвитку, а також обстеження родичів I-II ступеня спорідненості для виявлення в них подібних проявів уражень органу зору. Після цього офтальмолог зобов'язаний з детальною випискою скерувати сім'ю на МГК, де медичними генетиками підтверджується чи спростовується вроджений чи спадковий характер офтальмопатології. МГК ізольованих моногенних захворювань органу зору необхідно проводити у великих офтальмологічних клініках й інститутах (спеціалізоване МГК), для чого раціональною є підготовка офтальмогенетиків. При підозрі на наявність синдромальних уражень очей лікар-офтальмолог повинен направити хворого та його сім'ю в МГК загального профілю. Для покращення ефективності реєстрації та формування настороженості в офтальмологів щодо спадкових і вроджених захворювань очей у дітей необхідним є підвищення рівня їхніх знань з офтальмогенетики. При підтвердженні генетиками вродженого чи спадкового характеру захворювання очей пацієнт скеровується до лікуючого офтальмолога, який вносить дані пацієнта до реєстру вродженої та спадкової патології очей, застосовує заходи медичної реабілітації та проводить профілактику інвалідизації дитини з урахуванням особливостей перебігу спадкової чи вродженої патології, по можливості усуваючи вплив відомих керованих чинників ризику розвитку мультифакторної очної патології й сприяючи збереженню залишкових зорових функцій.

Як основний провідник ідеї МГК, офтальмолог повторно роз'яснює ризики й необхідність якнайранішого комплексного обстеження майбутньої запланованої дитини в офтальмолога і, при виявленні у неї патології, якомога більш раннього застосування заходів медичної й інших видів реабілітації.

З огляду на велику значущість контекстових факторів у профілактиці спадкових і вроджених захворювань порушень органу зору, роль офтальмологів полягає також в інформуванні носіїв цієї патології стосовно можливості попередження хвороби, у формуванні відповідальності за долю майбутньої дитини, про те, що з допомогою сучасних методів репродуктивної медицини в них з'явилася можливість народження здорових нащадків. Для вирішення медико-соціальних проблем розглянутої категорії пацієнтів є впровадження міждисциплінарного підходу і створення взаємодії офтальмологів, сімейних лікарів і генетиків, які повинні проводити санітарно-просвітню роботу серед населення, особливо серед носіїв генетично детермінованої очної патології репродуктивного віку.

#### **Висновки:**

За даними літератури, спадкові й вроджені хвороби очей становлять від 60% до 90% всіх причин інвалідизую-

чого зниження зору в дітей. Вони часто проявляються в новонароджених і в ранньому дитячому віці, характеризуються вадами розвитку органу зору та тяжкими проявами патології, методи лікування якої до теперішнього часу є малоефективними. Тому на перший план виступає необхідність профілактики народження дітей із вродженою та спадковою патологією очей, заходи якої потребують суттєвого вдосконалення.

Генетично детерміновані захворювання органу зору учнів інтернатів для сліпих і слабозорих представлені 55 нозологічними формами переважно з АД типом успадкування (40,00±6,61) %. Найбільші групи захворювань – патологія сітківки і судинного тракту ((30,18±3,53) %), патологія зорового нерва (24,85±3,32) %, окоорухового апарату – (13,61±2,64) %. У (26,04±3,38) % дітей ураження очей поєднувалось із патологією інших систем організму, тобто захворювання були синдромальними.

1. Вроджена і спадкова патологія маніфестує переважно при народженні - у (79,29±3,12) %. Наведені дані визначають можливі терміни ранньої діагностики вродженої і спадкової патології очей та терміни початку реабілітації.

2. При обстеженні шкіл-інтернатів для дітей із психоневрологічною патологією виявлено, що серед дітей зі знизеним зором переважають аномалії рефракції та патологія окоорухового апарату.

3. Дані щодо спадкової патології очей, виявленої на амбулаторному прийомі, вказують на те, що існує можливість запідозрити генетично детермінований характер патології очей на основі результатів амбулаторного обстеження і збору сімейного анамнезу офтальмологом та виявили потребу в посиленні санітарно-освітньої роботи серед населення, особливо репродуктивного віку.

4. Заходи профілактики вроджених і спадкових захворювань потребують суттєвого вдосконалення. Виділені групи ризику, серед яких вони повинні проводитись першочергово.

5. Рекомендовано підвищення настороженості лікарів, що проводять УЗ-скринінг вагітних, проведення неонатального офтальмологічного скринінгу на наявність вродженої і спадкової патології в новонародженого, переглянути накази МОЗ України, що стосуються ранніх профілактичних офтальмологічних оглядів здорової дитини, створити реєстр вродженої й спадкової очної патології, проводити МГК при наявності підозри на неї.

6. Запропонований алгоритм реалізації заходів з профілактики вроджених і спадкових захворювань органу зору в дітей при виявленні підозри на неї при огляді офтальмолога.

***Конфлікт інтересів:** ніякого конфлікту інтересів, який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження, немає.*

***Джерела фінансування:** це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Алифанова Т. А. Врожденная и наследственная патология глаз в нозологической структуре слепоты и слабовидения в Украине // Т. А. Алифанова, Т. И. Парфенова // Актуальні проблеми мед.-соц. експертизи та реабілітації інвалідів внаслідок офтальмопатології : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 11-12 верес. 2003 р. – Дніпропетровськ : Пороги 2003. – С. 34–36.
2. Алифанова Т. А. Медико-социальные аспекты инвалидности с детства вследствие патологии органа зрения в Украине / Т. А. Алифанова, А. Л. Чуйко, Е. Н. Бондарь // Медичні та соціальні проблеми профілактики дитячої сліпоты в рамках програми ВООЗ “Зір 2020” : наук.-практ. конф. дитячих офтальмологів України з міжнар. участю, 4-5 жовт. 2012 р. : тези та лекції. – Київ : КІМ, 2012. – С. 26–28.
3. Бочков Н. П. Клиническая генетика : учеб. для студентов учреждений высш. проф. образования / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина. – 4-е изд., доп. и перераб. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 582 с.
4. Генетический мониторинг наследственной и врожденной патологии / В. Т. Германов, О. М. Андрущенко, В. В. Анищупова [и др.]. – Луганск, 2004. – 311 с.
5. Костецька А. О. Медико-організаційна технологія оптимізації моніторингу порушень зору у школярів : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.02.03 / Костецька Анна Олександрівна ; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2014. – 26 с.
6. Кужда М. І. Аналіз причин первинної інвалідності у дітей з патологією органа зору в Івано-Франківській області в 2011 році / М. І. Кужда, Н. І. Гаврилишин, Р. Й. Котурбаши // Медичні та соціальні проблеми профілактики дитячої сліпоты в рамках програми ВООЗ “Зір 2020” : наук.-практ. конф. дитячих офтальмологів України з міжнар. участю, 4-5 жовт. 2012 р. : тези та лекції. – Київ : КІМ, 2012. – С. 95–98.
7. Либман Е. С. Инвалидность детей вследствие болезней глаз [Электронный ресурс] / Е. С. Либман, Э. В. Калеева, Д. П. Рязанов // Федоровские чтения – 2012 : 10 Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 20-22 июня 2012 г. : сб. тезисов. – Режим доступа : URL : <http://www.eyepress.ru/article.aspx?10930>. – Название с экрана.
8. Офтальмологічна допомога в Україні за 2005-2014 роки / Аналітично-статистичний довідник // Ю. В. Вороненко, М. В. Голубчиков, О. П. Вітовська, С. О. Риков та ін. – К. Логос, 2015. – 230 с.
9. Пилькевич Н. Б. Наследование патологии органов зрения / Н. Б. Пилькевич // Загальна патологія та патол. фізіологія. – 2012. – № 3. – С. 17–25.
10. Судовская Т. В. Разработка системы медицинской реабилитации детей с односторонними врожденными катарактами : автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.01.07 / Судовская Татьяна Викторовна ; [Моск. науч.-исслед. ин-т глазных болезней им. Гельмгольца]. – М., 2011. – 50 с.
11. Хлебникова О. В. Наследственная патология органа зрения / О. В. Хлебникова, Е. Л. Дадали. – М. : Авторская акад., 2014. – 304 с.
12. Хлебникова О. В. Научное и практическое значение молекулярно-генетических исследований в офтальмологии / О. В. Хлебникова, Е. Л. Дадали // Рос. педиатр. офтальмология. – 2012. – № 1. – С. 48–51.
13. A summary of medical literature on vision screenings and eye exams [Electronic resource] / Vision Council of America. – Way of access : URL : <http://204.178.115.242/consumers/media/ResearchReports/StudiesSummary2004.pdf>. – Title from the screen.
14. Essman S. W. Screening for pediatric eye disease / S. W. Essman, T. F. Essman // Am. Fam. Physician. – 1992. – Vol. 46, N 4. – P. 1243–1252.
15. Prevalence of eye diseases and refractive errors in children seen at a referral center for ophthalmology in the central-west region / M. N. A. M. Rocha, M. P. de Avila, D. L. C. Isaac [et al.] // Rev. Bras. Oftalmol. – 2014. – Vol. 73, N 4. – P. 225–229.
16. Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E(3)) Consortium / K. M. Williams, V. J. Verhoeven, P. Cumberland [et al.] // Eur. J. Epidemiol. – 2015. – Vol. 30, N 4. – P. 305–315.
17. Sil A. K. Childhood blindness in India / A. K. Sil, C. Gilbert // J. Indian Med. Assoc. – 2001. – Vol. 99, N 10. – P. 557–560.
18. Weinstock V. M. Screening for childhood strabismus by primary care physicians / V. M. Weinstock, D. J. Weinstock, S. P. Kraft // Can. Fam. Physician. – 1998. – Vol. 44. – P. 337–343.

## СТРУКТУРА ВРОЖДЕННОЙ И НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЛАЗНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ И МЕРЫ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ

Савина Е. М., Витовская О. П.

Национальная детская специализированная больница (НДСБ) «Охматдет», г. Киев, Украина

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

Наследственные и врожденные заболевания глаз составляют от 60 % до 90 % всех причин инвалидизирующего снижения зрения у детей. Они малоэффективны в лечении, а меры их профилактики нуждаются в усовершенствовании. Поэтому цель исследования - определить структуру врожденной и наследственной офтальмопатологии у детей и предложить усовершенствование методов ее профилактики. Были обследованы ученики интернатов для слепых и слабовидящих, для детей с психоневрологической патологией и дети, которые обращались в НДСБ «Охматдет» с наследственной и врожденной глазной патологией. В ходе исследования выявлено, что наследственная и врожденная патология глаз значительно отягощает детское население. Наследственные заболевания глаз учеников интернатов для слепых и слабовидящих представлены 55 нозологическими формами преимущественно с АД типом наследования ((40,00±6,61) %). Чаще всего встречались патология сетчатки и сосудистого тракта ((30,18±3,53) %), зрительного нерва (24,85±3,32) %, глазодвигательного аппарата – (13,61±2,64) % и в (26,04±3,38) % они носили синдромальный характер. Эти заболевания в (79,29±3,12) % манифестируют при рождении, что определяет возможные сроки их ранней диагностики и начала реабилитации. Среди детей с психоневрологической патологией выявлено преимущество аномалий рефракции и глазодвигательного аппарата, которые являются проявлениями синдромальных поражений. В результате мы пришли к выводу, что меры профилактики врожденных и наследственных заболеваний требуют усовершенствования, и выделили группы риска, в которых они должны проводиться в первую очередь. Доказана необходимость усиления санитарно-образовательной работы среди населения репродуктивного возраста. Рекомендовано повышение настороженности докторов, проводящих УЗ-скрининг беременных, проведение неонатального офтальмологического скрининга на наличие врожденной и наследственной офтальмопатологии, пересмотр указы МОЗ Украины о ранних профилактических офтальмологических осмотрах, создание реестра врожденной и наследственной офтальмопатологии, проведение МГК при наличии подозрения на нее. Существует возможность заподозрить генетически детерминированный характер патологии глаз на основании результатов амбулаторного обследования и сбора семейного анамнеза офтальмологом. Предложен алгоритм реализации мероприятий по профилактике врожденных и наследственных заболеваний органа зрения у детей при выявлении подозрения на нее у офтальмолога.

**Ключевые слова:** наследственность, слепота и слабовидение, глазная инвалидность, методы профилактики, дети.

## STRUCTURE OF CONGENITAL AND HEREDITARY EYE DISEASES IN CHILDREN AND MEASURES OF ITS PREVENTION

A. Savina, O. Vitovska

National Children's Specialized Hospital (NCSH) "Okhmatdyt", Kyiv, Ukraine

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Hereditary and congenital eye disease compose 60% to 90% of all causes of disability due to reduced visual acuity in children. The treatment is ineffective and prevention methods requires significant improvement. The purpose of the study was to determine the structure of congenital and hereditary ophthalmopathology in children and suggest measures to improve its prevention. Boarding students from the schools for blind and visually impaired children, schools for students with neuropsychiatric disorders who had congenital or hereditary eye problems were examined in NCSH "Okhmatdyt". Diagnosis of genetically determined pathology of the organ of vision was performed as a suspected hereditary diseases after receiving results of ophthalmological examination, portraiture method and family history. Children with suspected hereditary eye pathology were sent to verify the diagnosis at the medical genetic center of NCSH "Okhmatdyt." The study has found that hereditary and congenital eye pathology significantly burdens the children's population. Hereditary diseases of the students of boarding schools for blind and visually impaired included 55 nosological forms of mainly AD mode of inheritance ((40,00 ± 6,61)%). The most frequent were retinal and vascular tract pathology ((30,18 ± 3,53)%), optic nerve pathology (24,85 ± 3,32)%, the disorders of oculomotor system (13,61 ± 2,64)% and in (26,04 ± 3,38)% cases they were syndromal. In (79,29 ± 3,12)% cases these diseases manifested at birth, which determines the possible terms of early diagnosis and early rehabilitation. Among children with neuropsychiatric disorders refractive errors and pathology of oculomotor system were more frequent, those are manifestations of syndromic lesions. As a result, we have concluded that prevention of congenital and hereditary diseases do need some improvement, so we have identified the groups of risk, among which the prevention should be held first of all. The necessity of strengthening the health education among the population of reproductive age was proved. We recommend to improve alertness of doctors performing ultrasound screening of pregnant women, neonatal ophthalmologic screening to find the congenital and hereditary diseases should be performed, the clinical protocols of Ministry of Health of Ukraine about the early prevention of ophthalmic examinations should be reviewed, a register of congenital and hereditary ophthalmopathology should be created, and the medical genetic consultation should be performed if such diseases are suspected. It is possible to suspect genetically determined character of the eye pathology basing on the results of outpatient examination and collection of family history by ophthalmologist. We have proposed an algorithm of implementation of measures to prevent congenital and hereditary diseases of the organ of vision among children if an ophthalmologist suspects such a pathology.

**Keywords:** heredity, blindness and decreased visual acuity, eye disability, prevention, children.

УДК 616.12-008.331.1+616.233-002.2-007.271]-085:616.151.5

## ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ З ХОЗЛ В ДИНАМІЦІ ГОСПІТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ЛІКУВАННЯ

Самойлова С.О.

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

*Поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) досить часто зустрічається в клінічній практиці. З метою визначення стану функціональної активності тромбоцитів у хворих на ГХ в поєднанні з ХОЗЛ до та після проведеного комплексного лікування нами було обстежено 150 осіб: 15 практично здорових (контроль), 36 хворих на ХОЗЛ II-III ступеня без ГХ (I група), 69 хворих на ГХ з супутнім ХОЗЛ (II група) та 30 пацієнтів з ГХ 2 стадії (III група). В процесі лікування пацієнти з ГХ та з поєднаною патологією були додатково розділені на 2 групи, в залежності від призначеного антигіпертензивного лікування. Одним пацієнтам був призначений лізиноприл по 10 мг 1 раз на добу, другим - амлодипін по 10 мг 1 раз на добу. Нами визначено, що у пацієнтів на ГХ, ХОЗЛ та при їх поєднанні спостерігається підвищення функціональної активності тромбоцитів, яке проявляється у збільшенні ступеню спонтанної агрегації, значній активації індукованої арахідоновою кислотою агрегації тромбоцитів. Призначення іАПФ в якості антигіпертензивного лікування пацієнтам з поєднаним перебігом ГХ і ХОЗЛ призводить до зниження спонтанної агрегації та АК-індукованої агрегації. Лікування пацієнтів з поєднаною патологією з використанням БКК призводить до зниження спонтанної та АДФ-індукованої агрегації. При застосуванні комбінованого лікування пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ і ХОЗЛ із застосуванням іАПФ та БКК слід очікувати на значний позитивний вплив на функцію тромбоцитів, який буде проявлятися в зниженні спонтанної, АДФ-індукованої та АК-індукованої агрегації тромбоцитів.*

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, хронічні обструктивні захворювання легень, гемостаз, тромбоцити, агрегація, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори кальцієвих каналів (БКК).

**Вступ.** Поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) досить часто зустрічається в клінічній практиці. Часто хворі з цими формами поєднаних хвороб представляють одну і ту ж вікову групу. (4)

Серед патогенетичних механізмів артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих на ХОЗЛ провідна роль належить первинній активації симпатoadреналової системи (САС). Основним механізмом системної і легеневої АГ на тлі ХОЗЛ є хронічна артеріальна гіпоксемія і гіперкапнія. Зниження напруги кисню в крові і тканинах стимулює хеморецептори артеріальних і венозних судин, викликаючи посилення аферентних збуджуючих впливів на центральні вегетативні нейрони, і далі підвищує еферентну симпатичну вазоконстрикторну дію на периферію. У міру посилення бронхіальної обструкції та прогресування АГ підвищується центральна б-адренергічна і дофамінергічна активність, яку посилюють навіть відносно короткі періоди гіпоксії. (1)

Підвищення активності САС за допомогою збільшення вироблення катехоламінів сприяє порушенню функціонального стану центрального адренергічного апарату гіпоталамо-гіпофізарної системи і посилення модулюючого впливу адренкортикотропного гормону на мінералокортикоїдні функції надниркових залоз, що призводить до збільшення секреції альдостерону. Таким чином, до патогенезу АГ при ХОЗЛ підключається ниркова ланка, що полягає в гіперреактивності ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), підвищенні активності юкстагломерулярного апарату, гіперпродукції реніну і ангіотензину II, при цьому нирковий механізм формування АГ при ХОЗЛ швидко стає домінуючим. При бронхіальній обструкції в поєднанні з АГ спостерігається висока активність РААС вже в початковій стадії ХОЗЛ і, в тому числі, зазначається гіперактивність її тканинних компонентів. Підвищена активність РААС може стати причиною гіпокаліємії у пацієнтів з ХОЗЛ, яка в свою чергу призводить до про-

гресування дихальної недостатності через зниження сили дихальної мускулатури. (1)

Труднощі у веденні цієї категорії хворих пов'язані в першу чергу з тим, що деякі антигіпертензивні лікарські засоби можуть надавати ефект бронхоконстрикції, тим самим посилюючи перебіг бронхіальної астми та ХОЗЛ. Загальні рекомендації побудовані на максимально обережному призначенні  $\beta$ -блокаторів; в меншій мірі ці рекомендації поширюються на групу інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ). Важливу роль в лікуванні артеріальної гіпертонії у хворих на ХОЗЛ займають блокатори кальцієвих каналів (БКК). Зпризначенням цієї групи лікарських засобів, як правило, вдається досить швидко встановити контроль над артеріальною гіпертонією. (4) Клінічні рекомендації з лікування артеріальної гіпертонії включають призначення БКК в якості монотерапії або ж у комбінації з низькими дозами тiazидових похідних. (5)

У пацієнтів з АГ, а тим більше при поєднанні з ХОЗЛ, відмічається підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів, а також підвищення схильності до тромбоутворення, тому бажано, щоб препарати, які призначаються для лікування цієї категорії хворих мали позитивний вплив на тромбоцитарний гемостаз, можливо за рахунок плейотропних ефектів цих препаратів, а не прямої їх дії, оскільки ні в алгоритми лікування неускладненої АГ, ні в лікування ХОЗЛ не входять антитромбоцитарні препарати. До таких груп препаратів належать іАПФ (6,7) та БКК. (8,9,10) У зв'язку з цим, це визначає, який препарат в кожному з цих антигіпертензивних класів ліків забезпечує переваги, понад абсолютного рівня зниження АТ, який призначається пацієнту з АГ. (11,12,13)

Патолофізіологічні ефекти ангіотензину II, основного ефектору РААС, який потенційно може привести до серцево-судинних захворювань, включають в себе вазоконстрикцію, тромбогенність, збільшення продукції активних форм кисню (АФК), гіперплазію гладких м'язів судин, гіпертрофію кардіоміоцитів, фіброз, і неадекватне ремоделювання тканин, що має значний вплив на підвищення активності тромбоцитів. Крім того, активація РААС служить в якості відправної точки для запуску і підвищення активності ряду гормональних медіаторів, запальних речовин і цитокінів. Призначаючи іАПФ, ми блокуємо дану негативну дію ангіотензину II. (5)

До плейотропних ефектів БКК належать також зниження судинного запалення, АФК, збільшення біодоступності оксиду азоту і зниження міграції та проліферації клітин гладких м'язів, що в свою чергу також має позитивний вплив на тромбоцитарний гемостаз. (14) Слід також підкреслити їх позитивні ефекти на регуляцію тонуусу гладких м'язів бронхів, ефект інгібіції дегрануляції тучних клітин і потенціювання дилатаційного ефекту  $\beta$ -агоністів. (4)

**Мета.** Визначити стан функціональної активності тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з хронічними обструктивними захворюваннями легень після проведеного комплексного лікування та порівняти показники при лікування пацієнтів іАПФ та БКК.

**Матеріали і методи.** Дослідження виконувалось на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №1 Націо-

нального медичного університету імені О.О. Богомольця, що розташована на базі Київської клінічної лікарні №2 на залізничному транспорті ПАТ «Укрзалізниця». У ході дослідження нами було обстежено 150 осіб: 15 практично здорових (контроль), 36 хворих на ХОЗЛ II-III ступеня без ГХ (I група), 69 хворих на ГХ з супутнім ХОЗЛ (II група) та 30 пацієнтів з ГХ 2 стадії (III група). Серед обстежених хворих чоловіків було 94, жінок – 56. Середній вік хворих становив  $57,64 \pm 11,54$  років.

Вивчення тромбоцитарного гемостазу здійснювали шляхом проведення спеціальних лабораторних досліджень (для вирішення поставлених задач): спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів. В якості індукторів агрегації були використані АДФ, арахідонова кислота (АК), колаген та адреналін. Первинне обстеження проводили у першу добу після госпіталізації хворого, результати лікування оцінювали після двотижневого курсу терапії. В процесі лікування пацієнти з ГХ та з поєднаною патологією були додатково розділені на 2 групи, в залежності від призначеного антигіпертензивного лікування. Одним пацієнтам був призначений лізиноприл по 10 мг 1 раз а добу, другим - амлодипін по 10 мг 1 раз на добу. Лікування ХОЗЛ проводили згідно локальних протоколів. (3) Статистична обробка даних виконана з використанням методів варіаційної статистики, кореляційного аналізу, реалізованих в програмі Statistica 7.0 (USA, StatSoft). Достовірність відмінностей середніх значень показників оцінювали за критерієм Манна-Уїтні та Ст'юдента. Достовірними вважалися відмінності при  $P < 0,05$ .

### Результати та обговорення.

При аналізі показників функціональної активності тромбоцитів у хворих на ГХ, ХОЗЛ та їх поєднання спостерігається значне збільшення спонтанної агрегації в порівнянні до контрольної групи, при чому в усіх трьох досліджуваних групах пацієнтів. (табл. 1).

При аналізі індукованої агрегації нами були відмічені виражені зміни при стимуляції тромбоцитів арахідоновою кислотою. Було показано, що у хворих на ХОЗЛ цей показник виявився більшим не тільки відносно групи контролю ( $p < 0,001$ ), але й відносно хворих на ГХ ( $p < 0,01$ ). Цікаво, що поєднання ГХ та ХОЗЛ призводило до менш виражених показників ступеня агрегації, індукованої АК, ніж у пацієнтів з ХОЗЛ ( $p < 0,001$ ). При цьому аналіз швидкості агрегаційного процесу у відповідь на АК показав статистично значуще прискорення у групі хворих на ХОЗЛ ( $p < 0,01$ ) та при поєднаній патології ( $p < 0,05$ ).

При вивченні колаген-індукованої агрегації тромбоцитів нами було з'ясовано, що в усіх трьох групах хворих показники ступеня агрегації були значно нижчими, ніж в контрольній групі. Особливо виразними ці зміни були виражені у пацієнтів з ХОЗЛ ( $p < 0,001$ ) та дещо менше у пацієнтів з поєднаною патологією. Значно уповільненою виявилась і швидкість колаген-індукованої агрегації тромбоцитів в усіх трьох досліджуваних групах.

Натомість реакція тромбоцитів на адреналін статистично значуще відрізнялась від контролю лише в групі хворих а ГХ, в яких ступінь індукованої агрегації був на

Показники функціональної активності тромбоцитів в різних групах хворих,  $M \pm m$ .

Показник	Контроль	Пацієнти з ХОЗЛ (1)	Пацієнти з ГХ+ ХОЗЛ (2)	Пацієнти з ГХ (3)	P 1-2	P 2-3
Ступінь спонтанної агрегації, %	0,84 ± 0,09	3,08 ± 0,19***	4,00 ± 0,17***	2,37 ± 0,13***	0,001	0,001
Ступінь АДФ індукованої агрегації, %	34,61 ± 1,09	37,49 ± 1,24	41,08 ± 1,31**	38,60 ± 1,61*	0,049	0,087
Швидкість АДФ індукованої агрегації, %/хв	47,81 ± 2,07	49,00 ± 1,35	53,61 ± 1,65*	49,33 ± 3,13	0,05	0,092
Ступінь АК індукованої агрегації, %	28,45 ± 1,38	49,42 ± 1,42***	44,38 ± 1,96***	37,35 ± 1,40**	0,051	0,048
Швидкість АК індукованої агрегації, %/хв	36,91 ± 2,70	54,54 ± 2,53**	45,34 ± 1,44*	40,80 ± 1,97	0,01	0,084
Ступінь колаген-індукованої агрегації, %	20,99 ± 1,66	5,48 ± 1,72***	7,71 ± 1,49***	14,91 ± 2,43	0,356	0,011
Швидкість колаген-індукованої агрегації, %/хв	21,62 ± 2,20	4,96 ± 1,40***	8,11 ± 1,27***	11,20 ± 2,05**	0,124	0,191
Ступінь адреналін-індукованої агрегації, %	18,7 ± 1,9	25,06 ± 3,17	23,44 ± 2,51	27,34 ± 4,14*	0,699	0,407
Швидкість адреналін-індукованої агрегації, %/хв	14,05 ± 2,48	17,70 ± 2,39	16,59 ± 1,60	19,64 ± 2,57	0,693	0,305

Примітки:

\* – достовірність змін по відношенню до групи контролю.

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; p1-2 – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у хворих на ХОЗЛ і хворих з поєднаною патологією; p2-3 – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у хворих на ГХ і хворих з поєднаною патологією.

Таблиця 2

Показники функціональної активності тромбоцитів в різних групах хворих,  $M \pm m$ 

Показник	Пацієнти з ГХ+ ХОЗЛ		Пацієнти з ГХ		P 1-2	P 3-4
	Лікування іАПФ (1)	Лікування БКК (2)	Лікування іАПФ (3)	Лікування БКК (4)		
Ступінь спонтанної агрегації, %	3,20 ± 0,23*	3,12 ± 0,18**	1,67 ± 0,15*	2,04 ± 0,12*	> 0,05	> 0,05
Ступінь АДФ індукованої агрегації, %	41,30 ± 1,70	34,20 ± 1,43*	35,60 ± 2,10	39,60 ± 2,10	< 0,01	> 0,05
Швидкість АДФ індукованої агрегації, %/хв	54,10 ± 2,30	50,80 ± 2,00	44,70 ± 4,01	51,70 ± 4,60	> 0,05	> 0,05
Ступінь АК індукованої агрегації, %	38,95 ± 2,10**	38,40 ± 2,10	36,20 ± 1,60	36,80 ± 2,16	> 0,05	> 0,05
Швидкість АК індукованої агрегації, %/хв	39,60 ± 1,90*	44,10 ± 1,70	42,30 ± 2,46	38,48 ± 3,04	> 0,05	> 0,05
Ступінь колаген-індукованої агрегації, %	7,96 ± 2,13	7,61 ± 2,11	16,40 ± 3,45	13,70 ± 3,30	> 0,05	> 0,05
Швидкість колаген-індукованої агрегації, %/хв	8,53 ± 1,73	7,83 ± 1,89	13,30 ± 3,02	9,36 ± 2,83	> 0,05	> 0,05
Ступінь адреналін-індукованої агрегації, %	25,20 ± 3,50	20,40 ± 3,17	28,20 ± 5,40	9,20 ± 3,10*	> 0,05	< 0,01
Швидкість адреналін-індукованої агрегації, %/хв	16,80 ± 2,26	15,90 ± 2,21	21,40 ± 3,40	17,40 ± 3,30	> 0,05	> 0,05

Примітки:

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – ступінь вірогідності різниць показників до та після лікування; p1-2 – ступінь вірогідності різниць показників у хворих на ХОЗЛ+ГХ після лікування іАПФ відносно БКК; p3-4 – ступінь вірогідності різниць показників у хворих на ГХ після лікування іАПФ відносно БКК.

41% більше за контроль ( $p < 0,05$ ), а швидкість на 48,7% ( $p < 0,05$ ).

Після 2 тижнів лікування нами були отримані наступні результати (табл. 2): в групі пацієнтів з супутньою патологією спостерігалось достовірне зниження ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів, при чому як у пацієнтів, що лікувалися іАПФ ( $p < 0,05$ ), так і серед пацієнтів, що отри-

мували лікування БКК ( $p < 0,01$ ). Вивчаючи АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, було відмічено, що достовірні зміни виявлені у пацієнтів, що лікувалися БКК ( $p < 0,05$ ). При аналізі АК-індукованої агрегації нами виявлене достовірне зниження ступеня ( $p < 0,01$ ) і швидкості агрегації ( $p < 0,05$ ) в тих пацієнтів, що приймали іАПФ. Враховуючи роль АК в каскаді запальних реакцій, подібний

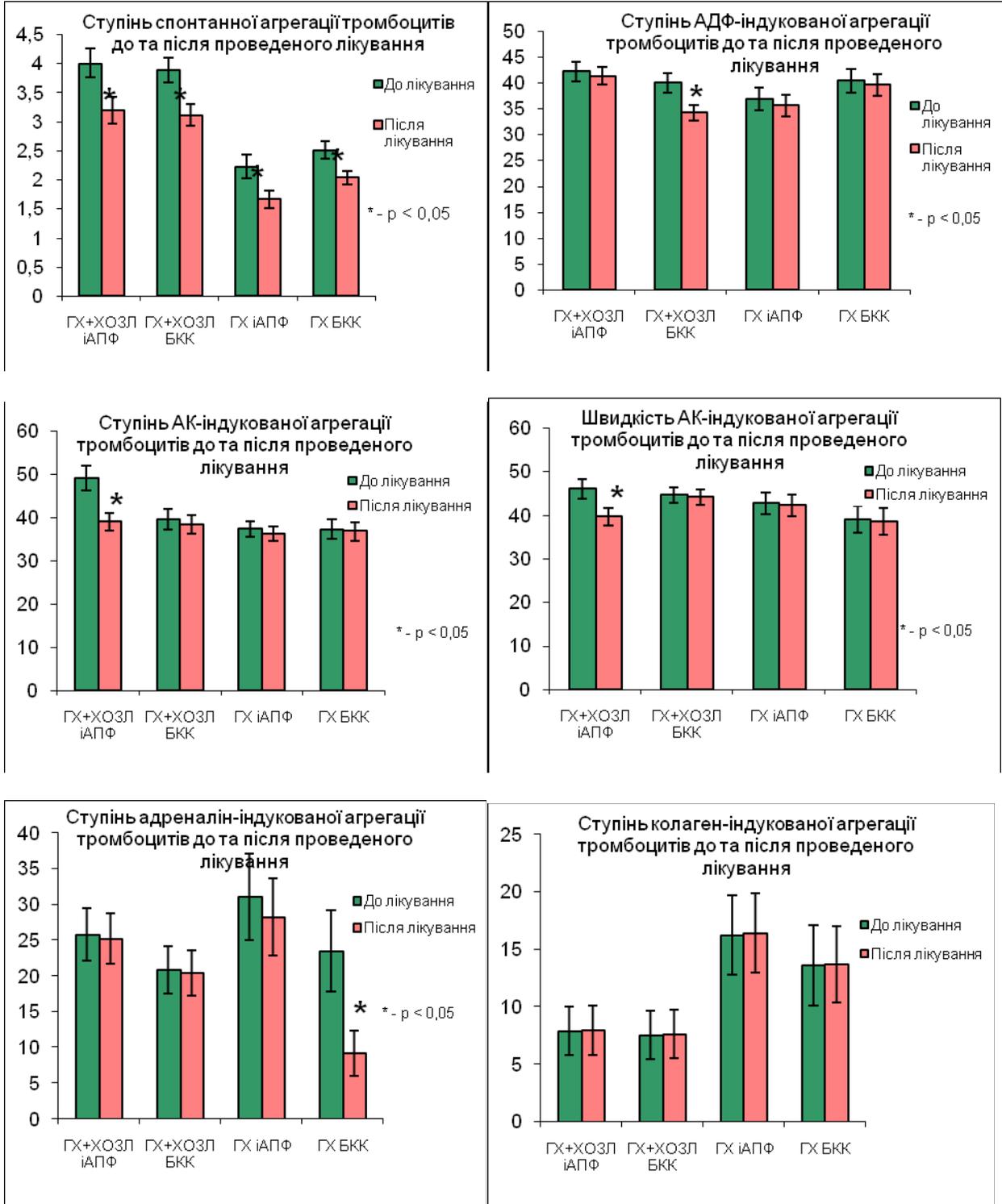


Рис. 1. Динаміка показників тромбоцитарного гемостазу до та після лікування у пацієнтів з ГХ та поєднаним перебігом ГХ і ХОЗЛ.

вплив на агрегацію тромбоцитів, індуковану арахідоновою кислотою, можна вважати сприятливим та таким, що може опосередковано вказувати на наявність протизапального плейотропного ефекту іАПФ, показаного в ряді раніше проведених досліджень.

При дослідженні колаген-індукованої агрегації відмічається тенденція до збільшення показників як ступеня, так і швидкості агрегації, хоча достовірних змін не спостерігається. Вивчення адреналін-індукованої агрегації також не показало достовірних змін після проведеного лікування, хоча спостерігається деяке зниження показників.

Аналізуючи показники агрегації тромбоцитів в групі хворих на ГХ після проведеного лікування виявлене достовірне зниження ступеня спонтанної агрегації в обох пролікованих групах ( $p < 0,05$ ). Також виявлене достовірне зниження ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів ( $p < 0,05$ ). Дослідження АДФ- та АК-індукованої агрегації показало тенденцію до зниження всіх показників агрегації, хоча достовірних змін виявлено не було. Також було виявлене деяке недостовірне підвищення показників колаген-індукованої агрегації тромбоцитів.

Дане покращення функції тромбоцитів можна пояснити плейотропними ефектами як іАПФ, так і БКК. Отже, можна припустити, що у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ і ХОЗЛ при застосуванні іАПФ та БКК слід очікувати на значний позитивний вплив на функцію тромбоцитів, який буде проявлятися в зниженні спонтанної, АДФ-індукованої та АК-індукованої агрегації тромбоцитів.

#### Висновки:

1. У пацієнтів на ГХ, ХОЗЛ та їх поєднання спостерігається підвищення функціональної активності тромбоцитів, яке проявляється у збільшенні ступеню спонтанної агрегації, значній активації індукованої арахідоновою кислотою агрегації тромбоцитів.

2. Призначення іАПФ в якості антигіпертензивного лікування пацієнтам з поєднаним перебігом ГХ і ХОЗЛ призводить до зниження спонтанної агрегації та АК-індукованої агрегації.

3. Лікування пацієнтів з поєднаною патологією з використанням БКК призводить до зниження спонтанної та АДФ-індукованої агрегації.

4. При застосуванні комбінованого лікування пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ і ХОЗЛ із застосуванням іАПФ та БКК слід очікувати на значний позитивний вплив на функцію тромбоцитів, який буде проявлятися в зниженні спонтанної, АДФ-індукованої та АК-індукованої агрегації тромбоцитів.

