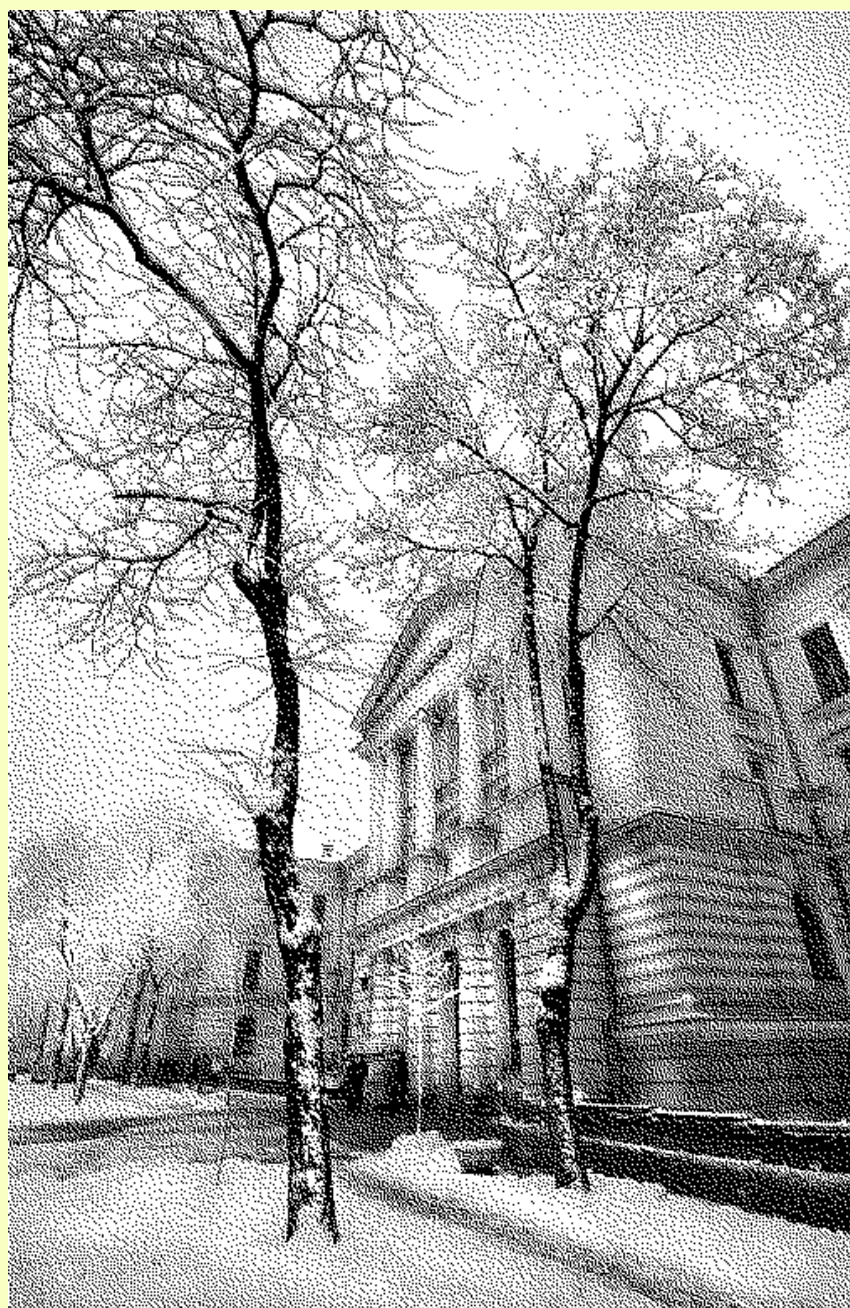


ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (170) 2018



ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновник

Одеський національний медичний університет

Головний редактор

Академік НАМН України, лауреат Державної премії України,
доктор медичних наук, професор В. М. ЗАПОРОЖАН

Науковий редактор

Член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки
України, доктор медичних наук, професор В. Й. КРЕСЮН

Відповідальний секретар

Кандидат медичних наук доцент Н. О. РОМАНОВА

Редакційна колегія

М. Л. Аряєв, В. В. Бабієнко, Ю. І. Бажора, В. В. Безруков, І. Ю. Борисюк,
Г. М. Бутенко, Т. А. Бухтіярова, В. О. Гельмбольдт, Л. С. Годлевський,
В. В. Годован, М. Я. Головенко, Б. П. Громовик, А. Г. Гулюк, Б. С. Запо-
рожченко, О. В. Запорожченко, В. Й. Кресюн, О. О. Мардашко, А. Є. По-
ляков, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова, В. О. Ситнікова, О. І. Тихо-
нов, В. В. Трохимчук, Л. М. Унгурян, О. А. Шандра

Редакційна рада

П.-А. Абрахамссон — Університетська клініка Лундського університету
(Швеція), С. А. Андронаті — Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богат-
ського НАН України (Одеса, Україна), І. І. Гук — Віденський універ-
ситет (Австрія), Я. Жанг — Інститут біомедичних технологій (Хунан,
Китай), А. Д. Клісарова — Варненський медичний університет (Болга-
рія), М. П. Ландіні — Болонський університет (Італія), С. Б. Середенін —
НДІ фармакології ім. В. В. Закусова РАМН (Москва, Росія), Д. Уїтлі —
Абердінський університет (Велика Британія), Р. Хусс — Мюнхенський
університет (Німеччина), В. Чупіна — Університет «Овідіус» (Констан-
ца, Румунія)



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (170) 2018

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 723-74-24, (048) 728-54-58,
(048) 723-29-63, (048) 719-06-40

E-mail:

odmeded@onmedu.edu.ua

Сайт:

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску

В. М. Попов

Літературні редактори

і коректори

А. А. Гречанова

І. К. Каневський

Р. В. Мерешко

О. В. Титова

Технічний редактор

К. М. Цвігун

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,

оригінал-макет

В. М. Попов

А. В. Попов

Фото на обкладинці:

В. М. Попов

На фото:

Зимовий мотив

Поліграфічні роботи

М. Р. Мерешко

Л. В. Титова

Одеський медичний журнал

№ 6 (170) 2018

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано
в Міністерстві юстиції України

Свідоцтво про реєстрацію

КВ № 22730-12630ПР від 12.04.2017

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 29.12.2018.

Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0

Тираж 130. Зам. 2047.

Видано і надруковано

Одеським національним

медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ CONTENTS



Теорія та експеримент

Theory and Experiment

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ
ЦИТОСТАТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ
ТА МЕХАНІЗМІВ ДІЇ
ВІДОМИХ ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНУ
(ДОКСАЗОЗИН, ПРАЗОЗИН) ТА ЕРЛОТИНІБУ

Н. І. Шарикіна, О. О. Хавич, А. М. Демченко,
О. В. Паршиков, О. Є. Ядловський,
А. Г. Радівоєвич, М. А. Мунько, В. В. Рогозін

THE COMPARATIVE STUDY OF
THE CYTOSTATIC ACTIVITY AND MECHANISMS OF
ACTION OF THE QUINAZOLINE
KNOWN DERIVATIVES AND
ERLOTINIB (DOXAZOSIN, PRAZOSIN)

N. I. Sharykina, O. A. Khavich, A. M. Demchenko,
O. V. Parshikov, O. Ye. Yadlovski,
A. G. Radivoevich, M. A. Munko, V. V. Rogosin 5



Клінічна практика

Clinical Practice

НЕГОСПІТАЛЬНА НЕУСКЛАДНЕНА ПНЕВМОНІЯ
У ДІТЕЙ: ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН
ЦИТОКІНОВИХ МАРКЕРІВ У ХЛОПЧИКІВ І ДІВЧАТОК
У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

О. С. Бородіна

COMMUNITY-ACQUIRED UNCOMPLICATED
PNEUMONIA IN CHILDREN: PARTICULARITIES OF
CHANGES OF CYTOKINE MARKERS IN
BOYS AND GIRLS IN THE DYNAMICS OF
TREATMENT

O. S. Borodina 10



Одеса
Одеський медуніверситет
2018



ЗАСТОСУВАННЯ СТЕРИЛЬНОГО ГЕМОСТАТИЧНОГО МАТЕРІАЛУ,
ПРОСОЧЕНОГО РОЗЧИНОМ ГЕМОСТАТИЧНОГО ПОРОШКУ
НА ОСНОВІ ХІТОЗАНУ, ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ
У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО
ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ

А. О. Колотвін

USE OF STERILE HEMOSTATIC MATERIAL SOAKED WITH
A SOLUTION OF HEMOSTATIC POWDER BASED ON CHITOSAN WITH
LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN PATIENTS SUFFERING FROM
ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS AT THE BACKGROUND OF
CHRONIC VIRAL HEPATITIS

A. O. Kolotvin 16

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ АНТИТІЛ ДО БОКОВИХ КАРБОНІДРАТНИХ ЛАНЦЮГІВ
АЛЕРГЕНІВ НА ПОПУЛЯЦІЙНИЙ ПРОФІЛЬ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ
У ПІВДЕННО-ЗАХІДНОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ

М. М. Куртова, І. Г. Кольцова, Є. В. Тарасов, А. П. Боровик

STUDY OF INFLUENCE OF ANTIBODIES TO CROSS-REACTIVE CARBOHYDRATE
DETERMINANTS OF ALLERGENS ON THE POPULATION PROFILE OF
PATIENT SENSITIZATION IN THE SOUTH-WESTERN REGION OF UKRAINE

M. M. Kurtova, I. G. Koltsova, Ye. V. Tarasov, A. P. Borovik 21

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН
СТРОМИ ЕНДОМЕТРІЯ І ПЕРЕХІДНОЇ ЗОНИ МАТКИ
ПРИ АДЕНОМІОЗІ ТА ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРІЯ

Т. В. Меліхова

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN
THE STROMA OF THE ENDOMETRIUM AND JUNCTIONAL ZONE OF THE UTERUS IN
ADENOMYOSIS AND PROLIFERATIVE PROCESSES OF THE ENDOMETRIUM

T. V. Melikhova 27

УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДИК ПРИЖИТТЄВОЇ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ
(НА ПРИКЛАДІ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ)

Л. Г. Роша

IMPROVING THE METHODS OF INTRAVITAL PATHOMORPHOLOGICAL DIAGNOSIS
(AT THE EXAMPLE OF PROSTATE CANCER)

L. G. Rosha 30

СУГЛОБОВИЙ СИНДРОМ І ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОАРТРОЗОМ
ЗА КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ
ТА ОЖИРІННЯМ

О. С. Хухліна, О. Д. Ляхович, Л. В. Каньовська, О. В. Каушанська, І. Б. Горбатюк

ARTICULAR SYNDROME AND QUALITY OF LIFE IN
PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS DURING COMORBID COURSE WITH
NONALCOHOLIC STEATOLIVER DISEASE AND
OBESITY

O. S. Khukhlina, O. D. Liakhovich, L. V. Kaniowska, O. V. Kaushanska, I. B. Gorbatiuk 35

СУБ'ЄКТИВНЕ СПРИЙНЯТТЯ ПСИХІЧНОЇ ТА СОМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ
ХВОРИМИ НА ШИЗОФРЕНІЮ ПРИ ЇЇ ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ

Є. В. Опря

SUBJECTIVE PERCEPTION OF MENTAL AND SOMATIC DISEASE WITH
PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AT ITS COMBINATION WITH OBESITY

Ye. V. Oprya 41

ЛАЗЕРНА ДОППЛЕРІВСЬКА ФЛОУМЕТРІЯ ЯК МЕТОД ОЦІНКИ МІКРОГЕМОДИНАМІКИ
ШКІРИ В ДІЛЯНЦІ УШКОДЖЕННЯ ПОКРИВНИХ ТКАНИН КІНЦІВОК ПІСЛЯ ТРАВМИ

О. В. Пономаренко

DOPPLER LASER FLOWMETRY AS A METHOD OF ESTIMATION OF
MICROHEMODYNAMICS OF SKIN IN AREAS OF DAMAGE TO ARTIFICIAL TISSUE AFTER INJURY

O. V. Ponomarenko 46



ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ВНУТРІШНЬОСУГЛОБОВИХ ПЕРЕЛОМІВ П'ЯТКОВОЇ КІСТКИ О. І. Бодня	
SURGICAL TREATMENT OF INTRA-ARTICULAR FRACTURES OF THE CALCANEUS O. I. Bodnya	51
ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СПІРОГРАМИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У СТАДІЇ ЗАГОСТРЕННЯ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЗУ ПРИ ВКЛЮЧЕННІ У КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ЛІОТИРОНІНУ Н. А. Мацегора, О. Є. Шпота, О. О. Крахмалова	
THE DYNAMICS OF SPIROGRAPHIC INDICATORS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE STAGE OF EXACERBATION INCLUDING THE COMPLEX TREATMENT OF LYOTHYRONINE N. A. Matsegora, O. Ye. Shpota, O. O. Krakhmalova	55
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ОЛІЇ АМАРАНТУ ДЛЯ ПРОТЕКЦІЇ УШКОДЖЕННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ПРИ СИНДРОМІ ШЕГРЕНА Д. О. Якименко, Л. Н. Єфременкова	
PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF APPLYING OF AMARANTH OIL FOR A PROTECTION OF INJURY OF ADRENAL GLANDS AT SJÖGREN'S SYNDROME D. O. Yakimenko, L. N. Yefremenkova	59



Новітні методи і технології **The Latest Methods and Technologies**

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОВЕДЕННЯ РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ В СИСТЕМАХ ТУМО І PABLO В. Є. Михайленко, В. Л. Михайленко, А. С. Осіпенко, М. О. Компанієць	
THE EFFECTIVENESS OF REHABILITATION THERAPY IN TUMO AND PABLO SYSTEMS V. Ye. Mykhailenko, V. L. Mykhailenko, A. S. Osipenko, M. O. Kompaniyets'	64



Анонс **Annonce**

ЗАПРОШУЄМО НА СИМПОЗИУМ «НОВІТНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ СЕПСИСУ» WELCOME TO THE SYMPOSIUM "THE LATEST TECHNOLOGIES IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF SEPSIS"	68
--	----



Огляди **Reviews**

КІР: ЗБУДНИК, ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, МОЖЛИВІ УСКЛАДНЕННЯ, ПРОФІЛАКТИКА Т. Л. Гридїна	
MEASLES: THE CAUSATIVE AGENT, FEATURES OF PATHOGENESIS, POSSIBLE COMPLICATIONS, PROPHYLAXIS T. L. Grydina	69



На допомогу авторам

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ	75
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	75
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	77





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION	78
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)	78
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER	80

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» і журналі «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

До відома авторів! Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини та біології.

By the Order of the Department of Education and Science of Ukraine № 515 of 16.05.2016 “The Odessa Medical Journal” is added to the list of editions which publish results of dissertations in medicine and biology.

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету
Протокол № 12 від 25.06.2018 р.

Printed by the decision of Academic Council of the Odessa National Medical University
Protocol № 12 of 25.06.2018

Odes’kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2018
2018 N 6 (170). – 130 copies
ISSN 2226-2008





УДК 615.2+661.12+616.006

Н. І. Шарикіна, О. О. Хавич, А. М. Демченко, О. В. Паршиков,
О. Є. Ядловський, А. Г. Радівоєвич, М. А. Мунько, В. В. Рогозін

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ЦИТОСТАТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА МЕХАНІЗМІВ ДІЇ ВІДОМИХ ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНУ (ДОКСАЗОЗИН, ПРАЗОЗИН) ТА ЕРЛОТИНІБУ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ, Україна

УДК 615.2+661.12+616.006

Н. И. Шарыкина, О. А. Хавич, А. М. Демченко, А. В. Паршиков, О. Е. Ядловский, А. Г. Ради-
воевич, М. А. Мунько, В. В. Рогозин

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И МЕХАНИЗМОВ ДЕЙ- СТВИЯ ИЗВЕСТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА (ДОКСАЗОЗИН, ПРАЗОЗИН) И ЭРЛО- ТИНИБА

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», Киев, Украина

Производные хиназолина Доксазозин, Празозин и Эрлотиниб имеют близкий характер влия-
ния на опухолевый рост, способность угнетать рост линии немелкоклеточного рака легких чело-
века с экспрессированным рецептором эпидермального фактора роста (EGFR). Именно этот
эффект обуславливает основной механизм действия этих препаратов как таргетных средств с
противоопухолевым действием. При этом эффект Доксазозина почти на порядок выше, чем у
Эрлотиниба, $\log IC_{50}$, соответственно, -5,34 и -4,4.

Возможно, это повышение связано с блокадой α_1 -адренорецепторов, которые имеют спо-
собность стимулировать активность EGFR. Полученные данные противоопухолевой активности
Доксазозина на немелкоклеточном раке легких человека (A549) могут обосновать расширение
клинических показаний препарата при этой форме опухолевой болезни.

Ключевые слова: α_1 -адреноблокаторы, Доксазозин, Празозин, немелкоклеточный рак лег-
ких человека, противоопухолевое действие.

UDC 615.2+661.12+616.006

N. I. Sharykina, O. O. Khavich, A. M. Demchenko, O. V. Parshikov, O. Ye. Yadlovskyy, A. G. Radi-
voevich, M. A. Munko, V. V. Rogosin

THE COMPARATIVE STUDY OF THE CYTOSTATIC ACTIVITY AND MECHANISMS OF ACTION OF THE QUINAZOLINE KNOWN DERIVATIVES AND ERLOTINIB (DOXAZOSIN, PRAZOSIN)

State Institution "The Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Quinazoline derivatives Doxazosin, Prazosin, and Erlotinib have a similar effect on tumor growth,
the ability to inhibit the growth of the non-small cell lung cancer of a human with the expressed epi-
dermal growth factor receptor (EGFR). And it is this effect that determines the main mechanism of
action of mentioned medicines as targeted agents with antitumor effect. And, this effect of doxazosin
is almost above of that level of Erlotinib antitumor effect ($\log IC_{50}$, respectively, -5.34 and -4.4).
Perhaps this increase of the effect is connected with blockade of alpha-adrenoceptors, which have
the ability to stimulate EGFR activity. The data of doxazosin antitumor activity study obtained on non-
small cell lung cancer (A549) model could ground the expansion of clinical indications of the drug in
this form of tumor disease.