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

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

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Вёрткин, А. Л. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши
2. рофлумиласта/А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, О. М. Губжокова// Лечащий врач.- 2013.- № 9. – С.20
3. Наказ № 384 від 24.05.2012 р. МОЗ України “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів і стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії”.
4. Наказ МОЗ України від 16.04.2014 № 270 “Про внесення змін до наказів Міністерства охорони здоров'я України” № 555 від 27 червня 2013 року “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень”
5. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // *Терапевт, арх.* — 2008. № 8. - С. 45-51.
6. Sica DA. Do pleiotropic effects of antihypertensive medications exist or is it all about the blood pressure? *Curr Hypertens Rep.* 2008;10:415–420.
7. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension.* 2005;46:386–392
8. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2007;25:951–958.
9. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417–2428.
10. Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, et al. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int.* 2008;73:1303–1309.
11. Julius S, Kjeldsen S, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363:2022–2031.
12. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2005;366:2026–2033.
13. Staessen IA, Richart T, Wang Z, et al. Implications of recently published trials of blood pressure-lowering drugs in hypertensive or high-risk patients. *Hypertension.* 2010; 55:819–831.
14. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338:b1665.
15. Berkels R, Taubert D, Rosenkranz A, et al. Vascular protective effects of dihydropyridine calcium antagonists. Involvement of endothelial nitric oxide. *Pharmacology.* 2003;69:171–176.

## ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ С ХОБЛ В ДИНАМИКЕ ГОСПИТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ЛЕЧЕНИЯ

Самойлова С. О.

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

Сочетание гипертонической болезни (ГБ) и хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ) достаточно часто встречается в клинической практике. С целью определения состояния функциональной активности тромбоцитов у больных ГБ в сочетании с ХОБЛ до и после проведенного комплексного лечения нами было обследовано 150 человек: 15 практически здоровых (контроль), 36 больных ХОБЛ II-III степени без ГБ (I группа), 69 больных ГБ с сопутствующим ХОБЛ (II группа) и 30 пациентов с ГБ 2 стадии (III группы). В процессе лечения пациенты с ГБ и с сочетанной патологией были дополнительно разделены на 2 группы, в зависимости от назначенного антигипертензивного лечения. Одним пациентам был назначен лизиноприл по 10 мг 1 раз в сутки, вторым - амлодипин 10 мг 1 раз в сутки. Нами определено, что у пациентов с ГБ, ХОБЛ и при их сочетании наблюдается повышение функциональной активности тромбоцитов, которое проявляется в увеличении степени спонтанной агрегации, значительной активации индуцированной арахидоновой кислотой агрегации тромбоцитов. Назначение ИАПФ в качестве антигипертензивного лечения пациентов с сочетанным течением ГБ и ХОБЛ приводит к снижению спонтанной агрегации и АК-индуцированной агрегации. Лечение пациентов с сочетанной патологией с использованием БКК приводит к снижению спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации. При применении комбинированного лечения пациентов с сочетанным течением ГБ и ХОБЛ с применением ИАПФ и БКК следует ожидать значительное положительное влияние на функцию тромбоцитов, который будет проявляться в снижении спонтанной, АДФ-индуцированной и АК-индуцированной агрегации тромбоцитов.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, хронические обструктивные заболевания легких, гемостаз, тромбоциты, агрегация, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы кальциевых каналов (БКК).

## CHANGES OF PLATELET HEMOSTASIS PARAMETERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION COMBINED COURSE OF COPD IN THE DYNAMICS OF HOSPITAL TREATMENT PERIOD

S. O. Samoilova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Changes of platelet hemostasis parameters in patients with hypertension combined course of COPD in the dynamics of hospital treatment period. Svitlana O. Samoilova.

The combination of arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is often encountered in clinical practice. To determine the state of functional activity of platelets in patients with AH in conjunction with COPD before and after of a comprehensive treatment we examined 150 people: 15 healthy (control), 36 patients with COPD II-III without AH (I group), 69 AH patients with concomitant COPD (group II) and 30 patients with stage 2 AH (group III). In the treatment of patients with essential hypertension and comorbidity were further divided into 2 groups, depending on the assigned antihypertensive treatment. One patient was assigned lisinopril 10 mg 1 time a day, the second - amlodipine 10 mg 1 per day. We have determined that in patients with arterial hypertension, COPD and when combined an increase of the functional activity of platelets, which manifests itself in increasing the degree of spontaneous aggregation, a significant activation of arachidonic acid induced platelet aggregation. Appointment of ACE inhibitors as antihypertensive treatment in patients with combined of AH and COPD reduces the spontaneous aggregation and AK-induced aggregation. Treatment of patients with comorbidity using CCB reduces the spontaneous and ADP-induced aggregation. In applying the combined treatment of patients with combined of AH and COPD with the use of ACE inhibitors and CCBs should expect a significant positive impact on platelet function, which will manifest itself in reducing spontaneous, ADP-induced and AK-induced platelet aggregation.

**Keywords:** hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, hemostasis, platelet aggregation inhibitors, angiotensin-converting enzyme (ACE inhibitors), calcium channel blockers (CCBs).

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.517-092:577.121

## ЗНАЧЕННЯ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ (ТОЛЛ-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ 2, 4, 9) В ПАТОГЕНЕЗІ ПСОРІАЗУ

Степаненко Р.Л.

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

*В статті представлені результати дослідження встановлених змін імуногістохімічної експресії TLR2, TLR4 та TLR9 в шкірі у хворих на псоріаз в динаміці проведення лікування, що вказує на певне значення відповідного рецептора в розвитку імунного запалення в шкірі при псоріазі, а також може слугувати додатковим діагностично-прогностичним маркером характеру клінічного перебігу цього дерматозу. Крім цього, встановлені зміни експресії TLR2, TLR4 та TLR9 в ділянках шкірної псоріатичної висипки розширюють уявлення з патогенезу псоріазу*

**Ключові слова:** псоріаз, Толл-подібні рецептори, системна імуносупресивна терапія, імуногістохімічні зміни в шкірі.

**Вступ.** Загально визнаним вважається те, що виникнення запалення в шкірі у хворих на псоріаз починається з активації клітин шкіри. Роль активованих клітин шкіри заключається не тільки в ініціації «до імунного» запального процесу у відповідь на проникнення невідомого антигену, а і в залученні клітин імунної системи. Імунна система залучається в розвиток запального процесу набагато пізніше, після проникнення через шкіру невідомого патогену. За цей час патогени не «мандрують» вільно по організму, так як їх розпізнають як «чуже» структури кератиноцитів. В середині 90-х років ХХ століття ряд авторів визначили це «чуже» як патоген-асоційовані молекулярні структури (pathogen associated molecular patterns (PAMPs)), що відсутні в багатоклітинних організмах [10, 13].

Розпізнавання PAMPs відбувається за допомогою так званих толл-подібних рецепторів (Toll-like receptors (TLRs)) [14]. TLRs представляють собою трансмембранні білкові структури, в склад яких входять мембранний і цитоплазматичні ділянки. На теперішній час відомо 13 різновидів толл-подібних рецепторів, з яких 11 являються найбільш вивченими [9, 11, 12].

Перший рецептор toll сімейства був виявлений у плодової мушки *Drosophila melanogaster* в 1992 році [1] як компонент, що приймає участь в ембріональному розвитку дрозофіл. Пізніше було встановлено, що toll-рецептор приймає участь в імунній відповіді у дорослих мух [2]. Дрозофіли, мутантні по toll-гену, були схильні до грибкових інфекцій. Подальші дослідження показали наявність гомологів toll-рецептора дрозофіл у ссавців, які отримали назву toll-like рецептори [3, 4, 5]. В організмі людини

більшість TLRs експресуються макрофагами, моноцитами, нейтрофілами, також існують дані про наявність їх на епітеліоцитах кишківника, ендотелію судин і кератиноцитах шкіри [6]. Стимуляція TLRs сприяє утворенню тимчасової сигнальної багатокомпонентної структури, спонукуючу геном клітини до вироблення цитокінів, молекул адгезії і костимулюючих молекул, регулюючих активацію адаптивного імунітету.

В тому випадку коли активовані клітини шкіри не можуть самостійно знищити патоген і забезпечити переривання «доімунного» запалення, в процес включаються клітини імунної системи.

Вивчення ролі та функції TLRs в шкірі людини проводяться порівняно недавно. Ряд авторів вважають, що TLRs активованих кератиноцитів здатні моделювати адаптивну імунну відповідь [7]. В деяких дослідженнях встановлено, що TLR-стимульовані кератиноцити супернатанта здатні викликати дозрівання дендритних клітин [8]. Активація TLRs була виявлена при деяких захворюваннях шкіри інфекційної етіології.

Таким чином, дослідження експресії TLRs клітинами шкіри має важливе значення для поглибленого розуміння механізму розвитку імунного запалення в шкірі хворих на псоріаз.

**Мета роботи** - дослідити зміни імуногістохімічної експресії Толл-подібного рецептора 2, 4 та 9 (TLR2, TLR4, TLR9) в шкірі хворих на псоріаз до та після проведення системної імуносупресивної терапії.

**Матеріали і методи дослідження.** Під нашим спостереженням у шкірно-венерологічному відділенні Олександрівської клінічної лікарні м. Києва було 62 хворих на

псоріаз вульгарний з прогресуючою стадією, середньотяжким або тяжким ступенем тяжкості клінічного перебігу дерматозу. У хворих на псоріаз проводили двократне біопсійне дослідження, зокрема з ділянок шкіри ураженої псоріатичною висипкою та з ділянок інтактної шкіри до лікування та після проведення системної імуносупресивної терапії препаратом етанарцепт протягом 3-х місяців. Біопсійний матеріал забирався у одних і тих же хворих з аналогічних ділянок. Крім того, для порівняння результатів імуногістохімічного дослідження проведено вивчення біопсійного матеріалу шкіри передньої черевної стінки у практично здорових осіб відповідного віку (5 пацієнтів), взятого після оперативного втручання, зокрема герніопластики. Фрагменти біопсійного матеріалу шкіри фіксували в 10% нейтральному формаліні. В подальшому біопсійний матеріал проводився по спиртах і заливався в парафінові блоки, з яких готувались гістологічні зрізи товщиною 4-6 мкм.

При постановці імуногістохімічних реакцій з метою демаскування антигенів була проведена теплова обробка зрізів та блокування неспецифічного зв'язування білків протеїновим блоком «ДАКО» і ендогенної пероксидазної активності пероксидазним блоком «ДАКО», після цього наносились первинні антитіла. За допомогою детекції «DAKO EnVizion +» проводили візуалізацію первинних антитіл. Гістологічні структури для проведення візуалізації імуногістохімічні препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра, покривали канадським бальзамом та покривали покривними скельцями. Після цього за кількістю клітин, які мали чітку позитивну реакцію з урахуванням інтенсивності забарвлення, робили облік позитивних реакцій. Клітини з позитивною експресією вивчали у 4-6 випадкових полях зору мікроскопа. Результати імуногістохімічних реакцій оцінювали шляхом підрахунку клітин з позитивним забарвленням у 10 випадково обраних полях зору мікроскопу при збільшенні 400. Оцінювали ступінь інтенсивності забарвлення: 0 – відсутність забарвлення, 1 (+) – слабе забарвлення світло-коричневого кольору, 2 (++) – помірне забарвлення коричневого кольору, 3 (+++) – виражене забарвлення темно-коричневого кольору. Результати імуногістохімічної реакції оцінювали напівкількісним методом в балах від 0 до 6 по загальноприйнятій методиці з урахуванням забарвлених клітин. 0 балів визначали при відсутності зафарбовування, 1 бал – до 10%, 2 бали – до 20%, 3 бали – до 30%, 4 бали – до 40%, 5 балів – до 50%, 6 балів – більше 50% забарвлених клітин.

Для визначення характеру і розповсюдженості місцевих клітинних імунних і запальних реакцій в шкірі застосовували імуногістохімічні методики з визначенням експресії маркера TLR2, TLR4 та TLR9.

Отримані імуногістохімічні препарати вивчали з використанням мікроскопа «Olympus BX 51», цифрової камери «Olympus C 5050 Z» та програмного забезпечення «Olympus DP-Soft». Імуногістохімічні дослідження були проведені в Інституті патології Карл-Тім-Клінікум (академічна школа Шаріте, м. Котбус, Німеччина).

Достовірність відмінностей порівнюваних величин визначалася за допомогою критерію Стьюдента (t). Різниця між середніми значеннями досліджених показників

приймалася достовірною з ймовірністю 95% і вище. Зв'язок між ознаками визначали за допомогою коефіцієнта кореляції. Всі встановлені параметри послужили вихідними даними для статистичного аналізу, який проводився за допомогою пакета прикладних програм «Microsoft Excel - XP». Морфометричний аналіз проведено за допомогою комп'ютерної програми «Olympus DP-Soft». Статистичну обробку результатів дослідження проводили за загальноприйнятими методиками з використанням пакету «STATISTICA 7». Відмінності вважали статистично достовірними при рівні надійності 0,05 і вище.

**Результати дослідження та їх обговорення.** З метою виявлення характеру експресії TLR2 та TLR4 в шкірі, при постановці імуногістохімічних реакцій, в нормі було виявлено фонове дифузне цитоплазматичне і ядерне зафарбування клітин епідермісу, ендотелію судин і поодиноких макрофагальних клітин. Характерні мембранні патерни експресії цих маркерів спостерігаються в дендритних клітинах епідермісу, тучних клітинах, розташованих периваскулярно та в макрофагах (рис. 1). Прослідковується більш інтенсивне зафарбування в епідермісі в напрямку від поверхневих шарів до базального шару.

Експресія TLR9 в епідермісі в нормі найбільш виражена в базальних відділах і в шарі шиповидних клітин (рис.2).

Слід відмітити, що виявляється чітке розмежування клітин з позитивною реакцією і клітин, що мають негативну експресію. В дермі позитивна експресія маркера виявляється в поодиноких запальних клітинах (рис. 2). Слід відмітити, що експресія рецептора  $\epsilon$ , в основному, ядерна; в цитоплазмі епітеліоцитів позитивне зафарбування  $\epsilon$  мінімальним.

В ділянках інтактної шкіри до лікування, у хворих на псоріаз, при постановці імуногістохімічної реакції на TLR2 визначається позитивна реакція з ядерними патернами експресії в епітеліоцитах та дендритних клітинах базального шару епідерміса (рис. 3). Також відмічається неспецифічне забарвлення в цитоплазмі цих клітин. В поверхневих клітинах епідермісу реакція негативна. В дермі визначається позитивна експресія TLR2 в ендотелії частини кровоносних судин і в поодиноких клітинах легкого запального інфільтрату.

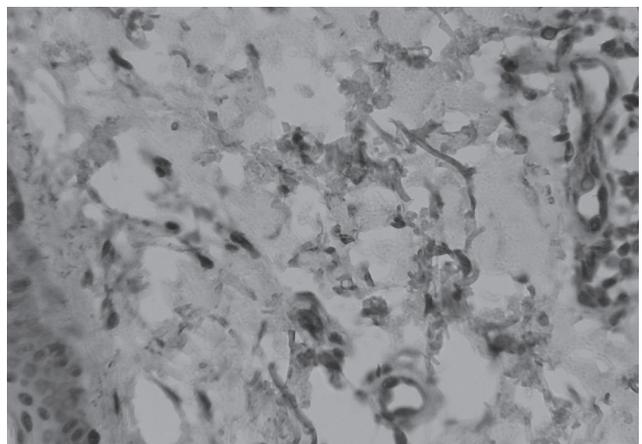


Рис. 1. Шкіра в нормі. Експресія TLR2 в макрофагах, дендритних клітинах епідермісу та ендотелії судин. Х400.

При постановці імуногістохімічної реакції на виявлення експресії TLR4 визначається більш інтенсивне і розповсюджене ядерне і цитоплазматичне забарвлення клітин епідермісу. Більш інтенсивна реакція виражена в базальному шарі епідермісу, однак позитивне забарвлення відмічається і в епітеліоцитах поверхневих шарів. Навіть в субкератиновому шарі відмічається поодинокі епітеліоцити з експресією цього маркера. Слід відмітити позитивну дифузно-вогнищеву реакцію в зроговілому шарі. В дермі також виявляється більша кількість позитивно забарвлених клітин як ендотелію так і запального інфільтрату (Рис. 4). Запальні клітини, що експресують цей маркер локалізуються переважно периваскулярно.

У хворих на псоріаз до проведеного лікування, в інтактній шкірі, в епідермісі вогнищеву визначається більш активна експресія TLR9. Топографічно такі ділянки відповідають збільшеним сосочкам чи сосочкам, які активно формуються. В епідермісі над ними виявляється позитивне зафарбування епітеліоцитів на всю товщу епідермісу.

Інтенсивна експресія маркера спостерігається також на ділянках втягіння епідермісу. Закономірним є зростання кількості TLR9-позитивних клітин в поверхневих шарах епідермісу в напрямку до поверхні шкіри. Помірне позитивне зафарбування виявляється також в нечисленних клітинах периваскулярних запальних інфільтратів сосочкового шару дерми (рис. 5).

Як в епітеліоцитах, так і в запальних клітинах патерни експресії маркера є як ядерними, так і цитоплазматичними. При цьому прослідковується дрібно гранулярне зафарбування.

При дослідженні експресії TLR4 в ділянках шкірної псоріатичної висипки також виявляється фонове дифузне цитоплазматичне і ядерне зафарбування клітин епідермісу, ендотелію судин і поодиноких макрофагальних клітин. Кількість клітин епідермісу, що позитивно зафарбовуються складає близько 80%. На великому збільшенні прослідковується експресія маркера дендритними клітинами епідермісу, навколо яких утворюється «корона» із пози-

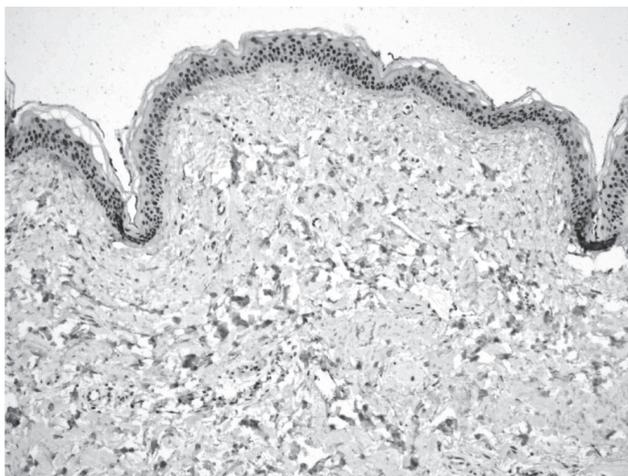


Рис. 2. Шкіра в нормі. Переважна експресія TLR9 в епідермісі в базальних шарі і в шарі шиповидних клітин. Імуногістохімічна реакція на TLR9. X40.

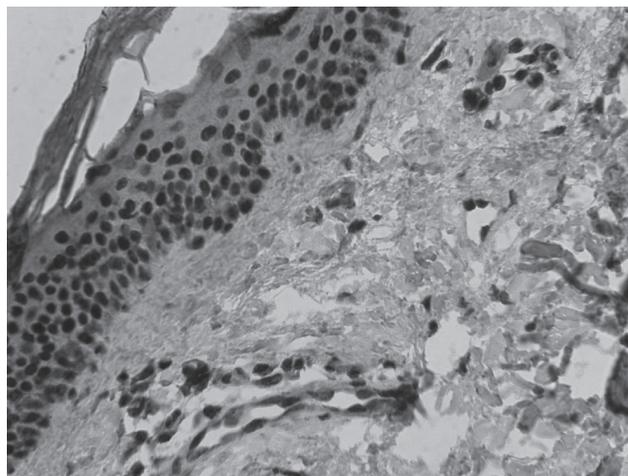


Рис. 4. Інтактна шкіра хворого на псоріаз. Позитивна дифузно-вогнищева реакція в зроговілому шарі. Реакція на виявлення експресії TLR4. X400

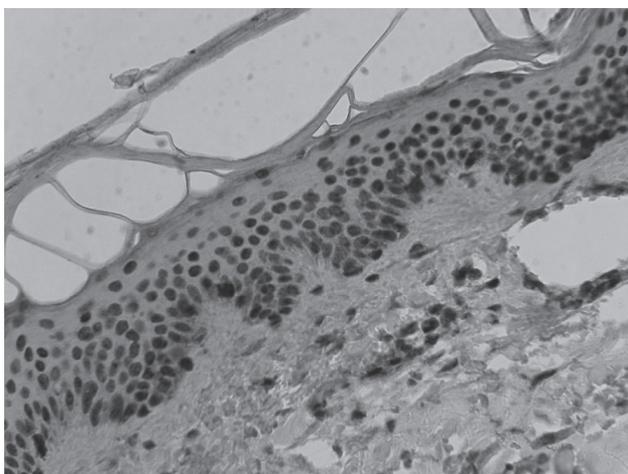


Рис. 3. Інтактна шкіра хворого на псоріаз. TLR2 позитивна реакція з ядерними патернами експресії в епітеліоцитах та дендритних клітинах базального шару епідерміса. X400

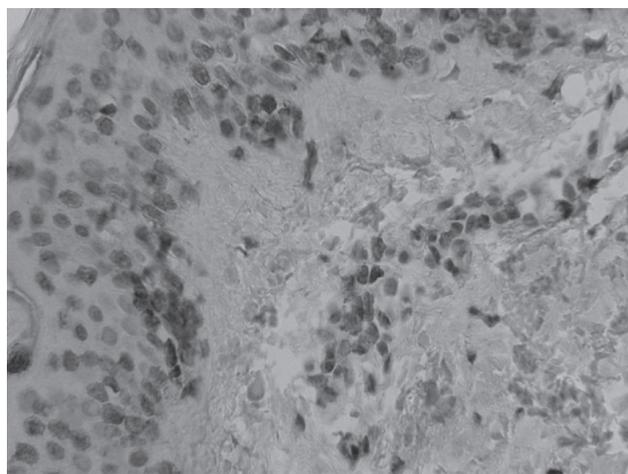


Рис. 5. Інтактна шкіра хворого на псоріаз до лікування. TLR9-позитивні клітини в периваскулярних запальних інфільтратах дерми. Імуногістохімічна реакція на виявлення експресії TLR9. X400.

тивно забарвлених численних міжклітинних з'єднань (містків).

В цих клітинах виявляється слабе забарвлення мембран і гранулярних матеріал в цитоплазмі. Характерне мембранне зафарбування виявляється в макрофагах, розташованих в сосочках при безпосередньому контакті цих клітин з дендритними клітинами епідермісу. Найбільш інтенсивна характерна реакція спостерігається в макрофагах, розташованих в сосочках і периваскулярно в дермі.

При оцінці експресії TLR2 виявляється менш інтенсивне дифузне фонове зафарбування епідермісу, ендотелію судин і частини клітин в запальних інфільтратах дерми. Кількість клітин епідермісу, що виявляють позитивне фонове забарвлення складає близько 80%. Слід відмітити феномен позитивного мембранного зафарбування ядер епітеліоцитів, розташованих безпосередньо під зроговілим шаром епідермісу.

Характерна мембранна експресія виявляється в макрофагах сосочків дерми і макрофагах, що мігрують в епітеліальний пласт. Причому морфологічно виявляється ідентичність локалізації продуктів імуногістохімічної реакції в дендритних клітинах епідермісу і в макрофагах сосочків дерми, що безпосередньо контактують з епітеліоцитами. Найбільш виражена позитивна реакція спостерігається в макрофагах, що розташовані в запальних периваскулярних інфільтратах в основі сосочків дерми (Рис. 6).

У хворих на псоріаз, при постановці імуногістохімічної реакції з TLR4, в ділянках шкірної псоріатичної висипки характеризуються виразною мембранною експресією TLR4 численними макрофагами сосочків дерми. Макрофаги збільшуються в розмірах і розташовуються групами. Значна кількість позитивних макрофагів виявляється в епідермісі над верхівками сосочків. Характерним являється феномен позитивного ядерного мембранного зафарбування епітеліальних клітин, що межують зі зроговілими масами на поверхні шкіри.

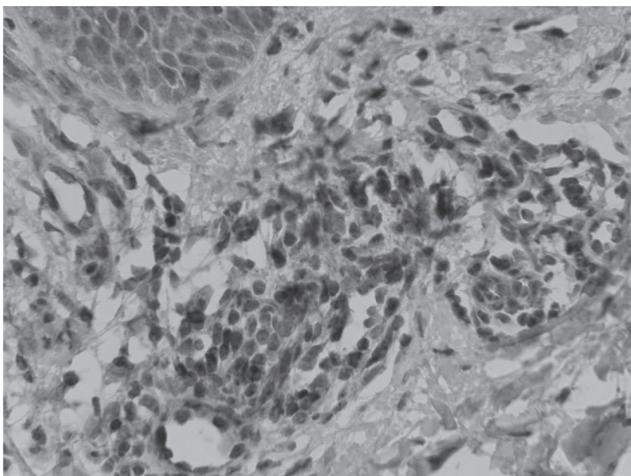


Рис. 6. Ділянка шкірної псоріатичної висипки хворого на псоріаз. Мембранна експресія в макрофагах сосочків дерми і макрофагах, що мігрують в епітеліальний пласт. Реакція на виявлення експресії TLR4. X400.

В сосочковому шарі дерми характерна мембранна експресія TLR4 виявляється як в окремих макрофагах, розташованих периваскулярно, так і особливо в складі периваскулярних запальних інфільтратів.

Слід відмітити локалізацію макрофагів в лімфатичних судинах, що відтікають по напрямку від верхівки сосочків до їх основи, де містяться скупчення судин. Морфологічно спостерігається значне стоншення епідермісу над верхівками сосочків аж до безпосереднього ерозування. Епітеліальний пласт, що оточує сосочок, особливо в зонах верхівок, є набряклим з відокремленням клітин між собою за рахунок міжклітинної рідини. Створюється така ситуація, що ліганди мікроорганізмів можуть вільно проникати до сосочкового шару і реагувати з макрофагами. Останні активно мігрують до верхівки сосочків, навіть проникають в епітеліальний пласт.

При цьому макрофаги активуються, збільшуються в розмірах, активно експресують TLR2 та TLR4 рецептори. Очевидно, що макрофаги після активації мігрують до основи сосочків, де включаються в склад запальних інфільтратів, розташованих периваскулярно. В цих ділянках відбуваються основні взаємодії макрофагів та лімфоїдних клітин.

До проведення системної імуносупресивної терапії, в псоріатичних бляшках шкіри у хворих на псоріаз значно потовщується шар епідермісу і в ньому зростає кількість TLR9-позитивних клітин. Прослідковується закономірність: TLR9-позитивні клітини в епідермісі виявляються в ділянках набряку і значно менш представлені в місцях компактного розташування епітеліоцитів.

Макрофаги, що мігрують в судинах сосочків дерми, мають виражену позитивну експресію маркера (рис. 7). Епітеліоцити проявляють легке і помірне ядерне і цитоплазматичне зафарбування.

Слід відмітити, що TLR9-позитивні моноцити і макрофаги виявляються в судинах і периваскулярному просторі сосочкового шару дерми. Найбільша кількість позитивних клітин спостерігається в судинах, котрі знаходяться в сосочках. В фолікулоподібних скупченнях

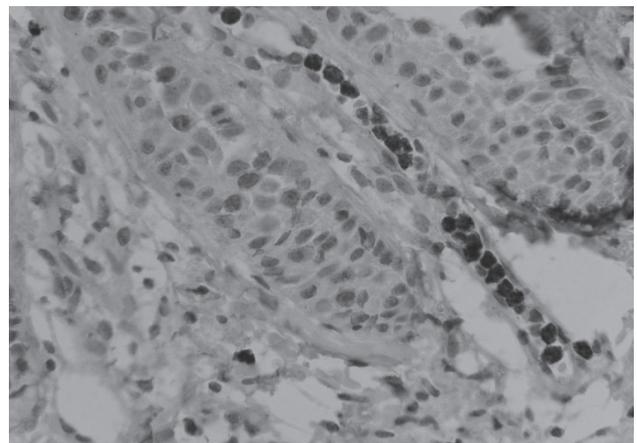


Рис. 7. Ділянка шкірної псоріатичної висипки хворого на псоріаз до проведення курсу системної імуносупресивної терапії. Значна кількість позитивно забарвлених макрофагів і моноцитів в сосочку дерми. Імуногістохімічна реакція на виявлення TLR9. X400.

запальних клітин в сосочковому шарі дерми безпосередньо під епідермісом виявляється позитивна експресія TLR9 в крупних макрофагах і слабопозитивна реакція – в частині лімфоїдних клітин.

Частина TLR9-позитивних клітин в епідермісі являє собою запальні клітини, що мігрують із сосочкового шару дерми. До таких клітин слід віднести перш за все макрофаги і активовані лімфоїдні елементи, а також нейтрофільні гранулоцити. Останні проявляють позитивне зафарбування, особливо в ділянках формування під роговим шаром мікроабсцесів Мунро. Слід відмітити, що в разі активності псоріатичного процесу виникає набряк, акантоз і десквамація епітеліоцитів і утворюються ворота, через які заходить бактеріальна мікрофлора. На імуногістохімічних препаратах прослідковується позитивна експресія TLR9 в колоніях мікрорганізмів, внутрішньоклітинно в гранулоцитах і в макрофагах в разі їх фагоцитозу (рис. 8).

В ділянках наявності мікроабсцесів Мунро в прилягаючих сосочках дерми спостерігається максимальна кількість різко TLR9-позитивних макрофагів. Вочевидь відбувається зворотня міграція таких запальних клітин через сосочки в периваскулярні простори дерми. Такий процес може бути ланкою в підтримуванні запального процесу в шкірі і прогресуванні псоріатичного висипу.

Якщо TLR9-позитивну реакцію в макрофагах і гранулоцитах, а також в лімфоїдних елементах можна пояснити фагоцитозом чи рецепцією таких епітопів із тканин, включаючи епідерміс, то в епітеліоцитах, вочевидь, відбувається гуперпродукція та гіперекспресія цього маркера. Слід відмітити ідентичність гранулярного матеріалу, який дає має позитивну реакцію на TLR9 як в ядрах і цитоплазмі епітеліоцитів, так і в запальних клітинах, які контактують з ними, чи знаходяться поблизу в сосочках дерми. В зонах перичелюлярного набряку епітеліального пласта TLR9-позитивні гранули виявляються не тільки в клітинах, але й перичелюлярному просторі.

Частина TLR9-позитивного матеріалу переміщується з епітеліального пласта в лімфатичні дренажі, цитоплазму

фагоцитуючих клітин, котрі зворотно мігрують в дерму, де і активують запальні реакції. При активації псоріатичного процесу спостерігається масивна міграція макрофагів в базальні відділи епідермісу і контакти цих клітин з TLR9-позитивними епітеліоцитами. Крім того в периваскулярних просторах сосочкового шару дерми виявляється певна кількість TLR9-позитивного гранулярного матеріалу, котрий розташовується позаклітинно, особливо в ділянках верхівок сосочків (рис. 9).

Можна допустити, що гіперпродукція цього епітопу в епідермісі супроводжується поступанням його в дерму через лімфатичні колектори або в складі фагоцитів.

В інтактній шкірі після проведеного лікування дещо зменшується інтенсивність імуногістохімічної реакції на TLR2. В ядрах епітеліоцитів експресія цього маркера відмічається у вигляді дрібно гранулярного забарвлення частини епітеліоцитів, розташованих переважно в базальних відділах епідермісу. Відмічається також неспецифічне цитоплазматичне дрібногранулярне забарвлення (переважно перинуклеарне) (рис. 10). Кератиновий шар епідермісу не зазнає тинкторіальних змін.

В дермі позитивна експресія аналогічна інтактній шкірі до лікування: забарвлюються ендотеліоцити кровоносних судин і поодинокі клітини легкого запального інфільтрату.

Після проведеного курсу системної імуносупресивної терапії в шкірі значно зменшується інтенсивність і розповсюдженість імуногістохімічної реакції на TLR4. Легка позитивна ядерна експресія спостерігається тільки в поодиноких клітинах епідермісу, в основному, в базальних ділянках (рис. 11). При цьому в ядрі спостерігається не суцільне а дрібногранулярне забарвлення. Позитивно забарвлюється і кератиновий шар епідермісу. Неспецифічне цитоплазматичне (нарколядерне) забарвлення відмічається в більшості епітеліоцитів епідермісу, що локалізуються ближче до базальної мембрани.

В дермі внаслідок зменшення кількості запальних клітин експресія TLR4 спостерігається тільки в поодиноких макрофагах, а також в ендотелії кровоносних судин.

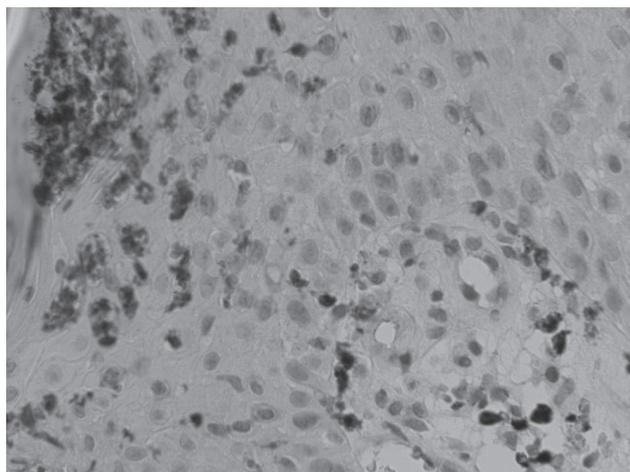


Рис. 8. Ділянка шкірної псоріатичної висипки хворого на псоріаз до проведення курсу системної імуносупресивної терапії. TLR9-позитивні гранулоцити та макрофаги в ділянках наявності мікроабсцесів Мунро. Імуногістохімічна реакція на виявлення TLR9.X400.

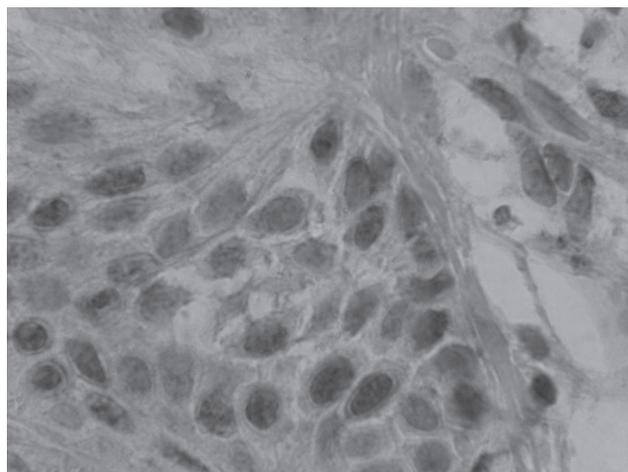


Рис. 9. Ділянка шкірної псоріатичної висипки хворого на псоріаз до проведення курсу системної імуносупресивної терапії. Наявність гранулярного TLR9-позитивного субстрату в міжклітинному просторі епідермісу. Імуногістохімічна реакція на виявлення TLR9. X1000.

Проведені імуногістохімічні реакції на виявлення експресії TLR2 та TLR4, дозволило встановити, що після проведеного лікування в епідермісі значно знижується як кількість позитивно забарвлених клітин, так і інтенсивність реакції. Кількість клітин, що експресують TLR4 в епідермісі складає близько 60%. Найбільш чітко реакція виражена в дендритних клітинах, що мають значні розміри. Після проведеного лікування в епідермісі з'являються ділянки, де практично відсутня експресія TLR4. Очевидно, в цих зонах знаходиться незначна кількість дендритних клітин.

Таким чином, прослідковується значна роль дендритних клітин в адсорбції лігандів мікроорганізмів і активації толл-подібних рецепторів. Гістотопографічно відростки дендритних клітин досягають поверхневих шарів епідермісу, де під зроговілим шаром виявляються гранулярні позитивно забарвлені скупчення, вочевидь мікроорганізмів.

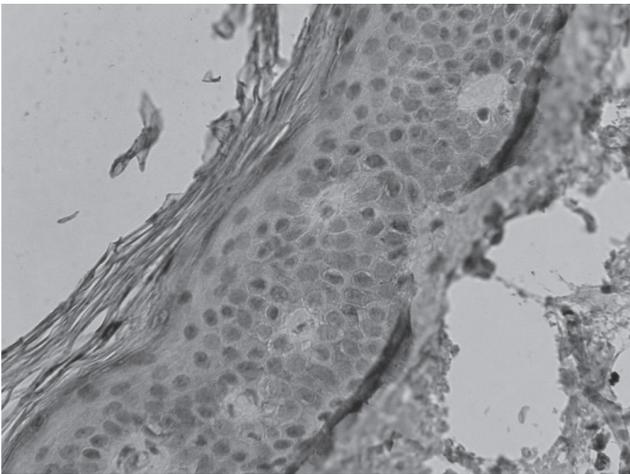
Субепідермально виявляються позитивно забарвлені макрофаги. Аналогічні особливості експресії клітинами

епідермісу TLR2. Кількість позитивно забарвлених епітеліоцитів складає близько 50%. Характерна мембранна експресія виявляється тільки в дендритних клітинах і в макрофагах, що розташовуються безпосередньо під базальним шаром.

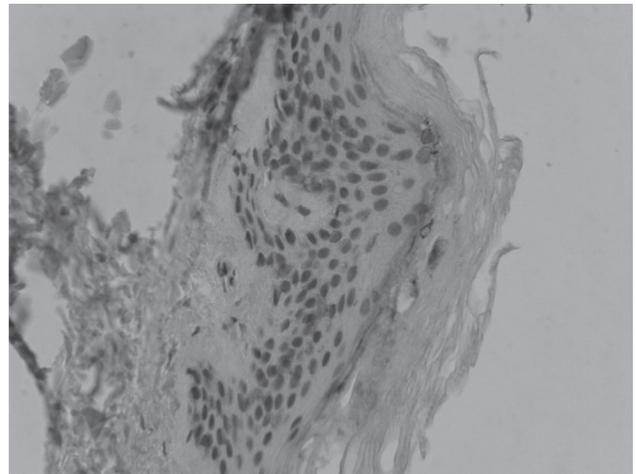
Після проведеного лікування в епідермісі інтактної шкіри значно зменшується кількість TLR9-позитивних клітин. Топографічно спостерігається переважна їх локалізація в базальних відділах.

Поверхневі шари епідермісу, як і у групі порівняння у хворих без псоріазу, містять тільки поодинокі клітини, що мають слабе позитивне забарвлення. Також в шкірі зустрічаються ділянки, в яких відсутні ознаки набряку і де реакція на TLR9 є негативною (рис. 12).

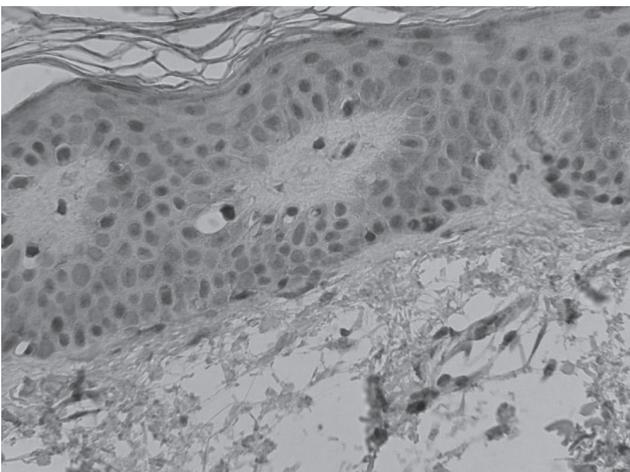
Поодинокі TLR9-позитивні клітини виявляються в дермі в дрібних скупченнях запальних клітин. Знову таки ж субстратом позитивної реакції є дрібні гранули з легким і помірним зафарбуванням як в ядрі, так і в цитоплазмі позитивних клітин.



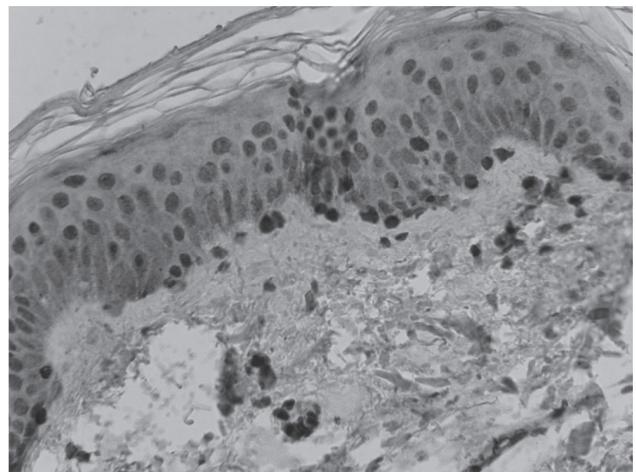
**Рис. 10.** Інтактна шкіра хворого на псоріаз після проведення курсу системної імуносупресивної терапії. Експресія TLR2 в ядрах епітеліоцитів відмічається неспецифічне цитоплазматичне дрібногранулярне забарвлення (переважно перинуклеарне). X400



**Рис. 12.** Інтактна шкіра хворого на псоріаз після проведення курсу системної імуносупресивної терапії. Незначна експресія TLR9 в епідермісі, де відсутні ознаки набряку. Імуногістохімічна реакція на виявлення експресії TLR9. X400.



**Рис. 11.** Інтактна шкіра хворого на псоріаз після проведення курсу системної імуносупресивної терапії. Легка позитивна ядерна експресія TLR4 спостерігається тільки в поодиноких клітинах епідермісу, в основному, в базальних ділянках. X400



**Рис. 13.** Шкіра в ділянці шкірної псоріатичної висипки після проведеного лікування. TLR4-позитивні макрофаги в субепідермальних зонах, а також навколо судин в сосочковому шарі дерми. X400.

В шкірі хворих на псоріаз після проведеного лікування на відміну від шкіри в нормі відмічається позитивне фонове ядерне зафарбування епітеліоцитів в поверхневих шарах епідермісу.

Після проведеного лікування в дермі відмічається різке зменшення кількості запальних клітин, включаючи TLR2- та TLR4-позитивні макрофаги. Останні спостерігаються в субепітеліальних зонах, а також навколо судин в сосочковому шарі дерми (рис. 13).

Прослідковується тісний контакт TLR2-позитивних макрофагів в субепітеліальних ділянках з позитивно забарвленими дендритними клітинами епідермісу, причому в цих зонах експресія маркера спостерігається в епітеліоцитах на всю товщу шару аж до рогового шару.

Вказані структурні особливості можуть свідчити про активацію макрофагів дендритними клітинами епідермісу, котрі зв'язують і концентрують відповідні ліганди. Аналогічні зміни виявляються і при вивченні експресії TLR4. В епідермісі навіть після проведеного лікування виявляються значна кількість TLR4 – позитивних дендритних клітин, які мають значно збільшені розміри і розповсюджуються своїми відростками аж до рогового шару. Причому прослідковується досить інтенсивне фонове цитоплазматичне забарвлення цих клітин. Слід відмітити, що в рогових лусочках шкіри спостерігаються колонії мікроорганізмів. Лусочки рогової речовини у хворих на псоріаз мають рихлу пошарову структуру, що створює умови для колонізації їх значною кількістю мікроорганізмів, продукти життєдіяльності яких можуть виступати лігандами в активації толл-подібних рецепторів.

В більш глибоких шарах дерми позитивно забарвлені макрофаги визначаються периваскулярно в невеликій кількості.

В шкірі хворих після проведеного лікування визначається слабка TLR9-позитивна реакція переважно в базальному шарі епідермісу і поодинокі позитивні запальні клітини в дермі. Спостерігається більша виразність реакції в ділянках набряку епідермісу і, навпаки, в місцях

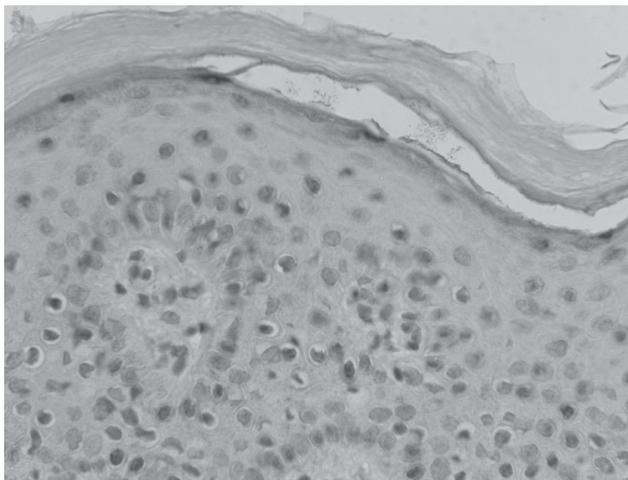


Рис. 14. Шкіра на ділянці шкірної псоріатичної висипки після лікування. Колонії мікроорганізмів під роговим шаром епідермісу при відсутності запальної інфільтрації дерми і епідермісу. Імуногістохімічна реакція для виявлення експресії TLR9. X400.

компактного розташування епітеліоцитів реакція – негативна.

Про відносність значення бактеріального компоненту в розвитку псоріатичного висипу свідчать факти виявлення значної кількості колоній мікроорганізмів під роговим шаром епідермісу шкіри у хворих після проведеного курсу лікування, в той же час запальна інфільтрація дерми і епідермісу відсутня (рис. 14).

Очевидно, бактеріальний фактор приєднується як ускладнення в разі розвитку пошкоджень епідермісу (набрякання, десквамація) у відповідь на розвиток не бактеріального запалення.

Таким чином, результати проведених імуногістохімічних досліджень біопсійного матеріалу взятого з ділянок шкіри у практично здорових людей, а також з ділянок шкіри ураженою псоріатичною висипкою та інтактній шкірі і обстежених хворих на псоріаз, до та після курсу проведення системної імуносупресивної терапії, вказують на вагоме значення експресії Толл-подібних рецепторів 2 та 4 (TLR2, TLR4) в розвитку імунного запалення в шкірі при цьому дерматозі.

#### Висновки.

1. У хворих на псоріаз встановлено наявність гіперпродукції і гіперсекреції епітеліоцитами шкіри прозапальних біологічних маркерів, зокрема TLR2, 4, 9 – позитивних клітин. При цьому відповідні TLR – позитивні клітини виявляються, як у ділянках шкіри ураженої псоріатичною висипкою, так і в ділянках інтактної шкіри. Разом з тим, кількість відповідних клітин у ділянках шкіри з псоріатичними бляшками була вищою у порівнянні з їх кількістю у ділянках інтактної шкіри.

2. TLR2-, TLR4- TLR9- позитивні макрофаги після їх активації в сосочках дерми мігрують до основи сосочків, де включаються в склад запальних інфільтратів, розташованих периваскулярно. В цих ділянках відбуваються основні взаємодії макрофагів та лімфоїдних клітин.

3. Після проведеного комплексного лікування хворих на псоріаз з залученням системної імуносупресивної терапії в ділянках шкіри ураженою псоріатичною висипкою встановлено суттєве зменшення кількості клітин (як дендритних, так і макрофагів), в яких виявляється експресія TLR2, TLR4 та TLR9. Однак продовжує існувати фонове готовність до сплеску активації толл-подібних рецепторів.

4. Встановлена у епідермісі і дермі хворих на псоріаз експресія TLR – позитивних клітин вказує, що важливою ланкою в патогенезі цього дерматозу є антигенна стимуляція імунокомпетентних клітин яка призводить до розвитку запального процесу у поверхневих шарах шкіри. Встановлені зміни імуногістохімічної експресії TLR2, 4, 9 в ділянках шкірної псоріатичної висипки у хворих на псоріаз в динаміці проведення лікування вказують на певне значення відповідного рецептора в розвитку імунного запалення в шкірі при псоріазі, а також може слугувати додатковим діагностично-прогностичним маркером характеру клінічного перебігу цього дерматозу. Крім цього, встановлені зміни експресії TLR2, 4, 9 в ділянках шкірної псоріатичної висипки розширюють уявлення з патогенезу псоріазу.

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

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

## ЛІТЕРАТУРА

1. Medzhitov R. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition / R. Medzhitov, C. Janeway // *Cell*. – 1997. - № 91. - P. 295–298.
2. Hoffman J.A. Analysis of the *Drosophila* host defense in domino mutant larvae, which are devoid of hemocytes / J.A. Hoffman, A. Braun, M. Meister // *Proc nat Acad Sci USA*. – 1998. - № 95. – P. 14337–342.
3. Sandor F. Toll-like Receptors. I. Structure, Function and Their Ligands / F. Sandor, M. Buc // *Folia biol (Praha)*. – 2005. - № 51. - P. 148–156.
4. Medzhitov R. // *Nature*. - 1997. - № 388. - P. 394–397.
5. Rock F.L., Hardiman G., Timains J.C., Kastelein R.A., Bazan J.F. // *Proc nat Acad Sci USA*. – 1998. - № 95. - P. 588–93.

6. Zhang D. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria / D. Zhang, G. Zhang, M. S. Hayden et al // *Science*. – 2004/ - P/ 15-22.

7. James E., McInturff R., Modlin J. K. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease / E. James, R. McInturff, J. K. Modlin // *J invest Derm*. – 2005/ - № 1. - P. 1–8.

8. Akira S. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity / S. Akira, K. Takeda, T. Kaisho // *Nat Immunol*. – 2001. - № 2/ - P. 675–680.

9. Curry J.L. Innate immune-related receptors in normal and psoriatic skin / J.L. Curry, J.Z. Qin, B. Bonish, et al // *Arch Path Lab Med*. – 2003. - № 127/ - P. 178–186.

10. Takeda K. Toll-receptors in innate immunity / K. Takeda, S. Akira // *Int Immunol*. – 2005/ - № 17. - P. 1–14.

11. Trinchieri G. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence / G. Trinchieri, A. Sher // *Nat Rev Immunol*. – 2007. - № 7: 3. - P. 179–190.

12. Medzhitov R. Toll-like receptors in innate immunity / R. Medzhitov // *New Engl J Med*. – 2000. - № 1. - P. 343–344.

13. Janeway C.A. Innate immune recognition / C.A. Janeway, R. Medzhitov // *Annu Rev Immunol*. – 2002. - № 20. - P. 197 – 2016.

14. Kopp E.B. The Toll-receptor family and control of innate immunity / E.B. Kopp, R. Medzhitov // *Curr Opin Immunol*. – 1999. - № 11. - P. 13-28.

## ЗНАЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА (ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ 2, 4, 9) В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

Степаненко Р. Л.

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

**Цель работы** – исследовать механизмы развития местного иммунного воспаления с учетом изменений иммуногистохимической экспрессии Толл-подобного рецептора 2, 4, 9 (TLR2, 4, 9) в коже при псориазе после проведенной системной иммуносупрессивной терапии.

**Материалы и методы.** Проведено иммуногистохимическое исследование биопсийного материала взятого из областей кожной псориазической сыпке и интактной кожи у 62 больных на псориаз в динамике проведенной системной иммуносупрессивной терапии. Кроме того, для сравнения результатов иммуногистохимического исследования проведено исследование биопсийного материала кожи передней брюшной стенки у практически здоровых особ соответствующего возраста (5 пациентов), которым выполнялась операция герниопластики. Для определения характера и распространённости местных клеточных иммунных и воспалительных реакций использовались иммуногистохимические методики для выявления экспрессии маркера TLR2, 4, 9.

### Результаты и обсуждение.

При проведении иммуногистохимического исследования, с целью определения характера экспрессии TLR2, 4, 9 в коже, было определено фоновое диффузное цитоплазматическое и ядерное окрашивание клеток эпидермиса, эндотелия сосудов и единичных макрофагальных клеток. У больных псориазом на участках интактной кожи до лечения при проведении иммуногистохимического исследования на TLR2 определяется позитивная реакция с ядерными паттернами экспрессии в эпителиоцитах и дендритных клетках базального слоя

## VALUE INNATE IMMUNITY (TOLL-LIKE RECEPTORS 2, 4, 9) IN THE PATHOGENESIS OF PSORIASIS

R. Stepanenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Purpose of the work** – to investigate the mechanisms of local immune inflammation in psoriasis, taking into account changes immunohistochemical expression of Toll-like receptor 2, 4, 9 (TLR2, 4, 9) in patients with this dermatosis before and after systemic immunosuppressive therapy.

**Materials and Methods.** Immunohistochemical research of biopsy material, taken from areas of skin psoriasis pouring out at 62 patients on psoriasis. In addition, for comparison of results of immunohistochemical research a study of biopsy material of skin of front abdominal wall is undertaken for the persons of corresponding age without psoriasis (5 patients) that was execute the operation of hernioplastick. For find character and prevalence of local cellular immune and inflammatory reactions immunohistochemical methodologies were used for the exposure of expression of marker of TLR2, 4, 9.

**Results.** While setting the immunohistochemical reaction in order to define the character for TLR2, TLR4 and TLR9 expression in the skin in the norm, we found out the diffuse cytoplasmic and nuclear coloration of epidermis cells, vessels endothelium and singular macrophage cells. The positive reaction with nuclear patterns of expression in epithelial cells and dendrite cells of epidermis basal layer was observed at patients with psoriasis in the areas of intact skin before treatment while setting the TLR2 immunohistochemical reaction. More intensive and widespread nuclear and cytoplasmic coloration of epidermis cells is observed while setting the reaction of TLR4 expression. The background diffuse cytoplasmic and nuclear coloration of epidermis cells, vessels endothelium and singular macrophage cells is

эпидермиса. При постановке реакции на определение экспрессии TLR4 определяется более интенсивное и распространённое ядерное и цитоплазматическое окрашивание клеток эпидермиса. При изучении экспрессии TLR4 в участках кожной псориатической сыпи также определяется фоновое диффузное цитоплазматическое и ядерное окрашивание клеток эпидермиса, эндотелия сосудов и единичных макрофагальных клеток. При постановке иммуногистохимической реакции с TLR2 и TLR9 определяется менее интенсивное диффузное фоновое окрашивание эпидермиса, эндотелия сосудов и части клеток в воспалительных инфильтратах дермы. После проведенного лечения в интактной коже незначительно уменьшается интенсивность иммуногистохимической реакции на TLR2 и TLR4. В коже больных псориазом после проведенного лечения в отличие от кожи в норме отмечается позитивное фоновое ядерное окрашивание эпителиоцитов в поверхностных слоях эпидермиса.

В более глубоких участках дермы позитивно окрашенные макрофаги определяются периваскулярно в небольшом количестве.

**Выводы.** Выявленные изменения иммуногистохимической экспрессии TLR2, TLR4 и TLR9 в участках кожной псориатической сыпи у больных псориазом в динамике проведения лечения указывают на определённое значение соответствующего рецептора в развитии иммунного воспаления в коже при псориазе, а также может служить дополнительным диагностически-прогностическим маркером характера клинического течения этого дерматоза. Кроме этого, выявленные изменения экспрессии TLR2, TLR4 и TLR9 в участках кожной псориатической сыпи расширяют представление о патогенезе псориаза.

**Ключевые слова.** Псориаз, Толл-подобные рецепторы, системная иммуносупрессивная терапия, иммуногистохимические изменения в коже.

also observed at study of TLR4 expression in the areas of skin psoriaform. Less intensive diffuse background coloration of epidermis, vessels endothelium and some cells in inflammatory skin infiltrates is found while setting TLR2 and TLR9 immunohistochemical reaction. The intensity of TLR2 and TLR4 immunohistochemical reaction is a bit reduced after the treatment, performed in intact skin. The positive background nuclear coloration of epithelial cells in the surface layers of epidermis is observed in the skin of patients with psoriasis after performed treatment unlike the skin in the norm.

Positive painted macrophages are perivascularly found in a small quantity in deeper layers of the skin.

**Conclusions.** The changes revealed immunohistochemical expression of TLR 2, TLR4 and TLR9 plots in psoriatic skin rash in patients with psoriasis in the dynamics of treatment indicate a certain value of the corresponding receptor in the development of immune inflammation in the skin in psoriasis, and may also serve as an additional diagnostic and prognostic marker for the clinical course of the nature of the dermatosis. In addition, expression of TLR2 identified changes in the psoriatic skin rash areas expand understanding of the pathogenesis of psoriasis.

**Key words:** Psoriasis, Toll-like receptors, systemic immunosuppressive therapy, immunohistochemical changes.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.12-008.331; 612.146.4; 796.065.42

# ПОТОЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ КОНТРОЛЬ НАД ФУТБОЛЬНИМИ АРБІТРАМИ ПІД ЧАС НАВЧАЛЬНО-ТРЕНУВАЛЬНОГО ЗБОРУ (СПЕЦІАЛЬНО-ПІДГОТОВЧОГО ЕТАПУ)

Терещенко Т.О.<sup>1</sup>, Назарко Н.М.<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Національного медичний університет ім. О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** В структурі загальної підготовки футбольних арбітрів фізичній підготовці приділяється значна увага. Спеціально-підготовчий етап більш схожий на дії арбітра під час матчу і характеризується зменшенням тривалості тренування зі збільшенням його інтенсивності. Жорсткі за обсягом і інтенсивності фізичні навантаження, які відчувають арбітри під час матчів і підготовці до них, можуть призвести не тільки до перетренування або спаду рівня спеціальної фізичної підготовленості, а й сприяти виникненню патологічних змін в організмі арбітра. Тому проведення поточного лікарського контролю є важливою складовою оцінки готовності арбітрів до фізичних навантажень та індивідуалізації тренувального процесу. Метою роботи було проаналізувати особливості адаптації організму футбольних арбітрів до фізичних навантажень для оптимізації поточного лікарського контролю. Було обстежено 70 футбольних арбітрів та асистентів арбітра високої кваліфікації віком  $35,33 \pm 0,55$  років анамнестичним, антропометричним, тонометричним та пульсометричним методами з подальшим розрахунком індексів (індекс маси тіла, середній динамічний АТ, пульсовий АТ, індекс Робінсона, коефіцієнт ефективності кровообігу, коефіцієнт витривалості, адаптаційний потенціал, індекс Кердо). Результати дослідження вказують, що протягом навчально-тренувального збору покращуються інтегральні показники гемодинаміки. Адаптація до фізичних навантажень розпочинається з 3-4 дня навчально-тренувального збору. Критичним є 1-3-й і 7-й дні збору. Для раціонального управління тренувальним процесом доцільно регулярно вести щоденник самоконтролю, що включає як об'єктивні, так і суб'єктивні показники функціонального стану арбітрів. Питний режим футбольних арбітрів потребує корекції в сторону збільшення вживання рідини. Арбітри старшої вікової категорії, високого зросту та міцної тілобудови потребують регулярного контролю за функціональним станом організму та індивідуалізації тренувального процесу у відповідності до особливостей адаптації до фізичних навантажень.

**Ключові слова:** поточний лікарський контроль, футбольні арбітри, навчально-тренувальний збір, адаптація до фізичного навантаження.

## Вступ

Зростання темпу гри сучасного футболу вимагає від її учасників високого рівня стану здоров'я, функціональних можливостей організму та фізичної підготовленості. Для правильної оцінки дій футболістів арбітр повинен займати оптимальні позиції на полі та залишатися до останньої хвилини матчу у відмінному психологічному і фізичному стані. Від спритності і витривалості арбітра буде залежати якість суддівства та відповідно результат матчу [3]. Тому в структурі загальної підготовки футбольних арбітрів фізичній підготовці приділяється значна увага.

Підготовка арбітрів вищої ліги має структуру здвоєного річного циклу тренувань з двома підготовчими, двома

змагальними та одним перехідним періодом [1]. Безпосередня підготовка до початку футбольного сезону розпочинається з базового мезоциклу (середина грудня – кінець січня) і переходить в спеціально-підготовчий мезоцикл (кінець січня - початок березня). За цей час арбітри повинні покращити рівень функціональних можливостей організму та показники фізичної підготовленості (особливо, швидкість, загальну та спеціальну витривалість, спритність, силові якості) [4, 5, 8].

Спеціально-підготовчий етап більш схожий на дії арбітра під час матчу і характеризується зменшенням тривалості тренування зі збільшенням його інтенсивності [1]. Жорсткі за обсягом і інтенсивності фізичні навантажен-

ня, які відчувають арбітри під час матчів і підготовці до них, можуть призвести не тільки до перетренування або спаду рівня спеціальної фізичної підготовленості, а й сприяти виникненню патологічних змін в організмі арбітра [8]. Невідповідності тренувальних навантажень рівню підготовленості та відсутність відновних засобів між тренувальними заняттями з великими навантаженнями в свою чергу приводить до хронічного перенапруження та гострих травм опорно-рухового апарату [6].

Проведення діагностики функціонального стану футбольних арбітрів дає змогу оцінити їх готовність до фізичних навантажень та індивідуалізувати тренувальний процес, що є важливим аспектом їх підготовки і особливо підкреслюється у останніх дослідженнях [3, 7, 8, 14].

Процес управління спортивним тренуванням неможливо без отримання об'єктивної інформації про результати ефективності застосування засобів і методів, які використовуються [9]. Оцінка процесів стомлення спортсменів під впливом навантажень окремих занять та відновних процесів в організмі дозволяє оптимізувати процес спортивного тренування протягом дня, мікро- і мезоциклу, створити найкращі умови для розвитку заданих адаптаційних перебудов. Всі ці задачі вирішує саме поточний лікарський контроль, що проводиться щодня після сну до розминки. Його основні завдання наступні: визначити реакцію організму спортсмена на структуру тренувальних занять в мікроциклі з метою вирішення питання про відповідність їх функціональній підготовленості організму спортсмена; визначити динаміку відновлення організму і окремих його систем після тренувальних навантажень в мікроциклах з урахуванням відставших у відновленні фізіологічних систем; визначити відновлювальні заходи; індивідуалізувати процес тренування; внести корекції в структуру тренувальних занять для наступного мікроциклу. [10].

При огляді літературних джерел виявлено, що педагогічний контроль рівня фізичної підготовленості футбольних арбітрів здійснюється регулярно, а медичні аспекти адаптації до фізичних навантажень висвітлені недостатньо.

**Мета роботи** – проаналізувати особливості адаптації організму футбольних арбітрів до фізичних навантажень для оптимізації поточного лікарського контролю.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Обстеження проводилося в рамках 11 денного навчально-тренувального збору (НТЗ) арбітрів «Прем'єр-ліги» України. У дослідженні прийняли участь 70 осіб, серед яких було 30 арбітрів та 40 асистентів арбітра віком від 23 до 44 років ( $35,33 \pm 0,55$ ), що обслуговують футбольні матчі вищої, першої та другої ліг України.

Протягом НТЗ проводилися тренування на футбольному полі 2 рази на добу по одній годині. Тренування були направлені на розвиток технічної підготовленості, швидкісних, силових якостей, швидкісної витривалості.

Обстеження арбітрів та асистентів проводилося кожного ранку відразу після сну анамнестичним, антропометричним (маса і довжина тіла, індекс маси тіла (ІМТ)),

пульсометричним і тонометричним методами. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) та артеріальний тиск (АТ) вимірювали у стані спокою відповідно до Європейських клінічних рекомендацій [16].

В анкеті арбітри вказували наступні суб'єктивні показники: настрої (гарний, задовільний, незадовільний), самопочуття (гарне, задовільне, незадовільне), працездатність (підвищена, нормальна, понижена), сон (глибокий, міцний або поверхневий, неспокійний), апетит (гарний, задовільний, поганий), біль у м'язах (є або немає), біль за грудиною (є або немає), головний біль (є або немає), катаральні ознаки (є або немає), питний режим за попередню добу (літрів), бажання тренуватися (є або немає). Кожній відповіді присвоювався бал від одного до трьох, підраховувалась сума балів (мінімально 4 бали, максимально 18).

Для характеристики адаптації до фізичних навантажень розраховували інтегральні показники гемодинаміки. Середній динамічний АТ визначали за формулою Хікема. Він виражає енергію безперервного руху крові і при фізичному стомленні підвищується на 10-30 мм.рт.ст. [11, 12]. Систолічну функцію лівого шлуночка серця характеризували за пульсовим АТ [2, 11]. За Індексом Робінсона (подвійний добуток, ІР) визначали ступінь економізації серцево-судинної системи (ССС) та опосередковано потребу міокарда в кисні [6, 11]. Розраховували коефіцієнт ефективності кровообігу (КЕК), що в нормі складає 2600 у.о. і зростає при стомленні. Коефіцієнт витривалості (КВ) розраховувався за формулою Кваса, в нормі не має перевищувати 16 у.о. Зниження КВ вказує на посилення функції ССС, а підвищення КВ – на її ослаблення [11]. Ступінь напруження регуляторних механізмів організму визначали за величиною адаптаційного потенціалу (АП) розрахованим за В.П. Казначеевим та Р.М. Баєвським [2]. Для оцінки стану вегетативної регуляції використовували індекс Кердо (ІК). При динамічній рівновазі між симпатичним та парасимпатичним відділом нервової системи (НС) ІК складає  $\pm 0,15$  у.о. Відхилення в меншу сторону вказує на переважання активності парасимпатичної НС, а в більшу – симпатичної [6, 11].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програм EXCEL та STATISTICA 8.0 (StatSoft, USA). Аналізували вид розподілу показників за допомогою W-критерію Шапіро-Уїлка. Визначали достовірності відмінностей між показниками за допомогою H-критерію Краскера-Уолліса та W-критерій Вілкоксона. Для вивчення взаємозв'язку перемінних застосовували коефіцієнт кореляції Спірмена [13]. Пороговим рівнем статистичної значимості отриманих результатів було взято  $p < 0,05$ .

#### **Результати та обговорення**

Було встановлено, що суб'єктивні ознаки стомлення у арбітрів почали з'являтися в більшій мірі з 5-го дня НТЗ (рис. 1). Достовірне підвищення суми балів спостерігалось на 6-й, 8, 9 та 10-й дні. Найбільше значення реєстрували на 6-й та 9-й дні ( $5,70 \pm 0,19$  та  $5,74 \pm 0,17$  балів відповідно).

В середньому довжина тіла арбітрів становила  $181,89 \pm 0,60$  см, маса тіла в перший день збору  $78,27 \pm 0,84$  кг.

ІМТ у арбітрів знаходився у межах від 20,36 до 27,45 кг/м<sup>2</sup> і в середньому становив у перший день 23,70 ± 0,19 кг/м<sup>2</sup>. Надмірна маса тіла визначалася у 18,57 % осіб. Коливання ІМТ протягом збору було у межах вихідних даних. Тільки на 9-й день відбулося достовірне зниження ІМТ, але до кінця збору показник повернувся до початкового рівня. Динаміка індексу маси тіла футбольних арбітрів протягом НТЗ представлена на рис. 2.

В перший день середнє значення ЧСС становило 62,69 ± 0,78 уд·хв<sup>-1</sup> (мінімально - 48 уд·хв<sup>-1</sup>, максимально - 78 уд·хв<sup>-1</sup>). Достовірне зниження ЧСС почалося з 4-го дня НТЗ (табл. 1). Тенденція до зниження зберігалася протягом всіх днів. Проте на 9-й день спостерігалось підвищення ЧСС до рівня перших двох днів. Протягом збору найнижчий показник ЧСС склав 44 уд·хв<sup>-1</sup> на 6-й день, а найвищий – 84 уд·хв<sup>-1</sup> на 8-й і 9-й дні збору.

Середнє значення систолічного та діастолічного АТ в перший день збору становили 124,97 ± 1,73 та 81,67 ± 1,07 мм.рт.ст. відповідно. При цьому АТ у межах нормального реєструвалося у 64,26 % осіб, високого нормального – 20 %, помірної АГ – 11,43 % і тяжкої АГ – 4,29 %. Найвищі значення систолічного та діастолічного АТ були зафіксовані в 1-й та 3-й дні (170 і 110 мм.рт.ст.). Поступове зниження систолічного АТ почалося з 3-го дня, незважаючи на попереднє високо-інтенсивне тренування у вигляді тесту Йо-йо [15]. З 4-го дня систолічний АТ стабілізувався. На 7-й відбулося несуттєве підвищення систолічного АТ з по-

ступовим зниженням до 10-го дня та встановленням його на рівні 7-го в останній день збору.

Діастолічний АТ почав поступово знижуватися на 2-й день і стабілізувався вже на 3-й день. Зміни були подібні до систолічного АТ.

Середній динамічний АТ у перший день збору склав 96,10 ± 1,21 мм.рт.ст. (мінімальний - 73,33 мм.рт.ст., максимальний - 130 мм.рт.ст.). Високі значення середнього АТ (e<sup>2</sup>101 мм.рт.ст.) були зареєстровані у 31,43 % арбітрів (22 особи). З 2-го дня збору розпочалося різке зниження середнього АТ і на 3-4-й дні відбулася його стабілізація, а з 4-го по 6-й повторне зниження. На 7-й день середній динамічний АТ повернувся до рівня 3-го дня. Потім знову почав повільно знижуватися. Найнижчі показники зареєстровані на 10-й день.

Пульсовий АТ знаходився у межах від 41,11 ± 1,02 до 43,33 ± 1,08 мм.рт.ст. Значення менше 30 мм.рт.ст. мали 2,86 % арбітрів, а більше 50 мм.рт.ст. – 14,29 %. Достовірних відмінностей коливання пульсового АТ протягом НТЗ не виявлено.

НТЗ. Найбільше напруження реєструвалося в перші три дні. АП поступово знижувався з 1-го до 4-го дня зборів. Протягом решти днів залишався стабільним, окрім достовірного зниження на 10-й день збору.

У перші два дні спостерігалось виражене переважання активності парасимпатичного відділу НС (50 % арбітрів у перший день). На третій день ІК достовірно

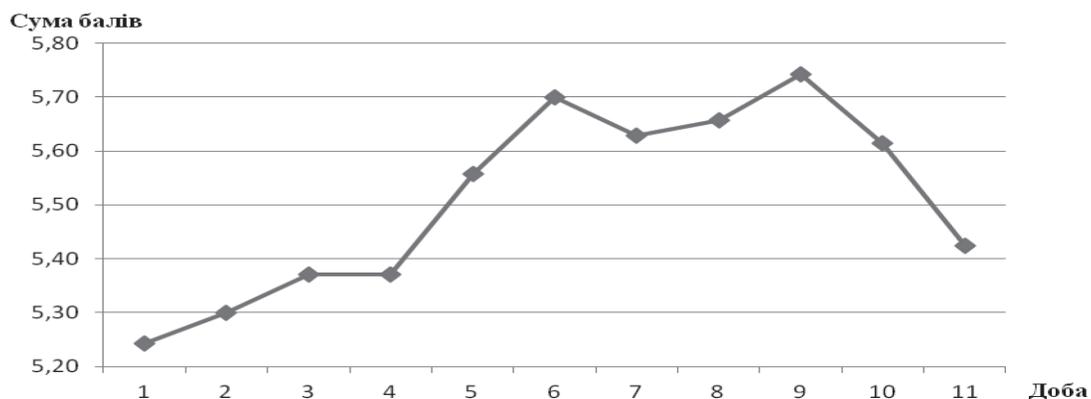


Рис. 1 Динаміка суб'єктивних ознак стомлення футбольних арбітрів протягом навчально-тренувального збору

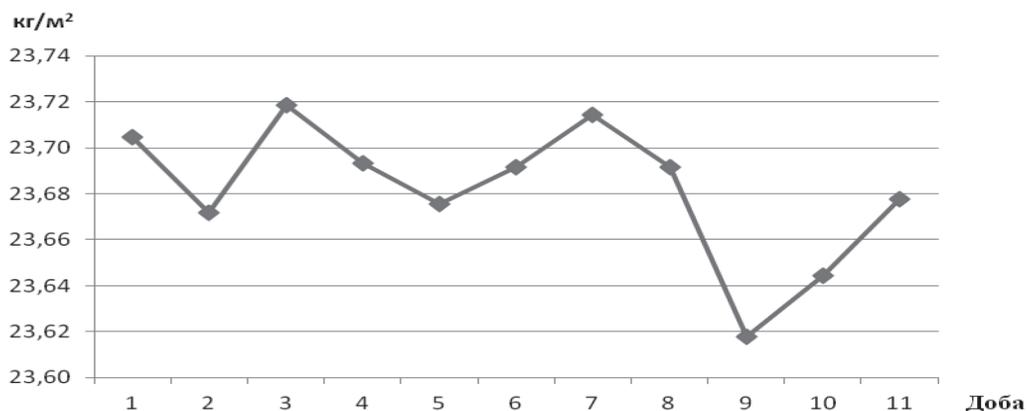


Рис. 2 Динаміка індексу маси тіла футбольних арбітрів протягом навчально-тренувального збору

підвищився та залишався у межах помірної ваготонії по 6-й день. На 7-й і 10-й дні спостерігалось повторне зниження ІК та посилення ваготонічного впливу.

Споживання рідини арбітрами у перший день становило  $25,71 \pm 0,68$  мл/кг<sup>-1</sup> при оптимальному значенні 30-45 мл/кг<sup>-1</sup>. Поступово цей показник досяг  $28,70 \pm 0,76$  мл/кг<sup>-1</sup> на 11 день зборів ( $p < 0,05$ ). Динаміка представлена на рис. 3.