Key words: α_1 -adrenoblockers, Doxazosin, Prazosin, non-small cell lung cancer, antitumor effect.



Як відомо, традиційні засоби для лікування злоякісних новоутворень мають низку суттєвих недоліків: низька вибірковість протипухлинної дії, значна токсичність щодо нормальних тканин організму та ін. У зв'язку з цим нагальним є створення ліків, для яких їхня дія була б специфічно спрямованою саме на пухлинну клітину. Таким вимогам відповідають «таргетні» (молекулярно спрямовані) препарати, ефективність яких базується на принципах цільового впливу на фундаментальні молекулярні механізми, що лежать в основі пухлинного росту [1].

Однією з найбільш багатобічних молекулярних мішеней для протипухлинної терапії є рецептор епідермального фактора росту (EGFR). Він експресується на поверхні багатьох нормальних клітин організму. Результатом його активації є запуск каскаду сигнальних реакцій, що призводять до синтезу ДНК, і, як наслідок, проліферації, активації міграції та інвазії клітин, пригнічення апоптозу [2]. Мутації, що призводять до надмірної експресії EGFR, асоційовані з багатьма злоякісними новоутвореннями, як-то: рак легенів, молочної залози, товстої кишки, простати тощо [3].

У 2002 р. в Японії для лікування недрібноклітинного раку легенів було застосовано перший інгібітор тирозинкінази EGFR — Гефатиніб. Він та наступний препарат цієї групи Ерлотиніб при оральному застосуванні поглинаються пухлинними клітинами і зворотно конкурують за приєднання аденозинтрифосфату до АТФ-зв'язувального сайту внутрішньоклітинного домену EGFR. Тим самим пригнічується трансдукція мітогенного сигналу всередину клітини.

Гефатиніб та Ерлотиніб за своєю структурою належать до 4-амінохіназолінів. У 1995 р. в ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» була вперше показана протипухлинна дія гіпотензивного препарату Празозину — похідного хіназоліну [4].

Результати численних досліджень останніх років свідчать про те, що інші заміщені хіназолінового ряду, які застосовуються в клінічній практиці як гіпотензивні засоби, селективні блокатори α_1 -адренорецепторів Празозин, Доксазозин та ін., також здатні викликати апоптоз у пухлинних клітинах при раку простати [5].

Мета нашої роботи — порівняльне вивчення протипухлинної активності та механізмів дії відомих гіпотензивних препаратів — похідних хіназоліну Празозину та Доксазозину з препаратом-стандартом хіназолінової структури Ерлотинібом, який є провідним у світі в лікуванні недрібноклітинного раку легенів людини.

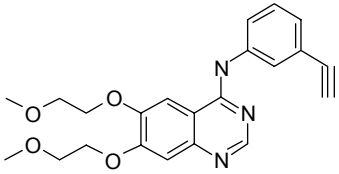
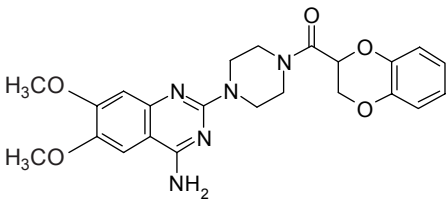
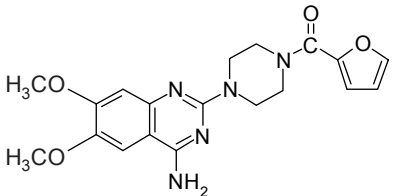
Матеріали та методи дослідження

У дослідженні використані відомі гіпотензивні препарати хіназолінового ряду — α_1 -адреноблокатори Празозин, Доксазозин і похідне хіназоліну Ерлотиніб, що слугував препаратом-стандартом (табл. 1). Усі ліки були одержані з аптечної мережі.

Для порівняння інтенсивності можливої взаємодії хімічних структур препаратів з тирозинкіназами рецептора EGFR використаний докінг-аналіз. Для визначення зв'язування EGFR з інгібіторами його кінази в АТФ-акцепторній кишені вибрані кристалічні структури макромолекул 1M17, 2ITU, 2GS2 із бази даних білків. Підготовку лігандів і рецептора для докінгу, візуалізацію результатів докінгу було проведено за допомогою програми "MGL Tools". Хімічна структура вважалась активною при енергії міжмолекулярного комплексу "EGFR-інгібітор" за абсолютною величиною > 20 ккал/моль (ΔE).

Таблиця 1

Структурні формули та хімічні назви похідних хіназоліну

Препарат	Препарат	Хімічна назва
Ерлотиніб		6,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолін-4-іл)-(3-етинілфеніл)амін
Доксазозин		(<i>RS</i>)-2-[4-(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-2-карбоніл)піперазін-1-іл]-6,7-диметоксихіназолін-4-амін
Празозин		2-[4-(2-фуранілкарбоніл)-1-піперазін-1-іл]-6,7-диметокси-4-хіназолінамін



**Результати молекулярного докінгу —
енергії міжмолекулярного комплексу «EGFR-інгібітор».
Похідні хіназоліну**

Інгібітор	DeltaG_1M17	DeltaG_2GS2	DeltaG_2ITY
Ерлотиніб	-39,677	-27,282	-24,651
Празозин	-3,924	-28,363	-39,677
Доксазозин	-36,299	-7,635	-9,387

Для дослідження цитотоксичної активності *in vitro* була обрана лінія недрібноклітинного раку легенів людини з експресією активності рецептора EGFR [6]. Культивування пухлинних клітин недрібноклітинного раку легенів людини проводили у живильному середовищі RPMI-1690 (HyClone, США) з додаванням 10 % ембріональної сироватки телят (FBS) (HyClone, США) у зволоженій атмосфері з 5 % CO₂, 95 % повітря. По досягненні рівня конфлюентності моношару 80–90 % старе живильне середовище видаляли, додавали 1 мл 0,25 % трипсину (HyClone, США) та культивували протягом 10 хв до відокремлення клітин від стінки флакона. Після інактивації трипсину 100 мкл FBS концентрацію клітин підраховували за допомогою камери Горяєва, розбавляли клітинну суспензію необхідною кількістю свіжого повного живильного середовища та висівали у 96-ямковий планшет у концентрації 10 000 клітин на ямку і культивували за стандартних умов протягом 3 діб. Препарати розчиняли у диметилсульфоксиді до отримання концентрації 0,01 ммоль/л та додавали по 50 мкл отриманих розчинів до 245 мкл живильного середовища, що вже містилося у ямці з клітинами.

Оцінка цитотоксичності препаратів *in vitro* проводилася за допомогою МТТ-тесту [7]. Оптичну густину забарвлених клітин вимірювали на спектрофотометрі для мікропланшета (АКИЦ-О1, Росія) при довжині хвилі збудження 490 нм. Ступінь пригнічення росту клітин у дослідних ямках визначали по відношенню до контрольних ямок.

Цитотоксичну й антипроліферативну активність визнача-

ли за допомогою показника «Інгібуюча концентрація 50» (IC₅₀ — концентрація досліджуваної речовини, при якій кількість живих клітин зменшується на 50 % порівняно з контролем), що вираховувався за програмою (Origin LabCo, США). Препарат вважається активним при log IC₅₀ за відносною величиною < -4.

В онкофармакологічних дослідженнях *in vivo* для трансплантації використовували епідермоїдну карциному легенів Льюїс у відповідності до прийнятих методичних підходів [8]. Параметром ефекту слугував відсоток гальмування росту пухлини за об'ємом.

Наявність і вираженість у препаратів α₁-адреноблокуючої дії оцінювали за впливом на скорочення ізольованих фрагментів судин — торакальний відділ аорти (ТА), мезентеріальна артерія (МА) та ворітна вена (ВВ) щурів-самців лінії Вістар [9].

Дослідження на антигіпертензивну активність проводили на білих нелінійних статевозрілих нормотензивних щурах. Неінвазивне вимірювання артеріального тиску виконували за допомогою комплексу Sphygmomanometer S-2 (HSE, Німеччина).

**Результати дослідження
та їх обговорення**

Величини енергії міжмолекулярного комплексу «EGFR-інгібітор» свідчать (табл. 2), що їхній рівень відрізняється за-

лежно від структури похідних хіназоліну. Ерлотиніб на трьох моделях має показники, за абсолютною величиною вищі за значеного критерію значущості (> 20 ккал/моль). У Празозину DeltaG2GS2 аналогічний Ерлотинібу, а показник DeltaG2ITY перевищує такий у Ерлотинібу.

Доксазозин за DeltaG1M17 знаходиться близько до Ерлотинібу та має значно нижчі показники, ніж Ерлотиніб. Одержані дані свідчать про можливість похідних хіназоліну порізнному зв'язуватися тирозинкіназами за рахунок різних енергетичних рівнів комплексів EGFR з інгібіторами.

Нами визначена цитотоксична й антипроліферативна активність препаратів на лінії недрібноклітинного раку легенів людини за показником «інгібуюча концентрація 50». Критерій активності — IC₅₀ ≤ 10⁻⁴ М (log IC₅₀ ≤ -4). Одержані результати надані в табл. 3.

Активність Доксазозину та Празозину значно перевищує таку в Ерлотинібу на лінії недрібноклітинного раку легенів, що може становити інтерес

Таблиця 3
**Цитостатична активність
похідних хіназоліну
на клітинах недрібноклітинного
раку легенів людини (A549)**

Препарат	IC ₅₀ , моль/л	Log (IC ₅₀)
Ерлотиніб	3,8·10 ⁻⁵	-4,4
Празозин	1,5·10 ⁻⁵	-4,8
Доксазозин	4,56·10 ⁻⁶	-5,34



щодо можливих аналогічних результатів при даній формі злоякісного росту в умовах клініки. Особливо це стосується Доксазозину, який випускається та використовується за показаннями артеріальна гіпертензія та доброякісна гіперплазія передміхурової залози в Україні, і можна поширити його клінічні показання без додаткових доклінічних фармакологічних і токсикологічних досліджень.

Вивчення протипухлинної дії препаратів *in vivo* проведено на експериментальній моделі пухлин тварин, на якій вивчаються традиційні цитостатики (епідермоїдна карцинома легенів Льюїс). Препарати вводили в дозах, аналогічних клінічним, із зворотною екстраполяцією їхньої величин з людини на тварин.

Для препаратів характерна наявність протипухлинної дії, вищої за критерій значущості до 5-ї доби з моменту трансплантації пухлин. При цьому найбільш високий результат зафіксований у Доксазозину

(85,89 % гальмування росту пухлин; Празозин — 66,80 %; Ерлотиніб — 55,4 %). Однак певний ефект гальмування пухлинного росту протягом курсу введення препаратів значно знижується, що не дозволяє говорити про стійкий ефект. Це підтверджує значущість впливу препаратів саме за наявності цілеспрямованої дії на експресований рецептор EGFR, що не відбувається на епідермоїдній карциномі легенів Льюїс.

Як відомо, похідні хіназоліну Празозин і Доксазозин є блокаторами α_1 -адренорецепторів, що зумовлює їхню гіпотензивну дію і може давати певний ефект щодо пухлинного росту за рахунок здатності похідних хіназоліну блокувати активність рецептора EGFR і підсилювати цю дію за рахунок блокади трансактивації EGFR, яка має місце під впливом α_1 -адренорецепторів надсистем GPCR [10].

Ми порівняли вплив Доксазозину та Празозину на скоротливі реакції ізольованих судин щурів. На рис. 1 та 2 відоб-

ражені особливості відповіді ізольованих судин щурів на фенілефрин щодо Доксазозину. Слід відмітити, що Доксазозин і Празозин за параметрами відповіді судин (розслаблення в присутності блокатора) близькі, IC_{50} (мкг/мл) Празозину: MA — $1,0 \cdot 10^{-3}$; TA — $3,0 \cdot 10^{-3}$; BB — $2,0 \cdot 10^{-2}$; IC_{50} Доксазозину: MA — $5,0 \cdot 10^{-3}$; TA — $2,0 \cdot 10^{-2}$; BB — $3,0 \cdot 10^{-2}$, що вказує на їхній чіткий α_1 -адреноблокуючий ефект.

Уперше встановлено, що Ерлотиніб впливає на судинний тонус, але за параметрами пригнічення скоротливої активності судин значно поступається Празозину та Доксазозину як за величиною середньої ефективності діючої концентрації, так і за максимальним ефектом: IC_{50} MA — 9,54; TA — 7,82; BB — 5,53.

Вивчення впливу похідних хіназоліну Доксазозину та Празозину на артеріальний тиск щурів у дозах, адекватних клінічним (зворотна екстраполяція величин доз із людини на

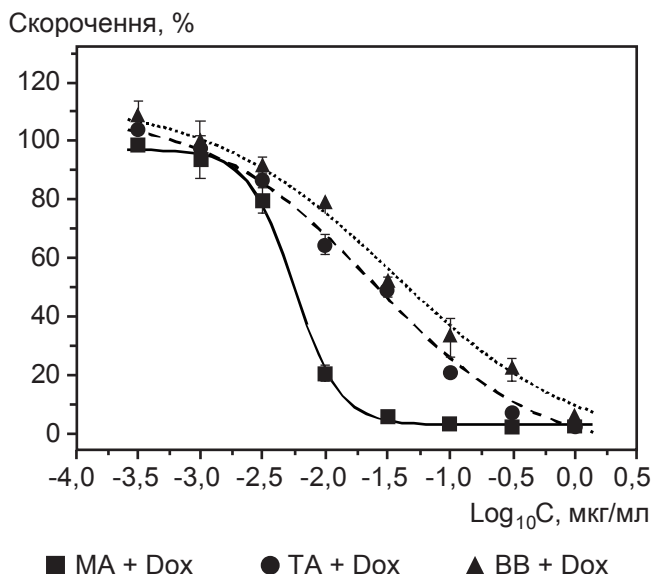


Рис. 1. Дозозалежний ефект Доксазозину (Dox) на скоротливі реакції фрагментів ізольованих судин щурів. Скорочення кілець мезентеріальної артерії, аорти і смужок ворітної вени стимулювали фенілефрином ($3 \cdot 10^{-6}$ M) окремо (контроль) та в присутності блокатора (n=2–4, зміни амплітуди скорочення представлені у відсотках від контролю)

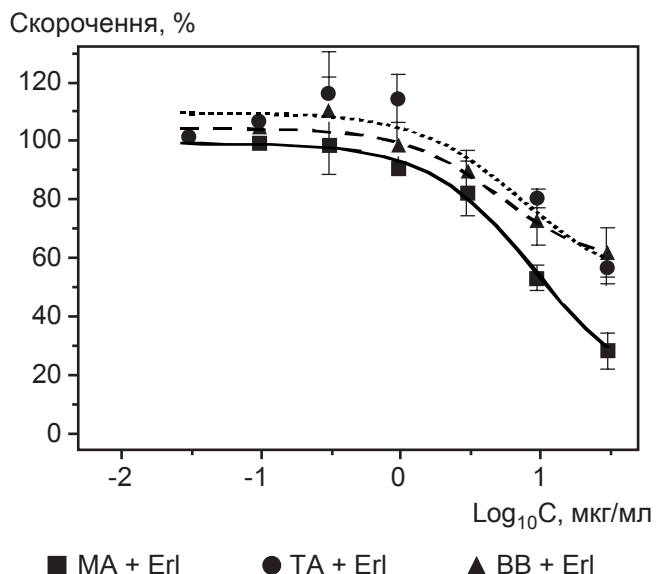


Рис. 2. Дозозалежний ефект Ерлотинібу (Erl) на скоротливі реакції фрагментів ізольованих судин щурів. Скорочення кілець мезентеріальної артерії, аорти і смужок ворітної вени стимулювали фенілефрином ($3 \cdot 10^{-6}$ M) окремо (контроль) та в присутності блокатора (n=8–16, зміни амплітуди скорочення представлені у відсотках від контролю)



тварин), проведено через 2 та 3 год після перорального введення препаратів. Показано, що Празозин і Доксазозин мають гіпотензивну дію, що відповідає такій у клінічній практиці. Уперше показано, що таргетний протипухлинний препарат хіназолінового ряду Ерлотиніб також проявляє гіпотензивну дію у нормотензивних щурів при значному зниженні α_1 -адреноблокуючої дії.

Висновки

Похідні хіназоліну Доксазозин, Празозин, Ерлотиніб мають близький характер дії на пухлинний ріст, здатність пригнічувати ріст лінії недрібноклітинного раку легенів людини з експресованим рецептором епідермального фактора росту. Саме цей ефект зумовлює основний механізм дії цих препаратів як таргетних засобів з протипухлинною дією. При цьому ефект Доксазозину майже на порядок вищий, ніж Ерлотинібу ($\log IC_{50}$ відповідно -5,34 та -4,4). Можливо, це підвищення пов'язане з блокадою α_1 -адренорецепторів, які мають властивості стимулювати активність EGFR. Одержані дані щодо активності Доксазозину на недрібноклітинному раку легенів людини (A549) можуть обґрунтувати поширення клінічних показань препарату щодо недрібноклітинного раку легенів людини.

Ключові слова: α_1 -адреноблокатори, Доксазозин, Празозин, недрібноклітинний рак легенів людини, протипухлинна дія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Трансдукція мітогенних сигналів як основа створення протипухлинних таргетних препаратів (частина I) / Н. І. Шарикіна та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 4/5. С. 3–10.
2. Xiaomin Liu, Wang Ping, Zhang Caiyan, Ma Zhongliang. Epidermal

growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, № 30. P. 50209–50220.

3. Sigismund S., Avanzato D., Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Molecular Oncology*. 2018. № 12. P. 3–20.

4. Шарикіна Н. І., Овруцький В. М., Громов Л. О. Вплив стану нейромедіаторних систем на пухлинний ріст і ефективність протипухлинних та антиметастатичних засобів. Державний комітет України з питань науки і технологій, Державний фонд фундаментальних досліджень. Конкурсні проекти науково-дослідних робіт 1994–1995 рр. Анотація. Київ, 1995. Розділ 5 (5.3/313 «Біологія»).