За допомогою кореляційного аналізу було встановлено, що з віком у арбітрів збільшується ІМТ ( $r=0,35$ ), що в свою чергу впливає на значення АП ( $r=0,39$ ). У старших арбітрів більше виражена напруга механізмів регуляції ( $r=0,43$ ), що підтверджується більшою кількістю суб'єктивних ознак стомлення. Згідно з Європейськими клінічними рекомендаціями це також

Таблиця 1

Динаміка гемодинамічних показників футбольних арбітрів протягом навчально-тренувального збору

Показник	День навчально-тренувальних зборів ( $X \pm m$ )										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ЧСС, уд•хв <sup>-1</sup>	62,69 ±0,78	61,90 ±0,76	62,10 ±0,74	60,44 ±0,76	60,00 ±0,83	59,97 ±0,79	59,11 ±0,73	59,31 ±0,75	60,66 ±0,92	58,04 ±0,82	59,88 ±0,78
АТ систолічний, мм.рт.ст.	124,97 ±1,73	123,30 ±1,49	120,27 ±1,58	119,17 ±1,48	117,69 ±1,30	117,93 ±1,34	119,19 ±1,37	118,39 ±1,24	118,17 ±1,23	117,14 ±1,27	118,26 ±1,33
АТ діастолічний, мм.рт.ст.	81,67 ±1,07	79,97 ±0,93	77,36 ±0,97	77,00 ±0,98	76,57 ±0,96	76,14 ±0,95	77,00 ±0,94	76,43 ±0,86	76,31 ±0,80	75,57 ±0,94	76,18 ±1,00
АТ середній, мм.рт.ст.	96,10 ±1,21	94,41 ±1,03	91,66 ±1,07	91,06 ±1,06	90,28 ±0,97	90,07 ±0,99	91,06 ±1,00	90,41 ±0,90	90,27 ±0,85	89,43 ±0,98	90,21 ±1,03
АТ пульсовий, мм.рт.ст.	43,30 ±1,15	43,33 ±1,08	42,91 ±1,18	42,17 ±1,09	41,11 ±1,02	41,79 ±1,01	42,19 ±1,00	41,96 ±0,95	41,86 ±0,98	41,57 ±0,89	42,08 ±0,92

Таблиця 2

Динаміка інтегральних показників гемодинаміки футбольних арбітрів протягом навчально-тренувального збору

Показник	День навчально-тренувальних зборів ( $X \pm m$ )										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Індекс Робінсона (ІР), у.о.	78,66 ±1,69	76,46 ±1,45	74,65 ±1,30	72,13 ±1,37	70,62 ±1,27	70,72 ±1,25	70,41 ±1,13	70,23 ±1,17	71,69 ±1,32	68,01 ±1,22	70,85 ±1,24
Коефіцієнт ефективності кровообігу (КЕК), у.о.	2729 ±87,83	2688 ±78,13	2660 ±77,40	2549 ±74,45	2472 ±72,60	2503 ±67,55	2491 ±62,46	2490 ±63,06	2538 ±70,23	2418 ±62,85	2528 ±67,47
Коефіцієнт витривалості (КВ), у.о.	15,07 ±0,39	14,86 ±0,39	15,21 ±0,44	15,01 ±0,43	15,17 ±0,39	14,94 ±0,41	14,55 ±0,38	14,61 ±0,35	15,08 ±0,44	14,35 ±0,32	14,61 ±0,32
Адаптаційний потенціал (АП), у.о.	2,38 ±0,04	2,34 ±0,03	2,28 ±0,03	2,24 ±0,03	2,21 ±0,03	2,21 ±0,03	2,23 ±0,03	2,21 ±0,03	2,22 ±0,03	2,17 ±0,03	2,21 ±0,03
Індекс Кердо (ІК), у.о.	-0,31 ±0,02	-0,30 ±0,02	-0,26 ±0,02	-0,29 ±0,02	-0,29 ±0,03	-0,28 ±0,02	-0,32 ±0,02	-0,30 ±0,02	-0,28 ±0,02	-0,32 ±0,03	-0,29 ±0,02

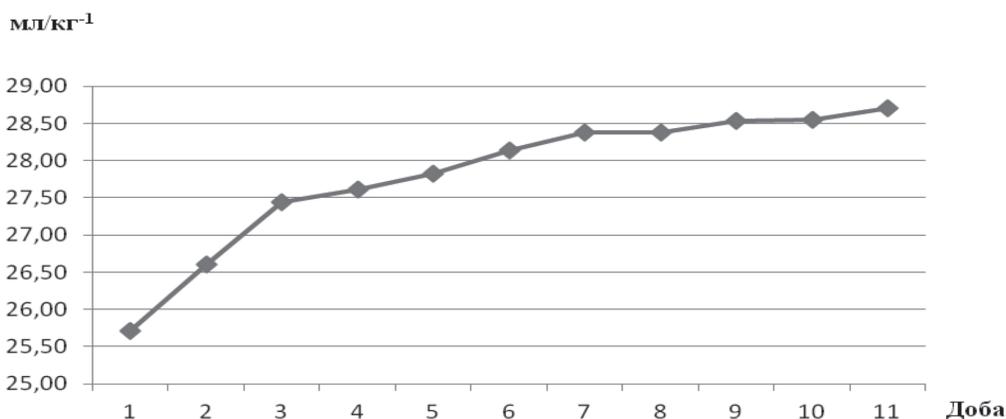


Рис. 3 Динаміка рівня вживання води футбольними арбітрами протягом навчально-тренувального збору

може призвести до збільшення загального серцево-судинного ризику [16].

Спостерігається тенденція до збільшення рівня систолічного АТ зі збільшення довжини тіла ( $r=0,33$ ) та маси тіла ( $r=0,29$ ). На рівень діастолічного АТ має вплив тільки маса тіла ( $r=0,28$ ). Відповідно у цих арбітрів спостерігаються гірші показники адаптації до фізичних навантажень по рівню середнього динамічного АТ, пульсового АТ, ІР та АП.

При підвищенні рівня середнього динамічного АТ, що опосередковано вказує на стомлення, знижується ІК ( $r=-0,55$ ) та підвищується АП ( $r=0,87$ ). Таким чином у арбітрів при накопиченні втоми підвищується напруження механізмів регуляції, що проявляється в вираженій активності парасимпатичного відділу НС.

організму футбольних арбітрів до фізичних навантажень під час навчально-тренувального збору (НТЗ).

1. Адаптація до фізичних навантажень футбольних арбітрів в умовах НТЗ (спеціально-підготовчого етап) характеризується розширенням функціональних резервів та посиленням функції ССС, економізацією системи кровообігу.

2. Суб'єктивні ознаки втоми виявляються на передодні погіршення інтегральних показників адаптації. Тому доцільно регулярно вести щоденник самоконтролю, що включає як об'єктивні, так і суб'єктивні показники. Це дозволить вчасно внести корекцію в тренувальний процес та попередити розвиток патологічних станів і перенапруження в процесі професійної діяльності футбольних арбітрів.

3. За інтегральними показниками гемодинаміки адаптація розпочинається з 3-4 дня НТЗ. І така тривалість може бути обумовлена проведенням тесту Йо-Йо на другий день збору. Тому раціонально порушити питання доцільності проведення тесту Йо-Йо на початку зборів. Критичним є 1-3-й і 7-й дні збору.

4. Питний режим футбольних арбітрів потребує корекції в сторону збільшення вживання рідини.

5. Арбітри старшої вікової категорії, високого зросту та міцної тілобудови потребують регулярного контролю за функціональним станом організму та індивідуалізації тренувального процесу у відповідності до особливостей адаптації до фізичних навантажень.

6. У період високо-інтенсивних тренувань доцільно активно використовувати засоби відновлення, що сприяють швидкій елімінації молочної кислоти з організму для кращого перенесення фізичних навантажень та профілактики травматизму.

#### Перспективи подальших досліджень

Враховуючи велику поширеність підвищеного АТ та його негативний вплив на процес адаптації футбольних арбітрів до фізичних навантажень, доцільно провести аналіз інтегральних показників гемодинаміки в залежності від значення середнього динамічного АТ та надати практичні рекомендації щодо оптимізації поточного 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.*

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Абдула А. Б. Планування тренувального процесу, спрямованого на розвиток рухових якостей арбітрів / А. Б. Абдула, В. С. Ашанін // *Проблеми и перспективы развития спортивных игр и единоборств в высших учебных заведениях : сборник статей 7 международной научной конференции (Харьков, 3 февраля 2011 г.)* / ред. С. С. Ермаков; ХГАФК, ХГАДИ. - Белгород; Харьков; Красноярск: ХГАДИ, 2011. - С. 3-5.
2. Абрамов В. В. Фізична реабілітація, спортивна медицина: підручник [для студ. вищих мед. навч. закладів] / В. В. Абрамов, В. В. Клапчук, О. Б. Неханевич [та ін.]; за ред. професора В. В. Абрамова та доцента О. Л. Смирнової. - Дніпропетровськ: Журфонд, 2014. - 456 с. : іл.
3. Березка С. М. Теоретико-експериментальное обоснование индивидуализации специальной физической подготовки футбольных арбитров высокой квалификации / С. М. Березка, Т. Г. Чопилко // *Физическое воспитание студентов*. - 2014. - № 6. - С. 8-13.
4. Иванов М. В. Физическая предсезонная подготовка футбольных арбитров / М. В. Иванов, О. Ю. Манин // *Проблеми и перспективы развития спортивных игр и единоборств в высших учебных заведениях : 4 международная научная конференция (Харьков, 5 февраля 2008 г.)*; сборник статей / ред. С. С. Ермаков; ХГАФК; ХГАДИ. - Харьков; Белгород; Красноярск, 2008. - С. 73-76.
5. Еднак В. Особенности физической подготовки футбольных арбитров в подготовительном периоде годичного цикла тренировки / В. Еднак // *Физическое воспитание, спорт и культура здоровья в современном обществе*. - 2012. - № 2 (18). - С. 281-284.
6. Макарова Г. А. Спортивная медицина: [учебник] / Г. А. Макарова. - М. : Советский спорт, 2003. - 480 с. : ил.
7. Маніло Ю. Базові моделі підготовленості футбольних арбітрів різної кваліфікації / Ю. Маніло // *Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві: зб. наук. пр.: М-во освіти і науки, молоді та спорту України, Східноєвропей. ун-т ім. Лесі Українки; [редкол.: А. В. Цюць та ін.]*. - Луцьк, 2014. - № 1 (25). - С.71-75.
8. Маніло Ю. В. Порівняльний аналіз показників фізичного стану і фізичної підготовленості футбольних арбітрів / Ю. В. Маніло // *Фізична культура, спорт та здоров'я нації. Збірник наукових праць*. - Вінниця, 2013. - Випуск 14. - С.132-138.
9. Мітова О. Проблеми контролю в сучасних командних спортивних іграх / О. Мітова // *Спортивний вісник Придніпров'я*. - 2015. - № 3. - С. 89-95.
10. Осінов В. М. Комплексний контроль у системі управління тренуваннями спортсменів у ігрових видах спорту / В. М. Осінов // *Актуальные проблемы спортивных игр в вузах*. - 2015. - № 11. - С. 134-139.
11. Романчук О. П. Лікарсько-педагогічний контроль в оздоровчій фізичній культурі: навч.-метод. пос. / О. П. Романчук. - Одеса: видавець Букаєв Вадим Вікторович, 2010. - 206 с.
12. Смирнов В. М. Физиология физического воспитания и спорта: учеб. [для студ. сред. и высш. учебных заведений] / В. М. Смирнов, В. И. Дубровский. - М. : ВЛАДОС-ПРЕСС, 2002. - 608 с. : ил.
13. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. - М. : ООО «Бином-пресс», 2007. - 512 с.
14. Чопилко Т. Г. Індивідуалізація спеціальної фізичної підготовки футбольних арбітрів високої кваліфікації / Т. Г. Чопилко // *Вісник Чернігівського національного педагогічного університету. Педагогічні науки. Фізичне виховання та спорт*. - Чернігів, 2012. - Випуск 98. - Том IV. - С.223-228.
15. Bangsbo Jens; Iaia F Marcello; Krstrup Peter *The Yo-Yo intermittent recovery test: a useful tool for evaluation of physical performance in intermittent sports. Sports Medicine (Auckland, N.Z.)* 2008;38(1):37-51.
16. Giuseppe Mancia et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure J* 2013; 22(4): 193-278.

## ТЕКУЩИЙ ВРАЧЕБНЫЙ КОНТРОЛЬ НАД ФУТБОЛЬНЫМИ АРБИТРАМИ ВО ВРЕМЯ УЧЕБНО-ТРЕНИРОВОЧНОГО СБОРА (СПЕЦИАЛЬНО-ПОДГОТОВИТЕЛЬНОГО ЭТАПА)

Терещенко Т.А.<sup>1</sup>, Назарко Н.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев, Украина

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

В структуре общей подготовки футбольных арбитров физической подготовке уделяется значительное внимание. Специально-подготовительный этап более похож на действия арбитра во время матча и характеризуется уменьшением продолжительности тренировки с увеличением его интенсивности. Жесткие по объему и интенсивности физические нагрузки, которые испытывают арбитры во время матчей и подготовке к ним, могут привести не только к перетренированности или спаду уровня специальной физической подготовленности, но и способствовать возникновению патологических изменений в организме арбитра. Поэтому проведение текущего врачебного контроля является важной составляющей оценки готовности арбитров к физическим нагрузкам и индивидуализации тренировочного процесса. Целью работы было проанализировать особенности адаптации организма футбольных арбитров к физическим нагрузкам для оптимизации текущего врачебного контроля. Было обследовано 70 футбольных арбитров и ассистентов арбитра высокой квалификации возрастом  $35,33 \pm 0,55$  лет анамнестическим, антропометрическим, тонометрическим и пульсометрическим методами с последующим расчетом индексов (индекс массы тела, среднее динамическое АД, пульсовое АД, индекс Робинсона, коэффициент эффективности кровообращения, коэффициент выносливости, адаптационный потенциал, индекс Кердо). Результаты исследования указывают, что в течение учебно-тренировочного сбора улучшаются интегральные показатели гемодинамики. Адаптация к физическим нагрузкам начинается с 3-4 дня учебно-тренировочного сбора. Критическим является 1-3-й и 7-й дни сбора. Для рационального управления тренировочным процессом целесообразно регулярно вести дневник самоконтроля, включая как объективные, так и субъективные показатели функционального состояния арбитров. Питьевой режим футбольных арбитров требует коррекции в сторону увеличения потребления жидкости. Арбитры старшей возрастной категории, высокого роста и крепкого телосложения требуют регулярного контроля за функциональным состоянием организма и индивидуализации тренировочного процесса в соответствии с особенностями адаптации к физическим нагрузкам.

**Ключевые слова:** текущий врачебный контроль, футбольные арбитры, учебно-тренировочный сбор, адаптация к физической нагрузке.

## CURRENT MEDICAL CONTROL OF FOOTBALL REFEREES DURING EDUCATIONAL TRAINING CAMP (SPECIALLY-PREPARATORY PHASE)

Tereshchenko T.O.<sup>1</sup>, Nazarko N.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

<sup>2</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Physical training is the important part of general training of football referees. Specially-preparatory phase is more similar to the actions of the referee during the match and characterizes a decrease of the duration of exercise with increasing intensity. Hard on the volume and intensity physical activity suffered by referees during matches and training can not only lead to overtraining or decline the level of special physical fitness, but also contribute to pathological changes in the body of the referees. Therefore, an important part of evaluating of readiness of football referees to physical training is the current medical monitoring, which individualizes training process. We analyzed the peculiarities of adaptation of the football referees to physical activities to optimize current medical control. We examined 70 high qualifications football referees and assistants referee aged  $35.33 \pm 0.55$  years by means of anamnestic, anthropometric, tonometric and pulsometric methods with followed calculation of indices (body mass index, mean dynamic arterial pressure, pulse pressure, Robinson index, coefficient of blood circulation efficiency, stamina coefficient, adaptive capacity, index Kerdo). The results show that the integrated hemodynamic indices improve during the educational training camp. The adaptation to physical activity begins with a 3-4 days of the educational training camp. It is advisable to regularly keep a diary of self-control, including both objective and subjective indicators of the functional state of football referees for the rational management of the training process. Drinking regime of the football referees require correction in the direction of increasing fluid intake.

Football referees, who are older, tall and strong physique, require regular monitoring of the functional state of the organism and the individualization the training process in accordance with the peculiarities of adaptation to physical training.

**Keywords:** current medical supervision, football referees, educational training camp, adaptation to physical activity.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК: 616.28-008.14:616.1:616.831.001.8

# СТАН ЦНС ЗА ДАНИМИ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЇ У ХВОРИХ З ПОЧАТКОВОЮ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЮ ПРИГЛУХУВАТІСТЮ СПОЛУЧНО З ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯРНОЮ СУДИННОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Шидловський А.Ю., Науменко О.М.

ДУ „Інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка НАМН України”  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

*В роботі проведено дослідження біоелектричної активності головного мозку за даними електроенцефалографії у 75 хворих на ранніх стадіях розвитку сенсоневральної приглухуватості при вертебрально-базиллярній судинній недостатності, з яких у 34 хворих (1 група) слух на тони в конвенціональному (0,125-8) кГц діапазоні частот знаходився в межах норми, а в розширеному (9-16) кГц - був порушений. У 41 пацієнта (2 група) порушення слуху мало місце як конвенціональному, так і в розширеному. Контроль - 20 повністю здорових осіб від 18 до 30 років.*

*Виявлено, що вже на ранніх стадіях розвитку сенсоневральної приглухуватості у поєднанні з вертебрально-базиллярною судинною недостатністю розвиваються явища подразнення коркових структур головного мозку, про що свідчить достовірне збільшення представленості бета-активності в скроневих і потиличних областях головного мозку в порівнянні з контрольною групою здорових нормальночущих осіб. Таких хворих доцільно віднести до групи «ризик» і своєчасно проводити їм лікувально-профілактичні заходи з урахуванням даних ЕЕГ. Встановлено, що зі збільшенням вираженості сенсоневральної приглухуватості в поєднанні з вертебрально-базиллярною судинною недостатністю спостерігається збільшення і функціональних змін у центральній нервовій системі. Більш виражені порушення в коркових структурах головного мозку за даними ЕЕГ виявлені у хворих, де порушення слуху на тони має місце не тільки в розширеному (9-16 кГц) діапазоні частот, але і в конвенціональному, часто починаючи з 2-3 кГц. Результати проведених досліджень поглиблюють наші знання про неврологічні прояви у досліджуваних хворих і становлять додаткову функціонально-діагностичну інформацію на ранніх стадіях розвитку сенсоневральної приглухуватості сполучно з вертебрально-базиллярною судинною недостатністю, та будуть сприяти цілеспрямованому проведенні лікувально-профілактичних заходів.*

**Ключові слова:** сенсоневральна приглухуватість, рання діагностика, церебральна гемодинаміка, аудіометрія, електроенцефалографія.

**Вступ.** Відомо, що серед численних причин, які призводять до розвитку сенсоневральної приглухуватості (СНП), багато авторів називають і вертебрально-базиллярну судинну недостатність (ВБСН).

Показано також і важливе значення дослідження стану ЦНС за даними електроенцефалографії (ЕЕГ) у хворих з СНП [2, 3, 5-7].

Досить часто в щоденній клінічній практиці зустрічається сполучна патологія СНП та ВБСН, які взаємно обтяжують одне одного [7-8].

Все це ускладнює як діагностику так і лікування таких хворих і не може не позначитися на стані біоелектричної активності головного мозку. В цьому плані дуже важливими є дані ЕЕГ, яка широко використовується в клінічній

практиці для оцінки функціонального стану ЦНС, в тому числі при СНП [7, 9-12].

**Мета роботи.** Дослідити стан ЦНС за даними ЕЕГ у хворих з початковою СНП сполучно з ВБСН та у здорових нормальночущих осіб контрольної групи і провести їх порівняльний аналіз.

**Хворі та методи.** Для досягнення поставленої мети нами було обстежено 75 хворих з початковою СНП обумовленою ВБСН у віці від 28 до 55 р. Контролем слугували 20 здорових нормальночущих осіб у віці від 18 до 30 р. Всього обстежено 95 осіб.

Слухова функція визначалась не тільки на тони в області (0,125-8) кГц, але і (9-16)кГц, тобто, відповідно в конвенціональному та розширеному діапазонах частот у

звукоізолюваній камері, де рівень фонового шуму не перевищував 30 дБ, за допомогою клінічного аудіометра АС-40 фірми («Interacoustics», Данія), а також магнітофону Technics фірми «Panasonic» з записами мовних тестів.

Крім того, з метою дослідження стану ЦНС, всім хворим проводилась ЕЕГ за допомогою 14-канального комп'ютерного електроенцефалографа фірми («ДХ-системи», Україна) в екранованій звукозаглушеній камері в положенні хворого сидячи при розслабленій мускулатурі для виключення м'язових артефактів при записуванні ЕЕГ.

Відповідно до рекомендацій Міжнародної Федерації товариства ЕЕГ для відведення потенціалів використовували стандартну схему накладання електродів «10-20», при якій електроди накладали біполярним методом таким чином, щоб рівномірно охопити лобні, скроневі, потиличні і тім'яні області обох півкуль.

Використання схеми «10-20» дає можливість накладати велику кількість електродів, що дозволяє отримати більш детальну картину розподілу потенціалів на поверхні голови. Перед тим, як накладати електроди, шкіру голови ретельно обезжирювали 96<sup>0</sup> спиртом. Під електроди підкладали змочені фізіологічним розчином марлеві прокладки.

Дослідження проводили в спокійному стані з використанням функціональних навантажень (реакція на відкривання – закривання очей, фотостимуляція частотами 3; 6; 9; 12; 15; 18 та 21 кГц через рівні проміжки часу – 10 с, а також трихвилинна гіпервентиляція). Використання функціональних навантажень сприяє виявленню додаткової інформації, яка може бути прихована при фоновому запису.

При аналізі ЕЕГ використовували візуально-графічний аналіз відповідно до класифікацій Е.А. Жирмунської та В.И. Лосевой [4].

На основі візуально-графічного аналізу проводили оцінку ЕЕГ при фоновому записі та функціональних навантажень, особливо при гіпервентиляції, затримці дихання. Враховувалась симетричність запису та наявність патологічної активності, а також вираженість регіональних розбіжностей.

Обстежувані пацієнти були поділені на дві групи.

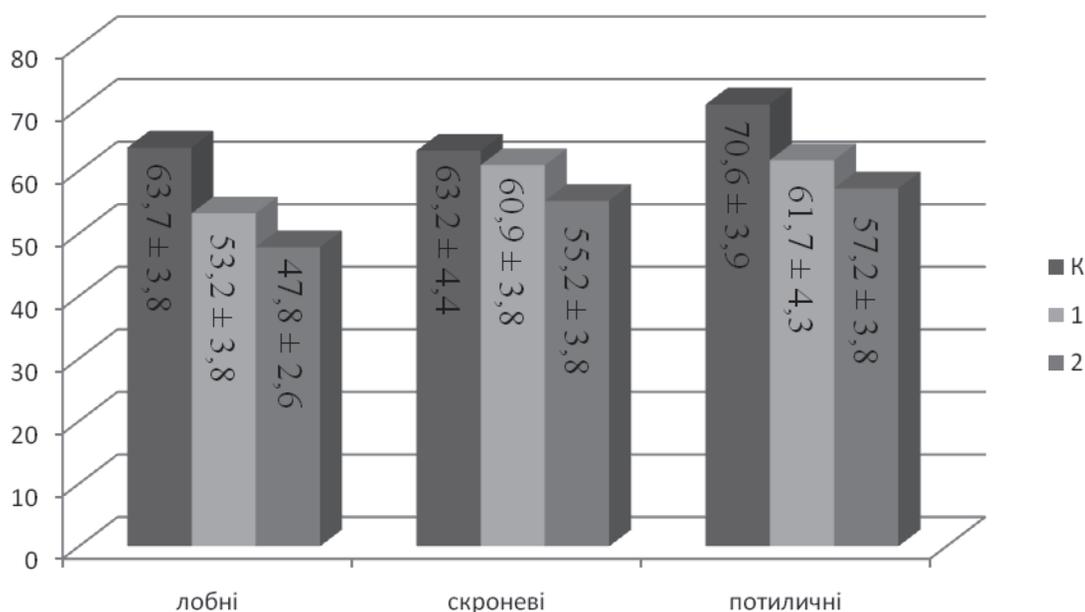
Першу групу склали 34 хворих (68 вух) з початковими проявами СНП, у яких слух на тони в конвенціональному (0,125-8) кГц діапазоні частот знаходився в межах норми, а в розширеному (9-16) кГц – був порушений.

У 2 групі мало місце обмежене порушення слуху по типу звукосприйняття на тони не тільки в розширеному діапазоні частот, але і в конвенціональному, переважно в його дискантової зоні. Другу групу склали 41 хворий (82 вуха).

Контролем слугували 20 молодих здорових нормальноночуючих осіб у віці від 18 до 30 років, які не мали контакту з шумом або радіацією, не приймали ототоксичних препаратів і не мали черепно-мозкових травм. аналізу також виключалися хворі з асиметричним слухом і захворюваннями середнього вуха. Всього обстежено 95 осіб. 3

Для аналізу отриманих даних використовували методи варіаційної статистики. Обчислювали середньоарифметичні значення показників (М) і їх помилку ( $\pm m$ ), а також коефіцієнт достовірності різниці (t). Достовірність отриманих даних оцінювали за таблицею достовірності Ст'юдента.

**Результати та їх обговорення.** У роботі піддавалися аналізу тільки ті хворі, у яких була зареєстрована тимпанограма типу А по Jerger, тобто не була порушена функція звукопроведення. Порушення функції звукосприйняття у досліджуваних хворих також підтверджено позитивними дослідженнями Бінга, Федеріччі і мовного Рінне.



Малюнок 1

Показники відсоткового вмісту альфа-ритму ЕЕГ фонового запису у досліджуваних групах хворих з СНП судинного генезу сполучно з ВСН (1 і 2 групи) та у здорових нормальноночуючих осіб контрольної (К) групи, ( $M \pm m$ ).

У осіб контрольної групи показники відсоткового вмісту альфа-ритму ЕЕГ фонового запису відповідають нормі, проте спостерігається їхнє зниження у осіб 1 групи і, особливо у 2, що свідчить про явища подразнення коркових структур головного мозку

Проведені дослідження показали наступне. За даними порогової тональної аудіометрії в області конвенціонального (0,125-8 кГц) діапазону частот в першій групі слух знаходився в межах норми, а в розширеному (9; 10; 11,2; 12,5; 14 і 16 кГц) – були достовірно ( $p < 0,01$ ) підвищені порого слуху на тони в порівнянні з нормою, які склали відповідно: (17,8±0,8; 16,9±2,7; 24,4±2,6; 28,2±2,7; 32,9±5,1 і 27,3±3,1)дБ.

У другій групі порушення слуху на тони мало місце і в конвенціональному діапазоні частот, часто починаючи з 2 кГц. При цьому слух на тони в цій групі в області: (0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4; 6; 8; 9; 10; 11,2; 12,5; 14 і 16)кГц склав відповідно: (6,9±0,8; 7,1±0,6; 8,8±0,6; 9,6±0,7; 16,1±1,2; 19,8±2,2; 29,6±3,1; 26,7±2,9; 28,2±2,7; 29,1±2,2; 32,4±3,1; 33,7±3,4; 34,7±3,3; 49,8±3,2 і 46,1±3,4)дБ.

По всьому досліджуваному діапазону частот, за винятком (0,125-0,8)кГц, мала місце достовірна різниця в сприйнятті слуху на тони між першою і другою групами.

З метою більш глибокого розуміння патологічних закономірностей в розвитку СНП сполучно з ВБСН нами було досліджені частотні та амплітудні характеристики основних ритмів ЕЕГ в групах 1 і 2, а також у здорових нормальночуючих осіб контрольної групи та проведено їх порівняльний аналіз.

Аналізуючи дані ЕЕГ виявлено наступне (мал.1).

В контрольній групі за даними ЕЕГ в усіх відведеннях спостерігався також добре модульований альфа-ритм частотою 8-12 Гц в секунду. Найбільш виражений він був у потиличних та скроневих відведеннях.

У осіб контрольної групи відсотковий вміст альфа-ритму ЕЕГ фонового запису в лобному, скроневому та потиличному відведеннях відповідно склав: 63,7±3,8%; 63,2±4,4% та 70,6±3,9% (мал. 1).

Аналогічні показники в скроневому відведенні другої групі склали: альфа-ритм – 55,2 ± 3,8% при нормі 69,2 ± 3,4%;  $t = 2,75$ ;  $p < 0,01$ , а бета-ритм – 29,3 ± 2,2% при нормі – 19,9 ± 2,6%;  $t = 2,76$ ;  $p < 0,01$ .

У хворих першої групи процентний вміст бета-ритму в скроневій і потиличній областях також збільшився, а альфа-ритм – зменшилася, але достовірної різниці в порівнянні з нормою не виявлено.

Різниця в показаннях повільно хвильової активності (як дельта-, так і тета) не виявлено в обох групах порівняно з нормою. Не спостерігалося різниці між досліджуваними групами в процентному розподілі повільно хвильових дельта і тета ритмів ЕЕГ.

НА ЕЕГ хворих першої і, особливо, другої групи реєструвалися також гострі піки хвиль та гострих потенціалів,

Таблиця 1

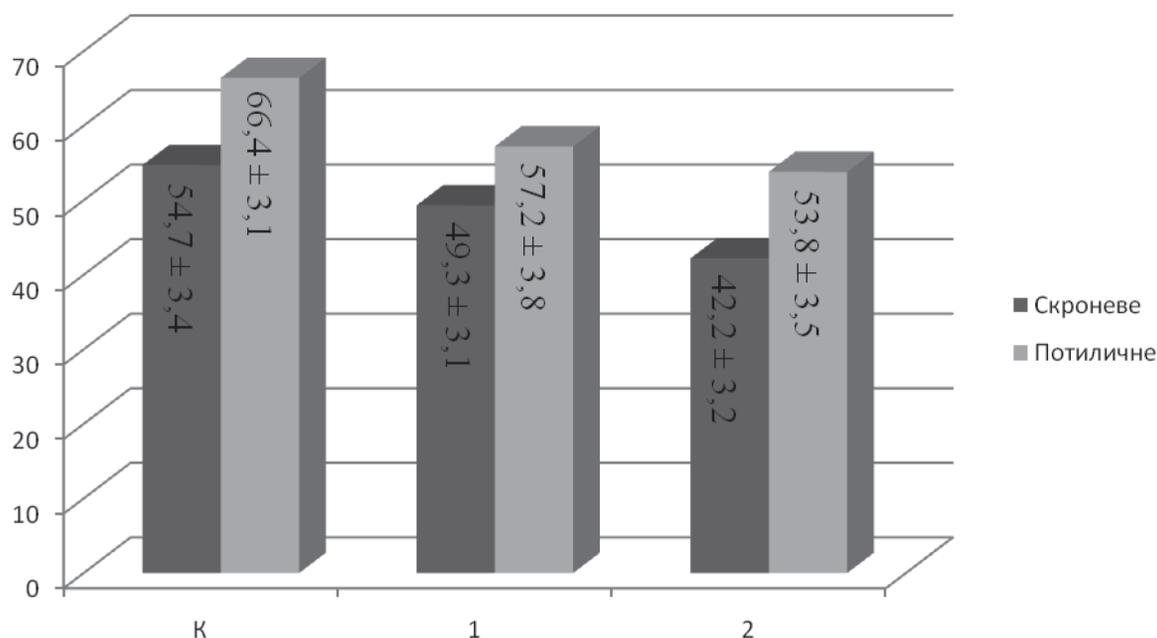
Показники амплітуди альфа-ритму потиличних відведень за даними ЕЕГ у хворих з початковою СНП сполучно з ВБСН (1 і 2 групи) та у здорових нормальночуючих осіб контрольної (К) групи, (M±m)

Групи досліджуваних	Амплітуда альфа-ритму в мкВ	Альфа-індекс, %	Ступінь засвоєння нав'язаних ритмів при фотостимуляції
1	57,2±3,8	67,1±3,1	хороша
2	53,8±3,5	63,7±3,1	нормальна або середня
К	66,4±2,4	78,1±3,5	
1-К	$t=2,049$ $p>0,05$	$t=2,39$ $p<0,05$	
2-К	$t=2,97$ $p<0,01$	$t=13,13$ $p<0,01$	
1-2	$t=0,66$ $p>0,05$	$t=0,78$ $p>0,05$	

Таблиця 2

Показники амплітуди альфа-ритму скроневих відведень за даними ЕЕГ у хворих з початковою СНП сполучно з ВБСН (1 і 2 групи) та у нормальночуючих осіб контрольної (К) групи, (M±m)

Групи досліджуваних	Амплітуда альфа-ритму в мкВ	Альфа-індекс, %	Ступінь засвоєння нав'язаних ритмів при фотостимуляції
1	49,3±3,1	61,1±3,4	хороша
2	42,2±3,2	58,2±3,4	нормальна або середня
К	54,7±3,4	64,9±2,8	хороша
1-К	$t=1,17$ $p>0,05$	$t=0,86$ $p>0,05$	
2-К	$t=2,68$ $p<0,05$	$t=1,52$ $p>0,05$	
1-2	$t=1,59$ $p>0,05$	$t=0,60$ $p>0,05$	



Малюнок 2

Амплітуди альфа-ритму за даними ЕЕГ в скроневому та потиличному відведеннях у хворих з початковою СНП сполучно з ВБСН (1 і 2 групи) та у нормальночуючих осіб контрольної (К) групи, (M ± m).

У осіб контрольної групи показники амплітуди альфа-ритму ЕЕГ в скроневому та потиличному відведеннях відповідають нормі, проте спостерігається їхнє зниження у осіб 1 групи і, особливо у 2, що свідчить про явища подразнення коркових структур головного мозку

в основному високочастотного бета-ритму, а також «спалахи» високочастотного дезорганізованого альфа-ритму з загостреними верхівками.

Все це свідчить про те, що вже на початкових стадіях розвитку СНП сполучно з ВБСН, розвиваються явища подразнення коркових структур головного мозку, що доцільно враховувати при проведенні лікувально-профілактичних заходів таким хворим.

Аналізуючи амплітудні характеристики ЕЕГ в скроневому та потиличному відведеннях у досліджуваних хворих виявлено наступне (табл. 1 і 2 та мал. 2).

В 1 групі досліджуваних хворих, де порушення слуху стосувалося лише розширеного (9-16) кГц діапазону частот порівняно з контрольною амплітуда альфа-ритму у скроневому та потиличному відведеннях була дещо знижена, проте достовірної різниці при цьому не виявлено (табл.1, мал.1).

Однак у хворих 2 групи, де порушення слуху по типу звукосприйняття стосувалося не тільки розширеного, але і конвенціонального (0,125-8) кГц діапазону частот амплітуда альфа-ритму у скроневих відведеннях склала (42,2±3,2) мкВ, при нормі – (54,7±3,4) мкВ, t=2,68; p<0,05, а в потиличних відповідні показники становили: (53,8±3,5) мкВ, при нормі – (66,4±2,4) мкВ, t=2,97; p<0,01 (табл. 2 і мал.1).

У хворих 2 групи в потиличному відведенні достовірно зменшеним був і альфа – індекс як в потиличному, так і в скроневому відведеннях (таб.2). Зазначимо також, що більш виражені зміни в біотоках головного мозку відбувалися у досліджуваних хворих як 2, так і 1 груп при функціональних навантаженнях, особливо при гіпервентиляції.

Отже, вже на ранніх стадіях розвитку СНП у сполученні з ВБСН у хворих 2 групи спостерігалось невелике достовірне зниження амплітуди альфа-ритму як в потиличних, так і в скроневих відведеннях.

Таким чином, отримані дані показали, що вже при початковій СНП в поєднанні з ВБСН розвиваються явища подразнення коркових структур головного мозку. Тому хворим навіть на ранніх стадіях розвитку СНП в поєднанні з ВБСН доцільно проводити поглиблене дослідження стану ЦНС за даними ЕЕГ, що сприятиме проведенню в процесі лікування цілеспрямованої корекції виявлених у них порушень.

#### Висновки.

1. Виявлено, що вже на ранніх стадіях розвитку СНП у поєднанні з ВБСН розвиваються явища подразнення коркових структур головного мозку, про що свідчить достовірне збільшення представленості бета-активності в скроневих і потиличних областях головного мозку в порівнянні з контрольною групою здорових нормальночуючих осіб. Таких хворих доцільно віднести до групи «ризик» і своєчасно проводити їм лікувально-профілактичні заходи з урахуванням даних ЕЕГ.

2. Встановлено, що зі збільшенням вираженості СНП в поєднанні з ВБСН спостерігається збільшення і функціональних змін у центральній нервовій системі. Більш виражені порушення в коркових структурах головного мозку за даними ЕЕГ виявлені у хворих, де порушення слуху на тони має місце не тільки в розширеному (9-16 кГц) діапазоні частот, але і в конвенціональному, часто починаючи з 2-3 кГц.

3. Результати проведених досліджень поглиблюють наші знання про неврологічні прояви у досліджуваних

хворих і становлять додаткову функціонально-діагностичну інформацію на ранніх стадіях розвитку СНП сполучно з ВБСН, та будуть сприяти цілеспрямованому проведенні лікувально-профілактичних заходів.