5. Мешкова Н. А., Мищенко О. В., Шарыкина Н. И. Противоопухолева активность α -адреноблокаторов — производных хиназолина. *Экспериментальная та клінічна медицина*. 2015. № 3. С. 26–28.

6. In vitro cultivation of human tumors: establishment of cell lines derived from a series of solid tumors / D. J. Giard et al. *J Nat. Cancer Inst.* 1973. Vol. 51, № 5. P. 1417–1423.

7. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*. 1983. Vol. 1/2, № 65. P. 55–63.

8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. Київ: Авіценна, 2001. 527 с.

9. Lopor H., Tang R., Shapiro E. The alpha-adrenoreceptor subtype mediating the tension of human prostatic smooth muscle. *Prostate*. 1993. Vol. 22. P. 301–307.

- 10 Wang Z. Transactivation of Epidermal Growth Factor Receptor by G Protein-Coupled Receptors: Recent Progress, Challenges and Future Research. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17, № 1. P. 95.

REFERENCES

1. Sharykina N.I., Meshkova N.A., Mischenko O.V. et al. Transduction of mitogenic signals as a basis for the creation of anticancer targeted agents (part I). *Pharmakologiya ta likarska toksikologiya* 2014; 4/5: 3-10.
2. Xiaomin Liu, Ping Wang, Caiyan Zhang, Zhongliang Ma. Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer. *Oncotarget* 2017; 8 (30): 50209-50220.

3. Sigismund S., Avanzato D., Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Molecular Oncology* 2018; 12: 3-20.

4. Sharikina N.I., Ovrutsky V.M., Gromov L.O. Influence of the state of neurotransmitter systems on tumor growth and the effectiveness of antitumor and anti-metastatic agents. *State Committee of Ukraine for Science and Technology, State Fund for Fundamental Research. Competitive projects of research works 1994-1995. Annotation*, Kyiv, 1995, section 5 (5.3/313 "Biology").

5. Meshkova N.A., Mischenko O.V., Pendeluk S.I. et al. Anticancer activity of quinazoline-derived α -adrenoreceptor antagonists. *Exsperimentalna ta klinichna medicina* 2015; 3: 26-28.

6. Giard D.J., Aaronson S.A., Tondaro G.J. et al. In vitro cultivation of human tumors: establishment of cell lines derived from a series of solid tumors. *J Nat. Cancer Inst.* 1973; 51 (5): 1417-1423.

7. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods* 1983; 1/2 (65): 55-63.

8. Stefanova O. V. Doklinichni doslidzennya likarskich zasobiv. Metodichni rekomendatsii [Preclinical research of medicinal products: Methodical recommendations]. Kyiv, Avicenna, 2001. 527 p.

9. Lopor H., Tang R., Shapiro E. The alpha-adrenoreceptor subtype mediating the tension of human prostatic smooth muscle. *Prostate* 1993; 22: 301-307.

10. Wang Z. Transactivation of Epidermal Growth Factor Receptor by G Protein-Coupled Receptors: Recent Progress, Challenges and Future Research. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (1): 95

Надійшла до редакції 16.11.2018
Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко,
дата рецензії 23.11.2018





УДК 616.24-002-053.4/.66-085-078:57.083.3

О. С. Бородіна

НЕГОСПІТАЛЬНА НЕУСКЛАДНЕНА ПНЕВМОНІЯ У ДІТЕЙ: ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЦИТОКІНОВИХ МАРКЕРІВ У ХЛОПЧИКІВ І ДІВЧАТОК У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.24-002-053.4/.66-085-078:57.083.3

О. С. Бородіна

НЕГОСПИТАЛЬНАЯ НЕОСЛОЖНЕННАЯ ПНЕВМОНИЯ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВЫХ МАРКЕРОВ У МАЛЬЧИКОВ И ДЕВОЧЕК В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Представлены результаты исследования содержания цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α в сыворотке крови у детей разного пола, больных негоспитальной неосложненной пневмонией (ННП) в динамике лечения по сравнению со здоровыми мальчиками и девочками. Установлены гендерные особенности цитокинового ответа на воспалительный процесс: у мальчиков наблюдается повышенный уровень ИЛ-1 β как до, так и после лечения в отличие от динамики данного показателя у девочек, что свидетельствует о более интенсивном вовлечении ИЛ-1 β в иммунный ответ на воспаление. У девочек с ННП как до, так и после лечения наблюдается повышенный уровень ИЛ-4, что свидетельствует о более существенном привлечении оппозиционного ИЛ-4 в регуляции воспалительного процесса в легких у девочек в отличие от мальчиков.

У всех детей, больных ННП, независимо от пола, в остром периоде заболевания, происходит повышение уровня ФНО- α . Установленные изменения показателей про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови детей, больных ННП, свидетельствуют о необходимости учета гендерных особенностей при оценке данных показателей и возможность их использования при прогнозировании течения заболевания.

Ключевые слова: внебольничная неосложненная пневмония, дети, интерлейкины, гендерные особенности.

UDC 616.24-002-053.4/.66-085-078:57.083.3

O. S. Borodina

COMMUNITY-ACQUIRED UNCOMPLICATED PNEUMONIA IN CHILDREN: PARTICULARITIES OF CHANGES OF CYTOKINE MARKERS IN BOYS AND GIRLS IN THE DYNAMICS OF TREATMENT

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The study represents results of the investigation of IL-1 β , IL-4 and TNF- α cytokines content in the blood serum of children of different gender with community-acquired uncomplicated pneumonia (CAUP) in the dynamics of treatment as compared to healthy boys and girls. The established gender specifications of cytokine response on inflammatory process: boys have an increased level of IL-1 β not only prior but also after the treatment in distinction from the dynamics of the present rate in girls, which fact proves the more intensive involvement of IL-1 β in the immune response on inflammatory process. Girls with community-acquired uncomplicated pneumonia have an increased level of IL-4 not only prior but also after the treatment, which fact proves the more intensive involvement of opposite IL-4 in regulation of inflammatory process in lungs of girls as compared to boys.

The increase of TNF- α occurs in all children with CAUP regardless of their gender during the acuity of the disease. The established changes of pro- and anti-inflammatory cytokines in the blood serum of children with CAUP prove the necessity of taking into account the gender specifications during the assessment of these indications and the ability to use them for prediction of disease course.

Key words: community-acquired pneumonia, children, interleukins, gender specifications.



Вступ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у структурі дитячої смертності 16 % становить пневмонія. Протягом 2015 р. це захворювання стало причиною 920 136 летальних випадків дітей у всьому світі [1]. Отже, незважаючи на світові досягнення в удосконаленні діагностики та лікування цього захворювання, рівень захворюваності та летальності не має тенденції до зменшення. Саме тому пошук нових інформативних критеріїв прогнозу та профілактики розвитку ускладнень негоспітальної пневмонії є актуальним.

Сьогодні з'ясовано, що провідне значення в регуляції імунної відповіді на захворювання мають медіатори запалення, незалежно від їхнього клітинного джерела: монокіни, лімфокіни, інтерферони, інтерлейкіни, фактори, що модулюють активність макрофагів та ін. [2; 11]. Особливу роль у підтримці імунного захисту організму людини під час захворювання відводять про- та проти-запальним факторам системи цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α і ІЛ-4) [3; 10; 20]. Відомо, що ІЛ-1 β синтезується макрофагами та має принципово важливий вплив на розвиток як специфічних, так і неспецифічних імунних реакцій [5], тобто є головним медіатором запалення та гострофазової відповіді організму дитини. ІЛ-1 β координує запалення і, відповідно, підвищує захисні функції організму, спрямовані на обмеження поширення інфекції, елімінацію збудників, а також впливає на відновлення цілісності ушкоджених тканин [11; 19].

Встановлено, що ФНП- α має досить широкий спектр біологічної активності, у тому числі

може розглядатись як маркер ранньої діагностики інфекційних ускладнень [4], а його підвищена продукція сприяє розвитку ускладнень запальних процесів [11]. Доведено, що ІЛ-4 є одним із гуморальних факторів, здатних пригнічувати розмноження, принаймні частини активованих Т-лімфоцитів [12–14].

Проте слід зазначити, що більшість досліджень у цьому напрямі присвячені негоспітальній пневмонії у дорослих пацієнтів, тимчасом як роль цитокінів у генезі ураження легень при пневмонії у дітей, питання ідентифікації найбільш інтегральних маркерів розвитку патологічного процесу в легенях ще й досі не мають чітко сформованих прогностично значущих критеріїв.

Залишається мало висвітленим питання щодо ролі та координації ІЛ-1 β , ФНП- α і ІЛ-4 у запальному процесі при негоспітальній неускладненій пневмонії (ННП) у дітей, а також питання гендерних особливостей перебігу захворювання. Усе вищезазначене зумовило актуальність проведення даного дослідження.

Мета роботи — визначення гендерних особливостей рівнів цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α і ІЛ-4) у регуляції імунної відповіді при негоспітальній неускладненій пневмонії у дітей на тлі лікування.

Робота виконана у межах НДР кафедр педіатричного профілю ХНМУ за темою «Медико-біологічна адаптація дітей з соматичною патологією у сучасних екологічних умовах» (№ державної реєстрації 0114U003393).

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 151 дитину віком 3–14 років (81 дівчинка і 70

хлопчиків), хворих на ННП, і 21 практично здорову дитину відповідної вікової групи (9 дівчаток і 12 хлопчиків), які увійшли до контрольної групи. У всіх хворих дітей перебіг ННП був розцінений як середньотяжкий. Верифікацію діагнозу та лікування ННП проводили згідно з наказом МОЗ України «Про погодження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “Дитяча пульмонологія” (Наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005 р.)» [15].

Обстеження передбачало біохімічне дослідження, а саме — визначення рівнів цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4 і ФНП- α) у сироватці крові, яке проводили на 3-тю–4-ту добу від початку захворювання та в динаміці — на 7–8-му добу від початку захворювання. У дослідженні використовували твердофазний імуноферментний аналізатор “BioTek” Elx800 (США, 2012) і стандартні набори реагентів: «ИФА-TNF-ALPHA»; «ИФА-IL-4»; «ИФА-IL-1 β » ТОВ «Цитокин» (Санкт-Петербург, РФ). Одержані результати дослідження проаналізовано за допомогою комп'ютерних пакетів Statistica Stat Soft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері. Статистичний аналіз отриманих результатів було проведено методами непараметричної статистики за допомогою пакета загального призначення. Використовували тест Уїлкоксона для порівняння досліджуваних параметрів до та після лікування. Для попарного порівняння груп використовували критерій Манна — Уїтні. Тест Уїлкоксона використовували для порівняння досліджуваних параметрів до та після лікування [16–18].

Дослідження виконували у відповідності з принципами Гельсінської декларації прав людини, Європейської конвен-



ції щодо захисту прав і гідності людини в аспекті біомедицини та відповідних законів України з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. У дослідженні брали участь діти, батьки або законні представники яких дали письмову згоду на обробку персональних даних і взяли участь в анкетуванні.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що в усіх дітей, хворих на ННП, рівень ФНП- α на момент першого дослідження (до початку лікування) був підвищеним ($p=0,0029$) порівняно з показниками здорових дітей, тимчасом як за вмістом ІЛ-1 β , ІЛ-4 та їхнім співвідношенням ці групи не відрізнялися (табл. 1).

У динаміці захворювання (друге дослідження, після лікування) в усіх дітей з ННП вміст ФНП- α не відрізнявся від вмісту ФНП- α у здорових дітей, що, можливо, пов'язано зі зниженням активності патологічного процесу на тлі лікування, яке сприяє пригнічуванню активації макрофагів, нейтрофілів, еозинофілів та ендотеліальних клітин і зменшенню активності процесів запалення. Це може розглядатися як прогностичний показник активності перебігу пневмонії. Після лікування у дітей з ННП рівень ІЛ-4 ($p=0,045$) був збільшений, а відтак зменшене співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-4 ($p=0,035$), що свідчить про переважання вмісту протизапальних цитокінів над прозапальними у досліджуваних пацієнтів (див. табл. 1).

Порівняння досліджуваних параметрів у всіх дітей, хворих на ННП, до та після лікування за допомогою критерію Уїлксона виявило статистично вірогідні зміни концентрації всіх біомаркерів запалення, а саме

зменшення рівнів ІЛ-1 β ($p=0,000$) та ФНП- α ($p=0,000$) і зростання ІЛ-4 ($p=0,000$).

Поряд з цим встановлено певні гендерні особливості цитокінової відповіді у дітей, хворих на ННП, як до, так і після лікування, а саме, більш високі концентрації ІЛ-1 β у хлопчиків ($p=0,0099$) порівняно з дівчатками ($p=0,0018$). Слід зазначити, що при розподілі хворих дітей за ознакою статі зміни концентрації ІЛ-1 β збігалися зі змінами клінічних проявів захворювання. Так, гарячка фебрильного характеру в 1,9 та 2,2 рази тривала більш ніж 7 діб від початку лікування у хлопчиків, на відміну від дівчаток: ($38,2\pm 3,9$) % та ($19,3\pm 1,8$) % ($p<0,05$) і ($36,1\pm 3,7$) % та ($16,3\pm 1,7$) % ($p<0,05$) відповідно — на тлі високого рівня ІЛ-1 β .

Щодо характеру та тривалості кашлю, особливостей фізикальних даних, у групах розподілу за ознакою статі вірогідних відмінностей не відмічалось. Однак слід зазначити, що за даними результатів рентгенографії органів грудної клітки, у більшості хворих чо-

ловічої статі процес запалення легень мав двобічний характер.

Серед пацієнтів, у яких відмічали погіршення клінічного стану або відсутність позитивної динаміки на тлі лікування ($10,4\pm 0,6$) % становили пацієнти чоловічої статі та ($7,1\pm 0,6$) % — жіночої. Це можна пояснити низькою стимулювальною дією ІЛ-1 β в експресії адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин і нейтрофілів, унаслідок чого порушується функція міграції лейкоцитів до вогнища запалення [2; 3; 10].

Встановлено різні співвідношення показників про- та протизапального цитокінів ІЛ-1 β /ІЛ-4 у хлопчиків і дівчаток, а саме — вірогідно вище їхнє співвідношення у хлопчиків, ніж у дівчаток, як до, так і після лікування ($p=0,00069$ та $p=0,000024$ відповідно), що може свідчити про збереження активності легеневого запалення у хлопчиків, хворих на ННП, незважаючи на однакові принципи проведеного лікування. Рівень ФНП- α у хлопчиків, хворих на ННП, до лікуван-

Таблиця 1

Рівень цитокінів (пкг/мл) та їхнє співвідношення у дітей з негоспітальною неускладненою пневмонією до та після лікування

Показник	ІЛ-1 β	ІЛ-4	ФНП- α	ІЛ-1 β /ІЛ-4
Здорові діти, n=21				
Медіана Ме	30,80	19,64	0,05	0,002
Квартилі 25 %; 75 %	26,32; 33,75	14,50; 21,85	0,01; 0,09	0,00052; 0,0067
Діти, хворі на ННП, n=151				
До лікування				
Медіана Ме	32,02	25,00	0,10*	1,09
Квартилі 25 %; 75 %	18,40; 45,81	13,80; 31,90	0,04; 6,00	0,84; 2,12
Після лікування				
Медіана Ме	27,30**	25,90*. **	0,08**	0,98*. **
Квартилі 25 %; 75 %	15,05; 39,60	15,00; 34,0	0,02; 2,60	0,71; 1,49

Примітка. * — $p<0,05$ порівняно зі здоровими дітьми; ** — $p<0,05$ порівняно з хворими дітьми до лікування.



**Рівень цитокінів (пкг/мл) та їхнє співвідношення
у сироватці крові здорових дітей і хворих на негоспітальну
неускладнену пневмонію на тлі лікування**

Досліджувані параметри	Медіана Ме	Квартили 25 %; 75 %	Досліджувані параметри	Медіана Ме	Квартили 25 %; 75 %
Здорові хлопчики, n=12			Здорові дівчатка, n=9		
ІЛ-1β	32,70	28,31; 34,19	ІЛ-1β	29,52	24,02; 33,20
ІЛ-4	19,73	15,26; 25,34	ІЛ-4	19,60	13,38; 20,58
ФНП-α	0,05	0,02; 0,13	ФНП-α	0,05	0,01; 0,08
ІЛ-1β/ІЛ-4	1,49	1,19; 2,34	ІЛ-1β/ІЛ-4	1,75	1,34; 1,78
Хворі хлопчики до лікування, n=71			Хворі дівчатка до лікування, n=80		
ІЛ-1β	35,42	23,11; 77,33	ІЛ-1β	27,90	17,43; 34,11
ІЛ-4	21,10	16,70; 31,64	ІЛ-4	25,32*	13,71; 33,00
ФНП-α	0,09#	0,04; 4,62	ФНП-α	0,19*	0,04; 7,88
ІЛ-1β/ІЛ-4	1,58	1,03; 3,39	ІЛ-1β/ІЛ-4	1,05*	0,84; 1,45
Хворі хлопчики після лікування, n=71			Хворі дівчатка після лікування, n=80		
ІЛ-1β	33,50##	20,00; 50,60	ІЛ-1β	23,75**	14,23; 0,30
ІЛ-4	24,00##	16,74; 32,00	ІЛ-4	27,76*,**	14,75; 35,20
ФНП-α	0,06##	0,01; 1,50	ФНП-α	0,09**	0,03; 3,75
ІЛ-1β/ІЛ-4	1,21##	0,86; 2,46	ІЛ-1β/ІЛ-4	0,83**	0,57; 1,05

Примітка. # — $p < 0,05$ порівняно зі здоровими хлопчиками; ## — $p < 0,05$ порівняно з хворими хлопчиками після лікування; * — $p < 0,05$ порівняно зі здоровими дівчатками; ** — $p < 0,05$ порівняно з хворими дівчатками після лікування.

ня був вищим ($p=0,044$) порівняно з хлопчиками контрольної групи (табл. 2). За рівнями ІЛ-1β, ІЛ-4 та їхнім співвідношенням ці групи не відрізнялися (див. табл. 2).

Після лікування у хлопчиків, як і у дітей загальної групи хворих до початку лікування, вміст ФНП-α не відрізнявся від рівня ФНП-α здорових хлопчиків. Втім, на відміну від загальної групи хворих, у якій після лікування спостерігалось зростання рівня ІЛ-4 та зменшення співвідношення ІЛ-1β/ІЛ-4 порівняно зі здоровими дітьми ($p=0,019$ та $p=0,0008$ відповідно), у групі хворих хлопчиків після лікування не було виявлено відмінностей за цими параметрами порівняно зі здоровими (див. табл. 2).

Порівняння досліджуваних параметрів у групі хворих хлопчиків до та після лікування за допомогою критерію Уїлкоксона виявило ті ж закономірнос-

ті, що й у загальній групі хворих, незалежно від статі, а саме — статистично вірогідні зміни вмісту всіх параметрів: зменшення ІЛ-1β ($p=0,000$) та ФНП-α ($p=0,000$), зростання ІЛ-4 ($p=0,000$).

У дівчаток, як і у дітей загальної групи до лікування, спостерігався вищий, порівняно зі здоровими дівчатками, рівень ФНП-α ($p=0,028$). Слід зазначити, що при порівнянні показника в групах хворих на ННП дітей, розподілених за статтю, концентрація показника ФНП-α у хворих хлопчиків була значно вищою ($p=0,044$), ніж у дівчаток. Водночас у групі хворих дівчаток, порівняно з хлопчиками, спостерігався вищий рівень ІЛ-4 ($p=0,045$), а відтак зменшене співвідношення ІЛ-1β/ІЛ-4 ($p=0,035$).

У дівчаток після лікування спостерігалися ті ж закономірності, як і у хлопчиків, при порівнянні вмісту цитокінів ІЛ-1β

та ІЛ-4 зі здоровими дівчатками, але за рівнем ФНП-α вони не відрізнялися від здорових.

При порівнянні досліджуваних параметрів у хворих дівчаток до та після лікування за допомогою критерію Уїлкоксона доведено, що, як і у загальній групі дітей, відбувалися статистично вірогідні зміни концентрації всіх досліджуваних показників цитокінової відповіді: зменшення рівня монокінів (ІЛ-1β ($p=0,000$) та ФНП-α ($p=0,000$)) та зростання рівня лімфокину (ІЛ-4 ($p=0,000$)).

У всіх дітей, хворих на ННП, незалежно від статі, до лікування спостерігався вищий, порівняно зі здоровими дітьми, вміст ФНП-α. Після лікування вміст ФНП-α (як у групі без розподілу за гендерною належністю, так і в окремих групах хворих дівчаток і хлопчиків) не відрізнявся від показника ФНП-α умовно здорових дітей, тобто це є загальною законо-



мірністю, яка не має гендерної специфічності.

Поряд із цим у хворих дівчаток до лікування відмічався збільшений рівень інтерлейкіну ІЛ-4 ($p=0,045$) та зменшення співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-4 ($p=0,035$), порівняно зі здоровими, на відміну від відповідних показників у хлопчиків.

Вищенаведені результати свідчать про більш істотне залучення інтерлейкіну ІЛ-4 в регуляції запального процесу в легенях у дівчаток, що проявляється зростанням його концентрації та зменшенням співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-4 у загальній групі хворих після лікування. На думку деяких авторів, це можна пояснити гальмуванням активності Th1 унаслідок підвищення рівня ІЛ-4 у дівчаток на тлі лікування, що дозволяє розірвати міграційний шлях лімфоцитів у вогнищі розвитку запального процесу та може бути причиною порушення імунної відповіді [6–9].

Хоча порівняння досліджуваних параметрів до та після лікування за допомогою критерію Уїлкоксона виявило статистично вірогідні зміни концентрації всіх цитокінів (зменшення в динаміці лікування ІЛ-1 β та ФНП- α та зростання показника ІЛ-4) як у загальній групі дітей (див. табл. 1), так і окремо у хворих хлопчиків і дівчаток (див. табл. 2), а хлопчики і дівчатка, хворі на ННП, як до, так і після лікування відрізнялися за вмістом ІЛ-1 β (вищий — у хлопчиків) та співвідношенням ІЛ-1 β /ІЛ-4 (вищий у хлопчиків) (див. табл. 2).

Отримані гендерні особливості цитокінової відповіді на запалення при ННП у дітей узгоджуються з даними літературних джерел і можуть бути пояснені залученням статевих гормонів і статевозалежних ло-

кусів у хромосомах до формування цієї відповіді [19; 21].

Встановлені особливості показників цитокінової відповіді ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-4 у сироватці крові дітей з ННП залежно від гендерної належності може мати прогностичне значення та слугувати додатковим критерієм прогнозу перебігу захворювання.

Таким чином, гендерні особливості цитокінової відповіді дозволяють припустити різний ступінь участі цитокінів у запальному процесі при ННП у хворих різної статі.

Висновки

1. Реакція на запалення при негоспітальній неускладненій пневмонії з боку прозапального цитокіну ФНП- α у дітей як до, так і після лікування не має гендерних особливостей.

2. Хлопчики, хворі на негоспітальну неускладнену пневмонію, реагують на запалення більш інтенсивним продукуванням ІЛ-1 β , про що свідчить відсутність різниці за цим параметром між здоровими хлопчиками і дівчатками та підвищений рівень ІЛ-1 β у хворих хлопчиків як до, так і після лікування порівняно з відповідними групами дівчаток (до лікування 35,42 [23,11; 77,33] пкг/мл проти 27,90 [17,43; 34,11] пкг/мл; $p<0,05$; після лікування 33,50 [20,00; 50,60] пкг/мл проти 23,75 [14,23; 0,30] пкг/мл; $p<0,05$), що може бути використано як діагностичний та прогностичний предиктор перебігу негоспітальної пневмонії.

3. У дівчаток, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, як до, так і після лікування спостерігається підвищений рівень ІЛ-4 порівняно з умовно здоровими дівчатками (до лікування 25,32 [13,71; 33,00] пкг/мл проти 19,60 [13,38; 20,58] пкг/мл; $p<0,05$);

після лікування 27,76 [14,75; 35,20] пкг/мл проти 19,60 [13,38; 20,58] пкг/мл; $p<0,05$), чого не відмічається у хворих хлопчиків порівняно з умовно здоровими хлопчиками як до, так і після лікування (до лікування 21,10 [16,70; 31,64] пкг/мл проти 19,73 [15,26; 25,34] пкг/мл; $p<0,05$); після лікування 24,00 [16,74; 32,00] пкг/мл проти 19,73 [15,26; 25,34] пкг/мл; $p<0,05$), що свідчить про більш істотне залучення ІЛ-4 до імунної відповіді у дівчаток.

4. Аналіз цитокінової відповіді на запалення у дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, свідчить про необхідність урахування її гендерних особливостей з метою отримання валідних результатів у динаміці лікування та прогнозуванні перебігу захворювання.

Ключові слова: негоспітальна неускладнена пневмонія, діти, інтерлейкіни, гендерні особливості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Viral and Atypical Bacterial Detection in Acute Respiratory Infection in Children Under Five Years / Patrícia G. M. Bezerra et al. *PLoS one*. 2011. Vol. 6, № 4. P. e18928. Doi: 10.1371/journal.pone.0018928.
2. Беспалова И. Д., Рязанцев Н. В., Калюжин В. В. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. *Сибирский медицинский журнал*. 2013. № 2. С. 5–9.
3. Griffith J. W., Sokol C. L., Luster A. D. Chemokines and Chemokine Receptors: Positioning Cells for Host Defense and Immunity. *Annual Review of Immunology*. 2014. Vol. 32. С. 659–702.
4. Гур'єв С. О., Соловйов О. С., Танащенко П. В. ВІЛ-позитивні постраждали з політравмою: діагностика інфекційних ускладнень. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2014. Т. 18, № 1/2. С. 195–198.
5. Симбирцев А. С., Тотолян А. А. Цитокины в лабораторной диагностике. *Инфекционные болезни: новости*



ми. *Мнения. Обучение*. 2015. № 2 (11). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokiny-v-laboratornoy-diagnostike> (дата обращения: 25.08.2018).

6. Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Особенности продукции фактора некроза опухоли при туберкулезе легких и внелегочных локализаций. *Цитокины и воспаление*. 2010. № 1. С. 45–18.

7. Маркелов Е. В., Костюшко А. В., Красников В. Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2008. № 3. С. 24–29.

8. Бажанова Е. Д. Роль TNF в механизмах апоптоза. *Естественные науки*. 2010. № 4. С. 100–109.

9. Марущак М. І. Система фактора некрозу пухлин альфа в патогенезі експериментального гострого ураження легень. *Туберкульоз, легеневої хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2012. № 2. С. 27–31.

10. Dembic Z. The Cytokines of the Immune System. The Role of Cytokines in Disease Related to Immune Response. Elsevier, 2015. 315 p.

11. Уровень провоспалительных цитокинов в оценке активности воспалительного процесса при бронхолегочной патологии у детей / Я. С. Гущина и др. *Цитокины и воспаление*. 2018. Т. 2006, № 4.

12. Прогностическое значение исследования IL-4, IFNG и IgE в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и аллергическом рините у детей / Т. Н. Суровенко и др. *Цитокины и воспаление*. 2018. Т. 2002, № 4.

13. Knipper J. A. Interleukin-4 Receptor α Signaling in Myeloid Cells Controls Collagen Fibril Assembly in Skin Repair. *Immunity*. 2015. Vol. 43 (20). P. 803–816. URL: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.09.005>.

14. The interleukin-13 receptor- α 1 chain is essential for induction of the alternative macrophage activation pathway by IL-13 but not IL-4 / F. Sheikh et al. *Journal of innate immunity*. 2015. T. 7, № 5. С. 494–505.

15. Про затвердження протоколу надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія»: Наказ МОЗ України від 13.01.2005 № 18. URL: <http://www.moz.gov.ua>.

16. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers — the ALADDIN birth cohort /

Hesla H. M. et al. *Microbiol Ecol*. 2014. Vol. 90 (3). P. 791–801. DOI: 10.1111/1574-6941.12434.

17. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease / C. L. Boulange et al. *Genome Medicine*. 2016. Vol. 8 (42). P. 1–12. DOI: 10.1186/s13073-016-0303-2.

18. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? / P. F. Perez et al. *Pediatrics*. 2007. Vol. 119 (3). P. 724–732. DOI: 10.1542/peds.2006-1649.

19. Androgen signaling negatively controls group 2 innate lymphoid cells / Laffont S. et al. *J Exp Med*. 2017. Vol. 214 (6). P. 1581–1592. doi: 10.1084/jem.20161807.

20. Kawai T., Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Internat. Immunol*. 2009. Vol. 21 (4). P. 317–337.

21. Salem M. L. Estrogen, a double-edged sword: modulation of TH1- and TH2-mediated inflammations by differential regulation of TH1/TH2 cytokine production. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004. Vol. 3 (1). P. 97–104.

22. Androgen signaling negatively controls group 2 innate lymphoid cells / Laffont S. et al. *J Exp Med*. 2017. Vol. 214 (6). P. 1581–1592. doi: 10.1084/jem.20161807.

REFERENCES

1. Bezerra Patricia G.M., Britto Murilo C.A., Correia Jailson B. et al. Viral and Atypical Bacterial Detection in Acute Respiratory Infection in Children Under Five Years. *PloS one* 2011; 6; № 4: P. e18928. Doi: 10.1371/journal.pone.0018928.

2. Bespalova I.D., Riazantsev N.V., Kaliuzhyn V.V. Systemic inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome and associated diseases. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2013; № 2: 5-9.

3. Griffith J.W., Sokol C. L., Luster A. D. Chemokines and Chemokine Receptors: Positioning Cells for Host Defense and Immunity. *Annual Review of Immunology* 2014; 32: 659-702.

4. Huriev S.O., Soloviov O.S., Tanasienko P.V. HIV-positive people with polytrauma: diagnosis of infectious complications. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu* 2014; 18, 1/2: 195-198.

5. Symbirtsev A.S., Totolian A.A. Cytokines in laboratory diagnostics. *Infektsionnye bolezni: novosti. Mneniya*.

Obucheniye 2015; 2 (11): URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokiny-v-laboratornoy-diagnostike> (25.08.2018).

6. Salina T.Yu., Morozova T.I. Features of the production of tumor necrosis factor in pulmonary tuberculosis and extrapulmonary localizations. *Tsitokiny i vospaleniye* 2010; 1: 45-18.

7. Markelov E.V., Kostiusenko A.V., Krasnikov V.E. Pathogenetic role of disorders in the cytokine system in infectious and inflammatory diseases. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 3: 24-29.

8. Bazhanova E.D. The role of TNF in the mechanisms of apoptosis. *Estestvennye nauki* 2010; 4: 100-109.

9. Marushchak M.I. System of tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of experimental acute lung injury. *Tuberkulyoz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiya* 2012; 2: 27-31.

10. Dembic Z. The Cytokines of the Immune System. The Role of Cytokines in Disease Related to Immune Response. Elsevier 2015. 315 p.

11. Hushchyna Ya.S. et al. The level of proinflammatory cytokines in assessing the activity of the inflammatory process in children with bronchopulmonary pathology. *Tsytokiny i vospaleniye* 2018; 2006 (4).

12. Surovenko T.N. et al. The prognostic value of the study of IL-4, IFNG and IgE in exhaled breath condensate in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Tsytokiny i vospaleniye* 2018; 2002 (4).

13. Knipper J.A. Interleukin-4 Receptor α Signaling in Myeloid Cells Controls Collagen Fibril Assembly in Skin Repair. *Immunity* 2015; 43 (20): 803-816. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.09.005>.

14. Sheikh F. et al. The interleukin-13 receptor- α 1 chain is essential for induction of the alternative macrophage activation pathway by IL-13 but not IL-4. *Journal of innate immunity* 2015; 7 (5): 494-505.

15. Pro zatverdzhennia protokoliv nadannia medychnoi dopomohy di tyam za spetsialnistyu "Dytyacha pulmonolohiya": Nakaz MOZ Ukrainy vid 13.01.2005 № 18 : <http://www.moz.gov.ua>.

16. Hesla H.M., Stenius F., Jaderlund L., Nelson R., Engstrand L., Alm J. et al. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers — the ALADDIN birth cohort. *Microbiol Ecol* 2014; 90 (3): 791-801. DOI: 10.1111/1574-6941.12434

17. Boulange C.L., Neves A.L., Chilton J., Nicholson J.K., Dumas M. Im-



pact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine* 2016; 8 (42): 1-12. DOI: 10.1186/s13073-016-0303-2.

18. Perez P. F., Dore J., Leclerc M., Levenez F., Benyacoub J., Serrant P. et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics* 2007; 119 (3): 724-732. DOI: 10.1542/peds 2006-1649.

19. Laffont S., Blanquart E., Savignac M., Cénac C., Laverny G., Metzger D.,

Girard J.P., Belz G.T., Pelletier L., Seillet C., Guery J.C. Androgensignalingnegativelycontrolsgroup 2 innatelymphoidcells. *J Exp Med* 2017; 214 (6): 1581-1592. doi: 10.1084/jem 20161807.

20. Kawai T., Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Internat. Immunol* 2009; 21 (4): 317-337.

21. Salem M.L. Estrogen, a double-edged sword: modulation of TH1- and TH2-mediated inflammations by differential regulation of

TH1/TH2 cytokine production. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3 (1): 97-104.

22. Bardoel B.W. Molecular battle between host and bacterium: recognition in innate immunity. *J. Mol. Recognit* 2011; 24 (6): 1077-1086.

Надійшла до редакції 18.10.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Н. В. Котова,
дата рецензії 26.10.2018

УДК 616.36-002.12-06:616.366-002.1]-078

А. О. Колотвін

ЗАСТОСУВАННЯ СТЕРИЛЬНОГО ГЕМОСТАТИЧНОГО МАТЕРІАЛУ, ПРОСОЧЕНОГО РОЗЧИНОМ ГЕМОСТАТИЧНОГО ПОРОШКУ НА ОСНОВІ ХІТОЗАНУ, ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна

УДК 616.36-002.12-06:616.366-002.1]-078

А. А. Колотвін

ПРИМЕНЕНИЕ СТЕРИЛЬНОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА, ПРОПИТАННОГО РАСТВОРОМ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОРОШКА НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА, ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

Военно-медицинский клинический центр Южного региона, Одесса, Украина

Обобщены сведения, представленные в научной литературе, и приобретенный собственный опыт применения стерильного гемостатического материала, пропитанного раствором гемостатического порошка на основе хитозана, при лапароскопической холецистэктомии у больных острым калькулезным холециститом на фоне хронического вирусного гепатита в клинике неотложной хирургии. Из 1832 прооперированных больных с острым калькулезным холециститом у 82 (4,5 %) пациентов отмечалось сопутствующее хроническое вирусное заболевание печени. У 4 (4,9 %) пациентов пришлось прибегнуть к использованию стерильного гемостатического материала, пропитанного раствором гемостатического порошка на основе хитозана, в виде сигароподобного тампона для остановки кровотечения из ложа желчного пузыря. Применение сигароподобного марлевого тампона из гемостатического материала способствует более тщательной остановке кровотечения, а также улучшению течения послеоперационного периода.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, острый калькулезный холецистит, хронические вирусные гепатиты, хитозан, гемостаза.

© А. О. Колотвін, 2018



USE OF STERILE HEMOSTATIC MATERIAL SOAKED WITH A SOLUTION OF HEMOSTATIC POWDER BASED ON CHITOSAN WITH LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN PATIENTS SUFFERING FROM ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS AT THE BACKGROUND OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The Military Medical Clinical Center of South Region, Odessa, Ukraine

In the proposed article, the authors summarized the materials presented in the scientific literature and acquired their own experience of using sterile hemostatic material impregnated with a solution of hemostatic powder based on chitosan in laparoscopic cholecystectomy in patients with acute cholecystitis on the background of hepatitis in an emergency surgery clinic in patients with acute calculous cholecystitis. Of the 1832 patients with acute cholecystitis operated in 81 (4.5%) chronic hepatitis B and C. 4 patients had to resort to sterile hemostatic material soaked with a solution of hemostatic powder based on chitosan in the form of a tampon to stop the bleeding from the bed of the gall bladder. The use of a cigar-gauge gauze swab from hemostatic mercilacial membrane promotes a more thorough stop of bleeding and also reduces the duration of surgical intervention as a whole.