**Редакційна етика.** Дослідження отримало схвалення комітету з етики та інформовану згоду від учасників.

Комітет з питань етики при Державній установі «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» на засіданні від 04 червня 2015 року (Протокол № 9/15) розглянула матеріали, подані заявником Шидловським Анатолієм Юрійовичем щодо клінічного дослідження «Клініко-аудіологічна характеристика та лікування хворих з початковою сенсоневральною приглухуватістю судинного генезу з наявністю вушиного шуму та без нього»

**Конфлікт інтересів.** Відсутній.

**Джерела фінансування.** Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Березовчук Л.В. Реактивність головного мозку у людей з різними типами фонової електроенцефалограми / Л.В. Березовчук // Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук – Київ, 2002. – 23 с.
2. Герасименко С.І. Початкові сенсоневральні порушення слуху при наявності судинних чинників: / С. І. Герасименко // Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук – К., 2010. – 25 с.
3. Дроздова Т.В. Нейросенсорная тугоухость профессионального генеза как дезадапационный процесс головного мозга / Т.В. Дроздова // Рос. оториноларингология. – 2007. – №1(26). – С. 61-65.
4. Жирмунская Е.А. Система описания и классификации электроэнцефалограмм человека / Е.А. Жирмунская, В.С. Лосев // М.: Наука, 1984. – С. 32-33.
5. Заболотний Д.І. Наш досвід лікування хворих з сенсоневральною приглухуватістю з урахуванням у них стану слухової функції та центральної нервової системи (Повідомлення 2) / Д.І. Заболотний, Т.В. Шидловська, Т.А. Шидловська // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2001. – №2. – С. 1-16.
6. Козак М.С. Взаємозв'язок між станом периферичного та центрального відділів слухового аналізатора і даними електроенцефалографії при дії екзогенних факторів (шум, радіація): М. С. Козак / Дис. докт. мед. наук: 14.01.19. – К., 2006. – 354 с.
7. Розонова О.В. Оториноларингологическая помощь детям, страдающим нейросенсорной тугоухостью с перилингвального периода, с позиции функциональной асимметрии головного мозга / О.В. Розонова, А.С. Куесев // Рос. оториноларингология. – 2008. – Приложение №1. – С. 361-363.
8. Шидловська, Т.В. Діагностика та лікування сенсоневральної приглухуватості: Навч. посібн. / Т. В. Шидловська, Т. А. Шидловська, А. Л. Косаковський // К.: НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2008. – 432 с.
9. Шидловська Т.А. Медикобіологічні аспекти впливу іонізуючої радіації внаслідок аварії на ЧАЕС / Т.А. Шидловська // Чернівці, 2011. – 215 с.
10. Шульгатая Ю.Л. Объективные методы оценки реагирования адаптационных систем у больных с сенсоневральной тугоухостью с различными типами темпераментами / Ю.Л. Шульгатая // Рос. оториноларингологии. – 2004. – №3. – 119-122.
11. Decot E. Psechosenamic aspects in psychogenic hearing disorders / E/Decot, M.Hulse, F.Marek // 4 European Congress of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. Abstracts: Laryngo-Rhino-otologie. – 2000. – No.1 (Suppl. 79). – P. 51.
12. Kurkowski Z.M. Psycholinguistic cosequences of right-sided versus left-sided deafness / Z.M. Kurkowski // 4 European Congress of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. Abstracts: Laryngo-Rhino-otologie. – 2000. – No.1 (Suppl. 79). – P. 163.

**СОСТОЯНИЕ ЦНС ПО ДАННЫМ  
ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С  
НАЧАЛЬНОЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ  
ТУГОУХОСТЬЮ СОВМЕЩЕННОЙ С  
ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯРНОЙ СОСУДИСТОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

*А.Н. Науменко, А.Ю.Шидловский*

*ГУ "Институт отоларингологии им. проф.  
А.С.Коломийченко НАМН Украины"*

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

В работе проведено исследование биоэлектрической активности головного мозга по данным электроэнцефалографии в 75 больных на ранних стадиях развития сенсоневральной тугоухости при вертебрально-базиллярной сосудистой недостаточности, из которых у 34 больных (1 группа) слух на тона в конвенциональному (0,125-8) кГц диапазоне частот находился в пределах нормы, а в расширенном (9-16) кГц – был нарушен. В 41 пациента (2 группа) нарушения слуха имело место как конвенциональному, так и в расширенном. Контроль – 20 полностью здоровых лиц от 18 до 30 лет.

Выявлено, что уже на ранних стадиях развития сенсоневральной тугоухости в сочетании с вертебрально-базиллярной сосудистой недостаточностью развиваются явления раздражения корковых структур головного мозга, о чем свидетельствует достоверное увеличение представленности бета-активности в височных и затылочных областях головного мозга по сравнению с контрольной группой здоровых нормальнослышащих лиц. Таких больных целесообразно отнести к группе «риска» и своевременно проводить им лечебно-профилактические мероприятия с учетом данных ЭЭГ. Установлено, что с увеличением выраженности сенсоневральной тугоухости в сочетании с вертебрально-базиллярной сосудистой недостаточностью наблюдается увеличение и функциональных изменений в центральной нервной системе. Более выраженные нарушения в корковых структурах головного мозга по данным ЭЭГ обнаружены у больных, где нарушения слуха на тоны имеет место не только в расширенном (9-16 кГц) диапазоне частот, но и в конвенциональному, часто начиная с 2-3 кГц. Результаты проведенных исследований углубляют наши знания о неврологические проявления в исследуемых больных и составляют дополнительную функционально-диагностическую информацию на ранних стадиях развития сенсоневральной тугоухости соединительно с вертебрально-базиллярной сосудистой недостаточностью, и будут способствовать целенаправленному проведению лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** сенсоневральная тугоухость, ранняя диагностика, церебральная гемодинамика, аудиометрия, электроэнцефалография.

**STATE OF SESONEURAL HEARING LOSS  
ACCORDING TO IN PATIENTS WITH  
SENSORINEURAL HEARING LOSS STARTING  
WITH THE CONNECTIVE VERTEBRA-BASILAR  
VASCULAR INSUFFICIENCY**

*O.M. Naumenko, A.Yu.Shidlovsky*

*"Institute of Otolaryngology named Prof.  
O.S.Kolomyichenko NAMS of Ukraine"*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

The paper studied the brain activity by electroencephalography data in 75 patients with early stages of sensorineural hearing loss at vertebra-basilar vascular insufficiency, of which 34 patients (group 1) on hearing tones in conventional (0,125-8) kHz frequency range in the normal range, and extended (9-16) kHz – was broken. In 41 patients (group 2) hearing loss occurred as conventional as well as extended. Control – fully 20 healthy individuals from 18 to 30 years.

Revealed that in the early stages of sensorineural hearing loss in combination with vertebra-basilar vascular insufficiency develop irritation cortical brain structures, as evidenced by a significant increase in the representation of beta activity in the temporal and occipital regions of the brain compared with a control group of healthy normalnochuyuchykh persons. Such patients it is advisable to include a group of "risk" and their timely treatment and preventive measures include data from EEG. It was established that with increasing severity of sensorineural hearing loss in combination with vertebra-basilar vascular insufficiency an increase and functional changes in the central nervous system. More pronounced disturbances in cortical brain structures according to the EEG revealed in patients where hearing loss in tone occurs not only in the expanded (9-16 kHz) frequency range, but in conventional, often ranging from 2-3 kHz. The studies deepen our knowledge of neurological manifestations in the studied patients and are more functional and diagnostic information in the early stages of sensorineural hearing loss of connective vertebra-basilar vascular insufficiency, and will contribute to carrying out targeted preventive measures.

**Keywords:** sensorineural hearing loss, early diagnosis, cerebral hemodynamics, audiometry, electroencephalography.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК: 616.314.13/.14+616.311+617.528]-07-085

# ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ МАРКЕРИ В ДІАГНОСТИЦІ ПЕРЕДРАКОВИХ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

Коленко Ю.Г., Каленська О.В.

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

КЛ «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

**Мета дослідження.** Вивчення проліферативної активності епітеліоцитів за експресією антигену Ki-67 у хворих лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота.

**Матеріал і методи.** Для досягнення поставленої мети було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 155 пацієнтів з лейкоплакією порожнини рота, які звернулися на кафедру терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в період з 2010 по 2014 рр. Серед них було 87 (56,1%) жінок і 68 (43,9%) чоловіків. Вік пацієнтів коливався від 25 до 70 років, і складав в середньому  $46,6 \pm 2,63$  років. У них були виявлені різні форми лейкоплакії: плоска, підвищена; бородавчата і виразкові форми лейкоплакії.

**Результати дослідження.** При комплексному клініко-лабораторному дослідженні 155 пацієнтів з клінічним діагнозом лейкоплакія слизової оболонки порожнини рота у 52 (33,6%) спостерігалася плоска, у 40 (25,8%) - підвищена, у 43 (27,7%) - бородавчата і у 20 (12,9%) ерозивно-виразкова форма лейкоплакії. Встановлені 10 (14%) ділянок незміненої слизової оболонки, 10 (14%) зразків гіперкератозу без атипії, 14 (19%) біоптатів гіперкератозу SIN1, 15 (21%) випадків гіперкератозу SIN2, 10 (14%) - SIN3 і 13 (18%) випадків плоскоклітинного раку.

При оцінці проліферативної активності клітин епітелію слизової оболонки порожнини рота використовували індекс проліферації (ІП Ki-67), який визначали в кожному клітинному ряду в незміненому епітелії, при лейкоплакії (без атипії, SIN1, SIN2, SIN3) і плоскоклітинному раку СОПР.

**Висновок.** Таким чином, на тлі загального збільшення проліферативної активності епітеліоцитів в міру зростання SIN, для кожної досліджуваної групи виявлено характерний розподіл проліферуючих клітин в товщі епітелію. Це дозволяє провести диференціальну діагностику між видами лейкоплакії і плоскоклітинним раком СОПР. Для визначення ступеню неоплазії епітелію при ранній діагностиці злоякісної трансформації клітин необхідно враховувати розподіл імунопозитивних клітин в базальному і парабазальному шарах.

**Ключові слова:** передракові захворювання, лейкоплакія, епітелій, плоскоклітинний рак, індекс проліферації, антиген Ki-67.

**Вступ.** Своєчасна і ефективна діагностика неопластичних уражень слизової оболонки порожнини рота як і раніше залишається серйозною проблемою онкостоматології. Щорічно в світі реєструється близько 400 000 випадків злоякісних новоутворень ротової порожнини, зокрема в Україні - понад 4 000 нових випадків [12].

Ефективна клінічна діагностика злоякісних пухлин порожнини рота базується на виявленні передпухлинних захворювань і, здавалося б, не повинна викликати значних труднощів, оскільки порожнина рота легко доступна огляду і пальпації. Однак, незважаючи на це, 40-90% хворих починають лікування на запущених (III - IV) стадіях захворювання і лише близько 20% - на ранніх (I - II). Тим часом 5-річна виживаність хворих на рак слизової оболонки порожнини рота I і II стадії при використанні променевого, хірургічного та комбінованого методів лікування стано-

вить 65-85%, а III стадії - лише від 11 до 40%. Отже, поліпшення результатів лікування залежить від раннього розпізнавання цих пухлин, своєчасного виявлення та лікування передпухлинних захворювань. Саме на цьому етапі розвитку пухлинного процесу найчастіше стаються діагностичні помилки [12].

В останні роки в структурі захворювань слизової оболонки порожнини рота відбулися істотні зміни, зокрема, збільшення частки передракових захворювань. У зв'язку з цим ефективно неінвазивне виявлення ознак малігнізації залишається актуальним завданням стоматології.

Незважаючи на, здавалось би, простоту клінічної візуалізації предикторних змін слизової оболонки порожнини рота завдяки зовнішній локалізації, визначення нозологічної форми передраку, базується тільки на враженні лікаря від огляду і пальпації. Це досить часто веде до діаг-

ностичних помилок, тому що різний ступінь зроговіння або виразки навіть маркерних елементів ураження робить їх трудно диференційованими [11]. Особливо складна рання діагностика переродження пухлини в злоякісну, оскільки її клінічні ознаки з'являються трохи пізніше, ніж сама злоякісна трансформація [11].

Частка інкурабельних форм раку слизової оболонки порожнини рота через діагностичні помилки, за даними різних авторів, сягає 58,4-70%. Ситуацію ускладнюють невирішені питання клінічної діагностики передраку, особливо труднощі диференціації початку виникнення злоякісної пухлини, а також проблема вибору методу лікування передпухлинного захворювання. Відсутні абсолютні та відносні показання до проведення біопсії, особливо на етапах консервативного лікування. На сьогодні в літературі немає жодного прикладу діагностичного критерію клінічного рівня, на який міг би орієнтуватися лікар-стоматолог при виборі адекватного способу лікування того чи іншого передпухлинного захворювання.

Вирішення діагностичних труднощів більшість авторів бачать в допоміжних методах діагностики (цитологічне дослідження, хейлостоматоскопія, біомікроскопія, оптична когерентна томографія) [11]. Однак ці методи досить суб'єктивні, оскільки несуть лише описовий характер якісних змін в уражених тканинах. Одним із способів кількісної оцінки морфологічних змін є визначення імуногістохімічних маркерів [1].

Впровадження в повсякденну практику сучасних морфологічних методів верифікації пухлин дозволило значно поліпшити якість діагностики та лікування злоякісних новоутворень. Методичні можливості сучасної молекулярної онкології розширилися, і на сьогодні за допомогою імуногістохімічного дослідження можна встановити не тільки гістологічний діагноз пухлини, а й дати її морфофункціональну характеристику з точки зору агресивності і прогнозу щодо передракових уражень і вже розвиненого онкологічного захворювання [1, 11].

Високоінформативне діагностичне значення при прогнозуванні перебігу злоякісних пухлин мають також і маркери проліферації [2—4]. Проліферативна активність є провідним фактором як в механізмі злоякісної трансформації клітин, так і в біологічній поведінці пухлин, що вже виникли. Перспективним маркером проліферативної активності є антиген Ki-67, який експресується практично у всіх фазах клітинного циклу і, відповідно, відображає величину проліферативного пулу [5—7, 10]. Ген, що кодує Ki-67, розташований на довгому плечі 10-ї хромосоми. Ki-67 належить до регуляторних білків. Його поява збігається з вступом клітини в мітоз, що дозволяє використовувати його як універсальний маркер проліферації при оцінці росту злоякісних пухлин [8, 9].

**Мета дослідження.** Вивчення проліферативної активності епітеліоцитів за експресією антигену Ki-67 у хворих лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота.

**Матеріал і методи.** Для досягнення поставленої мети було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 155 пацієнтів з лейкоплакією порожнини рота, які звернулися на кафедру терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

в період з 2010 по 2014 рр. Серед них було 87 (56,1%) жінок і 68 (43,9%) чоловіків. Вік пацієнтів коливався від 25 до 70 років, і складав в середньому  $46,6 \pm 2,63$  років. У них були виявлені різні форми лейкоплакії: плоска, підвищена; бородавчаста і виразкові форми лейкоплакії.

Всі пацієнти були піддані ретельному клінічному обстеженню, яке включало в себе наступні етапи:

1. Стоматологічний анамнез. Особлива увага приділялася виявленню характерних для лейкоплакії ознак і чинників, що сприяли її розвитку. Серед них були: хронічна механічна травма слизової оболонки рота (зубним протезом, гострим краєм зуба і т.д.), шкідливі звички (куріння, зловживання алкоголем, тримання в роті олівця, ручки, цвяхів і т.д.), контакт з виробничими шкодою (луги, кислоти у вигляді парів і аерозолів, інші хімічні речовини), хронічний стрес, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту та ін. Вживання пацієнтом алкоголю і куріння було зареєстровано в спрощеному вигляді: «вживає», «не вживає» або «невідомо». Також відзначали стаж шкідливої звички: до 1 року, 5 і більше років.

2. Зовнішній огляд. Огляд шкірних покривів та червоної облямівки губ; пальаторне обстеження регіонарних лімфатичних вузлів; дослідження функції скронево-нижньощелепного суглоба, жувальних м'язів, гілок трійчастого і лицьового нервів.

3. Огляд і пальцеве дослідження слизової оболонки рота і язика.

4. Біопсія ділянки лейкоплакії для гістологічного і гістохімічного дослідження. Зразок фіксували в 10%-му нейтральному формаліні (рН 7,4). Після його проведення на гістопроекторі, заливали в парафін з температурою плавлення 54°C. Для гістологічного і імуногістохімічного дослідження (ІГХ). Серійні зрізи товщиною 5 мкм розміщували на скляні пластинки, вкриті полі-L-лізіном. Виявлення тканинних антигенів проводили за допомогою моноклональних антитіл мишей до K8 (TS1, «Thermoscientific») і Ki-67 (MM1, «Thermoscientific»). Іменні комплекси визначали за допомогою системи детекції UltraVision Quanto Detecton System HRP («Thermoscientific»), зрізи дофарбовували гематоксилином Майєра. Реакцію з K8 оцінювали за інтенсивністю цитоплазматичного забарвлення за критерієм H-score: 0 – відсутність цитоплазматичного забарвлення, 1 – слабе забарвлення, 2 – забарвлення цитоплазми середньої інтенсивності, 3 – інтенсивне забарвлення цитоплазми. Індекс проліферації за Ki-67 (ІП Ki-67) визначали відношенням кількості імунореактивних ядер клітин до загального числа ядер у відсотках. Дані маркери виявляли в ста клітинах чотирьох шарів епітелію (першого – базального в клітинах, що безпосередньо прилягають до базальної мембрани, і трьох наступних). Оцінку показників здійснювали у відповідних ділянках тканин. Підрахунок клітин проводили при збільшенні в 400 разів.

5. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Statistica 6.0. стандартними методами. Враховуючи ненормальний розподіл отриманих статистичних показників, порівняння двох незалежних груп здійснювали непараметричним методом за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Достовірними

вважать відмінності середніх при рівні статистичної значимості  $p < 0,01$ . Вивчали кореляційні взаємовідносини між вираженістю диспластичних змін кератиноцитів (без атипії, SIN1, SIN2, SIN3, плоскоклітинний рак) і рівнем проліферації за Ki-67 за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена.

**Результати дослідження.** При комплексному клініко-лабораторному дослідженні 155 пацієнтів з клінічним діагнозом лейкоплакія слизової оболонки порожнини рота у 52 (33,6%) спостерігалася плоска, у 40 (25,8%) - підвищена, у 43 (27,7%) - бородавчаста і у 20 (12,9%) ерозивно-виразкова форма лейкоплакії.

Гістологічна оцінка матеріалу була виконана згідно з класифікацією лейкоплакії ВООЗ (2005). Встановлені 10 (14%) ділянок незміненої слизової оболонки, 10 (14%) зразків гіперкератозу без атипії, 14 (19%) біоптатів гіперкератозу SIN1, 15 (21%) випадків гіперкератозу SIN2, 10 (14%) - SIN3 і 13 (18%) випадків плоскоклітинного раку.

При плоскоклітинній гіперплазії збільшувалася кількість клітин базального і шипуватих шарів. Ознак клітинної та тканинної атипії не виявлено (рис. 1).

При лейкоплакії SIN1 в нижній третині епітелію підвищувалася проліферація кератиноцитів з явищами атипії у вигляді незначного клітинного і ядерного поліморфізму (рис. 2).

При SIN2 патологічний процес локалізувався не тільки в нижній, а й в середній третині епітеліального шару, клітинний і ядерний поліморфізм був більш виражений, спостерігався гіперхроматизм, збільшення ядерно-цитоплазматичного коефіцієнта і кількості мітозів у базальному шарі, в деяких випадках відзначалися зміни архітекτονіки тканин у вигляді епідермальних «петлевидних» виростів, гіперкератоз (рис. 3).

При SIN3 зміни торкалися більш ніж 2/3 висоти епітелію, спостерігалися більш виражені всі перераховані вище ознаки дисплазії, а також збільшення кількості ядерців в клітинах з ядерною гіперплазією, виражений поліморфізм клітин, місцями паракератоз з вогнищами ерозії. Посилювалися запальні явища, які супроводжувалися густою інфільтрацією лімфоцитами з домішкою плазмочитів (рис. 4).

Під час гістологічного дослідження плоскоклітинного раку слизової оболонки порожнини рота визначалися безладно розташовані комплекси атипових клітин плоского епітелію з інвазивним ростом в глибші шари підслизового шару. Клітинна атипія виявлялася різною мірою і характеризувалася зміною розмірів і форми самих клітин, їх ядер, зміною ядерно-цитоплазматичного співвідношення, наявністю поліплоїдних форм, патологічних мітозів (рис. 5).

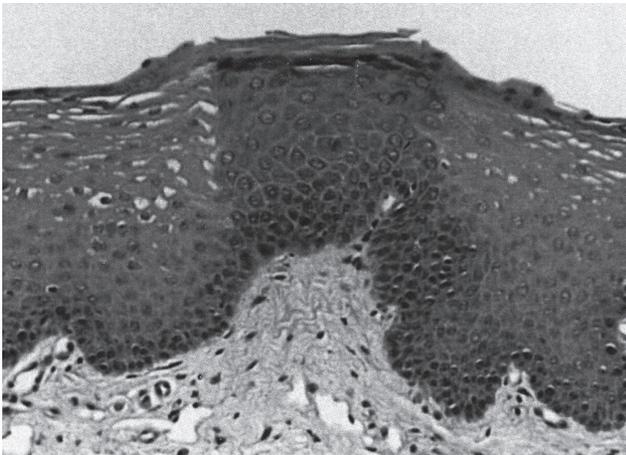


Рис. 1. Гістологічна картина плоскоклітинної гіперплазії.

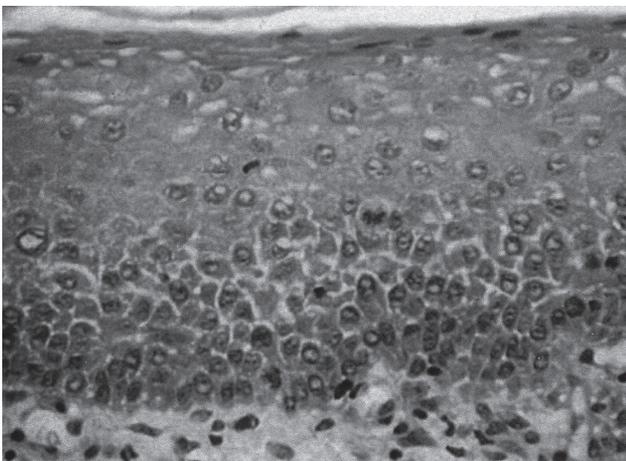


Рис. 2. Гістологічна картина лейкоплакії SIN 1.

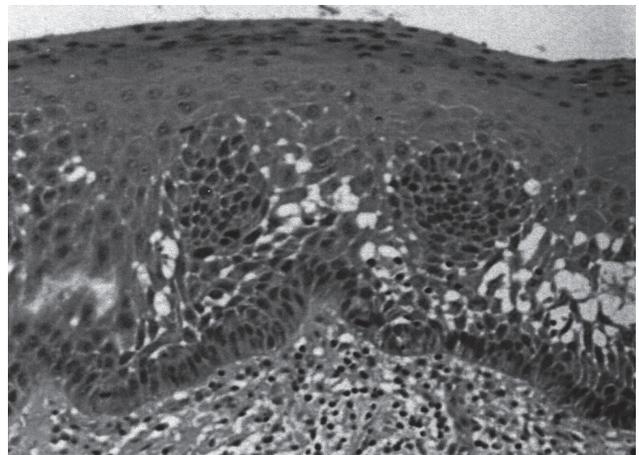


Рис. 3. Гістологічна картина лейкоплакії SIN 2.

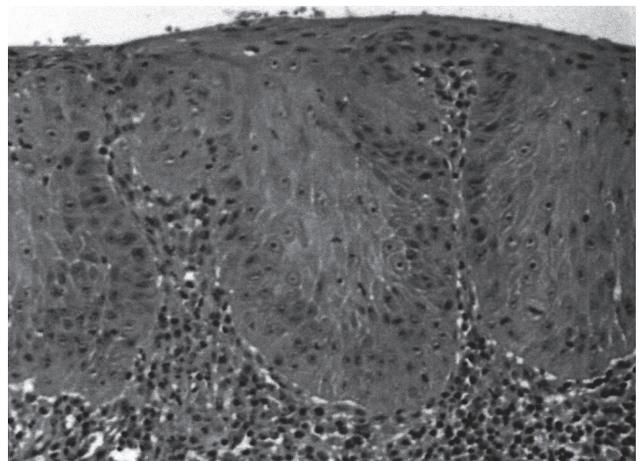


Рис. 4. Гістологічна картина лейкоплакії SIN 3.

При ІГХ дослідженні експресія білка Ki-67 спостерігалася в ядрах епітеліальних клітин. На рис. 6 представлено розподіл імунопозитивних клітин в незміненому епітелії слизової оболонки порожнини рота. Видно, що практично всі епітеліоцити з пофарбованими ядрами розташовувалися в базальному шарі. При лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота з явищами SIN кількість проліферуючих клітин збільшилася (рис. 7). Експресія

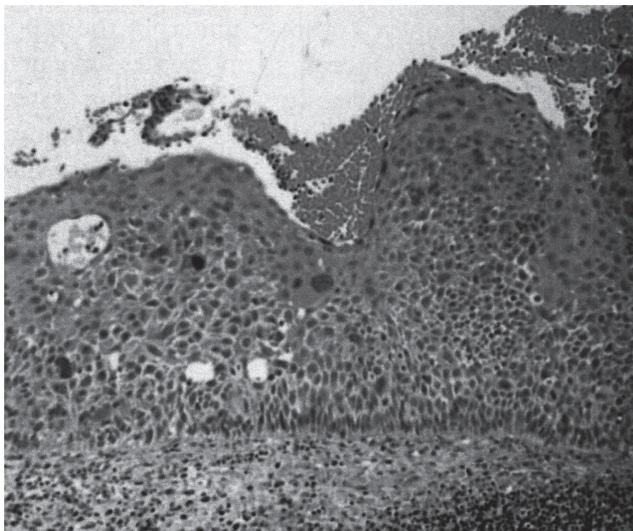


Рис. 5. Гістологічна картина рака порожнини рота.

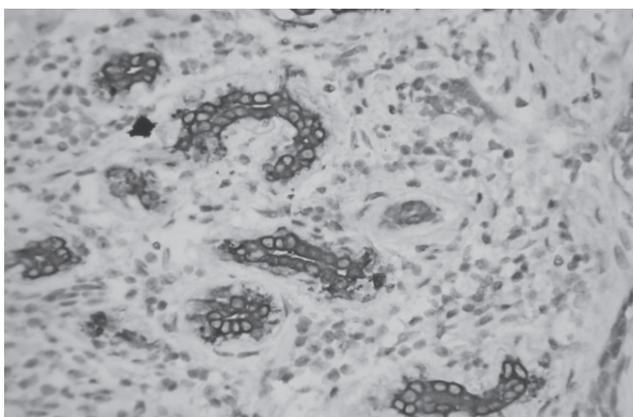


Рис. 6. Експресія білка Ki-67 при лейкоплакції порожнини рота з симптомами SIN.

білка Ki-67 відзначалася в клітинах як базального, так і парабазального шарів. Максимальна кількість імунопозитивних клітин локалізувалася в другому і третьому рядах епітеліоцитів. Кількість проліферуючих клітин значно збільшилася при плоскоклітинному раку.

При оцінці проліферативної активності клітин епітелію слизової оболонки порожнини рота використовували індекс проліферації (ІП Ki-67), який представляє собою відношення числа клітин з пофарбованими ядрами до загальної кількості клітин. ІП Ki-67 визначали в кожному клітинному ряду в незміненому епітелії, при лейкоплакції (без атипії, SIN1, SIN2, SIN3) і плоскоклітинному раку СОПР. Середні значення індексів проліферації за Ki-67 і їх середні квадратичні відхилення представлені в табл. 1.

Дані результати були також оцінені за індексом розподілу проліферуючих клітин (ІР Ki-67). У незміненому багат шаровому плоскому епітелії експресія білка Ki-67 відзначалася тільки в 1-у і 2-у рядах клітин, причому значна кількість проліферуючих епітеліоцитів локалізувалася в базальному ряду, що становило 84% всіх проліферуючих клітин. У 3-у і 4-у рядах проліферації клітин не спостерігалася.

Оцінка проліферативної активності клітин при різних видах лейкоплакції за класифікацією ВООЗ 2005 р. виявила, що при лейкоплакції без атипії розподіл забарвлених ядер клітин такий само, як і в незміненому епітелії СОПР: у 1-у

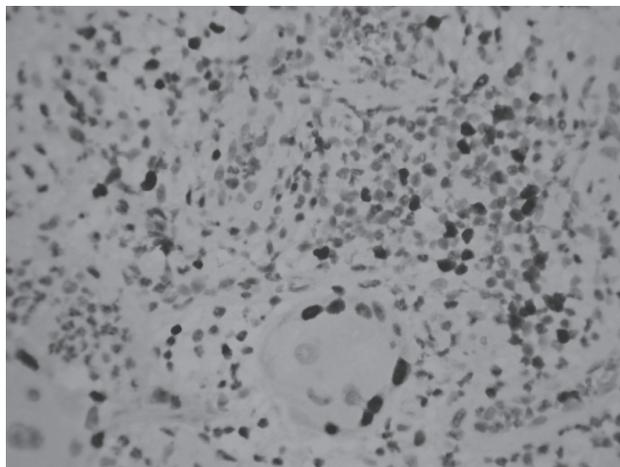


Рис. 7. Імунногістохімічна реакція з антителами до білка Ki-67 у клітинах раку порожнини рота.

Таблиця 1.

Пошаровий індекс проліферації за Ki-67 в нормальному епітелії, при лейкоплакції (без атипії, SIN1, SIN2 і SIN3) і плоскоклітинному раку СОПР

Група	Діагноз	1 ряд/зона M±SD, %	2 ряд/зона M±SD, %	3 ряд/зона M±SD, %	4 ряд/зона M±SD, %
1	Незмінений епітелій, n=10	24,3±3,5	4,7±1,6	0	0
2	Лейкоплакція без атипії, n= 10	24,9±3,0	5,6±0,9	0	0
3	Лейкоплакція SIN1, n=14	22,4±3,5	6,9±1,3	4,1±1,6	0
4	Лейкоплакція SIN2, n=15	25,4±3,0	16,6±1,6*	13,3±1,3*	0
5	Лейкоплакція SIN3, n=10	12,7±2,3*	26,2±2,8*	24,5±3,0*	10,0±3,0*
6	Плоскоклітинний рак, n=13	75,3±12,2*	63,7±9,2'	69,1±12,5*	50,8±13,5*

\* Достовірні відмінності між групами 1, 2, 3 - 4, p <0,01. Достовірні відмінності між групами 1, 2, 3, 4 - 5, p <0,01. Достовірні відмінності між групами 1, 2, 3, 4, 5 - 6, p <0,01.

і 2-у рядах клітин, з переважною локалізацією проліферуючих клітин в базальному шарі, де IP Ki-67 складав 82%, і була відсутня експресія білка Ki-67 в 3-у і 4-у рядах клітин. При лейкоплакії SIN 1 позитивна реакція відзначалася в перших трьох рядах клітин. При цьому основна маса проліферуючих клітин була виявлена в базальному шарі, IP Ki-67 склав 67% і 33% - в парабазальному. В 4-у ряді клітин експресія білка Ki-67 була відсутня. При лейкоплакії SIN2 проліферація епітеліоцитів спостерігалася в 1-у, 2-у і 3-у рядах, так само як і при лейкоплакії SIN1, але розподіл забарвлених ядер в базальному і парабазальному шарах становив 46% і 54% відповідно. Експресія білка Ki-67 в 4-у ряду клітин не виявлена.

При лейкоплакії SIN3 імуногістохімічна реакція з антитілами до Ki-67 виявлялася у всіх 4 рядах клітин, причому найбільша кількість забарвлених ядер знаходилася в парабазальному шарі (IP Ki-67 69%). Розподіл забарвлених ядер в 1-у і 4-у рядах клітин складав 17% і 14% відповідно.

При плоскоклітинному раку СОПР проліферуючі епітеліоцити розподілялися досить рівномірно від базальної мембрани до середини товщини епітелію. При оцінці результатів за IP Ki-67 також виявлено рівномірний розподіл проліферуючих епітеліоцитів. У першій зоні IP Ki-67 склав 29%, у другій - 25%, у третій - 27% і в четвертій - 19%.

**Висновок.** Таким чином, на тлі загального збільшення проліферативної активності епітеліоцитів в міру зростання SIN, для кожної досліджуваної групи виявлено характерний розподіл проліферуючих клітин в товщі епітелію: в контрольній групі і при лейкоплакії без атипії імунопозитивні клітини розташовувалися в базальному шарі, при лейкоплакії (SIN1, SIN2 і SIN3) - в парабазальному, а при плоскоклітинному раку розподілення було рівномірним. Характерною особливістю лейкоплакії SIN3 порівняно з лейкоплакією SIN1-SIN2 є зменшення частки проліферуючих клітин в базальному шарі порівняно з парабазальним. Це дозволяє провести диференціальну діагностику між видами лейкоплакії і плоскоклітинним раком СОПР. Для визначення ступеню неоплазії епітелію при ранній діагностиці злоякісної трансформації клітин необхідно враховувати розподіл імунопозитивних клітин в базальному і парабазальному шарах.

*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. Bouquot J. E., Speight P. M., Farthing P. M. Epithelial dysplasia of the oral mucosa: diagnostic problems and prognostic features// *Curr Diag Pathol.* - 2006. -V. 12.-P. 11-21.
2. Cruz I., Napier S. S., Van der Waal I. et al. Suprabasal P53 immunorexpression in strongly associated with high grade dysplasia and risk for malignant transformation in potentially malignant oral lesions from Northern Ireland// *J Clin Pathol.* - 2002. - V. 55. - P. 98-104.
3. Fillies T., Werkmeister R., Packeisen J. et al. Cytokeratin 8/18 expression indicates a poor prognosis in squamous cell carcinomas of the oral cavity// *BMC Cancer.* - 2006.-V. 6. :10.
4. Finlay C. A. Hinds P. W. Levine A. J. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation// *Cell.* - 1989. - V. 57. - P. 1083-1093.
5. Katayama A., Bandoh N., Kishibe K. et al. Expression of matrix metalloproteinases in early-stage oral squamous cell carcinoma as predictive indicators for tumor metastases and prognosis// *Clin Cancer Res.* - 2004. - V. 10. -P. 634-40.
6. Leube R.E., Bosch F.X., Romano V. et al. Cytokeratin expression in simple epithelia. III. Detection of mRNAs encoding human cytokeratins 8 and 18 in normal and tumor cells by hybridization with cDNA sequences in vitro and in situ // *Differentiation.* — 1986. — Vol. 33, N 1. — P. 69—85.
7. Magin T.M., Vijayaraj P., Leube R.E. Structural and regulatory functions of keratins // *Exp. Cell. Res.* — 2007. — Vol. 3, N 10. — P. 2021—2032.
8. Massano J., Regateiro F. S., Januario G. et al. Oral squamous cell carcinoma: Review of prognostic and predictive factors// *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* - 2006. - V. 102. - P. 67-76.
9. Matthias C., Mack B., Berghaus A. et al. Keratin 8 expression in head and neck epithelia // *BMC Cancer.* — 2008. — Vol. 8. — P. 267.
10. Omary M.B., Man-On Ku, Strnad P. et al. Toward unraveling the complexity of simple epithelial keratins in human disease // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Vol. 119, N 7. — P. 1794—1805.
11. Smith J., Rattay T., McCokey C., Helliwell T., Mehanna H. Biomarkers in dsplasia of the oral cavity: a systemic review // *Oral Oncol.* - 2009. - V. 45. - P. 647—653.
12. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer // *Oral Oncol.* - 2009. - V. 45. - P. 309—316.

**ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В  
ДИАГНОСТИКЕ ПРЕДРАКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ  
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА**

Коленко Ю.Г., Каленская О. В.

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

КЛ «Феофания» ГУД, г. Киев, Украина

В исследовании принимало участие 155 пациентов с клиническим диагнозом лейкоплакия слизистой оболочки полости рта. У 52 (33,6%) наблюдалась плоская, у 40 (25,8%) - повышенная, у 43 (27,7%) - бородавчатая и в 20 (12,9%) эрозивно-язвенная форма лейкоплакии. Установлены 10 (14%) участков неизменной слизистой оболочки, 10 (14%) образцов гиперкератоза без атипии, 14 (19%) биоптатов гиперкератоза SIN1, 15 (21%) случаев гиперкератоза SIN2, 10 (14%) - SIN3 и 13 (18 %) случаев плоскоклеточного рака. При оценке пролиферативной активности клеток эпителия слизистой оболочки полости рта использовали индекс пролиферации (ИП Ki-67), который определяли в каждом клеточном ряду в неизменном эпителии, при лейкоплакии (без атипии, SIN1, SIN2, SIN3) и плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта. Нами установлено, что на фоне общего увеличения пролиферативной активности эпителиоцитов по мере роста SIN, для каждой исследуемой группы характерно распределение пролиферирующих клеток в толще эпителия. Это позволяет провести дифференциальную диагностику между видами лейкоплакии и плоскоклеточным раком СОПР. Для определения степени неоплазии эпителия при ранней диагностике злокачественной трансформации клеток необходимо учитывать распределение иммунопозитивных клеток в базальном и парабазальном слоях.