Key words: housing and communal services, acute cholecystitis, chronic hepatitis, chitosan, hemostasis.

Вступ

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) є одним з найбільш розповсюджених захворювань органів черевної порожнини [7; 8; 10; 18]. Протягом останніх десятиріч спостерігається чітка тенденція до збільшення захворюваності на дану патологію [3; 7; 18]. Має рацію лікар і вчений В. Х. Василенко, який ще в середині минулого століття стверджував, що «жовчнокам'яна хвороба збільшується у всьому світі небаченими темпами» [22].

Лікування ЖКХ і найбільш загрозливого її ускладнення гострого калькульозного холециститу (ГКХ) — й дотепер актуальне питання гепатобілярної хірургії [8; 12; 20]. Стабільний малотравматичний інтраопераційний гемостаз є надзвичайно важливою складовою успішного перебігу хірургічного втручання, особливо у хворих з коморбідною патологією в умовах ургентних станів [1; 6; 17; 23]. Сьогодні є чимало гемостатичних засобів, проте проблема інтраопераційного гемостазу не втрачає своєї актуальності [14; 19; 24].

Лапароскопічні хірургічні втручання нині є невід'ємною частиною лікування хворих на

ГКХ [3; 12; 15]. У хірургічній практиці, особливо в умовах невідкладних станів, для успішного перебігу та прогнозу оперативного втручання необхідно враховувати наявність супровідної патології, зокрема хронічних вірусних уражень печінки [5; 13]. Етап лапароскопічної обробки ложа жовчного міхура є дуже відповідальним, тому що воно може бути джерелом кровотечі як в інтраопераційному, так і післяопераційному періоді та потребувати конверсії у відкриту холецистектомію [11; 15; 16]. Дані літератури свідчать, що частота кровотеч з ложа жовчного міхура після виділення його з ложа коливається від 0,2 до 4,4 % [4; 11; 15; 16]. У пацієнтів із супровідним хронічним вірусним ураженням печінки створюються умови для виникнення цього загрозливого ускладнення, тому що важливими особливостями венозних судин печінки є відсутність клапанів, їхня низька здатність до скорочення [5; 13]. Значне артеріальне кровопостачання печінки також є вагомим чинником, який може сприяти виникненню кровотечі [5; 13; 22]. Численні дані літератури свідчать, що причина підвищеного ризику кровотечі в інтра- та

ранньому післяопераційному періоді — це травматизація тканин навколо жовчного міхура, особливо при його інтрапечінковому знаходженні [22].

Застосування гемостатичних засобів на основі хітозану останніми роками широко обговорюється, постійно розширюються показання для їхнього застосування [2; 21]. Хітозан має, крім гемостатичної функції, також антибактеріальні властивості, широку біосумісність, його гемостатичний ефект не залежить від впливу на тканинні та плазмові фактори згортання крові, від кількості тромбоцитів [2], що дуже важливо в умовах невідкладної хірургії, особливо у пацієнтів з патологією печінки [5; 13]. Дослідники відмічають, що гемостатичні засоби на основі хітозану добре зарекомендували себе в умовах бойових дій в Афганістані [21]. Ці засоби належать до першої медичної допомоги за класифікацією НАТО і є обов'язковим компонентом сучасної аптечки згідно зі стандартом НАТО [21].

Мета роботи — покращити результати хірургічного лікування хворих на ГКХ у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом (ХВГ) шляхом застосування апікаційних гемостатичних засобів на основі хітозану.



Матеріали та методи дослідження

За досліджуваний період з 2012 по 2017 рр. у хірургічних відділеннях Військово-медичного клінічного центру Південного регіону проведено хірургічне лікування з приводу ГКХ 1832 хворим. Основу нашого дослідження становлять клінічні спостереження за 82 хворими на ГКХ на фоні ХВГ. У період з 2012 по 2017 рр. при нестабільному гемостазі ложа жовчного міхура після поетапної безрезультативної коагуляції монополярним і біполярним електродами й неефективного застосування гемостатичної губки тахокомб для кінцевого припинення кровотечі у 21 пацієнта, в тому числі у 4 хворих із супровідним ХВГ, нами використано сигароподібний марлевий тампон шляхом введення його через додатковий розріз у правому підребер'ї.

Як показано на рис. 1, кінцеве припинення кровотечі з ложа жовчного міхура з використанням звичайного класичного марлевого сигароподібного тампона в період з 2012 по 2014 рр. було здійснене у 1,2 % пацієнтів.

Слід зазначити, що в період з 2015 по 2017 рр., як показано на рис. 2, у 1,1 % пацієнтів застосовували марлевий сигароподібний тампон, обгорнутий стерильним гемостатичним матеріалом, просоченим розчином на основі хітозану.

Важливо зазначити, що введення сигароподібного марлевого тампона до ложа жовчного міхура через додатковий розріз у правому підребер'ї є кінцевим варіантом припинення кровотечі, коли інші методи неефективні. Така потреба виникала виключно при деструктивних формах ГКХ.

Результати дослідження та їх обговорення

Важливим показником ефективності є час знаходження сигароподібного марлевого тампона у черевній порожнині та об'єм геморагічного видільного через дренажні трубки.

Дренування черевної порожнини проводилося в усіх випадках лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ). Тривалість дренування — важлива складова успішного перебігу оперативного втручання, тому що необґрунтовано тривале знаходження дренажів у черевній порожнині може стати потенційним джерелом інфікування, обмежує післяопераційну активність пацієнтів, знижує якість їхнього життя [9]. Безумовно, важливим критерієм порівняння досліджуваних груп є тривалість дренування підпечіночних просторів. На тривалість знаходження дренажів у черевній порожнині впливала наявність і кількість сукровичного видільного.

У хворих, яким у період з 2012 по 2014 рр. для кінцевого припинення кровотечі з ложа жовчного міхура використовували класичний сигароподібний марлевий тампон, його знаходження в ложі жовчного міхура становило в середньому 5,6 дня. З 2015 по 2017 рр. для кінцевого припинення кровотечі з ложа жовчного міхура використовували сигароподібний марлевий тампон, обгорнутий стерильним матеріалом, просоченим розчином на основі хітозану, і час його знаходження в ложі жовчного міхура в середньому становив 4,2 дня.

Також потрібно зазначити, що середня кількість геморагічного ексудату, який виділявся через дренаж у правому підребер'ї з підпечіночного простору, у хворих на

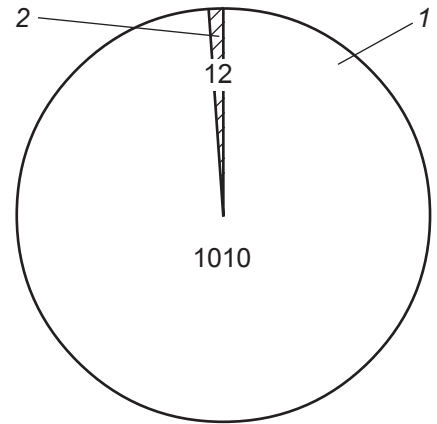


Рис. 1. Порівняльний аналіз хворих на гострий калькульозний холецистит залежно від кінцевого варіанта припинення кровотечі з ложа жовчного міхура за період з 2012 по 2014 рр.: 1 — звичайна обробка ложа жовчного міхура; 2 — кінцеве припинення кровотечі з використанням класичного марлевого тампона

ГКХ при використанні сигароподібного класичного марлевого тампона за перші 3 доби дорівнював 51,2 мл, тимчасом як при використанні сигароподібного марлевого тампона зі стерильним гемостатичним

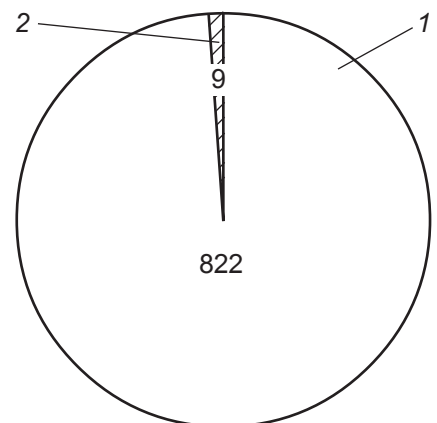


Рис. 2. Порівняльний аналіз хворих на гострий калькульозний холецистит залежно від кінцевого варіанта припинення кровотечі з ложа жовчного міхура за період з 2015 по 2017 рр.: 1 — звичайна обробка ложа жовчного міхура; 2 — кінцеве припинення кровотечі з використанням класичного марлевого тампона, обгорнутого стерильним гемостатичним матеріалом, просоченим розчином гемостатичного порошку на основі хітозану



матеріалом на основі хітозану за той же період часу в середньому 26,6 мл, наприкінці третьої доби виділень не відмічалось.

Враховуючи високі ризики кровотеч у хворих на ГКХ у поєднанні з ХВГ, нами проведено аналіз ефективності стерильного матеріалу, просоченого розчином на основі хітозану, у пацієнтів із цією супровідною патологією. Так, за період з 2012 по 2017 рр. даний спосіб гемостазу був застосований у 4,8 % хворих на ГКХ із супровідним вірусним ураженням печінки, прооперованих методом ЛХЕ. Аналіз деяких критеріїв ефективності перебігу післяопераційного періоду, зокрема час знаходження сигароподібного марлевого тампона, обгорнутого стерильним матеріалом, просоченим розчином на основі хітозану, у ложі жовчного міхура у даних хворих у середньому становив 4,2 дня, а середня кількість геморагічного ексудату, який виділявся протягом перших трьох діб, дорівнювала 36,3 мл.

Необхідно відмітити добру переносимість, відсутність клінічно значущих побічних реакцій при використанні гемостатичного матеріалу на основі хітозану.

Висновки та перспективи подальших розробок

Запропонований гемостатичний засіб зручний у використанні. Проведене нами дослідження підтвердило наявність у гемостатичного матеріалу на основі хітозану таких позитивних властивостей, як відсутність будь-яких алергічних і токсичних реакцій, подразнювальної дії на навколишні тканини. Слід зазначити, що при використанні з гемостатичною ціллю досліджуваного засобу на основі хітозану в післяопераційно-

му періоді кровотеч не зафіксовано. Потрібно наголосити на простоті використання гемостатика на основі хітозану з досягненням стабільного та надійного гемостазу у тяжких хворих на ГКХ, у тому числі при супровідних вірусних ураженнях печінки. Заслуговує на увагу наявність антисептичної активності, що дозволяє розраховувати на широке застосування даної методики для локального гемостазу в хірургії невідкладних станів, що особливо важливо в польових умовах, де є дефіцит часу за наявності коморбідних станів у поранених.

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, гострий калькулезний холецистит, хронічні вірусні гепатити, хітозан, гемостаз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Опыт клинического применения гемостатического средства «Гемоблок» в хирургической практике / А. А. Андреев и др. *Казанский медицинский журнал*. 2015. № 3 (96). С. 451–455.
2. Апятина К. В., Смирнова Л. А., Мочалова А. Е., Корягин А. С. Новые полимерные композиции медико-биологического назначения на основе хитозана. *Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского*. 2014. № 1 (2). С. 206–209.
3. Острый холецистит : национальные клинические рекомендации / А. Г. Бебуришвили и др. *Актуальные вопросы хирургии: XII съезд хирургов России*. Ростов-на-Дону, 2015, 20 с.
4. Гончар М. Г., Глузук О. М. Интраоперационные осложнения при выполнении лапароскопической холецистэктомии. *Клінічна хірургія*. 2012. № 2. С. 39–41.
5. Грубник В. В., Прикупенко М. В., Воротинцева К. О. Особенности оперативной техники у складних випадках лапароскопічної холецистектомії. *Шпитальна хірургія*. 2012. № 4. С. 12–15.
6. Сравнительная эффективность аппликационных гемостатических средств местного действия при остановке экспериментального паренхиматозного и артериального кровотечения / В. В. Давыденко и др. *Вест-*

ник экспериментальной и клинической хирургии. 2015. Т. VIII, № 2. С. 186–194.

7. Дадвани С. А., Ветшев П. С., Шулутко А. М., Прудков М. И. Желчно-каменная болезнь. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 174 с.

8. Захарчук А. П. Причины интраоперационных осложнений и их профилактика при лапароскопической холецистэктомии. *Харківська хірургічна школа*. 2015. № 3 (72). С. 34–36.

9. Дренирование брюшной полости после абдоминальных операций. Рациональный взгляд на проблему / В. Ф. Зубрицкий и др. *Анналы хирургии*. 2012. № 1. С. 67–70.

10. Зудіна Т. О., Мелеховець О. К., Жалдак Д. О. Особливості перебігу патології жовчовивідних шляхів на тлі зниженої функції щитоподібної залози. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 23–24 квітня 2015 р.)* Суми: СумДУ, 2015. С. 319.

11. Иоффе И. В. Комплексный метод профилактики осложненной лапароскопической холецистэктомии. *Клінічна хірургія*. 2013. № 7. С. 9–12.

12. Каштальян М. А. Хирургическая тактика лечения больных острым холециститом: дисс. ... на соискание научной степени д-ра мед. наук. Одесса, 2009. 356 с.

13. Ковальчук О. Л., Лапароскопична хірургія жовчнокам'яної хвороби у хворих на хронічні гепатити і цирроз печінки: дис. ... д-ра мед. наук. Тернопіль, 2010. 384 с.

14. Луцевич О. Э., Гринь А. А., Бичев А. А., Шепелев В. В. Особенности применения гемостатических материалов местного действия в хирургии. *Московский хирургический журнал*. 2016. № 3. С. 12–20.

15. 18-летний опыт лапароскопической холецистэктомии / М. Е. Ничитайло и др. *Сучасні медичні технології*. 2011. № 3/4. С. 281–285.

16. Релапароскопія післяопераційних ускладнень в лапароскопічній хірургії / М. Ю. Ничитайло та ін. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 2013. Т. 13 № 1 (41). С. 144–146.

17. Самохвалов И. М., Рева В. А., Пронченко А. А., Селезнев А. Б. Госпитальная помощь при ранениях магистральных сосудов конечностей. *Военно-медицинский журнал*. 2011. № 9. С. 4–11.

18. Стяжкина С. Н., Валинуров А. А., Шабардин А. М., Аюпов А. И. Хронический калькулезный холецистит — актуальное социально-экономическое заболевание. *Здоровье и*



образование в XXI веке. 2016. Т. 18, № 2. С. 322–326.

19. Гемостатический материал местного действия на основе окисленной целлюлозы / А. Р. Таркова и др. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015. № 2. Т. 35. С. 11–15.

20. Тобохов А. В., Петров В. С., Николаев В. Н. Влияние сочетанных заболеваний органов гепатодуоденальнопанкреатической зоны на количество осложнений лапароскопической холецистэктомии. *Вестник Северо-Восточного Федерального университета им. М. К. Амосова. Серия «Медицинские науки»*. 2016. № 3 (04). С. 99–101.

21. Феськов А. Э., Соколов А. С., Соломенко С. В. Новый гемостатический бинт на основе естественно-го биополимера хитозана. *Медицина неотложных состояний*. 2017. № 2 (81). С. 164–167.

22. Фомин В. С. Дополнительный гемостаз ложа желчного пузыря аппликацией биоконструкции «Тромбок-кол»: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2008. 151 с.

23. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use / H. E. Achneck et al. *Ann. Surg.* 2010. Vol. 251 (2). P. 217–228.

24. Comparison of regenerated and non-regenerated oxidized cellulose hemostatic agents / Lewis K. M. et al. *Eur. Surg.* 2013. Vol. 45 (4). P. 213–220.

REFERENCES

1. Andreev A.I., Ibragimov R.A., Kuznetsov M.V., Fatikhov A.M., Atkimov A.Yu. Experience of the clinical use of hemostatic agents “Hemoblock” in surgical practice. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2015; 3 (96): 451-455.

2. Apyratina K.V., Smirnova L.A., Mochalova A.E., Koryagin A.S. New polymer compositions of biomedical Chitosan-based appointments. *Vestnik Nizhegor'skogo universiteta im. N. I. Lobachevskogo* 2014; 1 (2): 206-209.

3. Beburishvili A.G., Prudkov M.I., Sovtsov S.A., Sazhin A.V., Shulutko A.M., Natroshvili A.G. *Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii “Ostryy kholestsistit” XII s'ezd khirurgov Rossii «Aktualnye voprosy khirurgii»* [National clinical guidelines “Acute cholecystitis” XII Congress of Surgeons of Russia] “Actual issues of surgery”. Rostov on Don. 2015. 20 p.

4. Honchar M.H., Hlushchuk O.M. Intraoperation complications during laparoscopic cholecystectomy. *Klinichna khirurgiya* 2012; 2: 39-41.

5. Hrubnyk V.V., Prykopenko M.V., Vorotyntseva K.O. Special features of operational technology in complicated

cases of laparoscopic cholecystectomy. *Shpytalna khirurgiya* 2012; 4: 12-15.

6. Davydenko V.V., Vlasov T.D., Dobroskok I.N., Brazhnikova E.N., Zabalova N.M. Comparative effectiveness of application hemostatic means of local action when stopping experimental parenchymatous and arterial bleeding. *Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii* 2015; VIII (2): 186-194.

7. Davvani S.A., Vetshev P.S., Shulutko A.M., Prudkov M.I. Cholelithiasis. *Zhelchnokamennaya bolezni*. Moscow GEOTAR-Media, 2009. 174 p.

8. Zakharchuk A.P. Causes of intraoperative complications and their prevention with laparoscopic cholecystectomy. *Kharkivska khirurgichna shkola* 2015; 3 (72): 34-36

9. Zubritskiy V.F., Pokrovskiy K.A., Zabelin M.V., Golubev I.V., Rozberg E.P., Savenkov S.V., Elagin V.V. Drainage of the abdominal cavity after abdominal operations. A rational view of the problem. *Annaly khirurgii* 2012; 1: 67-70.

10. Zudina T.O., Melekhovets O.K., Zhaldak D.O. Osoblyvosti perebihu patolohii zhovchovyvidnykh shlyakhiv na tli znyzhenoi funktsii shchytopodibnoi zalozy. Aktualni pytannya teoretychnoi ta praktychnoi medytsyny [Features of the clinical course of the pathology of the biliary tract on the background of the thyroid gland insufficiency. *Actual questions of theoretical and practical medicine: a collection of theses reports at the III International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists*. Sumy, April 23–24, 2015. P. 319.

11. Ioffe I.V., Alekseev A.V., Pepenin A.V., Zaika A.V., Torba A.V. Complex method of prevention of laparoscopic cholecystectomy complications. *Klinichna khirurgiya* 2013; 7: 9-12.

12. Kashtalyan M.A. Khirurgicheskaya taktika lecheniya bolnykh ostrym kholelitsitom. Dissertatsiya na soiskaniye nauchnoy stepeni d-ra med. nauk. [Surgical management of treating patients with acute cholecystitis]. Thesis for MD degree. Odesa. 2009. 356 c.

13. Kovalchuk O.L. Laparoskopichna khirurgiya hovchnokayanoi khvoro-by u khvorykh na khronichni hepatyty i tsyroz pechinky. Dissertatsiya na zdobuttya naukovoho stupennya doktora medychnykh nauk. [Laparoscopic surgery for cholelithiasis disease in patients with chronic hepatitis and cirrhosis of the liver]. Thesis for MD degree. Ternopil. 2010. 384 c.

14. Lutsevych O.E., Grin A.A., Bichev A.A., Shepelev V.V., Shepelev V.V. Features of application of hemostatic materials of local action in surgery. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal* 2016; 3: 12-20.

15. Nychytaylo M.E., Lytvynenko A.N., Ohorodnyk P.V. et al. A 18-year experience of laparoscopic cholecystectomy. *Suchasni medychni tekhnolohii* 2011; 3/4: 281-285.

16. Nychytaylo M.Yu., Ohorodnyk P.V., Skums A.V., Lytvynenko O.M., Lytvyn O. I. Relaparoscopy of postoperative complications in laparoscopic surgery. *Visnyk VDNZU “Ukrainska medychna stomatolohichna akademiya”* 2013; 13; 1 (41): 144-146.

17. Samokhvalov I.M., Reva V.A., Pronchenko A.A., Seleznev A.B. Prehospital care of injuries of the major vessels of extremities. *Voенно-medytsinskiy zhurnal* 2011; 9: 4-11.

18. Styazhkhina S.N., Valinurov A.A., Shabardin A.M., Ayupov A.I. Chronic calculous cholecystitis is an actual socio-economic disease. *Zdorovyie i obrazovaniye v XXI veke* 2016; 18 (2): 322-326.

19. Tarkova A.R., Chernyavskiy A.M., Morozov S.V., Grigorev I.A., Tkacheva N.I., Rodionov V.I. Hemostatic material of local actions based on oxidized cellulose. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* 2015; 2 (35): 11-15.

20. Tobokhov A.V., Petrov V.S., Nikolaev V.N. Effect of combined organ diseases of hepatoduodenopancreatic zone on the number of complications of laparoscopic cholecystectomy. *Vestnik Severo-Vostochnogo Federal'nogo universiteta im. M. K. Amosova Seriya “Meditsinskie nauki”*. 2016; 3 (04): 99-101.

21. Feskov A.E., Sokolov A.S., Solomenko S.V. New hemostatic bandage on the basis of the natural biopolymer chitosan. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy* 2017; 2 (81): 164-167.

22. Fomin V.S. Dopolnitelnyy gemostaz lozha zhelchnogo puzryra aplikatsiey biokompozitsii “Trombokol”. Additional hemostasis of the gallbladder bed by application of biocomposition “Trombokol”. Thesis for Candidate of Medical sciences degree. Moscow. 2008. 151 p.

23. Achneck H.E., Sileshi B., Jamolkowski R.M., Albala D.M., Shapiro M.L., Lawson J.H. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use. *Ann. Surg.* 2010; 251 (2): 217-228.

24. Lewis K.M., Spazierer D., Urban M.D., Lin L., Redl H., Goppelt A. Comparison of regenerated and non-regenerated oxidized cellulose hemostatic agents. *Eur. Surg.* 2013; 45 (4): 213-220.

Надійшла до редакції 17.09.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Б. С. Запорожченко,
дата рецензії 03.10.2018



М. М. Куртова, І. Г. Кольцова, Є. В. Тарасов, А. П. Боровик

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ АНТИТІЛ ДО БОКОВИХ КАРБОГІДРАТНИХ ЛАНЦЮГІВ АЛЕРГЕНІВ НА ПОПУЛЯЦІЙНИЙ ПРОФІЛЬ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ У ПІВДЕННО-ЗАХІДНОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-056.43-078-048.34-085.37

М. Н. Куртова, И. Г. Кольцова, Е. В. Тарасов, А. П. Боровик

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АНТИТЕЛ К БОКОВЫМ КАРБОГИДРАТНЫМ ЗВЕНЬЯМ АЛЛЕРГЕНОВ НА ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ В ЮГО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ УКРАИНЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Были обследованы на наличие IgE антител к 28 аллергенам методом иммуноблоттинга производства компании Mediwiss (Германия) 500 пациентов Юго-Западного региона Украины с подозрением либо клинически установленным диагнозом аллергического ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы, поллиноза. У (21,1±2,00) % обследованных пациентов с наличием антител к различным аллергенам выявлялись антитела к CCD-маркеру, присутствовавшему на блооте. Такие пациенты значительно меняли эпидемиологическую картину сенсibilизации обследованной когорты за счет повышения процента положительных реакций на растительные, инсектные аллергены, а также на латекс. Использование CCD-блокera при повторном обследовании 84 пациентов с множественной сенсibilизацией достоверно снижало процент положительных реакций именно на вышеуказанные аллергены, содержащие боковые кроссреактивные карбогидратные цепочки. Это позволяет рекомендовать использование CCD-блокera для устранения перекрестных неспецифических реакций при рутинном обследовании пациентов с аллергическими заболеваниями. Следует учитывать также возможность неспецифических реакций при эпидемиологическом анализе серопозитивности к аллергенам в популяции.

Ключевые слова: перекрестно реагирующие углеводные детерминанты, CCD, множественные реакции, аллергия.

UDC 616-056.43-078-048.34-085.37

M. M. Kurtova, I. G. Koltsova, Ye. V. Tarasov, A. P. Borovik

STUDY OF INFLUENCE OF ANTIBODIES TO CROSS-REACTIVE CARBOHYDRATE DETERMINANTS OF ALLERGENS ON THE POPULATION PROFILE OF PATIENT SENSITIZATION IN THE SOUTH-WESTERN REGION OF UKRAINE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

500 patients from the South-Western region of Ukraine with suspected or clinically confirmed diagnosis of allergic rhinitis, conjunctivitis, bronchial asthma, pollinosis were examined for the presence of IgE antibodies to 28 allergens by immunoblotting manufactured by Mediwiss (Germany). It was shown that (21.10±2.00)% of the examined patients with antibodies to various allergens have also antibodies to the CCD-marker present on the blot. Such patients significantly changed the epidemiological pattern of sensitization of the examined cohort due to increase of the percentage of positive reactions to plant, insect allergens, and also to latex. The use of CCD-blocker in the re-examination of 84 patients with multiple sensitization significantly reduced the percentage of positive reactions particularly to the allergens containing cross-reactive carbohydrate chains. This makes it possible to recommend the use of CCD-blocker for the elimination of cross-nonspecific reactions during the routine examination of patients with allergic diseases. The possibility of non-specific reactions in the epidemiological analysis of seropositivity to allergens in the population should also be taken into account.

Key words: cross-reactive carbohydrate determinants, CCD, multiple reactions, allergy.

Відомо, що популяційний профіль сенсibilизації до рослинних, тваринних та інсектних алергенів є географічно залеж-

ним. З огляду на це, важливо мати епидемиологічні дані, що характеризують сукупність алергенів для кожного конкрет-

ного географічного регіону. Проте аналіз і результати цих даних залежать від того, які алергени використовувались у діагностичних тестах, і від того, чи враховувалися неспеци-



фічні реакції, наприклад, зумовлені наявністю антитіл до бокових карбогідратних ланцюгів алергенів (CCD) — cross-reactive carbohydrate determinants. Найчастіше для *in vitro* діагностики лікарі-алергологи призначають алергопанелі з використанням екстрактів алергенів. Такі алергени містять протеїнові компоненти — мажорні та міnorні білки, а рослинні, інсектні, латекс та деякі інші також містять кросреактивні карбогідратні детермінанти — CCD. Це зумовлює появу досить великої кількості пацієнтів з множинними реакціями на різноманітні алергени, що значно змінює загальну епідеміологічну картину алергопозитивності популяції, при тому що клінічне значення анти-CCD антитіл остаточно не вивчено [1–3].

Мета дослідження — вивчення впливу антитіл до бокових карбогідратних ланцюгів алергенів (CCD) на популяційний профіль сенсibilізації пацієнтів з алергійними захворюваннями у Південно-Західному регіоні України.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2015–2016 рр. нами були обстежені 500 пацієнтів, які проживають у Південно-Західному регіоні України (Одеська та Миколаївська області), з клінічною підозрою або встановленим діагнозом алергічного риніту, кон'юнктивіту, бронхіальної астми, полінозу щодо наявності IgE антитіл до рослинних і побутових респіраторних алергенів методом імуноблотингу виробництва компанії Mediwiss (Німеччина). До складу респіраторного блоту 30 Resp LV входили такі маркери: рослинні — вільха, береза, ліщина, культивоване жито, полин, суміш трав

раннього цвітіння (тимофіївка, грястиця, пахуча трава звичайна) ромашка та кульбаба; тваринні — епітелій kota, собаки, коня, кроля, хом'яка, морської свинки, миші та пацюка; побутові — кліщі домашнього пилу (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*) та борошна (*Acarus siro*), плісневі гриби (*Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*), отрути жалючих комах (бджоли та оси), тарганів, латексу й суміш пир'я папуг. Усі блоти, використані для діагностики, містили CCD-маркер — суміш бромелайну, пероксидази хрому й аскорбат оксидази — основних крос-карбогідратних ланцюгів. Повторно обстежені 84 пацієнти з множинними реакціями на алергени з попереднім блокуванням їхніх сироваток крові комерційним CCD-блокером виробництва компанії Mediwiss (Німеччина).

Реакцію імуноблотингу з системою подвійної мітки проводили з цільною сироваткою

крові пацієнта згідно з інструкцією виробника. Статистичну обробку виконували у програмі Excel з обчисленням стандартної похибки відсотка.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що серед 500 обстежених пацієнтів 417 ((83,40±1,66) %) мали антитіла хоча б до одного з алергенів, представлених на блотах. У зв'язку з тим, що ми вивчали вплив антитіл до бокових карбогідратних ланцюгів алергенів, усі алергени розподілили на CCD-вмісні та такі, що не містили CCD.

Серед пацієнтів, які мали позитивні реакції на CCD-вмісні алергени, найвищий відсоток виявлення антитіл реєструвався до кульбаби — (26,00±1,96) %, полину гіркого — (21,40±1,83) % та культивованого жита — (20,80±1,82) % (табл. 1). На жаль, на використаному для обстеження блоті були відсутні алергени амб-

Таблиця 1

Відсоток виявлення IgE антитіл до CCD-вмісних алергенів у пацієнтів у Південному регіоні України, абс. (%±m), n=500

Алерген (код)	Кількість позитивних
Рослинні	
Кульбаба (w8)	130 (26,00±1,96)*
Полин гіркий (w5)	107 (21,40±1,83)
Культивоване жито (g12)	104 (20,80±1,82)
Суміш трав раннього цвітіння (gx)	88 (17,6±1,7)
Береза (t3)	78 (15,60±1,62)
Вільха (t2)	79 (15,80±1,63)
Ліщина (t4)	65 (13,0±1,5)
Ромашка (w206)	50 (10,00±1,34)
Інсектні	
Бджола (i1)	57 (11,40±1,42)
Оса (i3)	35 (7,00±1,14)
Тарган (i6)	46 (9,20±1,29)
Латекс (k82)	47 (9,40±1,31)

Примітка. * — $p < 0,01$ (по відношенню до всіх алергенів, крім полину та культивованого жита).



**Відсоток виявлення IgE антитіл до алергенів,
що не містять CCD, у пацієнтів
у Південному регіоні України, абс. (%±т), n=500**

Алерген (код)	Кількість позитивних
Гриби	
<i>Alternaria alternata</i> (m6)	176 (35,20±2,14*)
<i>Cladosporium herbarum</i> (m2)	105 (21,00±1,82)
<i>Aspergillus fumigatus</i> (m3)	44 (8,80±1,27)
<i>Penicillium notatum</i> (m1)	29 (5,80±1,05)
Кліщі	
<i>Acarus siro</i> (d70)	155 (31,00±2,07)*
<i>D. pteronyssinus</i> (d1)	119 (23,8±1,9)
<i>D. farinae</i> (d2)	100 (20,00±1,79)
Епітелій тварин або його деривати	
Пацюк (e87)	125 (25,00±1,94)**
Миша (e88)	95 (19,00±1,75)
Кіт (e1)	85 (17,00±1,68)
Собака (e5)	71 (14,20±1,56)
Кінь (e3)	52 (10,40±1,37)
Хом'як (e84)	37 (7,40±1,17)
Суміш пір'я папуг (ex8)	25 (5,00±0,97)
Морська свинка (e6)	17 (3,40±0,81)
Кролик (e82)	13 (2,60±0,71)

Примітка. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$.

розії, яка, за нашими попередніми даними, посідала значне місце у структурі сенсibiliзації населення (амброзія полинолиста — (29,20±1,91) %, амброзія полинолиста коротка — (27,90±2,60) % [4].

Серед алергенів, що не містили CCD, найвищий відсоток виявлення антитіл у групі грибів реєструвався до *Alternaria alternata* — (35,20±2,14) %, у групі кліщів — до *Acarus siro* (31,00±2,07) %; у групі алергенів тваринного походження — до антигенів пацюка — (25,00±1,94) %, причому відсотки виявлення були достовірно вищими у своїх групах походження; $p < 0,01$ та $p < 0,05$ відповідно (табл. 2).

Аналіз структури сенсibiliзації був проведений на основі даних 417 серопозитивних пацієнтів: 88 із них — (21,10±±2,00) %, які мали антитіла до різноманітних алергенів, були позитивними по відношенню до CCD-маркера, присутньому на блоті.

Раніше нами було показано що у цій групі відсоток виявлення антитіл до CCD достовірно збільшувався у пацієнтів з 5 маркерами та більше на одному блоті ($p < 0,01$) і становив від (22,72±6,31) % у пацієнтів з 5 маркерами до (54,83±±0,06) % при визначенні 10 і більше [5]. Зважаючи на це, ми вирішили з'ясувати, за рахунок власне яких алергенів збільшувалася кількість позитивних реакцій.

Отримані результати представлені у табл. 3 та на рис. 1, які наочно демонструють, що у CCD-позитивних пацієнтів достовірно ($p < 0,01$; $p < 0,05$) зростає кількість позитивних реакцій саме на алергени, у складі яких присутні бокові карбогідратні ланцюги, тимчасом профіль сенсibiliзації на алергени без бокових карбогідрат-

них ланцюгів практично не відрізнявся від профілю CCD-негативних пацієнтів. Отже, пацієнти з наявністю анти-CCD антитіл значно змінюють епідеміологічну картину сенсibiliзації популяції за рахунок підвищення відсотка позитивності до рослинних та інсектних алергенів, а також латексу.

Варто зауважити, що CCD-позитивність не тотожна полісенсibiliзованості, тому що більша частка полісенсibiliзованих пацієнтів реєструвалася саме серед CCD-негативних пацієнтів. З метою внутрішнього контролю ми перевірили, як змінюється профіль сенсibiliзації у полісенсibiliзованих пацієнтів (5 маркерів і більше на блоті) по відношенню до профілю пацієнтів, у яких реєструвалося до 4 мар-

керів на блоті, як у групі CCD-негативних, так і у групі CCD-позитивних пацієнтів. Таке порівняння було зумовлене тим, що саме у групах з 5 маркерами на блоті й більше значно зростає кількість пацієнтів, позитивних по відношенню до CCD-маркера.