**Ключевые слова:** предраковые заболевания, лейкоплакия, эпителий, плоскоклеточный рак, индекс пролиферации, антиген Ki-67.

**IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN THE  
DIAGNOSIS OF PRECANCEROUS LESIONS OF  
THE ORAL MUCOSA**

Y.G. Kolenko , O.V. Kalenskaya

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

CL "Feophania" State Directorate for Affairs, Kyiv,  
Ukraine

The study included 155 patients with clinical diagnosis of leukoplakia of the oral mucosa. 52 (33.6%) had a flat form, 40 (25.8%) – increased form, 43 (27.7%) - warty and 20 (12.9%) erosive and ulcerative form of leukoplakia. There were 10 (14%) sites intact mucosa, 10 (14%) of hyperkeratosis samples without atypia, 14 (19%) biopsies with hyperkeratosis SIN1, 15 (21%) with hyperkeratosis SIN2, 10 (14%) - SIN3 and 13 (18 %) of cases of squamous cell carcinoma. In assessing the proliferative activity of mucosal epithelial cells of the oral cavity the proliferation index (PI Ki-67) is used, which is determined in each cell a number unchanged epithelium, with leukoplakia (without atypia, SIN1, SIN2, SIN3) and squamous cell carcinoma of the oral mucosa. We have found that with the overall increase in the proliferative activity of epithelial cells with the growth of SIN, for each study group is characterized by the distribution of proliferating cells in the thickness of the epithelium. This allows you to make a differential diagnosis between the types of leukoplakia and squamous cell carcinoma of GPRS. To determine the degree of epithelial neoplasia in the early diagnosis of malignant transformation of cells must take into account the distribution immunopositive cells in the basal and parabasal layers.

**Keywords:** pre-cancerous disease, leukoplakia, epithelium, squamous cell carcinoma, proliferation index Ki-67 antigen.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.314.163-74:615.46:678+57.013+579

# МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОМПОЗИЦІЇ З АРГІНІНОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТА

Куваєв О.С., Борисенко А.В., Відерська Г.В., Леснухіна Г.Л.

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

**Актуальність.** Для комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит застосовують різноманітні антибактеріальні препарати (антисептики, антибіотики, протигрибкові і антипротозойні препарати), протизапальні препарати, препарати кальцію, антирезорбенти тощо. На сьогоднішній день серед цих засобів привертають увагу препарати, які впливають на метаболізм оксиду азоту. Для клінічного використання була запропонована фармакологічна композиція, що містить кардіоаргінін. Перед клінічним застосуванням даної композиції важливо було в'ясувати її антибактеріальну дію.

**Мета:** визначення антибактеріальної дії запропонованої медикаментозної композиції на стандартні штами мікроорганізмів та змішану мікрофлору пародонтальних кишень.

**Матеріали та методи:** для визначення антибактеріальної дії було обрано стандартні штами мікроорганізмів та змішану мікрофлору пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит. Для визначення протимікробної дії використовували метод дифузії в агар (метод «колодязів»).

**Результати.** Медикаментозна композиція Х не показала значних антимікробних особливостей. Метрогїл дента подіяв на усі мікроорганізми, з проявленням малої чутливості до препарату. Досліджувана медикаментозна композиція М проявила найбільш виразний антибактеріальний ефект стосовно стандартних штамів мікроорганізмів та змішаної мікрофлори пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит.

**Висновки.** Високий антибактеріальний ефект модифікованої медикаментозної композиції стосовно змішаної мікрофлори пародонтальних кишень дає підстави для її використання в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит.

**Ключові слова:** медикаментозна композиція з кардіоаргініном, мікробіологічні дослідження, антибактеріальна активність.

**Актуальність.** Для комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит застосовують різноманітні антибактеріальні препарати (антисептики, антибіотики, протигрибкові і антипротозойні препарати), протизапальні препарати, препарати кальцію, антирезорбенти тощо [7, 8, 12, 14, 19, 21]. Вони мають мембраностабілізуючу дію і, таким чином, справляють пародонтопротекторну дію. На сьогоднішній день серед цих засобів привертають увагу препарати, які впливають на метаболізм оксиду азоту [1-4]. Він приймає участь в багатьох біологічних процесах: кровообігу і нормалізації артеріального тиску, діяльності центральної і вегетативної нервової системи, обмінних процесах, активізації імунітету і т.д. [5, 9, 10, 13, 18, 22, 24]. Показано, що одним з важливих інтимних потенціалів розвитку захворювань пародонта є прояви NO-залежної ендотеліальної дисфункції [16].

З метою впливу на ці важливі процеси метаболізму в тканинах пародонта в комплексному лікуванні хворих на

генералізований пародонтит можна застосувати препарати аргініну, оскільки L-аргінін є джерелом утворення оксиду азоту. Для клінічного використання була запропонована фармакологічна композиція, яка містить кардіоаргінін (сироп), стоматологічний гель «Холісал» і ефірну олію м'яти перцевої (деклараційний патент України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015 р). Проте перед клінічним застосуванням даної композиції важливо було в'ясувати чи має вона антибактеріальну дію стосовно стандартних штамів мікроорганізмів та змішаної мікрофлори пародонтальних кишень.

**Метою** даного дослідження було визначення антибактеріальної дії запропонованої медикаментозної композиції на стандартні штами мікроорганізмів та змішану мікрофлору пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит.

#### Матеріали і методи дослідження.

Для порівняльного дослідження визначення чутливості мікрофлори були використані наступні препарати:

1. Медикаментозна композиція Х (кардіоаргінін, гель «Холісал», олія перцевої м'яти – згідно деклараційного патенту України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015 р).

2. Медикаментозна композиція М (кардіоаргінін, гель «Холісал», олія перцевої м'яти, у яку додатково доданий метрогіл дента).

3. Метрогіл дента – стоматологічний гель для ясен – протимікробний препарат для комплексного лікування і профілактики деяких інфекційно-запальних захворювань порожнини рота.

**Методика визначення чутливості стандартних штамів мікроорганізмів до вказаних препаратів.** Для визначення антибактеріальної дії було обрано стандартні штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* (ATCC 27923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (ATCC 27922) а також дріжджеподібні гриби роду *Candida albicans* (ATCC 10231). Референтні тестові штами мікроорганізмів отримано з музею живих культур Київського НДІ епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського. Характеристика використаних мікроорганізмів наведена в табл. 1.

Матеріал змішаної мікрофлори для мікробіологічного дослідження отримували із пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит. Його забирали кореневою голкою із стерильною ватною турундою. У пародонтальну кишеню вводили кореневу голку із стерильною турундою. Після взяття матеріалу турунду вносили в стерильний 1% м'ясо-пептонний бульйон (МПБ) і поміщали в термостат на 24 год. при  $t = 37^{\circ}\text{C}$ . Добова культура мікроорганізмів була інокульована відповідно до стандарту Мак Фарланда, що містить  $1,5 \cdot 10^8$  КУО/мл [6].

Для визначення протимікробної дії досліджуваних медикаментозних засобів використовували метод, оснований на здатності речовин проникати в товщу агару – метод дифузії в агар (метод «колодязів») [2,6].

Спочатку, у стерильні чашки Петрі було розлито 10 мл «голодного» агару. Після охолодження нижнього шару

агару на ньому встановили на однаковій відстані один від одного циліндри (внутрішній діаметр –  $6,0 \pm 0,1$  мм), відповідно досліджуваних препаратів. Навколо циліндрів заливали верхній шар – 13 мл розтопленого та охолодженого до  $45\text{--}50^{\circ}\text{C}$  агару, змішаного з мікроорганізмами (в окремій чашки окремі стандартні штами та окремо зі змішаною мікрофлорою пародонтальних кишень). Інокулянт мікроорганізмів вносили у кількості 1 мл. Після охолодження верхнього шару агару циліндри виймали, поверхню застиглому м'ясо-пептонного агару (МПА) протягом 30-40 хв. підсушували при кімнатній температурі з напіввідкритими кришками. Препарати вносили в утворені лунки в кількості 30 мкл, з подальшою інкубацією в термостаті [2, 20]. Тривалість інкубації чашок з бактеріями – 24 год за температури  $35^{\circ}\text{C}$ , з грибами – 48–72 год за температури  $28\text{--}30^{\circ}\text{C}$ . Діаметр зон затримки росту вимірювали з точністю до 1 мм. Оцінку антибактеріальної активності матеріалів визначали за розміром (у мм) зон затримки росту мікроорганізмів навколо кожного зразка [17, 23]. Ступінь антибактеріальної активності досліджуваних препаратів оцінювали за величиною зон пригнічення росту мікроорганізмів згідно параметрів:

1. Зона затримки росту діаметром до 8 мм або її відсутність вказує на те, що мікроорганізми не чутливі до внесеного у лунку препарату;

2. Зона затримки росту діаметром 8–13 мм вказує на малу чутливість культури;

3. Зона затримки росту діаметром 13–18 мм вважається показником чутливості мікроорганізмів;

4. Зона затримки росту діаметром більше 18 мм свідчить про високу чутливість мікробів [11, 23].

Кожен з експериментів для статистичної достовірності повторювали 3 рази. Визначали середнє арифметичне значення для кожної із досліджуваних груп антибактеріальних препаратів та середню статистичну похибку [15].

#### Результати дослідження та їх обговорення.

В результаті проведеного дослідження, було порівняно антимікробні властивості медикаментозних композицій та препарату порівняння. Антимікробні засоби

Таблиця 1.

Характеристика музейних тест-штамів мікроорганізмів

Мікроорганізми	Кількість штамів	Джерела мікроорганізмів
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	1	Музей живих культур Київського НДІ епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	1	-/-
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1	-/-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1	-/-
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	1	-/-

Таблиця 2.

Визначення антимікробної дії досліджуваних препаратів: зони затримки росту (мм)

Досліджувані препарати	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	Змішана мікрофлора
Метрогіл дента	$9,3 \pm 0,3$	$11,7 \pm 0,3$	$12 \pm 0,5$	$12 \pm 0,5$	$13,3 \pm 0,5$	$10,7 \pm 0,3$
Композиція Х	-	$9 \pm 0,5$	$8,3 \pm 0,3$	$8,7 \pm 0,7$	$7,7 \pm 0,5$	$7,7 \pm 0,7$
Композиція М	$10,7 \pm 0,3$	$12,7 \pm 0,5$	$17,3 \pm 0,3$	$14,7 \pm 0,3$	$14,7 \pm 0,5$	$12,7 \pm 0,3$



*Рис. 1. Зони затримки росту тест культури Staphylococcus aureus: 1 - Метрогіл дента, 2 - медикаментозна композиція X, 3 - медикаментозна композиція M*



*Рис. 4. Зони затримки росту тест культури Candida albicans : 1 - Метрогіл дента, 2 - медикаментозна композиція X, 3 - медикаментозна композиція M*



*Рис. 2. Зони затримки росту тест культури Staphylococcus epidermidis: 1 - Метрогіл дента, 2 - медикаментозна композиція X, 3 - медикаментозна композиція M*



*Рис. 5. Зони затримки росту тест культури Escherihia coli: 1 - Метрогіл дента, 2 - медикаментозна композиція X, 3 - медикаментозна композиція M*



*Рис. 3. Зони затримки росту тест культури Pseudomonas aeruginosa: 1 - Метрогіл дента, 2 - медикаментозна композиція X, 3 - медикаментозна композиція M*



*Рис. 6. Зони затримки росту тест культури змішаної мікрофлори пародонтальних кишень: 1 - Метрогіл дента, 2 - медикаментозна композиція X, 3 - медикаментозна композиція M*

проявили різноманітну антимікробну активність на тест-культури стафілококів, ешеріхії, псевдомонади, кандиди та змішану мікрофлору пародонтальних кишень. Результати представлені у табл. 2 та на рис. 1-6.

Медикаментозна композиція Х, як і в попередніх дослідженнях не показала значних антимікробних особливостей. Комплекс був не дієвим до *P. aeruginosa*, а до усіх інших мікроорганізмів – зони затримки росту в середньому коливались від 7,7 до 9 мм.

Метрогіл дента подіяв на усі мікроорганізми, з проявленням малої чутливості до препарату. Синьо-гнійна паличка була найменш чутливою до даного препарату, зони затримки росту не перевищували 10 мм, а середнє значення дорівнювало  $9,3 \pm 0,3$  мм. *E. coli* була більш чутливою, відсутність росту сягала  $11,7 \pm 0,3$  мм. Даний препарат мав найбільший антимікробний ефект як до грибів, так і до стафілококів, максимальні зони пригнічення росту досягали 14 мм в діаметрі. Затримка росту змішаної мікрофлори під дією метрогіл дента в середньому становила  $10,7 \pm 0,3$  мм. При цьому спостерігали зони зміни типу колонії та її кольору, які досягали 2 см, що можна пояснити пригніченням частини представників мікрофлори.

Досліджувана медикаментозна композиція М проявила найбільш виразний антибактеріальний ефект. Усі мікроорганізми були чутливими до даного комплексу. Псевдомонади, як і в попередніх випадках, проявили найбільшу стійкість до препарату, середнє значення затримки росту дорівнювало  $10,7 \pm 0,3$  мм. Кишкова паличка була більш чутливою до даної композиції, зони відсутності росту в середньому відповідали значенню  $12,7 \pm 0,5$  мм. Чутливість стафілококів була краще виражена, ніж у грамнегативних бактерій, відповідно –  $14,7 \pm 0,5$  мм. Найвища ефективність досліджуваної медикаментозної композиції виявлена на кандидях, протимікробна дія становила –  $17,3 \pm 0,3$  мм. Змішана мікрофлора була найбільш чутливою до медикаментозної композиції з додаванням метрогіл дента, а зона затримки росту досягала  $12,7 \pm 0,5$  мм.

#### Висновки

Аналіз отриманих результатів показав, що додаткове уведення до складу запропонованої медикаментозної композиції метрогіл дента покращує її антибактеріальну активність. Варто відмітити виразну протигрибкову дію композиції, а саме її вплив на дріжджоподібні гриби. Високий антибактеріальний ефект модифікованої медикаментозної композиції стосовно змішаної мікрофлори пародонтальних кишень дає підстави для її використання в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит.

#### Конфлікт інтересів - відсутній.

#### ЛІТЕРАТУРА

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. Бойко Н.Н. Скрининг антимикробных свойств спиртовых вытяжек из некоторых видов растительного сырья содержащего хинонпроизводные / Бойко Н.Н., Зайцев А. И., Ослодченко Т.П. // *Annals of Mechnikov Institute*. – 2014. – N 4. – С. 67-71.

3. Ванін А. Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы — две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах / А. Ф. Ванін // *Биохимия*. – 1998. – № 7. – С. 924–930.

4. Ванін А. Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований / А. Ф. Ванін // *Биохимия*. – 1998. – № 7. – С. 867–869.

5. Ванін А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А. Ф. Ванін // *Вестн. РАМН*. – 2000. – № 4. – С. 3–5.

6. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів. Методичні рекомендації / Ю.Л. Волянський та ін. – Київ, 2004. – 38 с.

7. Вишняк Г.Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтоз, пародонтит) / Г.Н. Вишняк. – Киев, 1999. – 216 с.

8. 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.

9. 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.

10. 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

11. Гоцуля Т.С. Дослідження антимікробної та протигрибкової активності серед галогенідів 1-алкіл-4-(5-нітрофуран-2-іл)-метиленаміно-4н-1,2,4-тріазолу та їх диметильних аналогів / Т.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, С.Г. Книш, О.М. Ачкасова // *Запорозький медичний журнал*. – 2011. – №5. – С. 140-142.

12. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – Киев: Здоров'я, 2000. – 464 с.

13. Желнін Є.В. Хірургічна санація порожнини 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.

14. Мащенко И.С. Заболевания пародонта / И.С. Мащенко. – Днепропетровск: КОЛО, 2003. – 272 с.

15. Мінцер О. П. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині / О. П. Мінцер, Ю. В. Вороненко, В. В. Власов. – К.: Вища шк., 2003. – 350 с.

16. 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.

17. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам / Семин Н.А. и др. // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2004. – Том 6. – № 4. – С. 306-359.

18. 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.

19. Поворознюк В.В. Костная система и заболевания пародонта / В.В. Поворознюк, И.П. Мазур. – Киев, 2003. – 446 с.

20. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»: 05.04.2007, № 167 – Офіц. вид. – Київ: МОЗ України, 2007. – 70 с.

21. Середюк І.Н. Клініко-патогенетичні особливості застосування протизапальних засобів та ангіопротекторів в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец.: 14.01.22 «Стоматологія» / І.Н. Середюк. – Київ, 2005. – 20 с.

22. Сосунов А.А. Оксид азота как межклеточный посредник / А.А. Сосунов // *Соровский образовательный журнал*. – 2000. – т.6. – №12. – С. 27-34.

23. Angelina M. de Almeida. Synthesis and antimicrobial activity of novel amphiphilic aromatic amino alcohols / Angelina M. de Almeida, Thiago Nascimento, Bianca S. Ferreira, Pedro P. de Castro, Venial. Silva, Cláudio G. Diniz, Mireille Le Hyaric // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2013. – №23. – P. 2883–2887.

24. Zamora R., Vodovotz V., Billiri T.R. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases / R. Zamora, V. Vodovotz, T.R. Billiri // *Molec. Med.* – 2000. – Vol. 6, № 5. – P. 347-373.

## МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОМПОЗИЦИИ С АРГИНИНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА

*Куваетв А.С., Борисенко А.В., Видерская А.В., Леснухина А.Л.*

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

**Актуальность.** Для комплексного лечения больных генерализованным пародонтитом применяют различные антибактериальные препараты (антисептики, антибиотики, противогрибковые и антипротозойные препараты), противовоспалительные препараты, препараты кальция, антирезорбентов и др. На сегодняшний день среди этих средств привлекают внимание препараты, влияющие на метаболизм оксида азота. Для клинического использования была предложена фармакологическая композиция, содержащая кардиоаргинин. Перед клиническим применением данной композиции важно было выяснить ее антибактериальное действие.

**Цель:** определение антибактериального действия предложенной медикаментозной композиции на стандартные штаммы микроорганизмов и смешанную микрофлору пародонтальных карманов.

**Материалы и методы.** Для определения антибактериального действия были избраны стандартные штаммы микроорганизмов и смешанная микрофлора пародонтальных карманов больных генерализованным пародонтитом. Для определения противомикробного действия использовали метод диффузии в агар (метод «колодцев»).

**Результаты.** Медикаментозная композиция X не показала значительных антибактериальных свойств. Метрогил дента подействовал на все микроорганизмы, с проявлением малой чувствительности к препарату. Исследуемая медикаментозная композиция M проявила наиболее выразительный антибактериальный эффект в отношении стандартных штаммов микроорганизмов и смешанной микрофлоры пародонтальных карманов больных генерализованным пародонтитом.

**Выводы.** Высокий антибактериальный эффект модифицированной медикаментозной композиции по отношению к смешанной микрофлоре пародонтальных карманов дает основания для ее использования в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом.

**Ключевые слова:** медикаментозная композиция с кардиоаргином, микробиологические исследования, антибактериальная активность.

## MICROBIOLOGICAL SUBSTANTIATION OF DRUG COMPOSITION WITH ARGININE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PERIODONTAL DISEASE

*A.S.Kuvayev, A.V. Borysenko, A.V.Viderskaya, A.L. Liesnykhina*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Urgency.** For a complex treatment of patients with generalized periodontitis using various antibacterial (antiseptics, antibiotics, antifungal and antiprotozoal drugs), anti-inflammatory drugs, calcium supplements, antiresorbative and others. Today, among these drugs attract the attention of medicaments affecting the metabolism of nitric oxide. For clinical use it has been proposed pharmacological composition containing cardioarginin. Before clinical usage of this composition, it was important to investigate its antibacterial action.

**Aim.** To determine the antibacterial action of the proposed pharmacological composition to the standard strains of microorganisms and mixed microflora of periodontal pockets.

**Materials and methods.** To determine the antibacterial activity were selected standard strains of microorganisms and mixed microflora of periodontal pockets of patients with generalized periodontitis. To determine antimicrobial effect using agar diffusion method ("wells" method).

**Results.** Pharmacological composition X showed no significant antibacterial properties. Metrogil denta had an effect on all microorganisms, with the appearance of a low sensitivity to the drug. The study pharmacological composition M has shown the most impressive antibacterial effect on standard strains of microorganisms and mixed microflora of periodontal pockets of patients with generalized periodontitis.

**Conclusions.** The high anti-bacterial effect of the modified drug formulation with respect to the mixed microflora of periodontal pockets gives reason for its use in treatment of patients with generalized periodontitis.

**Keywords:** pharmacological composition with cardioarginin, microbiological investigation, antibacterial activity.

УДК 616.314.17-008.1-031.81-08-092:611-018.7:577.354

# КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Черкасова О.В.

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

*Стаття присвячена розробці схеми терапії з застосуванням бета-адреноблокаторів, метаболітних та сорбційно-детоксикаційного препаратів для лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів молодого віку з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією.*

*У 60 молодих щурів лінії SHR з виразною артеріальною гіпертензією досліджені структурні зміни в функціонально різних клітинах, судинах та нервах ясен, а також їх модифікації в групах тварин з фармакологічною корекцією гіпертензії (із застосуванням біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину). Одержані дані свідчать про суттєві апоптогенні властивості біпрололу. За цих обставин тіотриазолін (застосований з терапевтичною метою) виявив свої антиапоптозні та протекторні властивості.*

*Клінічними, лабораторними та морфологічними (світлова та електронна мікроскопія біоптатів ясен) методами у 75 людей (віком від 23 до 44 років) визначено, що запропонована при здійсненому експериментальному доклінічному дослідженні оптимізація комплексної одночасної терапії генералізованого пародонтиту та супутньої есенціальної артеріальної гіпертензії (з включенням тіотриазоліну і «Силіксу») має виразний позитивний ефект на усі клінічні прояви генералізованого пародонтиту.*

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, артеріальна гіпертензія, ясна, комплексне лікування, біпролол, тіотриазолін.

**Актуальність теми.** У теперішній час визнана необхідність розробки комплексного лікування захворювань пародонту і супутніх захворювань різних систем організму [2, 3]. Це пов'язано з низкою медико-соціальних факторів і, зокрема, з високою частотою втрати зубів внаслідок генералізованого пародонтиту у молодих осіб [1, 5] найбільш соціально активного віку (35-44 роки), серед яких спостерігається також стійка тенденція до підвищення захворюваності на есенціальну артеріальну гіпертензію.

З огляду на зазначене вище, актуальними є розробка та дослідження результатів комплексного лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів молодого віку з есенціальною артеріальною гіпертензією.

**Мета дослідження** – обґрунтування ефективності цілеспрямованого застосування метаболітних препаратів тіотриазоліну і кверцетину, а також препарату сорбційно-детоксикаційної дії «Силікс» для лікування генералізованого пародонтиту (ГП) у пацієнтів молодого віку з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією (АГ).

**Матеріали і методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети даної наукової роботи були заплановані та здійснені експериментальна (доклінічне випробування дії препаратів) та клінічна частини роботи. Комітетом з біоетики Національного медичного університету імені О.О.Богомольця встановлено, що проведені експеримен-

тальні та клінічні наукові дослідження відповідають морально-етичним вимогам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВООЗ, законам України та етичному кодексу лікаря України.

Експериментальне дослідження було виконане на молодих (100 добових) статевозрілих 60 щурах – самцях лінії SHR (Spontaneously Hypertensive Rats) масою  $160 \pm 20$  г, які перебували в стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Задіяні в експерименті тварини були поділені на 6 груп (по 10 щурів в кожній групі): 1 – контрольна група; 2 – група щурів, яким вводили тіотриазолін (метаболітний препарат); 3 – група щурів, яким вводили кверцетин (метаболітний препарат); 4 – група щурів, яким вводили бета-адреналоблокатор -біпролол (вітчизняний аналог біспрололу); 5 – група щурів, яким вводили біпролол з кверцетином; 6 – група щурів, яким вводили біпролол з тіотриазоліном. Всі препарати вводили з їжею щодобово (тіотриазолін та кверцетин в дозі 25 мг/кг; біпролол в дозі 20 мг/кг). Тривалість досліду 90 днів. Окрему групу склали 5 нормотензивних щурів-самців лінії WKR (Wistar Kyoto Rats).

Артеріальний тиск у щурів вимірювали на хвостовій артерії за допомогою плетизмографа. Встановлено, що до початку експерименту артеріальний тиск у нормотензивних щурів становило  $104,5 \pm 5,5$  мм рт. ст. і практично не

змінювався через 90 днів. У щурів лінії SHR артеріальний тиск дорівнював  $152,5 \pm 5,5$  мм рт. ст. і також статистично достовірно не змінювався через 90 днів. Застосування біпрололу упродовж 90 днів (четверта група) призводило до статистично вірогідного ( $p < 0,05$ ) зменшення середнього значення артеріального тиску із  $148,5 \pm 6,5$  (перша доба експерименту) до  $120,5 \pm 5,5$  мм рт. ст. Ізольоване застосування тіотриазоліну та кверцетину (друга та третя групи) не впливало статистично значуще на показники артеріального тиску. В умовах комбінованого впливу біпрололу з метаболітними препаратами (5 та 6 групи) встановлено, що застосування тіотриазоліну викликало додаткове статистично недостовірне зниження артеріального тиску, а кверцетин не впливав на цей показник.

Забір біоптатів ясен після декапітації щурів за умов дії ефірного наркозу та обробку матеріалу для електронномікроскопічного та гістологічних (забарвлення напівтонких зрізів толуїдиновим синім, забарвленням гістологічних зрізів гематоксиліном та еозином) досліджень здійснювали за загальноприйнятими методиками.

Для вирішення поставленої наукової задачі клінічної частини роботи за результатами клінічного обстеження, підтвердженими стандартними показниками та індексами, з групи хворих на есенціальну АГ I та II стадії, I та II ступеня (постановка діагнозу та антигіпертензивна терапія здійснені лікарем-кардіологом) були відібрані 75 осіб (з них 46 чоловіків і 29 жінок), яким був поставлений діагноз ГП I-II ступеня та проведено комплексне лікування з застосуванням біпрололу у таблетованій формі у дозі 10 мг на добу тіотриазоліну у таблетованій формі по 200 мг тричі на добу упродовж 30 днів та препарат сорбційно-детоксикаційної дії «Силікс».

Окрему клінічну і, одночасно, контрольну групу I склали 25 пацієнтів, хворих на ГП та супутню есенціальну АГ, які в свій час одержували різноманітну антигіпертензивну терапію і були охоплені диспансерним стоматологічним наглядом (але їм не був призначений біпролол та/чи тіотриазолін). До контрольної групи II увійшли 5 практично здорових волонтери (зокрема, без клінічних ознак ГП і АГ). Всі пацієнти основної та контрольних клінічних груп були віком від 23 до 44 років.

Усім хворим на ГП та есенціальну АГ основної та I контрольної груп було проведено комплексне обстеження стану тканин пародонта. Воно включало ретельне обстеження стану пародонта, оцінку суб'єктивного та об'єктивного статусу хворих. Контрольний огляд пацієнтів з комплексним обстеженням здійснювали після проведеного курсу комплексного лікування в найближчі (10-15 днів) та віддалені (6, 12, 18 місяців) терміни спостереження.

Для постановки діагнозу захворювання пародонта була використана класифікація М.Ф. Данилевського. Для об'єктивної оцінки запалення ясен використовували пробу Шіллера-Писарева; оцінку гігієнічного стану порожнини рота проводили за допомогою гігієнічного індексу за Green-Vermillion; для визначення ступеня запалення ясен використовували індекс РМА; цілісність ясенної борозни визначали за допомогою формалінової проби; для об'єктивної оцінки стану пародонта використовували пародонтальний індекс РІ, для визначення стану резистент-

ності кровоносних капілярів застосували вакуумну пробу за В. І. Кулаженком.

Для встановлення наявності та глибини пародонтальних кишень використовували градуйований зонд, виміри проводили з 4-х боків зуба. Проводили оцінку кількості та характеру (серозний, серозно-гнійний) ексудат, який виділявся з пародонтальних кишень. Виявляли та оцінювали ступінь патологічної рухомості зубів, наявність над- та під'ясенного зубного каменю. Травматичну оклюзію виявляли за допомогою копіювального паперу та проводили її оцінку в центральній, бокових, передній, задній тощо оклюзії. Стан кісткової тканини, глибину патологічного процесу, характеру патологічних змін у кістковій тканині альвеолярного відростка, а також оцінку стану тканин пародонта при вивченні віддалених результатів проводили за допомогою внутрішньоротової та панорамної рентгенографії.

Паралельно з клінічним обстеженням проводили лабораторні методи дослідження: визначення міграції лейкоцитів у ротову порожнину за методикою М.А. Ясиновського; цитологічне та мікробіологічне (бактеріоскопічне) вивчення мікрофлори пародонтальних кишень.

Для морфологічного дослідження був проведений забір тканин ясен при проведенні корекції ясенного краю під час комплексного лікування та під'ясенного кюретажу. Тканини ясен забирали до комплексного лікування, а також через 10-15 днів та через 6 місяців після комплексного лікування, за умов місцевого знеболювання 2 % розчином лідокаїну у 15 пацієнтів (10 пацієнтів основної групи; 5 пацієнтів I контрольної групи). Біоптати від 3 волонтерів II контрольної групи забирали за таких же умов одноразово. Матеріал (головним чином верхівки міжзубних ясенних сосочків) заключали в епоксидні блоки (суміш епону з аралдітом). З цих блоків виготовляли напівтонкі та ультратонкі зрізи. Ультратонкі зрізи вивчали і фотографували за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К. Електронномікроскопічне дослідження виконано на базі відділу електронної мікроскопії Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Напівтонкі зрізи вивчали і фотографували за допомогою світлового мікроскопа «Olympus BX51» з цифровою камерою «Olympus C3030».

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів стандартного пакету програм Microsoft Excel і Statistica 8.0 Copyright © Stat Soft, Inc. 1984-2008 із застосуванням методів варіаційної статистики. Наявність достовірної різниці між середніми арифметичними двох варіаційних рядів визначали за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента. Різницю оцінювали, як достовірну, починаючи зі значення  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх аналіз.** Одержані при виконанні експериментальної частини роботи дані (результати доклінічного випробування дії біпрололу, тіотриазоліну і кверцетину на стан ясен у щурів лінії SHR) свідчать про виразний апоптозний вплив АГ на клітини ясен. Біпролол, який знімає АГ, діє парадоксальним чином, підсилюючи апоптоз. Це призводить до суттєвої структурної перебудови та зміни архітекtonіки клітинних і волокнистих компонентів ясен (описана нами інверсія). В

свою чергу тіотриазолін, фармакологічні ефекти якого пояснюють протиішемічними, мембраностабілізуючими, антиоксидантними та імуномодельючими властивостями, проявляє свої антиапоптозні протекторні властивості (як ізольовано, так і в комбінації з біпрололом). Структурних проявів описаної в науковій літературі антиоксидантної дії кверцетину, що повинна була б проявитися у протекторних ефектах щодо клітин ясен, не було виявлено.

Встановлено, що апоптозні зміни базальних та остистих епітеліоцитів ясен шурів лінії SHR відбуваються за класичною схемою апоптозу. В той же час зернисті епітеліоцити йдуть по іншому шляху змін, який можна визнати інваріантом апоптозу. Цей шлях передбачає: перетворення зернистих епітеліоцитів на рогові лусочки; локальне зникнення зернистого шару; транслокацію рогового шару. Застосування тіотриазоліну не дозволяє повністю нівелювати прояви апоптозу епітеліоцитів ясен, але знімає явище встановленого нами феномену транслокації рогового шару і деградації базальної мембрани епітелію, які є важливою прогностичною ознакою небажаних ускладнень фармакотерапевтичної дії біпрололу.

Проведене дослідження показало, що міоцити дрібних артерій та артеріол власної пластинки слизової оболонки ясен у шурів зі спонтанною АГ при її фармакологічній корекції біпрололом зазнають зміни ультраструктури і тканинної організації, що відображає їх диференціацію з контрактильного в синтетичний фенотип [3]. В результаті складова активного пристосування міоцитів артерій та артеріол до розтягування і стискування (як реакція на збільшення гемодинамічних навантажень) поступається складовій достатньо пасивного підтримання параметрів гемодинаміки. Появу в стінці артерій та артеріол міоцитів синтетичного типу можна оцінити як позитивний фактор, що уможливило відновлення пошкодженого підлеглого матриксу. Це відноситься і до появи «міофібробластів», які забезпечують поновлення клітинної та волокнистої архітекtonіки сполучнотканинної основи ясен. Однак слід приймати до уваги застереження, що у зв'язку з зазначеними структурними перебудовами, дрібні артерії та артеріоли ясен не можуть виконувати роль ефективного регулятора місцевої гемодинаміки. Слід підкреслити, що описані зміни міоцитів артерій та артеріол ясен при фармакоterapiї АГ можна визначити як прояви лікувального патоморфозу (суттєвих змін ультраструктурної патології ясен під дією біпрололу), який піддається корекції тіотриазоліном.

Для нервів ясен шурів лінії SHR характерними є зміни нейролемоцитів (та їх апоптоз), порушення структури мієлінових оболонок, перебудова і руйнування цитоскелету осьових циліндрів, які підсилюються за умов впливу біпрололу [4]. Ці патологічні прояви нівелюються застосуванням тіотриазоліну, який діє як антиапоптозний (щодо нейролемоцитів), нейростабілізуючий (щодо елементів цитоскелету) та бар'єрозберігаючий (щодо структур периневрального бар'єру) нейропротектор. Одержані дані доводять доцільність застосування тіотриазоліну для корекції судинно – нервової дистрофії пародонта і, таким чином, для лікування ГП.

Базуючись на даних експериментального дослідження була проведена клінічна частина роботи, яка полягала

у стоматологічному обстеженні хворих на есенціальну АГ молодих людей, відборі з їх числа пацієнтів з ГП I – II ступеня та їх лікуванні. Встановлені клініко-лабораторні показники та здійснений морфологічний аналіз біоптатів ясен (світлова та електронна мікроскопія) свідчать про ефективність певного алгоритму лікування ГП у пацієнтів з супутньою есенціальною АГ, який (застосований одночасно з антигіпертензивною терапією) передбачає: професійну гігієну порожнини рота; усунення подразнюючих факторів і травматичної оклюзії; застосування тіотриазоліну у таблетованій формі та препарату сорбційно-детоксикаційної дії «Силікс» у вигляді аплікацій на ясна та інстиляції в пародонтальні кішені.

Здійснене лікування хворих на ГП та есенціальну АГ із використанням біпрололу та тіотриазоліну дозволило досягти значного поліпшення стану тканин пародонта. Відмічена більш рання та виражена нормалізація клінічних та лабораторних показників, які характеризують дистрофічно-запальний процес у пародонті. Такі результати комплексного лікування свідчать про суттєвий сприятливий вплив застосування біпрололу та тіотриазоліну у комплексному лікуванні хворих на ГП та есенціальну АГ.

Вже в найближчі 10-15 днів після проведеного лікування індекс РМА (порівняно з результатами I контрольної групи) достовірно знизився майже у 2 рази. Підвищилася резистентність капілярів ясен. Глибина пародонтальних кишень складала  $2,6 \pm 0,5$  мм, після лікування вона достовірно ( $p < 0,005$ ) зменшилась до  $2,1 \pm 0,02$  мм. Відмічена достовірна різниця в кількості живих нейтрофільних лейкоцитів, що емігрують у порожнину рота пацієнтів основної та I контрольної груп.

Через 6 місяців після комплексного лікування хворих на ГП і есенціальну АГ встановлена виражена тенденція до клініко-морфологічної стабілізації саме у пацієнтів основної групи, яким при лікуванні есенціальної АГ призначали біпролол і тіотриазолін: задовільний стан пародонта відмічений у 72 (96%) хворих (в I контрольній групі – у 88%).