Для цього 417 пацієнтів, позитивних хоча б до одного алергену, були розподілені на 4 групи з огляду на наявність або відсутність антитіл до CCD, кількість позитивних маркерів на одному блоті у кожного пацієнта (1–4 або 5 маркерів і більше) та природи антигенів (алергени, що містять CCD, та ті, що не містять): група А — CCD+ пацієнти/алергени, що не містять CCD; група В — CCD+ пацієнти/алергени, що містять CCD; група С — CCD-



Таблиця 3

Профілі сенсibiliзації до різноманітних алергенів у групах CCD-позитивних (CCD+) та CCD-негативних (CCD-) пацієнтів порівняно із загальними даними, абс. (%±m)

Алерген	Кількість пацієнтів		
	Загальна, n=417	CCD+, n=88	CCD-, n=329
d1	88 (21,1±2,0)	28 (31,82±4,97)	91 (27,66±2,47)
d2	100 (23,98±2,09)	22 (25,00±4,62)	78 (23,71±2,34)
d70	155 (37,17±2,37)	26 (29,55±4,86)	129 (39,21±2,69)
t3	78 (18,71±1,91)	57 (64,77±5,09)**	21 (6,38±1,35)
t2	79 (18,94±1,92)	54 (61,36±5,19)**	25 (7,60±1,46)
t4	65 (15,59±1,78)	42 (47,73±5,32)**	23 (6,99±1,41)
gx	88 (21,1±2,0)	52 (59,09±5,24)**	36 (10,94±1,72)
g12	104 (24,94±2,12)	57 (64,77±5,09)**	47 (14,29±1,93)
w5	107 (25,66±2,14)	38 (43,18±5,28)*	69 (20,97±2,24)
w8	130 (31,18±2,27)	60 (68,18±4,97)**	70 (21,28±2,26)
w206	50 (11,99±1,59)	22 (25,00±4,62)*	28 (8,51±1,54)
i1	57 (13,67±1,68)	41 (46,59±5,32)**	16 (4,86±1,19)
i3	35 (8,39±1,36)	22 (25,00±4,62)*	13 (3,95±1,07)
i6	46 (11,03±1,53)	21 (23,86±4,54)*	25 (7,60±1,46)
k82	47 (11,27±1,55)	41 (46,59±5,32)**	6 (1,82±0,74)
m1	29 (6,95±1,25)	11 (12,50±3,53)	18 (5,47±1,25)
m2	105 (25,18±2,13)	14 (15,91±3,90)	91 (27,66±2,47)
m3	44 (10,55±1,50)	11 (12,50±3,53)	33 (10,03±1,66)
m6	176 (42,21±2,42)	26 (29,55±4,86)	150 (45,59±2,75)
e1	85 (20,38±1,97)	16 (18,18±4,11)	69 (20,97±2,24)
e3	52 (12,47±1,62)	9 (10,23±3,23)	43 (13,07±1,86)
e5	71 (17,03±1,84)	21 (23,86±4,54)	50 (15,20±1,98)
e6	17 (4,08±0,97)	5 (5,68±2,47)	12 (3,65±1,03)
e84	37 (8,87±1,39)	6 (6,82±2,69)	31 (9,42±1,61)
e82	13 (3,12±0,85)	3 (3,41±1,93)	10 (3,04±0,95)
e88	95 (22,78±2,05)	11 (12,50±3,53)*	84 (25,53±2,40)
e87	125 (29,98±2,24)	19 (21,59±4,39)	106 (32,22±2,58)
ex8	25 (6,00±1,16)	5 (5,68±2,47)	20 (6,08±1,32)

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

пацієнти/алергени, що не містять CCD; група D — CCD-пацієнти/алергени, що містять CCD (рис. 2).

Ми порівняли відсотки виявлення антитіл у пацієнтів з 1–4 позитивними маркерами на блоті та у полісенсibiliзованих пацієнтів (5 маркерів та більше) й обрахували різницю між ними у кожній групі. Так, рівень зростання виявлення антитіл у групах А та В становив у середньому (13,28±1,93) % та (47,36±4,51) %, у групах С та D — (21,32±2,41) % та (17,02±2,44) % відповідно (рис. 3).

Зростання в групі В було достовірно вищим порівняно з групами А та D ($p < 0,01$). Варто зауважити, що зростання відсотка виявлення антитіл до алергенів, які не мають у структурі CCD-ланцюгів, було достовірно вищим у пацієнтів без антитіл до бокових карбогідратних детермінант (група С), ніж у CCD-позитивних пацієнтів ($p < 0,05$). Серед CCD-негативних пацієнтів зростання частоти виявлення антитіл не відрізнялося між CCD-вмісними алергенами та такими, що не містять CCD (групи С та D).

У полісенсibiliзованих CCD-позитивних пацієнтів реєструвалося зростання відсотка по-

Відсоток виявлення антитіл, %

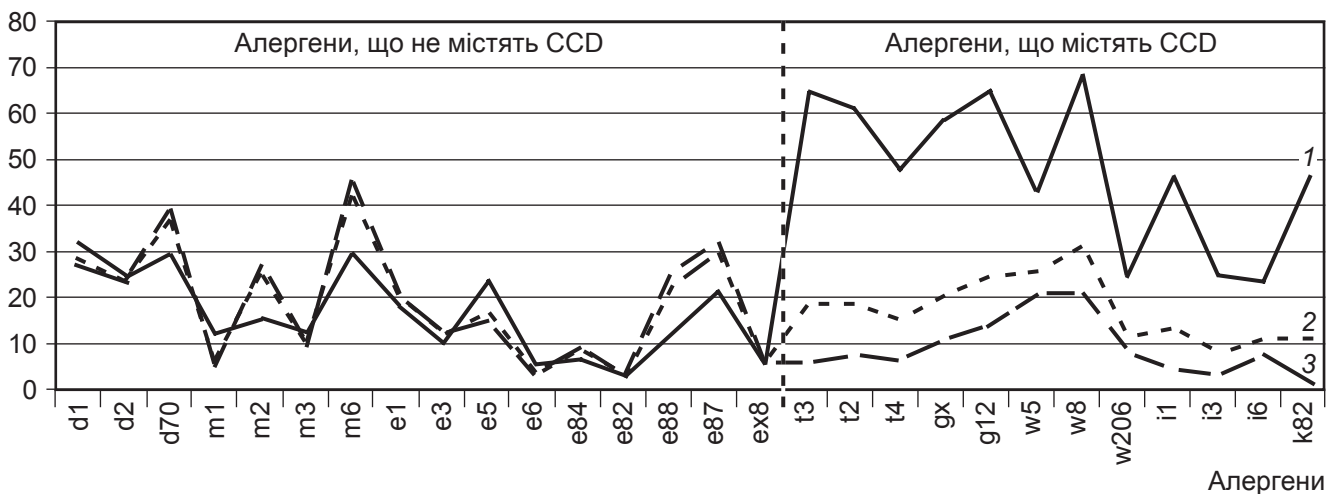
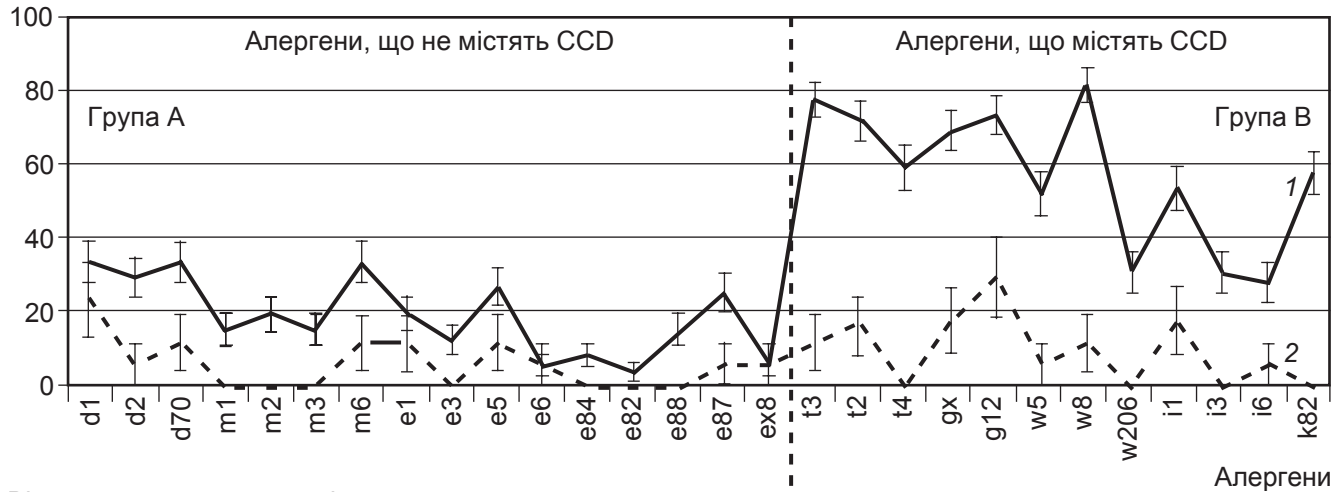


Рис. 1. Профілі сенсibiliзації до різноманітних алергенів у групах CCD-позитивних (1 — CCD+) та CCD-негативних (2 — CCD-) пацієнтів порівняно із загальними даними (3)

Відсоток виявлення антитіл у CCD-позитивних пацієнтів, %



Відсоток виявлення антитіл у CCD-негативних пацієнтів, %

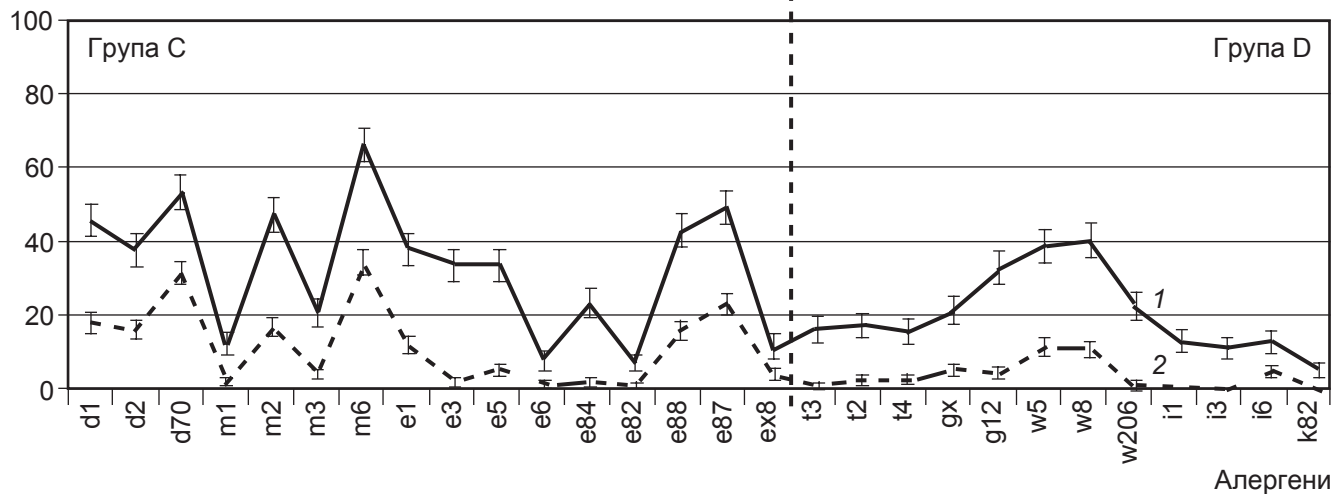


Рис. 2. Порівняння профілів сенсibilізації між групами пацієнтів з 5 маркерами і більше (1) та групами пацієнтів до 4 маркерів (2) на блоті у CCD-позитивних (CCD+) і CCD-негативних (CCD-)

зитивних реакцій в основному до CCD-вмісних алергенів, тимчасом як у CCD-негативних пацієнтів відмічалася рівномірне зростання відсотка позитивних реакцій до всіх алергенів.

Отже, можна зробити припущення, що полісенсibilізація у пацієнтів з відсутністю антитіл до CCD могла бути зумовлена наявністю антитіл до білкових компонентів алергенів і була «істинною», а у пацієнтів з наявністю антитіл до CCD полісенсibilізація залежала від перхресних реакцій на неспецифічні бокові карбогідратні ланцюги рослинних та інсектних алергенів, а також латексу.

Зважаючи на вищевказане, ми повторно перевірили

Рівень зростання частоти виявлення антитіл, %

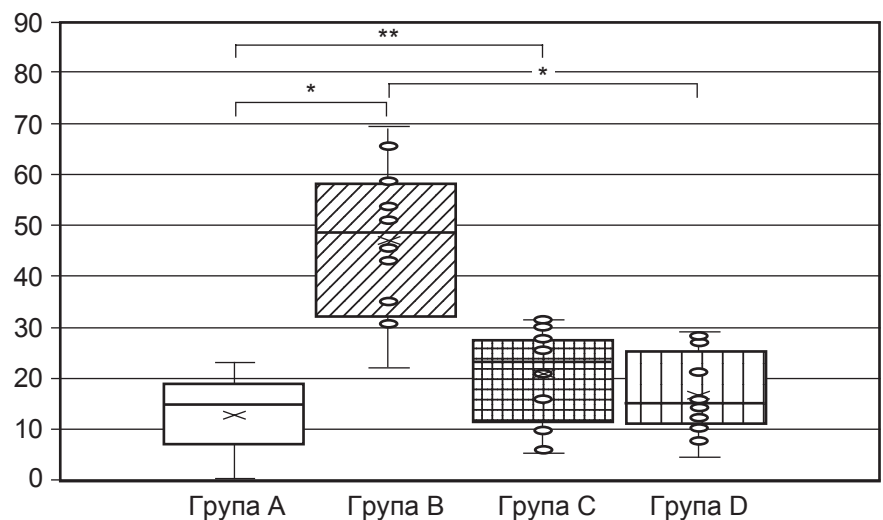


Рис. 3. Порівняння рівнів зростання частот виявлення антитіл у групах А–D; * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$



Відсоток виявлення антитіл, %

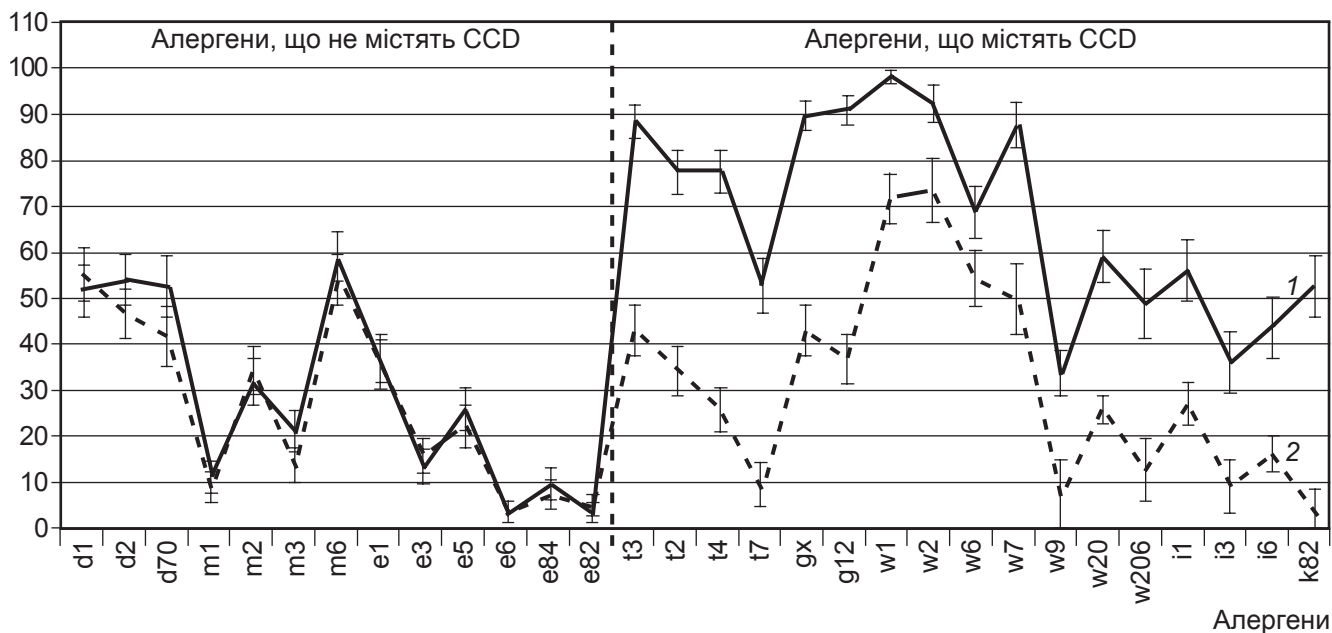


Рис. 4. Порівняння імунологічних профілів 84 полісенсібілізованих пацієнтів до блокування їхніх сироваток крові CCD-блокером (1) та після нього (2)

84 полісенсібілізованих пацієнти з 10 маркерами та більше на блоті щодо наявності антитіл до 30 алергенів з попереднім блокуванням їхніх сироваток крові комерційним CCD-блокером виробництва компанії Mediwiss (Німеччина) з метою усунення неспецифічних результатів, зумовлених наявністю антитіл до бокових карбогідратних ланцюгів (рис. 4).

Показано, що після блокування було зареєстроване достовірне зниження частоти виявлення антитіл лише до CCD-вмісних алергенів ($p < 0,05$), що може свідчити про хибнопозитивні результати, отримані при первинному обстеженні у частини полісенсібілізованих пацієнтів.

Висновки

1. У пулі серопозитивних до різноманітних алергенів ($21,1 \pm 2,0$) % пацієнтів мали антитіла до CCD.

2. Пацієнти з наявністю анти-CCD антитіл значно змінювали епідеміологічну картину сенсібілізації популяції за рахунок підвищення відсотка позитивності до рослинних та інсектних алергенів, а також латексу.

3. Блокування сироватки крові полісенсібілізованих пацієнтів CCD-блокером достовірно знижувало частоту виявлення антитіл до CCD-вмісних алергенів.

4. Отримані дані свідчать про доцільність введення в рутинне лабораторне обстеження використанням CCD-блокера для усунення неспецифічних результатів, зумовлених наявністю антитіл до бокових карбогідратних ланцюгів.

5. Необхідно враховувати можливість неспецифічних реакцій при епідеміологічному аналізі сенсібілізації до алергенів.

Ключові слова: перехресно реагуючі вуглеводні детермінанти, CCD, множинні реакції, алергія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Aalberse R. C. Clinical relevance of carbohydrate allergen epitopes. *Allergy*. 1998. Vol. 53. P. 54–57.
2. Ebo D. G., Hagendorens M. M. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy*. 2004. Vol. 34. P. 137–144.
3. Altmann F. Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. *Allergo J Int*. 2016. Vol. 25. P. 98.
4. Куртова М. М., Кольцова І. Г., Боровик А. П., Тарасов Є. В. Вивчення

профілю сенсібілізації до інгаляційних алергенів у пацієнтів південного регіону України. *Досягнення біології та медицини*. 2017. № 2 (30). С. 45–49.

5. Куртова М. М., Кольцова І. Г., Боровик А. П., Тарасов Є. В. Епідеміологічні аспекти CCD-позитивності у пацієнтів з клінічними проявами алергії у Південно-Західному регіоні України. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2018. № 3 (65). С. 56–62.