Через 12 місяців після проведеного лікування було обстежено 71 (94,7%) хворих основної та 23 (92%) хворих контрольної груп. У 66 (93%) пацієнтів основної групи встановлене покращення індексних показників, відмічена відсутність неприємних суб'єктивних відчуттів у порожнині рота, болючості та кровоточивості ясен, відчуття свербежу в яснах. В I контрольній групі також отримані достатньо задовільні клінічні, рентгенологічні та лабораторні результати лікування. Проте у 4 (17,4%) з них було відмічене загострення патологічного процесу і незначне прогресування резорбції вершин міжальвеолярних перегородок. Проба Шіллера – Писарева була слабо жовтою у 80,3% обстежених. Стан гігієни порожнини рота був задовільним (індекс гігієни дорівнював  $1,36 \pm 0,17$ ). Не відмічено подальшого прогресування рівня запалення ясен (індекс РМА становив  $18,9 \pm 1,75$  %). Рентгенологічно явища остеопорозу у міжальвеолярних перегородках альвеолярного відростка щелеп були на тому ж рівні, що і через 6 місяців після лікування.

Через 18 місяців після лікування було обстежено 69 (92%) хворих основної та 22 (88%) пацієнтів I контрольної

групи. У 60 (87%) хворих основної групи виявлена стабілізація дистрофічно-запального процесу в пародонті. Слизова оболонка ясен залишалась ущільненою, проба Шіллера – Писарева була негативною у 76,8% пацієнтів основної та у 68,2% пацієнтів I контрольної групи. Утримувався на задовільному рівні стан гігієни порожнини рота і рівень запалення ясен (зокрема індекс РМА становив  $22,33 \pm 1,92\%$ ). Рентгенографічне обстеження показало відсутність негативної (у порівнянні з такою через 6 місяців після лікування) динаміки змін в міжальвеолярних перегородках. У 22,7% хворих I контрольної групи відмічене подальше незначне прогресування патологічного стану, зазвичай у результаті загострення дистрофічно-запального процесу в пародонті.

За результатами проведеного клінічного дослідження, було визначено, що запропонована оптимізація комплексної одночасної терапії ГП та супутньої АГ (з включенням тіотриазоліну і «Силіксу») позитивно впливає на основні симптомокомплекси ГП і має особливо виражену дію на пародонтальну кишеню та симптоматичний гінгівіт. У зв'язку із зазначеним особливо важливим є вперше встановлений нами факт про те, що тіотриазолін при лікуванні ГП та супутньої АГ виявляє властивості інгібітора некрозу, апоптозу та зрощування клітин ясен. Результати морфологічного аналізу біоптатів ясен також, свідчать, що застосовані у комплексному лікуванні тіотриазолін та «Силікс» діють, як протизапальні препарати, спрямовані на гальмування патологічних реакцій тканинних базафілів ясен – головних ефекторних клітин ініціальної фази альтерації та запалення при ГП.

### Висновки

1. Провідним фактором структурних змін ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією є апоптоз функціонально різних клітин ясен, який підсилюється під впливом біпрололу. Застосований з лікувальною метою тіотриазолін проявляє свої антиапоптозні властивості (як ізольовано, так і в комбінації з біпрололом).

2. Апоптоз епітеліоцитів та фібробластів ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією призводить до перебудови архітекtonіки клітинних і волокнистих компонентів ясен, що загалом проявляється хвилеподібним або лійкоподібним заглибленням («інверсією») епітелію вільної частини ясен (разом з роговим шаром) в підепітеліальну сполучнотканинну основу власної пластинки слизової оболонки ясен. Описаний феномен «інверсії» зменшується у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, які одержували біпролол з тіотриазоліном та зникає у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, які одержували тільки тіотриазолін.

3. Зміни стінки артерій та артеріол ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією виявляють себе гіпертрофією і гіперплазією міоцитів. Під впливом біпрололу відбувається диференціація міоцитів артерій та артеріол з контрактильного у синтетичний фенотип, що віддзеркалюється проявами порушення мікроциркуляції (за рахунок втрати міоцитами можливості активно регулювати кровоток в мікросудинах). В цих умовах тіотриазолін проявляє свої адаптогенні властивості (зокрема, як інгібітор клітинної атипії міоцитів артерій та артеріол ясен).

4. Для нервів ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією характерними є зміни нейролемоцитів (та їх апоптоз), порушення структури мієлінових оболонок, перебудова і руйнування цитоскелету осьових циліндрів. Ці патологічні прояви інвельюються застосуванням тіотриазоліну, який діє як антиапоптозний (щодо нейролемоцитів), нейростабілізуючий (щодо елементів цитоскелету) та бар'єрозберігаючий (щодо структур периневрального бар'єру) нейропротектор. Одержані дані доводять доцільність застосування тіотриазоліну для корекції судинно-нервової дистрофії пародонта і, таким чином, для лікування генералізованого пародонтиту.

5. Проведена (з урахуванням одержаних експериментальних даних) оптимізація комплексної терапії генералізованого пародонтиту I-II ступеня у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією (застосування біпрололу, тіотриазоліну у таблетованій формі, професійна гігієна порожнини рота, місцеве застосування сорбційно-детоксикаційного препарату «Силікс») позитивно впливає на всі чотири характерні симптомокомплекси генералізованого пародонтиту і має особливо виражену дію на симптоматичний гінгівіт та пародонтальну кишеню.

6. Застосований у комплексному лікуванні тіотриазолін діє як інгібітор апоптозу, некрозу та надлишкового зрощування в епітелії ясен і, таким чином, забезпечує лікування генералізованого пародонтиту та здійснює корекцію несприятливого впливу антигіпертензивної терапії на тканини ясен. Разом тіотриазолін та «Силікс» діють як протизапальні препарати, спрямовані на гальмування патологічних реакцій мастоцитів ясен-головних ефекторних клітин ініціальної фази альтерації та запалення слизової оболонки.

*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. Сучасні технології оптимізації комплексної профілактики захворювань пародонта / М. Ю. Антоненко, Л. Ф. Сидельнікова // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2010. – № 1. – С. 84 – 89.
2. Борисенко А.В. Состояние стоматологического статуса у лиц молодого возраста в зависимости от наличия заболеваний пародонта / А.В. Борисенко, И.А. Воловик // Современная стоматология. – 2016. – № 1. – С. 28–34.
3. Борисенко А.В. Структурні зміни кровоносних судин ясен у молодих щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином / А.В. Борисенко, О.В. Черкасова // Новини стоматології. – 2011. – № 1. – С. 60–63.
4. Черкасова О.В. Ультраструктурні зміни в нервах ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією та їх модифікація в умовах застосування фармакотерапії / О.В. Черкасова // Neurophysiology / Нейрофизиология. – 2013. – Т.45, № 2. – С.156–161.
5. Silva N. Host response mechanisms in periodontal diseases / N. Silva, L. Abusleme, D. Bravo [et al.] // J. Appl. Oral Sci. [online]. – 2015. – Vol. 23, №3. – P. 329–355. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-775720140259>.

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Черкасова О.В.

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

Статья посвящена разработке схемы комплексной терапии и обоснованию эффективности целенаправленного применения метаболических препаратов тиотриазолина и кверцетина, а также препарата сорбционно-детоксикационного действия «Силикс» для лечения генерализованного пародонтита у пациентов молодого возраста с сопутствующей эссенциальной артериальной гипертензией.

При экспериментальном исследовании методами световой и электронной микроскопии на 60 крысах линии SHR (крысах со спонтанной артериальной гипертензией) выяснены структурные механизмы развития патологии дёсен при артериальной гипертензии и установлено, что применение рациональной терапии с использованием тиотриазолина повышает эффективность лечения обоих патологических состояний, а также позволяет уменьшить количество и степень выраженности нежелательных последствий применения наиболее широко используемого в настоящее время антигипертензивного препарата бипролола. Показано, что ведущим фактором структурных изменений десны крыс со спонтанной артериальной гипертензией является апоптоз функционально различных клеток, а также морфологические изменения сосудов и нервов десны, которые усиливаются под влиянием бета-адреноблокатора бипролола. Примененный с лечебной целью тиотриазолин в этом случае проявляет свои антиапоптозные, противовоспалительные, адаптогенные и нейропротекторные свойства (как изолировано, так и в комбинации с бипрололом). Полученные данные доказывают целесообразность применения тиотриазолина для коррекции сосудисто-нервной дистрофии пародонта и, таким образом, для лечения генерализованного пародонтита.

Клинико-лабораторными и морфологическими (световая и электронная микроскопия биоптатов десны) методами у 75 пациентов (46 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 23 до 44 лет показана эффективность комплексного лечения генерализованного пародонтита I-II степени ассоциированного с эссенциальной артериальной гипертензией, которое (примененное одновременно с антигипертензивной терапией) предусматривает: профессиональную гигиену полости рта; устранение раздражающих факторов и травматической окклюзии; применение тиотриазолина в таблетированной форме и препарата «Силикс» в виде аппликаций на дёсна и инстилляций в пародонтальные карманы. Проведенная формализованная субъективная характеристика и объективные критерии состояния пародонта во всех обследованных группах пациентов показали, что позитивный эффект (клиническое благополучие) с довольно продолжительной ремиссией (стабилизация состояния клинического благополучия) наблюдается в случае при-

менения комплексного лечения. Стабильность индексных показателей через 6, 12 и 18 месяцев после комплексного лечения свидетельствует не только о продолжительном лечебном эффекте, но также является результатом протекторного действия тиотриазолина. Морфологические данные показывают, что примененный в комплексном лечении тиотриазолин действует как ингибитор апоптоза, некроза и избыточного ороговения в эпителии десны и, таким образом, обеспечивает лечение генерализованного пародонтита, а также осуществляет коррекцию неблагоприятного влияния антигипертензивной терапии на ткани десны. Вместе тиотриазолин и «Силикс» действуют как противовоспалительные препараты, направленные на торможение патологических реакций тканевых базофилов – главных эффекторных клеток инициальной фазы альтерации и воспаления слизистой оболочки.

**Ключевые слова:** генерализованный пародонтит, артериальная гипертензия, десна, комплексное лечение, бисопролол, тиотриазолин.

## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF GENERALIZED PERIODONTITIS IN YOUNG PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

O.V. Cherkasova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article is devoted to developing a comprehensive scheme of rationale and effectiveness therapy, which includes beta-adrenoblockers, metabolite and sorption-detoxication drugs, for treatment of generalized periodontitis in young patients with concomitant essential arterial hypertension.

In 60 young SHR rats with clearly pronounced arterial hypertension, we studied structural changes in the gums, as well as modifications of such changes in animal groups subjected to pharmacological correction of hypertension (using bisoprolol, thiotriazoline and quercetine). The obtained data are indicative of significant apoptogenic properties of bisoprolol. In this situation thiotriazoline (used with a therapeutic aim) demonstrated significant inhibitory effect with respect to apoptosis and also protective properties.

Clinical, laboratory and morphological (light and electronic microscopy of gingival biopsies) study in 75 men (aged 23 to 44 years) determined that the proposed in experimental preclinical study optimization of complex simultaneous treatment of generalized periodontitis and concomitant essential arterial hypertension (with the inclusion of bisoprolol, thiotriazoline and "Syliks") has a positive effect on all clinical characteristics of generalized periodontitis.

**Keywords:** generalized periodontitis, arterial hypertension, gums, comprehensive treatment, Bisoprolol, Thiotriazolin.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК: 615.277.3.099-036.2:616.018.63.018.1-08:[546.289+577.164.15]

# ВПЛИВ РІЗНИХ ДОЗ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ НА ПРОЦЕСИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА ПОРІВНЯЛЬНИЙ ВПЛИВ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ З РІЗНИМИ БІОЛІГАНДАМИ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СПЕКТР ЛІПІДІВ КАРДІОМІОЦИТІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ДОКСОРУБІЦИНОМ

Нароха В.П.

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

За даними Державної служби статистики, перше та друге місця серед причин смертності населення в Україні займають захворювання серцево-судинної системи та злоякісні новоутворення. Загальновідомо, що основний принцип хіміотерапії полягає в пригніченні мітотичних та метаболічних процесів пухлинних клітин, в той же час здорові тканини також чутливі до дії хіміотерапевтичних препаратів, що часто призводить до розвитку побічних ефектів: порушення функціонування серцево-судинної системи (серцева недостатність, аритмія, тахікардія, гіпотонія), пригнічення активності кісткового мозку і ін. Одним з механізмів розвитку цитотоксичності антрациклінових антибіотиків є збільшення утворення вільних радикалів та посилений розвиток оксидативного стресу.

Метою роботи було вивчити вплив різних доз нової координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою МІГУ-1 на процес перекисного окиснення ліпідів в міокарді щурів та порівняти вплив нових сполук германію з різними біолігандами (МІГУ-1, ОЕ-5 та ОК-1) на жирнокислотний спектр ліпідів кардіоміоцитів щурів за умов експериментальної хронічної інтоксикації доксорубіцином.

В результаті експериментальних досліджень встановлено, що оптимальний фармакологічний ефект щодо корекції проявів оксидативного стресу в міокарді щурів МІГУ-1 проявляв в дозі 10 мг/кг при внутрішньоочеревинному щоденному введенні, а сполуки МІГУ-1 та ОЕ-5 призводили до відновлення жирнокислотного спектру ліпідів кардіоміоцитів за умов хронічної інтоксикації доксорубіцином, що підтверджує актуальність та доцільність вивчення їх механізму дії в якості потенційних кардіопротекторів.

**Ключові слова:** доксорубіцин, міокард, германій, нікотинова кислота, оксидативний стрес, бісфосфонати

**Вступ.** Існування людини в умовах сучасної техногенної цивілізації, надмірне психоемоційне та фізичне навантаження, військові катастрофи, негативних вплив факторів навколишнього середовища, накопичення в організмі ксенобіотиків супроводжуються збільшенням утворення вільних радикалів та посиленням розвитком оксидативного стресу, який призводить до розвитку патологій. За даними Державної служби статистики, перше та друге місця серед причин смертності населення в Україні займають захворювання серцево-судинної системи та злоякісні новоутворення. Група антрациклінових антибіотиків займає чільне місце в сучасній хіміотерапії більшості онкологічних захворювань, зокрема клінічно

доведена їх висока терапевтична ефективність в лікуванні гематологічних та солідних пухлин. Загальновідомо, що основний принцип хіміотерапії полягає в пригніченні мітотичних та метаболічних процесів пухлинних клітин, в той же час здорові тканини також чутливі до дії хіміотерапевтичних препаратів, що часто призводить до розвитку побічних ефектів: порушення функціонування серцево-судинної системи (серцева недостатність, аритмія, тахікардія, гіпотонія), пригнічення активності кісткового мозку і ін [11]. Попередніми дослідженнями доведено, що в основі ушкоджувальної дії антрациклінових антибіотиків на тканини лежить утворення активних форм кисню

(АФК), які посилюють розвиток оксидативного стресу (ОС). Відомо, що в цитотоксичній дії АФК, які ініціюють ушкодження біомембран та генетичного апарату клітин в умовах ОС, початковим етапом патобіохімічного процесу є перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) та інших біомолекул клітинних структур міокарда, печінки, головного мозку і ін. [3,5]. Саме тому визначення ознак та попередження ОС є важливим для запобігання подальшого апоптозу та некрозу тканин найбільш чутливих до ОС органів і тканин, до яких відноситься міокард [9]. Виходячи з вищезазначеного, пріоритетним напрямком розвитку фармакології є пошук ефективних та безпечних антиоксидантів з оптимальними фармакодинамічними ефектами та фармакокінетичними параметрами.

Протягом останніх десяти років увагу вчених привертають нові координаційні сполуки (КС) германію з органічними біолігандами, які виявили широкий спектр терапевтичної активності: антигіпоксичні, гепатопротекторні, церебропротекторні, нейропротекторні властивості [2,12]. Органічні комплекси германію проявляють низьку токсичність [2,14] і можуть використовуватись в якості компонентів харчових добавок та комплексних вітамінних препаратів [12]. В наших попередніх дослідженнях [13] на моделі хронічної інтоксикації доксорубцином (ХІД) доведена висока фармакотерапевтична ефективність оригінальної координаційної сполуки германію з нікотиною кислотою – МІГУ-1 за показниками жирнокислотного складу ліпідів кардіоміоцитів, що зробило актуальним вивчення впливу різних доз досліджуваного препарату з метою виявлення оптимального режиму дозування МІГУ-1. Крім цього, враховуючі дані про ефективність МІГУ-1 в умовах інтоксикації антрацикліновими антибіотиками, досліджували вплив та механізм дії нових похідних германію в умовах ХІД: КС германію ОЕ-5 (містить в своєму складі нікотинову та оксиетилідендифосфонову (ОЕДФ) кислоти) та ОК-1 (містить нікотинову та лимонну кислоти). ОЕДФ є представником класу бісфосфонатів, які використовуються для профілактики та лікування захворювань опорно-рухового апарату. Існують дані, що бісфосфонати також здатні знижувати ризик розвитку інфаркту міокарду [15]. Лимонна кислота, що є проміжним продуктом циклу трикарбонових кислот, виявила антиоксидантні та протизапальні властивості при токсич-

них та запальних ураженнях головного мозку та печінки в експерименті [7].

**Мета роботи** – вивчити вплив різних доз нової координаційної сполуки германію з нікотиною кислотою МІГУ-1 на процес перекисного окиснення ліпідів в міокарді щурів в умовах експериментальної хронічної інтоксикації доксорубцином. Порівняти вплив нових КС германію з біолігандами (МІГУ-1, ОЕ-5 та ОК-1) на жирнокислотний спектр ліпідів кардіоміоцитів щурів в умовах експериментальної хронічної інтоксикації доксорубцином.

**Матеріали та методи.** Предметом дослідження були нові КС германію з органічними біолігандами (рис 1): КС германію з нікотиною кислотою (лабораторний шифр МІГУ-1), КС германію з нікотиною та ОЕДФ кислотами (лабораторний шифр ОЕ-5) та КС германію з нікотиною та лимонною кислотами (лабораторний шифр ОК-1) вперше синтезовані в лабораторії кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І.І.Мечникова. Антиоксидантні властивості МІГУ-1 вивчали у широкому діапазоні доз відповідно: 1/10 LD50 (147мг/кг), 1/15 LD50 (100мг/кг), 1/21 LD50 (70мг/кг), 1/50 LD50 (30мг/кг) та 1/147 LD50 (10мг/кг маси тіла). Ефективність МІГУ-1, ОЕ-5 та ОК-1 на ЖК склад ліпідів кардіоміоцитів вивчали в дозі 10мг/кг. Для експериментальної моделі ХІД було використано ДОК-КМП у формі ліофілізованого порошку для приготування розчину для ін'єкцій по 0,01 г (виробник ВАТ «Київмедпрепарат», Україна).

Дослідження проводились на статевозрілих щурах-самцях масою 180-220г. Догляд за тваринами здійснювали згідно Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, відповідно до Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та згідно висновків Комісії з питань етики Національного медичного університету (протокол №82 від 08.10.2014). Тварини утримувалися на звичайному збалансованому харчовому раціоні і вільному доступі до води в умовах віварію НМУ імені О.О.Богомольця.

Тварин на групи було розділено методом випадкової вибірки. Експериментальне вивчення впливу досліджуваних речовин виконувались в різні проміжки часу. Контрольним тваринам щотижня 5 тижнів в/м вводили 0,9%

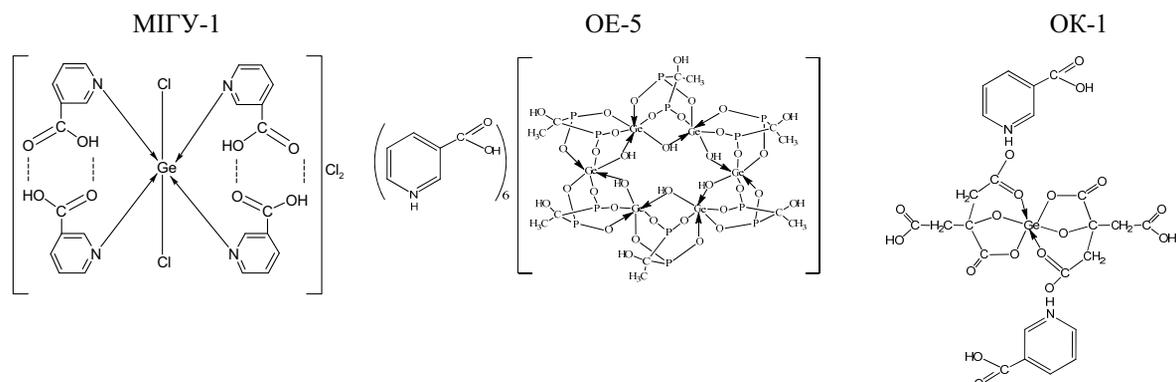


Рисунок 1. Структурні формули координаційних сполук германію з біолігандами, що досліджувались.

NaCl. Хронічну інтоксикацію ДОК (ХІД) моделювали 5 тижнів в/м введенням ДОК з розрахунку 5 мг/кг/тиждень [13]. МІГУ-1 вводили щоденно в/о протягом 5 тижнів на фоні ХІД в широкому діапазоні доз: 1/10 LD50 (147мг/кг), 1/15 LD50 (100мг/кг), 1/21 LD50 (70мг/кг), 1/50 LD50 (30мг/кг) та 1/147 LD50 (10мг/кг маси тіла). Координаційні сполуки ОЕ-5 та ОК-1 вводили щоденно в/о протягом 5 тижнів в дозах 10 мг/кг маси тіла на фоні ХІД.

Тварин декапітували під легким ефірним наркозом з наступною екстирпацією серця. В гомогенаті визначали інтенсивність ПОЛ за накопиченням продуктів окиснення – ДК – спектрофотометричним методом [1], ТБК-активні сполуки – за методом Стальної і співавт. [6] і основи шиффа (ОШ) флуориметричним методом [4]. Вміст білку в гомогенаті визначали за методом Лоурі [10]. Газохроматографічне визначення ЖК ліпідів провидили за методикою Т.С.Брюзгіної [13]. У спектрі ЖК ліпідів кардіоміоцитів було ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: із них міристинова  $C_{14:0}$ , пентодеканова  $C_{15:0}$ , пальмітинова  $C_{16:0}$ , маргарінова  $C_{17:0}$ , стеаринова  $C_{18:0}$ , що складають суму НЖК, а також олеїнова  $C_{18:1}$ , лінолева  $C_{18:2}$ , ліноленова  $C_{18:3}$ , арахідонова  $C_{20:4}$ , що складають групу ННЖК. Лінолева  $C_{18:2}$ , ліноленова  $C_{18:3}$ , арахідонова  $C_{20:4}$  ЖК входять в суму поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) і визначаються як незамінні.

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою програми Biostat 2009 v 5.8.4. (виробник - AnalystSoft). Отримані результати представлено у вигляді середньоарифметичного ( $M$ ) і стандартної похибки ( $m$ ), з урахуванням кількісної вибірки ( $n$ ). Отримані в експерименті дані обробляли за допомогою  $U$ -критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні. Відмінності вважали достовірними при  $P < 0,05$ .

#### Результати та їх обговорення

Вплив МІГУ-1 в умовах ХІД виявив високу токсичність досліджуваної сполуки в дозах 1/10 LD50 (147мг/кг) та 1/15 LD50 (100мг/кг) при щоденному в/о введенні.

Тривалість життя експериментальних тварин, які отримували МІГУ-1 на фоні ХІД в дозі 100мг/кг склала  $14 \pm 2$  дні та в дозі 147мг/кг склала  $13 \pm 2$  дні.

При біохімічному дослідженні тканин серця тварин виявлено, що розвиток хронічної інтоксикації ДОК супроводжувався активацією в міокарді процесів ПОЛ: накопиченням ДК, ТБК-активних сполук та ОШ ( $P < 0,05$ ) (табл. 1, 2).

Введення МІГУ-1 в дозах 10мг/кг (табл.1) та 30мг/кг (табл.2) сприяло зниженню вмісту продуктів ПОЛ: ДК в 1,68 та 1,43 рази, ТБК-активних сполук в 1,62 та 1,38 рази та ОШ в 1,35 та 1,34 рази відповідно. МІГУ-1 в дозі 10 мг/кг маси більш активно пригнічував процеси ПОЛ на етапі утворення первинних та вторинних продуктів, в той час як зниження вмісту ОШ не залежало від дози досліджуваної речовини.

МІГУ-1 в дозі 70 мг/кг (табл.2) не перешкодив розвитку оксидативного стресу: вміст продуктів ПОЛ не відрізнявся від показників тварин з експериментальною ХІД, навіть спостерігалась тенденція до активації процесів ПОЛ на етапі утворення вторинних і третинних продуктів порівняно з тваринами з ХІД. Рівень продуктів ПОЛ був значно вище від контролю: ДК в 1,52, ТБК-АС в 1,56 та ОШ в 1,39 рази ( $P < 0,05$ ) (табл.2).

Порівняльний аналіз отриманих експериментальних даних свідчить про наявність дозозалежного впливу МІГУ-1 в умовах ХІД та показує, що застосування досліджуваного антиоксиданту в діапазоні доз 10-30 мг/кг при щоденному в/о введенні реалізується максимальним терапевтичним ефектом, що враховували при подальшому вивченні механізму дії та фармакологічної активності МІГУ-1. Збільшення дози до 150 мг/кг щоденно в/о виявляє зниження його антиоксидантних властивостей та збільшення токсичності, що призвело до загибелі експериментальних тварин.

При вивченні ЖК спектру тканин серця показано, що у шурів з експериментальною ХІД спостерігалися значні

Таблиця 1.

Вплив МІГУ-1 в дозі 10 мг/кг на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у серці шурів, ( $M \pm m$ ,  $n = 10$ )

Група тварин	Дієнові кон'югати, нМоль x мг білка <sup>-1</sup>	ТБК-активні сполуки, нМоль x мг білка <sup>-1</sup>	Шиффові основи, ум. од. x мг білка <sup>-1</sup>
Контроль	237,61 ± 23,09	81,84 ± 7,43	7,54 ± 0,52
ХІД	352,59 ± 29,48	105,16 ± 9,75*	9,49 ± 0,88*
ХІД+10мг МІГУ-1	210,18 ± 18,71	64,73 ± 5,46*#	7,03 ± 0,59#

Примітка. \* -  $p < 0,05$  порівняно з контролем; # -  $p < 0,05$  порівняно з групою тварин, яким вводили ДОК.

Таблиця 2.

Вплив МІГУ-1 в дозах 30 мг/кг та 70 мг/кг на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у серці шурів, ( $M \pm m$ ,  $n = 10$ )

Група тварин	Дієнові кон'югати, нМоль x мг білка <sup>-1</sup>	ТБК-активні сполуки, нМоль x мг білка <sup>-1</sup>	Шиффові основи, ум. од. x мг білка <sup>-1</sup>
Контроль	250,95 ± 22,68	84,78 ± 7,43	8,15 ± 0,58
ХІД	388,62 ± 24,46*	125,38 ± 10,79*	10,48 ± 0,85*
ХІД+30мг МІГУ-1	272,42 ± 22,16#	91,18 ± 5,72#	7,84 ± 0,59#
ХІД+70мг МІГУ-1	380,19 ± 36,56*	132,32 ± 13,19*	11,36 ± 1,11*

Примітка. \* -  $p < 0,05$  порівняно з контролем; # -  $p < 0,05$  порівняно з групою тварин, яким вводили ДОК.

зміни ЖК складу ліпідів міокарду (табл.3). Встановлено статистично достовірне зменшення суми ПНЖК ліпідів кардіоміоцитів в 1,2 рази переважно за рахунок зниження вмісту арахідонової та лінолевої ЖК. Спостерігалась тенденція до перерозподілу вмісту ННЖК та НЖК в бік насиченості, однак ці зміни достовірно не відрізнялись від контролю. Виходячи з цього, ДОК вплинув на вміст ПНЖК, що пов'язано з активацією процесів ПОЛ у клітинах, що призводить до дефіциту ПНЖК, головним чином арахідонової, зменшенням стійкості мембран, більш легким руйнуванням клітин під дією антрациклінового антибіотика.

МІГУ-1 та ОЕ-5 за умов експериментальної ХІД достовірно впливали на ПНЖК склад ліпідів кардіоміоцитів: спостерігалось підвищення суми ПНЖК в 1,28 рази під впливом МІГУ-1 (достовірно за рахунок лінолевої, лінолевої та арахідонової ЖК) та в 1,35 рази під впливом ОЕ-5 (достовірно за рахунок арахідонової ЖК). Крім цього, дані сполуки впливали на вміст НЖК: МІГУ-1 знижував вміст міристининої, пальмітинової та маргаринової ЖК, а ОЕ-5 міристинової та пальмітинової ЖК ( $P < 0,05$ ) порівняно з групою тварин з ХІД. Комплекс ОК-1 не виявив впливу на ЖК спектр ліпідів кардіоміоцитів щурів в умовах ХІД.

Проведені нами дослідження показали виражений вплив комплексів МІГУ-1 та ОЕ-5 в дозах 10 мг/кг на співвідношення суми ННЖК та НЖК в серці експериментальних тварин. На нашу думку, вплив досліджених сполук на процеси ПОЛ та вміст ЖК в міокарді реалізується шляхом прямої антирадикальної дії германію, який зв'язується з АФК та виводить їх з організму. Іншим механізмом є участь нікотинової кислоти, яка реалізує свій вплив через G-білок на процеси ліполізу [13]. Механізм дії бісфосфонатів недостатньо вивчений, але існують експериментальні дані, які виявили антиапоптичні властивості даної групи препаратів через їх здатність впливати на експресію коннексонів [8], які є білковими каналами, що слугують взаємному обміну речовин, таких як амінокислоти, цАМФ, АТФ і інші між клітинами. Їх активність регулюється йонами  $Ca^{2+}$ , електричним потенціалом, фосфо-

рилюванням та іншими факторами. Коннексони мають важливе значення для багатьох фізіологічних процесів: беруть участь в координації процесу деполяризації мембран клітин серцевого м'язу, функціонуванні мікросу-

Встановлений факт впливу МІГУ-1 та ОЕ-5 на ЖК спектр ліпідів кардіоміоцитів в умовах ХІД є підставою для подальшого вивчення КС германію в якості потенційних кардіопротекторів.

#### Висновки

1. При вивченні дозозалежного впливу МІГУ-1 на процеси ПОЛ в міокарді в умовах ХІД встановлено, що оптимальний фармакологічний ефект щодо корекції проявів оксидативного стресу МІГУ-1 проявляє при внутрішньоочередивному щоденному введенні в дозі 10 мг/кг.

2. В результаті порівняльних досліджень нових координаційних сполук германію МІГУ-1, ОЕ-5 та ОК-1 на склад жирних кислот ліпідів кардіоміоцитів виявлено наявність корегуючої дії на співвідношення ЖК в міокарді щурів в умовах ХІД в дозі 10мг/кг не тільки у МІГУ-1, а й у ОЕ-5. Сполуки МІГУ-1 та ОЕ-5 призводять до відновлення ЖК спектру, що підтверджує актуальність та доцільність їх механізму дії в умовах ХІД в якості потенційних кардіопротекторів.

**Конфлікт інтересів.** Немає ніякого конфлікту інтересів, який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.

**Джерела фінансування.** Робота виконана в рамках ініціативно-пошукової теми кафедри фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії НМУ імені О.О.Богомольця, номер держреєстрації 0115U000701.

**Подяка.** Автор щиро дякує професору Інні Йосипівні Сейфуліній та колективу лабораторії кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І.І.Мечникова: Олені Едуардівні Марцино, Олені Анатоліївні Чебаненко та Олені Гергіївні Песарогло за люб'язно надані сполуки.

Таблиця 3.

Вплив координаційних сполук германію (МІГУ-1, ОЕ-5, ОК-1) на жирнокислотний склад ліпідів (%) кардіоміоцитів щурів з експериментальною хронічною інтоксикацією доксорубіцином ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )

ЖК	Контроль	ХІД	ХІД+ 10мг МІГУ-1	ХІД+ 10мг ОЕ-5	ХІД+ 10мг ОК-1
міристинова $C_{14:0}$	$2,8 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,1$ */**	$0,60 \pm 0,10$ */**	$0,50 \pm 0,10$
пентодеканова $C_{15:0}$	$0,9 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$ *	$0,60 \pm 0,10$	$0,60 \pm 0,10$
пальмітинова $C_{16:0}$	$21,9 \pm 1,0$	$25,5 \pm 1,0$ *	$20,8 \pm 1,0$ **	$19,10 \pm 1,00$ **	$18,10 \pm 1,00$
маргарінова $C_{17:0}$	$0,2 \pm 0,05$	$0,3 \pm 0,05$	$0,1 \pm 0,05$ **	$0,20 \pm 0,05$	$0,20 \pm 0,05$
стеаринова $C_{18:0}$	$14,8 \pm 1,0$	$14,2 \pm 1,0$	$14,8 \pm 1,0$	$12,70 \pm 1,00$	$11,10 \pm 1,00$
олеїнова $C_{18:1}$	$9,9 \pm 0,7$	$14,7 \pm 1,0$ *	$9,4 \pm 0,6$ **	$11,00 \pm 1,30$	$13,40 \pm 1,00$
лінолева $C_{18:2}$	$13,8 \pm 1,0$	$10,8 \pm 0,7$ *	$16,8 \pm 1,0$ */**	$11,20 \pm 1,60$	$12,50 \pm 0,80$
ліноленова $C_{18:3}$	$0,2 \pm 0,05$	$0,3 \pm 0,05$	$0,1 \pm 0,01$ */**	$0,20 \pm 0,05$	$0,20 \pm 0,05$
арахідонова $C_{20:4}$	$35,5 \pm 1,3$	$30,1 \pm 1,1$ *	$35,8 \pm 1,3$ **	$44,30 \pm 1,50$ **	$43,30 \pm 1,50$
$\Sigma$ НЖК	$40,6 \pm 1,6$	$44,1 \pm 1,5$	$37,9 \pm 1,8$ **	$33,20 \pm 2,00$	$30,40 \pm 1,80$
$\Sigma$ ННЖК	$59,4 \pm 1,6$	$55,9 \pm 1,5$	$62,1 \pm 1,8$	$66,80 \pm 2,00$	$69,60 \pm 1,80$
$\Sigma$ ПНЖК	$49,5 \pm 1,3$	$41,2 \pm 1,3$ *	$52,7 \pm 1,6$ **	$55,70 \pm 1,80$ **	$56,10 \pm 1,60$

Примітка. \* - вірогідність відносно групи 10 ( $P < 0,05$ ); \*\* - вірогідність відносно групи з 11 ( $P < 0,05$ ).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов // *Лабор. дело.* – 1988. – № 2. – С. 60 – 63.
2. Годован В.В. Фармакологічні властивості нових повідних германієвих солей дифосфонових кислот з біолігандами: автореф. дис. доктора мед. наук / В.В. Годован. – Одесса: ОДМУ, 2008. – 32 с.
3. Губский Ю.И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз: монография / Ю.И.Губский. – Винница: Нова Книга, 2015.-360с.
4. Колесова О.Е., Маркин А.А., Федорова Т.Н. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах // *Лабор. дело.* – 1984. – № 9. – С. 540–546.
5. Ніженковська І.В. Біохімічні та мембранні механізми ушкодження міокарду за експериментальної серцевої недостатності та її корекції фізіологічно активними сполуками метаболічної дії: автор. ...докт.мед.наук: 14.01.32 / І.В.Ніженковська – К., 2009. – 48с.
6. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии.* – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
7. Abdel-Salam O. Citric acid effects on brain and liver oxidative stress in lipopolysaccharide-treated mice / O. Abdel-Salam, E. Youness, N. Mohammed [et al.] // *J Med Food.* – 2014. – V. 17(5). – P. 588-598.
8. Bellido T. Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability / T. Bellido, L. Plotkin // *Bone.* – 2011. – V.49(1). – P.50-55
9. Kim Y. Anthracycline-induced suppression of GATA-4 transcription factor: implication in the regulation of cardiac myocyte apoptosis / Y. Kim, A. Ma, K. Kitta, S.N. Fitch, T. [et al.] // *Mol Pharmacol.* – 2003. – V.63. – P.368–377.
10. Lowry O.H. Protein measurement with Folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.I. Randal // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, № 1. – P. 265–275.
11. McMurray JJ. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: 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 / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S. Anker [et al.] // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol.33(14). – P.1787-1847.
12. Nakamura T. Evaluation of the effects of dietary organic Germanium, Ge-132, and Raffinose supplementation on caecal flora in rats / T. Nakamura, T.Nagura, K.Sato, M. Ohnishi // *Biosci Microbiota Food Health.* – 2012. – V.31(2). – P.37-45.
13. Nizhenkovskaya I.V., Narokha V.P., Kuznetsova O.V. et a. Effects of nicotinic acid and complex of germanium with nicotinic acid (MIGU-1) on lipid fatty acid composition of cardiomyocytes and hepatocytes in rats with experimental chronic heart failure. *Pharmacology and drug toxicology.* 2015; 1(42):68-75.
14. Sabbioni E. Metabolic fate of ultratrace levels of GeCl(4) in the rat and in vitro studies on its basal cytotoxicity and carcinogenic potential in Balb/3T3 and HaCaT cell lines dagger / E. Sabbioni, S. Fortaner, S.Bosisio [et al.] // *J Appl Toxicol.* – 2010. – Vol. 30(1). – P.34-41.
15. Wolfe F. Bisphosphonate use is associate with reduces risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis / F. Wolfe, M. Bolster, C. O'Connor [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2013. – Vol. 28(5). – P.984-991.

**ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ  
КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ  
ГЕРМАНИЯ С НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ НА  
ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ  
ЛИПИДОВ И СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ  
КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ  
С РАЗЛИЧНЫМИ БИОЛИГАНДАМИ НА  
ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СПЕКТР ЛИПИДОВ  
КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ИНТОКСИКАЦИИ ДОКСОРУБИЦИНОМ**

*Нароха В.П.*

*Національний медичинський університет імені  
А.А.Богомольця, м. Київ, Україна*

По данным Государственной службы статистики, первое и второе места среди причин смертности населения в Украине занимают заболевания сердечно-сосудистой системы и злокачественные новообразования. Общеизвестно, что основной принцип химиотерапии заключается в угнетении митотических и метаболических процессов опухолевых клеток, в то же время здоровые ткани также чувствительны к действию химиотерапевтических препаратов, что часто приводит к развитию побочных эффектов: нарушению функционирования сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, аритмия, тахикардия, гипотония), угнетение активности костного мозга и др.

Одним из механизмов развития цитотоксичности антрациклиновых антибиотиков является увеличение образования свободных радикалов и усиленное развитие оксидативного стресса.

*Целью работы* было изучить влияние различных доз нового координационного соединения германия с никотиновой кислотой МИГУ-1 на процесс перекисного окисления липидов в миокарде крыс и сравнить влияние новых соединений германия с различными биолигандами (МИГУ-1, ОЕ-5 и ОК-1) на жирнокислотный спектр липидов кардиомиоцитов крыс в условиях экспериментальной хронической интоксикации доксорубицином.

В результате экспериментальных исследований установлено, что оптимальный фармакологический эффект в коррекции проявлений оксидативного стресса в миокарде крыс МИГУ-1 проявлял в дозе 10 мг / кг при внутрибрюшинном ежедневном введении, а соединения МИГУ-1 и ОЕ-5 приводили к восстановлению жирнокислотного спектра липидов кардиомиоцитов в условиях хронической интоксикации доксорубицином, что подтверждает актуальность и целесообразность изучения их механизма действия в качестве потенциальных кардиопротекторов.

**Ключевые слова:** доксорубицин, миокард, германий, никотиновая кислота, оксидативный стресс, бисфосфонаты.

**THE EFFECT OF DIFFERENT DOSES OF  
COORDINATION COMPOUNDS OF GERMANIUM  
WITH NICOTINIC ACID ON LIPID PEROXIDATION  
AND COMPARATIVE INFLUENCE OF  
COORDINATION COMPOUNDS OF GERMANIUM  
WITH DIFFERENT BIOLIGANDS ON FATTY ACID  
SPECTRUM OF LIPIDS OF CARDIOMYOCYTES IN  
CHRONIC INTOXICATION WITH DOXORUBICIN**

*V.P. Narokha*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

According to the State Statistics Service, circulatory system diseases and malignant neoplasms take the first and second places among the causes of mortality in Ukraine. It is generally known that the basic chemotherapy principle is inhibition of mitotic and metabolic processes of cancer cells, while normal tissues are also sensitive to the action of chemotherapeutic agents, which often leads to the development of adverse effects: cardiovascular disorders (heart failure, arrhythmia, tachycardia, hypotension), bone marrow suppression etc.

One of the mechanisms of anthracycline antibiotics cytotoxicity is the enhanced production of free radicals and the increased oxidative stress.

*The aim of the study* was to investigate the effect of different doses of the new coordination complex compound of germanium with nicotinic acid (MIGU-1) on the process of lipid peroxidation in rat's myocardium and to compare the impact of new germanium compounds with different bioligands (MIGU-1, OE-5 and OK-1) on the fatty acid spectrum of rat's cardiomyocyte lipids in experimental chronic doxorubicin-induced intoxication.

Based on the results of our experimental studies we found that MIGU-1 10 mg/kg i.p. once daily had the optimal pharmacological effect in the correction of the oxidative stress manifestations in the rat's myocardium, and MIGU-1 and OE-5 compounds improved the fatty acid spectrum of cardiomyocytes lipids in chronic doxorubicin-induced intoxication proving the relevance and feasibility of the investigation of their mechanisms of action as potential cardioprotectors.

**Keywords:** doxorubicin, myocardium, germanium, niacin, oxidative stress, bisphosphonates.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 615.31:615.014

**ВИВЧЕННЯ СУБСТАНЦІЇ НАНОРОЗМІРНОГО ЗАЛІЗА З  
МЕТОЮ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ  
КАПСУЛОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ**

Полова Ж.М., Саханда І.В.

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

**Резюме.** Стаття присвячена дослідженням з фармацевтичної розробки високоефективного препарату нового покоління на основі наночастинок заліза для профілактики і лікування залізодефіцитної анемії та анемії хронічних захворювань. Хоча сучасний ринок лікарських препаратів представлений значним арсеналом протианемійних препаратів, що характеризуються різним вмістом в них заліза та наявністю допоміжних компонентів, які впливають на фармакокінетику різних лікарських форм, але вони не в повній мірі задовольняють вимогам лікарів та пацієнтів. В роботі використані аналітичні, технологічні та біологічні методи дослідження. Розмір та форму отриманих наночастинок визначали методом трансмісійної електронної мікроскопії. В якості активного фармацевтичного інгредієнта використана субстанція наночастинок заліза модифікованих аскорбіновою кислотою, одержаних методом хімічної конденсації у водному середовищі шляхом відновлення хлориду заліза (III). Розміри наночастинок оксиду заліза визначають їх фізичні, біологічні і фармакологічні та токсикологічні властивості. Встановлено, що дана субстанція - сферичні наночастинок заліза розміром 40 нм. На підставі експериментальних даних фармацевтична розробка визначає вид лікарської форми, що забезпечує оптимальний терапевтичний ефект ліків при мінімумі побічної дії, фармакологічну раціональність, а також зручність при їх зберіганні та використанні. В результаті вивчення проблеми шляху введення препарату обрано вид лікарської форми та шлях введення - тверда форма випуску у вигляді капсул для орального застосування. Комплексне вивчення фізико-хімічних характеристик лікарської речовини на етапі розробки використовується при обґрунтуванні вибору методу оцінки ефективності та безпеки препарату. Субстанція наночастинок заліза охарактеризована за показниками біобезпечності в експериментах in vitro та in vivo. Фармацевтична розробка дає наукове обґрунтування вибору кожної допоміжної речовини, дозволеної до використання у виробництві ліків. Допоміжні речовини утворюють єдину з активним фармацевтичним інгредієнтом систему, властивості якої визначаються і спрямовані на забезпечення необхідної терапевтичної ефективності препарату, саме тому наступний етап дослідження є розробка оптимального складу твердих желатинових капсул з наночастинками заліза.

**Ключові слова:** наночастинок заліза, залізодефіцитна анемія, капсули, тверда лікарська форма

**Вступ.** Залізодефіцитна анемія (ЗДА) сьогодні за даними ВООЗ визнана однією із важливих соціальних проблем світового масштабу [1]. Вона є одним із найбільш розповсюджених патологічних станів, що зустрічаються в клінічній практиці. До основних груп ризику розвитку ЗДА відносяться жінки репродуктивного віку, вагітні жінки, діти з перших років життя. Друге місце за розповсюдженням після ЗДА займає анемія хронічних захворювань (АХЗ) (анемія хронічного запалення). Цей вид анемії супроводжує хронічні інфекції, запальні захворювання та неопластичні процеси. Серед людей похилого віку доля АХЗ сягає 30-50%.

На даний час сучасний ринок лікарських препаратів представлений значним арсеналом протианемійних препаратів заліза, що характеризуються різним вмістом в них заліза та наявністю допоміжних компонентів, які впливають на фармакокінетику різних лікарських форм. За фор-

мою заліза існуючі препарати розділяють на дві групи: препарати солей заліза та препарати залізовмісних комплексів. Основними їх недоліками є низький рівень засвоюваності, висока частота проявів побічних ефектів, серед яких нудота, анорексія, металевий присмак у роті, запори, диспепсичні розлади, значна тривалість курсу прийому препаратів (до 2-3 місяців) для досягнення терапевтичного ефекту. Усі ці фактори значно впливають на комплаєнтність існуючих протианемійних препаратів заліза.

Саме з метою подолання вищевказаних чинників актуальним є використання активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), одержаних методами нанотехнології. Можливості нанотехнологій та матеріалів на їх основі розповсюджуються і на таку галузь фармацевтичної технології, як створення наночастинок (мікронізація) уже відомих в медичній практиці субстанцій. Така форма субстанції дозволяє регулювати дозу ліків та їх фармакокі-

нетичний профіль. Високий рівень біологічної дії наночастинок металів на молекулярному рівні дозволяє прогнозувати цільовий механізм та зниження ефективної терапевтичної дози протианемійного препарату при застосуванні в його складі наночастинок заліза як біологічно-активної субстанції. Це сприятиме досягненню швидкої терапевтичної ефективності протианемійного препарату, високої його терапевтичності безпечності та пролонгованому збереженню протианемійного ефекту [2].

**Мета роботи.** Вченими Інститут біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України під керівництвом д.х.н., професора **З. Р. Ульберг** розроблений протокол колоїдно-хімічного синтезу у водному середовищі сферичних наночастинок заліза розміром 40 нм, модифікованих аскорбіновою кислотою. Кафедрами аптечної та промислової технології ліків та фармакології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця проведені дослідження з метою фармацевтичної розробки (ФР) вискоєфективного протианемійного препарату нового покоління на основі наночастинок заліза для профілактики і лікування залізодефіцитної анемії та анемії хронічних захворювань.

**Матеріали та методи.** В роботі використані аналітичні, технологічні та біологічні методи дослідження. Розмір та форму отриманих наночастинок визначали методом трансмісійної електронної мікроскопії. Цитотоксичність оцінювали за обліком кількості живих клітин після їх фарбування кристалл-фіолетом та змінами інтенсивності поглинання клітинами суправітального фарбника нейтрального червоного.

**Результати та обговорення.** Основними об'єктами досліджень ФР є складові компоненти лікарського препарату (ЛП), лікарська форма, технологічний процес, пакувальні матеріали і валідація виробничого процесу. До складових компонентів ЛП належать лікарські та допоміжні речовини, кількісні показники якості (специфікації), що встановлюються експериментально. Лікарська речовина (субстанція) при виробництві ЛП розглядається як терапевтичний АФІ, вибір якого здійснюється з урахуванням стабільності, біологічної активності та наявності домішок. Нанозалізо – це загальне поняття, яке охоплює матеріали з нанометровими лінійними розмірами на основі заліза: наночастинки нуль-валентного заліза, або наночастинки  $Fe^0$  (zero-valent iron nanoparticles), наночастинки оксиду заліза (iron oxide nanoparticles) або суперпарамагнітні наночастинки оксиду заліза (superparamagnetic iron oxide nanoparticles), композитні наноматеріали [2]. Залізо виконує в організмі функції переносника кисню та електронів, а також діє як каталізатор у життєвоважливих метаболічних процесах. Біологічна особливість заліза полягає у тому, що цей елемент може мати різні ступені окиснення, основними з яких є закис (II) та окис (III) заліза. Найбільшу біодоступність має  $Fe(II)$ . Всмоктуванню  $Fe(III)$  сприяє аскорбінова кислота та соляна кислота.

Соляна кислота шлунка іонізує залізо з утворенням  $FeCl_2$ , а під впливом аскорбінової кислоти має місце перетворення тривалентного заліза у двовалентне, яке краще всмоктується. Всмоктування заліза здійснюється в дванад-

цятипалій кишці та проксимальному відділі тонкої кишки. При залізодефіцитних анеміях – і в дистальних відділах. В дванадцятипалій кишці залізо реагує з  $NaHCO_3$  і перетворюється в  $Fe(OH)_2$ , яке утворює комплекс з спеціальним білком переносником – апоферитином з утворенням комплексу під назвою ферит. Останній комплекс в слизовій оболонці виконує функцію депо залізу в кишечнику, а також сприяє передачі заліза білку трансферину з утворенням феротрансферину. Феротрансферин транспортує залізо в депо (кістковий мозок, печінка, селезінка тощо), де знаходиться у вигляді феритину і гемосидерину. З цих депо залізо переноситься для дозрівання еритроцитів, функціонування міоглобіну, цитохромів. З огляду на вищевикладене нами в якості АФІ використана субстанція сферичних наночастинок заліза модифікованих аскорбіновою кислотою, одержаних методом хімічної конденсації у водному середовищі шляхом відновлення хлориду заліза (III). Аскорбінову кислоту вводили на останньому етапі синтезу для забезпечення підвищення стабільності та біосумісності синтезованої субстанції. Концентрація синтезованої дисперсії наночастинок заліза становила 10 мг/мл за металом.

Розміри наночастинок оксиду заліза визначають їх фізичні, біологічні і фармакологічні та токсикологічні властивості: більші наночастинки краще захоплюються макрофагами РЕС, проте менші, як правило, довше циркулюють у кровоносному руслі та можуть проникати через судинну стінку. Тому за розміром наночастинки розподіляють на три типи: 1) надмалі суперпарамагнітні наночастинки оксиду заліза з діаметром 10–50 нм; 2) малі або стандартні суперпарамагнітні наночастинки оксиду заліза з діаметром 60–150 нм; 3) пероральні (великі) частинки оксиду заліза з діаметром у кілька мікрометрів (300 нм–3,5 мкм) [5]. Згідно даних трансмісійної електронної мікроскопії (JEM-1230, «JEOL», Японія) досліджувані наночастинки мали сферичну форму та середній розмір 40 нм.

На підставі експериментальних даних ФР визначає склад ЛП, вид лікарської форми, що забезпечує оптимальний терапевтичний ефект ліків при мінімумі побічної дії, фармакологічну раціональність, а також зручність при їх зберіганні та використанні [3]. Активність всмоктування в кров заліза при внутрішньом'язевому введенні залежить від комплексу заліза з іншими компонентами. Існують відомості, що комплекс гідроокису заліза і низькомолекулярного декстрану повільно всмоктується із м'язів, а парентеральне введення препаратів заліза не сприяє значному підвищенню лікування ЗДА, але може призвести до виникнення різних побічних ефектів. Тому парентеральне введення препаратів заліза призначають рідко.

В результаті вивчення проблеми шляху введення препарату вважаємо доцільним розробку ЛП твердої форми випуску у вигляді капсул для орального застосування. Капсули - тверді лікарські засоби з твердою або м'якою оболонкою різної форми і місткості. Це дозована лікарська форма, яка складається з діючих і допоміжних речовин, поміщених в оболонку, та містить одну дозу діючої речовини. На сьогодні виготовлення і застосування капсульованих препаратів набуває все більшого значення.

Так, за кордоном промислове виробництво препаратів у капсулах посідає третє місце після таблеток і розчинів для перорального застосування. Тверді желатинові капсули призначені для дозування сипких порошкоподібних, гранульованих і мікрокапсульованих речовин. Вони мають форму циліндра з напівсферичними кінцями і складаються із двох частин — корпусу (тіла) і кришечки, що мають вільно входити одна в одну, не утворюючи зазорів. Висока популярність лікарських препаратів у капсулах пояснюється рядом переваг і позитивних якостей, а саме: високою біодоступністю (проникні для травних соків, лікувальна дія вмісту виявляється через 5-10 хв. після введення); стабільністю (оболонка з желатину непроникна для летких рідин, газів, кисню повітря); можливістю регулювати фармакологічну дію препарату (вивільнення діючих речовин відбувається в певному відділі шлунково-кишкової системи – кишкоровоздичній і капсули з модифікованим вивільненням); коригувальною здатністю закінчення в оболонку речовин, що мають забарвлювальний ефект, неприємний смак і запах) [4].

Також важливим етапом нашої роботи є дослідження сумісності субстанції з допоміжними речовинами в ЛП як на стадії виробництва, так і протягом терміну зберігання. Залежно від складу ЛП між субстанцією і допоміжними речовинами можуть відбуватися взаємодії, за яких можливе отримання сполук-включень, комплексів. Комплексне вивчення фізико-хімічних характеристик лікарської речовини на етапі ФР використовується при обґрунтуванні вибору методу оцінки ефективності та безпеки ЛП. Субстанція наночастинок заліза (НЧЗ) охарактеризована як біобезпечна та біосумісна згідно з критеріями, описаними в Методичних рекомендаціях «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів», затверджених Науково-експертною радою Державного експертного центру МОЗ України. LD<sub>50</sub> субстанції НЧЗ при внутрішньошлунковому шляху введення самкам мишей лінії BALB/c перевищує 5000 мг/кг. Субстанція належить до V класу токсичності за Н. С. Hodge і L. H. Sterneg (практично нетоксичних речовин). Синтезована субстанція наночастинок заліза була охарактеризована за показниками біобезпечності в експериментах *in vitro* та *in vivo*. Цитотоксичність оцінювали за двома методами: 1) облік кількості живих клітин проводили після їх фарбування кристалл-фіолетом, визначаючи процент живих клітин відносно до контрольних необроблених по формулі:  $(\text{Пдосл}/\text{Пконтр}) \cdot 100$ ; 2) досліджували зміни інтенсивності поглинання клітинами суправітального фарбника нейтрального червоного (NR). Облік цитотоксичності проводили, визначаючи відсоток живих клітин відносно контрольних. Відсоток клітин, які активно поглинали NR, визначали за формулою  $(\text{Пдосл}/\text{Пконтр}) \cdot 100$ . Критеріями цитотоксичності слугували показники IC<sub>100</sub> і IC<sub>50</sub> – концентрації, які викликають відповідно 100% та 50% зниження активності поглинання клітинами NR.

При визначенні біобезпечності синтезованої субстанції за показником цитотоксичності і генотоксичності у якості тестової культури використовували еукаріотичні клітини лінії CHO-K1 (яєчника китайського хом'ячка) з колекції Державного науково-контрольного

інституту біотехнології і штамів мікроорганізмів (м. Київ). Під час проведення експериментів кількість живих клітин, визначена з використанням 0,4% водного розчину трипанового синього, складала не менш ніж 90%. Отримані дані засвідчили відсутність цитотоксичного впливу синтезованої субстанції НЧЗ відносно тестових еукаріотичних клітин. Дослідження генотоксичності як маркера впливу НЧЗ розміром 40 нм продемонстрували наступне. В зразках еукаріотичних клітин лінії CHO-K1, оброблених наночастинок заліза у вивченому концентраційному діапазоні, не було зафіксовано первинних ДНК-пошкоджень, порівняно із впливом N-нітрозометилсечовини, яка є відомим генотоксикантом. Отже, отримані дані вказують на те, що експериментальна субстанція НЧЗ у умовах *in vitro* виявилася біобезпечною за визначеними маркерами.

**Висновки.** 1. Вивчена перспективна субстанція для фармацевтичної розробки лікарських препаратів - наночастинок заліза, модифіковані аскорбіновою кислотою, в якості активного фармацевтичного інгредієнту. Розмір та форму отриманих наночастинок визначені методом трансмісійної електронної мікроскопії. Встановлено, що дана субстанція - сферичні наночастинок заліза розміром 40 нм. 2. В результаті дослідження обрана оптимальна лікарська форма у вигляді капсул для орального застосування. 3. Синтезована експериментальна субстанція наночастинок заліза охарактеризована як біобезпечна в тестах *in vitro* та *in vivo* за показниками цитотоксичності та генотоксичності. 4. В результаті роботи встановлено, що фармацевтична розробка біобезпечного та біосумісного протианемійного препарату на основі наночастинок заліза є актуальним завданням для високоефективної терапії анеміїних станів.

**Перспективи подальших досліджень.** Фармацевтична розробка дає наукове обґрунтування вибору кожної допоміжної речовини, дозволеної до використання у виробництві ліків. Допоміжні речовини утворюють єдину з АФІ систему, властивості якої визначаються і спрямовані на забезпечення необхідної терапевтичної ефективності ЛП, саме тому наступним етапом дослідження є розробка оптимального складу ЛП з наночастинок заліза.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

**Джерела фінансування.** Ця робота була проведена в рамках наукового проекту «Розроблення та створення високоефективного протианемійного препарату нового покоління на основі наночастинок заліза для профілактики і лікування залізодефіцитної анемії та анемії хронічних захворювань» цільової комплексної програми фундаментальних досліджень НАН України «Фундаментальні проблеми наноструктурних систем, наноматеріалів, нанотехнологій» за договором № 119/12-Н.

**Слова подяки.** Автори висловлюють подяку вченим Інституту біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України к.б.н., с.н.с. Грузиній Т.Г., к.б.н., с.н.с. Резніченко Л.С. к.б.н., с.н.с. Дибковій С.М. за плідну співпрацю в галузі фармацевтичної нанотехнології.

## ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization. *The World Health Report 2001: Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers* - Geneva. : World Health Organization, 2001
2. Полова Ж.М. Актуальні питання оцінки безпеки при розробці протіанемічного засобу з нанорозмірними частинками. / Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика, випуск 23, книга 4, Київ. – 2014. – С. 511-518.

3. *Руководство 42-3.1:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка* / Н. Ляпунов, В. Георгиевский, Е. Безуглая и др. – К.: Морион, 2004. – 40 с

4. *Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації* / В. І. Чусішов, Л. М. Хохлова, О. О. Ляпунова та ін. / за ред. проф. В. І. Чусішова. – Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2003. – 720 с.

5. Чекман І.С. *Основи наномедицини* / І.С. Чекман, В.О. Маланчук, А.В. Рибачук. - К.: Логос, 2011. - 250 с.

## ИЗУЧЕНИЕ СУБСТАНЦИИ НАНОРАЗМЕРНОГО ЖЕЛЕЗА С ЦЕЛЬЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ КАПСУЛИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Полова Ж.Н., Саханда И.В.

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

**Резюме.** Статья посвящена исследованиям по фармацевтической разработке высокоэффективного препарата нового поколения на основе наночастиц железа для профилактики и лечения железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний. В работе использованы аналитические, технологические и биологические методы исследования. Размер и форму полученных наночастиц определяли методом трансмиссионной электронной микроскопии. В качестве активного фармацевтического ингредиента использована субстанция наночастиц железа модифицированных аскорбиновой кислотой, полученных методом химической конденсации в водной среде путем восстановления хлорида железа (III). Размеры наночастиц оксида железа определяют их физические, биологические и фармакологические и токсикологические свойства. Установлено, что данная субстанция - сферические наночастицы железа размером 40 нм. На основании экспериментальных данных фармацевтическая разработка определяет вид лекарственной формы, обеспечивает оптимальный терапевтический эффект лекарств при минимуме побочных эффектов, а также удобство при их хранении и использовании. В результате изучения проблематики пути введения препарата избран вид лекарственной формы и путь введения - твердая форма выпуска в виде капсул для орального применения. Комплексное изучение физико-химических характеристик лекарственного вещества на этапе разработки используется при обосновании выбора метода оценки эффективности и безопасности препарата. Субстанция наночастиц железа охарактеризована по показателям биобезопасности в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Фармацевтическая разработка дает научное обоснование выбора каждого вспомогательного вещества, разрешенного к использования в производстве лекарств. Вспомогательные вещества образуют единую с активным фармацевтическим ингредиентом систему, свойства которой определяются и направлены на обеспечение необходимой терапевтической эффективности препарата, поэтому следующий этап исследования будет посвящен разработке оптимального состава твердых желатиновых капсул с наночастицами железа.

**Ключевые слова:** наночастицы железа, железодефицитная анемия, капсулы, твердая лекарственная форма.

## THE STUDY OF NANOSCALE IRON SUBSTANCE FOR THE PURPOSE OF DEVELOPING PHARMACEUTICAL CAPSULE DOSAGE FORM

Z.Polova, I.Sakhanda

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Summary.** The article is devoted to research on the development of a highly efficient pharmaceutical preparation of a new generation of iron-based nanoparticles for prevention and treatment of iron deficiency anemia and anemia of chronic disease. While the modern market of drugs represented a significant arsenal of antianemic preparations, characterized by different iron content and the presence of auxiliary components that affect the pharmacokinetics of different dosage forms, but they do not fully meet the requirements of doctors and patients. We used the analytical, technological and biological research methods. The size and shape of the preparation of nanoparticles was determined by transmission electron microscopy. As the active ingredient of the pharmaceutical substance used iron ascorbic acid modified nanoparticles produced by chemical condensation in an aqueous medium by reduction of iron chloride (III). The dimensions of the iron oxide nanoparticles determines their physical, biological and pharmacological and toxicological properties. It is found that this substance - spherical iron nanoparticles of 40 nm. Based on experimental data, the pharmaceutical development determines the type of dosage form, provides an optimal therapeutic effect of drugs with minimal side effects, as well as ease of storage and use. As a result of studying the problems of the route of administration chosen type of dosage form and route of administration - the solid form of release in the form of capsules for oral administration. Complex study of physical and chemical characteristics of the drug at the design stage is used to justify the choice of method for assessing the efficacy and safety of the drug. The substance iron nanoparticles described in terms of biosafety in experiments *in vitro* and *in vivo*. Pharmaceutical development provides a scientific rationale for the selection of each of the auxiliary substances permitted for use in the manufacture of medicines. Excipients form a single active pharmaceutical ingredient in a system whose properties are determined and focused on providing the necessary therapeutic efficacy of the drug, so the next stage of research will focus on developing the optimal composition of hard gelatin capsules with the nanoparticles of iron.

**Keywords:** nanoparticles of iron, iron deficiency anemia, a capsule, the solid dosage form.

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами.

Рукописи мають бути виключно роботою заявлених авторів, не бути раніше опублікованими чи направленими на публікацію до інших видань. Вік першого автора не повинен перевищувати 35 років.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають до Редакції поштою або електронною поштою:

інформацію про авторів: ПІБ, фото та місце роботи всіх зазначених авторів;

поштова та електронна адреса, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посада одного з авторів, відповідального за листування;

електронний варіант ілюстрованого матеріалу;

офіційне направлення до друку, завірене печаткою установи, в якій виконано роботу;

заповнений бланк Ліцензійних умов умов використання наукової статті.

Авторський оригінал складається з двох примірників, надрукованих на білому папері формату А4, з підписами усіх авторів на одному з них. Аналогічна електронна версія матеріалу повинна також надаватися на цифровому носії.

Оформлення рукопису. Рукопис статті має містити: індекс УДК (Універсальна десяткова класифікація), назву статті, прізвища та ініціали авторів з вказанням місця роботи кожного автора, ключові слова, текст статті, список цитованої літератури, резюме, конфлікт інтересів, джерела фінансування.

Структура основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Статті, що містять результати експериментальних досліджень, мають обов'язково містити такі розділи: "Вступ", "Мета роботи", "Матеріали та методи", "Результати та обговорення", "Висновки". Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів, висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку.

Обсяг основного тексту не повинен перевищувати: оригінальної статті, клінічного випадку, метааналізу – до 3 000 слів; огляду – до 5 000 слів.

Текст набирають в редакторі Word for Windows (будь-якої версії) гарнітурою Times New Roman, 12 пунктів, без табуляторів, без переносів у словах, через півтора інтервали, з вирівнюванням по лівому краю, з полями з усіх боків по 20 мм. У тексті та заголовках не має бути слів, набраних великими літерами.

Таблиці мають бути виконані в редакторі Word for Windows гарнітурою Times New Roman, 10 пунктів, без службових символів усередині.

Ілюстрації (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як "рис." та нумеруються за порядком їхнього згадування в тексті. Діаграми та графіки виконуються у форматах MS Excel чи MS Graph, та для зручності верстки до них додаються вихідні дані, що використовувалися для побудови. Фотографії подаються у форматі TIFF чи JPEG з роздільною якістю не менше 300 dpi.

Резюме має бути представлено трьома мовами (українською, російською та англійською) обсягом 250-300 слів кожне. Резюме до статті, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно бути структурованим у відповідності до структури статті. Прізвища та ініціали всіх авторів, назви установ, в яких

працюють автори також мають бути представлені трьома мовами. Транслітерація виконується згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. "Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею". Резюме не має містити посилань на літературу.

Ключові слова мають бути представлені трьома мовами (українською, російською та англійською), містити 3-7 ключових слів чи словосполучень та котрі не дублюють назву статті.

Список літератури оформляється згідно з ДСТУ 7.1:2006 "Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила скла-дання". Джерела подаються в алфавітному порядку, спершу кирилицею, потім – латиницею. Їх загальна кількість не повинна перевищувати 30 для оригінального дослідження, 150 – для оглядової статті, при цьому 50% з них мають бути не більше як п'ятирічної давності. Посилання в тексті зазначаються цифрами в квадратних дужках, через кому без пробілу, для трьох і більше послідовних джерел – у вигляді діапазону (наприклад: [7], [7,10], [7-10]).

Крім того, пристатейна література повинна бути транслітерована латиницею і список літератури за стилем APA наведена після списку літератури.

Назви препаратів слід подавати з малої літери у вигляді міжнародних некомерційних назв лікарських засобів.

Усі величини наводяться в одиницях СІ. Середні величини необхідно супроводжувати вказанням стандартних відхилень, а медіани – інтерквартильного розмаху.

Редакційна етика. Дослідження із залученням пацієнтів має отримати схвалення комітету з етики та інформовану згоду від учасників, що має бути зазначено у роботі. Якщо в статті використовуються фотографії пацієнтів, вони мають подаватися з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити. Якщо стаття містить опис експериментів над людьми, необхідно зазначити, чи відповідала методика їхнього проведення Гельсінкській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Необхідно також вказати методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у дослідженнях, які узгоджуються з "Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин", затвердженими наказом МОЗ України.

Конфлікт інтересів. Автори повинні повідомити Редакцію про будь-який потенційний конфлікт інтересів, на які могла б вплинути публікація результатів, що містяться в рукописі. Будь ласка, у будь-якому випадку зазначте, що немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження; або повністю оголосіть будь-який фінансовий або інший потенційний конфлікт інтересів.

Джерела фінансування. Прохання детально вказати всі джерела фінансування, які стосуються досліджень, та повідомити в наступному форматі:

"Ця робота була підтримана Грантом (номера грантів xxx, ууу) т.п..."

Якщо у дослідження не було фінансової підтримки, будь ласка, зазначте наступне:

"Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації"

Слова подяки. Будь ласка, будьте якомога коротшими.

Рецензування. Редакція проводить зовнішнє та внутрішнє рецензування статей. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповіді на запитання. Редакція залишає за собою право на власне редагування статті чи відмову авторів в публікації, якщо поданий матеріал не відповідає за формою або змістом згаданим вище вимогам.

Цифрові накопичувачі, рукописи, малюнки, фотографії та інші матеріали, надіслані в редакцію, не повертаються.

# UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL YOUTH JOURNAL

## PUBLICATION REQUIREMENTS

Article must be written in one of the following languages: English, Ukrainian, Russian.

Original studies, literature reviews, case reports are considered by USMYJ. Neither the manuscript nor any part of it, except for abstracts of less than 400 words, has been published or submitted for publication elsewhere.

A preferences a given, but no limited to, to the manuscripts with the first author aging up to 35 years.

In addition to the text of the article, the authors must submit to Editorial Office by post or e-mail:

Information about all of the authors: full name, photo and place of work;

Postal and e-mail address, phone number, scientific degree, position of the author responsible for correspondence;

Digital version of the illustrated material;

Official referral to publication stamped by the institution where the work was performed;

Filled form of License Conditions USMYJ of use of the article.

The separate copy of the title page of the manuscript with all authors' signatures must be submitted.

Preparation of manuscripts. Manuscripts must be concise and clear, and must include: UDC (Universal Decimal Classification), article title, authors' names, affiliation of each author, abstract, keywords, text of article, tables and figures (if applicable), references, acknowledgements, disclosures, funding sources.

The structure of the manuscript must correspond to the conventional structure for scientific articles. In general, USMYJ expects manuscripts to include the following: definition of the problem and its relationship to important scientific or practical tasks; analysis of recent research and publications which the author relied upon and where a solution of the problem was handled and in which the unsolved aspects of the problem were raised; formulation of the objectives of the article; issue of the main material research and explanation of the scientific results with full foundation of achieved scientific results of this research and prospects for further research in this field.

The research manuscripts must be with the following sections:

Title page, 2. Abstract (max 300 words), 3. Key word (max 10), 4. Introduction (with a clearly stated aim of the study in the end), 5. Materials and Methods, 6. Results, 7. Discussion, 8. Conclusions, 9. Acknowledgements 10. Disclosures, 11. Funding sources, 12. References, 13. Tables, 14. Figure legends

The case-reports must be with the following sections:

Title page, 2. Abstract (max 150 words), 3. Key word (max 10), 4. Introduction, 5. Case report, 6. Discussion, 7. Conclusions, 8. Acknowledgements 9. Disclosures, 10. Funding sources, 11. References, 12. Tables, 13. Figure legends

The literature review must be with the following sections: 1. Title page, 2. Abstract (max 300 words), 3. Key word (max 10), 4. Introduction (with a clearly stated approach for literature selection), 5. Analyses of the literature are presented in sections, and sections structure is decided by authors, 8. Conclusions, 9. Acknowledgements 10. Disclosures, 11. Funding sources, 12. References, 13. Tables, 14. Figure legends.

The text limits. Research articles and case reports: max 3000 words; literature review: max 5000 words.

Text. The following is required: any version of Microsoft Word in document (doc, docx) or rich (rtf) format; headset Times New Roman, 12-point, no tabs, no hyphens in words, line spacing 1,5, alignment to the left, with margins at all sides 20 mm. The text and headlines must not include words typed in capital letters.

Tables have to be made in Word for Windows headset Times New Roman, 10 point, with no service symbols inside.

Illustrations (photographs, figures, diagrams, charts, graphics, etc.) are referred to as "Figure" and numbered in order of their appearance in the text. Diagrams and graphics must be performed in MS Excel or MS Graph, and for ease of layout initial data must be

added. Photos and images have to be submitted in TIFF or JPEG quality with a resolution not less than 300 dpi.

Abstract must be submitted in three languages: Ukrainian, English and Russian, up to 250-300 words each. Abstract of the article, in which experimental results are published, has to be arranged according to the structure of the article. Full names of all authors and names of the institutions where the authors work must also be presented in three languages. Abstract must not include references.

Keywords must be presented in three languages: Ukrainian, English, and Russian, and include 3-7 keywords or phrases that do not duplicate title of the article.

References must be indicated in accordance with GOST 7.1: 2006 "System of standards on information librarianship and publishing. Bibliographic record. Bibliographic description. General requirements and rules of writing." Sources have to be given in alphabetical order, first in Cyrillic, then in Latin. Their total number has to be limited to 30 for the original study, 150 for review, with 50% of less than five years duration. References in the text must be indicated with numbers in square brackets, separated by commas without spaces, and for three or more successive sources – as a range (eg [7], [7,10], [7-10]).

The names of drugs must be presented with a lowercase letter in the form of international non-commercial names of drugs.

All units must be given in CI system. Average values must be accompanied by standard deviation while medians – interquartile scale.

Editorial ethics. Studies involving patients must receive approval from the ethics committee and informed consent from participants and have to be noted in the article. If the article includes photos of patients, they must be submitted with their written consent or in such a way that the patients' identity could not be figured out. If the article includes experiments on human beings, it must be indicated whether they were performed in accordance with Helsinki Declaration of 1975 and its revision in 1983. In case of use of animals in the work, methods of their anesthesia and disposal must be conducted according to the "Rules of work using experimental animals", approved by order of the Ministry of Health of Ukraine.

Conflict of interests. Authors are required to notify the Editorial Office about any potential conflict of interests which could be affected by the publication of the results contained in the manuscript. In any case, please indicate that there is no conflict of interests that would prejudice the impartiality of the research; or fully declare any financial or other potential conflict of interests.

Sources of funding. Please specify in detail all sources of funding related to research and report it in the following format:

"This research was supported by Grants (grant number xxx, yyy) etc ..."

If the study had no financial support, please indicate the following:

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

Acknowledgements. Please be as short as possible.

Reviewing process. Editorial Board conducts external and internal review of articles. If necessary, the article may be returned to authors for revision and for answer of questions. The Board reserve the right to edit the articles or to refuse the author for publication if the material is not correspond to the content or form of the above mentioned requirements.

Hard copies of digital drives, manuscripts, figures, photographs and other materials sent to the Editorial Office will not be returned to the authors.

Send the completed required documentation to:

Editorial Office

Ukrainian Scientific Medical Youth Journal

Bogomolets National Medical University

13, Tarasa Shevchenko Blvd.

Kyiv-01601, Ukraine

E-mail: usmyj@nmu.ua