REFERENCES

1. Aalberse R.C. Clinical relevance of carbohydrate allergen epitopes. *Allergy* 1998; 53: 54-57.
2. Ebo D.G., Hagendorens M.M. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 137-144.
3. Altmann F. Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. *Allergo J Int*. 2016; 25: 98.
4. Kurtova M.M., Koltsova I.H., Borovyk A.P., Tarasov Ye.V. Study of sensitization profile for inhalation allergens in patients of southern region of Ukraine. *Achievements of biology and medicine* 2017; 2 (30): 45-49.
5. Kurtova M.M., Koltsova I.H., Borovyk A.P., Tarasov Ye.V. Epidemiological aspects of CCD-positivity in patients with clinical manifestations of allergy in the South-Western region of Ukraine. *Clinical & experimental pathology* 2018; 3 (65): 56-62.

Надійшла до редакції 05.10.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Т. В. Чабан,
дата рецензії 12.10.2018



Т. В. Мєліхова

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН СТРОМИ ЕНДОМЕТРІЯ І ПЕРЕХІДНОЇ ЗОНИ МАТКИ ПРИ АДЕНОМІОЗІ ТА ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРІЯ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 618.145-007.61-002.18-091.8-07

Т. В. Мєліхова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СТРОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ И ПЕРЕХОДНОЙ ЗОНЫ МАТКИ ПРИ АДЕНОМИОЗЕ И ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ ЭНДОМЕТРИЯ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Целью исследования было выявление патоморфологических особенностей соединительно-тканного компонента эндометрия и переходной зоны матки при аденомиозе у женщин позднего репродуктивного возраста.

Материалом исследования служили фрагменты эндометрия с подчиненным миометрием.

В зависимости от характера патологического процесса в полученном биопсийном материале пациентки были разделены на такие группы: I группа — 18 случаев аденомиоза I–II степени, II группа — 6 случаев гиперплазии эндометрия, III группа — 6 случаев железисто-фиброзного полипа эндометрия, IV группа — 6 случаев железисто-фиброзного полипа на фоне железистой гиперплазии эндометрия.

В результате проведенного морфологического исследования, включавшего комплекс гистологических и гистохимических методов, выявлено, что строма эндометрия и переходная зона при аденомиозе и некоторых пролиферативных процессах эндометрия отличаются как по обзорной микроскопической картине, так и по количеству и расположению коллагеновых волокон, что может быть одним из дифференциальных критериев между патологическими процессами, изучаемыми в данном исследовании.

Ключові слова: переходная зона, аденомиоз, гиперплазия эндометрия.

UDC 618.145-007.61-002.18-091.8-07

T. V. Myelikhova

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE STROMA OF THE ENDOMETRIUM AND JUNCTIONAL ZONE OF THE UTERUS IN ADENOMYOSIS AND PROLIFERATIVE PROCESSES OF THE ENDOMETRIUM

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The aim of the study was to identify the pathomorphological features of the connective tissue component of the endometrium and the junctional zone of the uterus in adenomyosis in women of late reproductive age.

Materials of the study were fragments of endometrium with the subject myometrium, which were obtained by hysteroscopic surgical intervention with subsequent mechanical evacuation of the tissue and conducting its histological examination.

Depending on the nature of the pathological process in the resulting biopsy material, the patients were divided into the following groups: I group consisted of 18 cases of adenomyosis I–II degree, II group — 6 cases of endometrial hyperplasia, group III — 6 cases of glandular fibrotic polyp of endometrium, IV group — 6 cases of glandular-fibrous polyp on the background of glandular hyperplasia of the endometrium.

In all the groups (the study group and the comparison group), in addition to the stroma, collagen fibers were detected along the basement membranes of the glands and blood vessels. As for the myometrial part of the junctional zone, collagen fibers surrounded the tufts of smooth muscle fibers. In adenomyosis, smooth muscle fibers are slightly enlarged in comparison with the comparison groups.

It has been established that the stroma of the endometrium and the junctional zone in adenomyosis and some proliferative processes of the endometrium differ both in the survey microscopic pattern and in the number and location of collagen fibers, which may be one of the differential criteria between the pathological processes studied in this study.

Key words: junction zone, adenomyosis, endometrial hyperplasia.

Ендоментріоз знаходиться у центрі медико-соціальних проблем і має більш ніж вікову історію вивчення. Він залиша-

ється на третьому місці у загальній структурі гінекологічних захворювань після запальних захворювань органів малого таза та лейоміоми матки [1].

У загальній популяції жінок частота виявлення даної патології становить від 6,2 до 50 % випадків захворювання у пацієнток репродуктивного віку. Ендоментріоз негативно впли-



ває на психоемоційний стан, знижує працездатність і репродуктивну функцію [2].

У структурі різних форм генітального ендометріозу істотне місце посідає аденоміоз, частота якого постійно зростає, особливо у поєднанні з лейоміомою матки і гіперпластичними процесами [1]. Ця своєрідна дисгормональна гіперплазія ектопованого ендометрія відбувається на фоні вираженої дисфункції імунної системи [3].

Труднощі діагностики аденоміозу пов'язані зі значною варіабельністю його клінічної картини, оскільки існують малосимптомні прояви захворювання. Відсутні критерії прогнозування розвитку аденоміозу та вибору раціональної тактики лікування [4; 5]. Тож доцільним є проведення комплексних досліджень з поглибленим морфологічним вивченням для розуміння окремих ланок патогенезу аденоміозу [6].

Огляд попередніх досліджень, проведених науковцями за даною проблемою, показав, що участь перехідної зони стінки матки у розвитку аденоміозу недостатньо вивчена.

Згідно з даними літератури, перехідна зона виявляється за допомогою МРТ і трансвагінального ультразвукового дослідження і має в нормі ширину від 2,0 до 5,0 мм, збільшуючись при аденоміозі до 10–12 мм [7].

Проведені дослідження показали, що на ділянці перехідної зони превалюють фактори гіпертрофії гладком'язових клітин [4]. Імуногістохімічний профіль строми ділянки ендометрія, що належить перехідній зоні, за наявності аденоміозу характеризується присутністю переважно колагену III типу, а в зоні екстрацелюлярного матриксу, навколо ендометріаль-

них залоз, — і колагену I типу. Останній трапляється і навколо вогнищ аденоміозу, і в шарках сполучної тканини, що супроводжує кровоносні судини. Колаген IV типу виявляється у вигляді тонких фібрил у цитогенній стромі ендометрія і в базальній мембрані ендометріальних залоз. Співвідношення фібрилярного й аморфного компонентів на ендометріальній ділянці перехідної зони свідчить про превалювання обсягу аморфного компонента. Вивчення коефіцієнта ентропії з усією очевидністю показало наявність відмінностей між ендометріальною порцією перехідної зони в нормі та при аденоміозі, статистично ці відмінності виявилися достовірними, цей феномен був повторений і на міометріальній ділянці, що вказує на дезорганізацію структурної цілісності й міометрія. Це узгоджується з даними літератури про те, що при аденоміозі відбуваються гіперплазія і гіпертрофія міометрія, що в подальшому може призвести до дисфункції контрактильності [7].

На початковому етапі нашого дослідження ми дослідили стан сполучнотканинного компонента ендометрія і перехідної зони матки при аденоміозі порівняно з такими при деяких проліферативних процесах ендометрія.

Мета дослідження — виявлення патоморфологічних особливостей сполучнотканинного компонента ендометрія і перехідної зони матки при аденоміозі у жінок пізнього репродуктивного віку.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом дослідження слугували фрагменти ендометрія з підлеглим міометрієм, які були отримані при гістероско-

пічному оперативному втручанні з подальшою механічною евакуацією тканини і проведенням її гістологічного дослідження.

Матеріал отримували під час проведення вказаної маніпуляції пацієнткам пізнього репродуктивного віку, які перебували на хірургічному лікуванні (гістероскопія з біопсією ендометрія) у відділенні оперативної гінекології з малоінвазивними технологіями Регіонального перинатального центру на базі КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня — Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» (Харків) і яким при клініко-інструментальному дослідженні було діагностовано аденоміоз або проліферативні процеси ендометрія.

У дослідженні взяли участь 36 жінок пізнього репродуктивного віку. Залежно від характеру патологічного процесу в отриманому біопсійному матеріалі пацієнтки були розподілені на такі групи: I група — 18 випадків аденоміозу I–II ступеня; групами порівняння були: II група — 6 випадків гіперплазії ендометрія, III група — 6 випадків залозисто-фіброзного поліпа ендометрія, IV група — 6 випадків залозисто-фіброзного поліпа на фоні залозистої гіперплазії ендометрія.

Для морфологічного дослідження зразки тканини фіксували у 10 % розчині формаліну, потім піддавали стандартному проведенню через спирти концентрації, що збільшується, рідину Никифорова (96 % спирт і діетиловий ефір у співвідношенні 1 : 1), хлороформ, після чого заливали парафіном. З приготвлених таким чином блоків робили серійні зрізи завтовшки 4–5·10⁻⁶ м.

Морфологічна обробка включала комплекс гістологічних і гістохімічних методів. У всіх



випадках використовували рутинний метод забарвлення гематоксиліном і еозином, а також пікрофуксином за Ван Гізоном, методом Маллорі. Кожний досліджуваний випадок піддавали оглядовій мікроскопії, при якій давали загальну оцінку стану досліджуваних тканин: визначали характер патологічного процесу, проводили гістологічну верифікацію доброякісної проліферативної патології ендометрія (поліп, гіперплазія, поєднана проліферативна патологія ендометрія). За допомогою методів забарвлення за Ван Гізоном, методом Маллорі оцінювали стан сполучнотканинного компонента ендометрія і перехідної зони стінки матки. При цьому методом за Ван Гізоном колагенові волокна сполучної тканини забарвлюються кислим фуксином у червоний колір, методом Маллорі — аніліновим синім у темно-синій колір, а еластичні волокна кислим фуксином — у червоний.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного морфологічного дослідження виявлено, що у II, III та IV досліджуваних групах межа між ендометрієм і міометрієм досить чітка, колагенові волокна спостерігаються у невеликій кількості в стромі базальних відділів ендометрія, тобто в ендометріальній частині перехідної зони, а в поліпах колагенові волокна розташовані здебільшого у так званій ніжці у помірній кількості.

У I досліджуваній групі перехідна зона «зазубрена» за рахунок занурення ендометрія в міометрій по міжфасцикулярних просторах сполучної тканини, ендометріальні залози гіпертрофовані, у базальному відділі оточені стромою

з великою кількістю клітин. У стромі нижньої третини, а подекуди 1/2 шару ендометрія колагенові волокна виявлялися дифузно у помірній кількості, місцями — у значній кількості.

В усіх групах (досліджуваній і групах порівняння), окрім стромі, колагенові волокна виявлялися за ходом базальних мембран залоз і судин. У міометріальній частині перехідної зони колагенові волокна оточували пучки гладком'язових волокон. При аденоміозі гладком'язові волокна дещо збільшені у розмірах, ніж у групах порівняння.

За даними літератури, ріст гетеротопічних вогнищ супроводжується втратою колагеновими волокнами здатності сприймати забарвлення фуксином за Ван Гізоном. Ці волокна виглядають «розчиненими», «желатинізованими» і набувають характерного жовто-жовтогарячого забарвлення, з вираженим повнокров'ям мікроциркуляторного русла міометрія, лімфостазом, набряком периваскулярної тканини міометрія, збільшенням навколо осередків ендометріозу кількості тканинних базофілів [8]. Проте в нашому дослідженні у випадках з аденоміозом цих ознак ми не спостерігали, відзначалося тільки осередкове порушення архітекtonіки пучків колагенових волокон, що свідчить про «спокійність» процесу або, скоріше за все, про збереженість захисної функції сполучнотканинних компонентів від інфільтруючого росту ендометрія в міометрії.

Висновки

Установлено, що строма ендометрія і перехідна зона при аденоміозі та деяких проліферативних процесах ендометрія відрізняються як за оглядовою мікроскопічною картиною, так і за кількістю та розташуванням колагенових волокон, що може бути одним з диференційних критеріїв між патологічними процесами, які вивчалися у даному дослідженні.

метрія відрізняються як за оглядовою мікроскопічною картиною, так і за кількістю та розташуванням колагенових волокон, що може бути одним з диференційних критеріїв між патологічними процесами, які вивчалися у даному дослідженні.

Перспективи подальших розробок у цьому напрямі. У подальшому для більш достовірної диференційної діагностики вищезазначених патологічних станів матки і для прогнозу імовірності швидкості прогресування доцільно планувати проведення імуногістохімічних досліджень.

Ключові слова: перехідна зона, аденоміоз, гіперплазія ендометрія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бирчак І. В., Гошовська А. В. Особливості загального та акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок з ендометріозом. *Буковинський медичний вісник*. 2016. т. 20. № 3. С. 224–226.
2. Запорожан В. М., Татарчук Т. Ф., Камінський В. В. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із ендометріозом. *Репродуктивна ендокринологія*. 2015. № 4. С. 7–12.
3. Веропотвелян П. Н., Бондаренко А. А., Веропотвелян Н. П. Ендометриоз: взгляд практического врача на патогенез [Текст]. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2015. № 9. С. 23–28.
4. Benagiano G., Brosens I., Habiba M. Adenomyosis: a life-cycle approach. *Reproductive BioMedicine Online*. 2015. Vol. 30, № 3. P. 220–232.
5. Vercellini P., Consonni D., Dridi et al D. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2014. Vol. 29, № 5. P. 964–977.
6. Тапильская Н. И., Гайдуков С. Н., Шанина Т. Б. Аденомиоз как самостоятельный фенотип дисфункции эндомиометрия. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология*. 2015. Т. 5, № 1. С. 62–68.
7. Могильная Г. М., Куценко И. И., Симовоник А. Н. Компоненты пере-



ходной зоны стенки матки при аденомиозе. *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 6. С. 1–11.

8. Дамиров М. М., Шабанов А. М. Новый взгляд на патогенез аденомиоза. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2013. № 3. С. 23–27.

REFERENCES

1. Byrchak I.V., Hoshovs'ka A.V. Peculiarities of general and obstetric-gynecological history of women with endometriosis. *Bukovyns'kyu medychnyu visnyk* 2016; 20 (3): 224–226.

2. Zaporozhan V.M., Tatarchuk T.F., Kamins'kyu V.V. National Consensus on the Management of Patients with

Endometriosis. *Reproduktyvnaya endokrynolohyia* 2015; 4: 7–12.

3. Veropotvelyan P.N., Bondarenko A.A., Veropotvelyan N.P. Endometriosis: a practical doctor's view on pathogenesis. *Meditsynskiye aspekty zdorov'ya zhenshchiny* 2015; 9: 23–28.

4. Benagiano G., Brosens I., Habiba M. Adenomyosis: a life-cycle approach. *Reproductive BioMedicine Online* 2015; 30 (3): 220–232.

5. Vercellini P., Consonni D., Dridi-etal D. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction* 2014; 29 (5): 964–977.

6. Tapil'skaya N.I., Gaydukov S.N., Shanina T.B. Adenomyosis as an independent phenotype of dysfunction of

endomyometry. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya* 2015; 5 (1): 62–68.

7. Mogil'naya G.M., Kutsenko I.I., Simovonik A.N., Components of the transition zone of the uterine wall in adenomyosis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2016; 6: 1–11.

8. Damirov M.M., Shabanov A.M. A new look at the pathogenesis of adenomyosis. *Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsynskaya pomoshch»* 2013; 3: 23–27.

Надійшла до редакції 10.10.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Н. М. Рожковська,
дата рецензії 15.10.2018

УДК 616.65-006.6-089.87-074

Л. Г. Роша

УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДИК ПРИЖИТТЄВОЇ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ (НА ПРИКЛАДІ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ)

Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка),
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.65-006.6-089.87-074

Л. Г. Роша

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИК ПРИЖИЗНЕННОЙ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ (НА ПРИМЕРЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ)

Центр реконструктивной и восстановительной медицины (Университетская клиника),
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Разработанный метод направлен на совершенствование определения топографии рака предстательной железы относительно простатической капсулы на дооперационном этапе. Этот метод позволяет оценить степень распространения процесса, принять решение о сохранении сосудисто-нервных пучков во время радикальной простатэктомии. Усовершенствована методика восстановления единства микропрепарата простаты с последующей маркировкой краев резекции. Метод позволяет точно определить стадии рака предстательной железы после операции, избежать ошибок относительно определения «положительности» края резекции, способствует своевременной адьювантной терапии. Усовершенствована интраоперационная оценка хирургического края препарата во время радикальной простатэктомии у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы, что повысило радикальность оперативного вмешательства и улучшило результаты лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, патоморфологическое исследование, край резекции.

UDC 616.65-006.6-089.87-074

L. G. Rosha

IMPROVING THE METHODS OF INTRAVITAL PATHOMORPHOLOGICAL DIAGNOSIS (AT THE EXAMPLE OF PROSTATE CANCER)

Center for Reconstructive and Restorative Medicine (University Hospital), the Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Relevance. The need to establish the topography of cancer of the prostate due to the difference data of the lesion volume and extent of the process at the pre- and post-operative examination. This concerns the question whether the process is close to the capsule of the gland or the spread of



cancer has occurred beyond its limits. Intraoperative macro-assessment of the state of the surgical edge of the macropreparation of the remote pancreas is unreliable, intraoperative research on frozen sections is laborious and lengthy. The choice of the investigated area is random and subjective.

Purpose: improvement of pathological diagnostics of pancreatic cancer.

Methods: macro- and microscopic examination of the tissues of the pancreas, as well as methods: experimental, analytical, bibliosemantic, data transfer.

Results. A method was developed aimed at improving the determination of pancreatic cancer topography relative to the prostatic capsule at the preoperative stage. This method allows to assess the extent of the spread of the process, to decide on the preservation of the neurovascular bundles during radical prostatectomy. The technique of restoring the unity of the prostate microslide with the subsequent marking of resection edges has been improved. The method allows you to accurately determine the stage of cancer of the pancreas after surgery, to avoid errors regarding the definition of "positivity" of the resection edge, contributes to timely adjuvant therapy. The intraoperative evaluation of the surgical margin of the drug during radical prostatectomy in patients with locally advanced prostate cancer was improved, which increased the radical nature of the surgical procedure and improved the results of treatment.

Conclusions. 1. The study of this problem and the cooperation of the pathologist with the oncurologist contributed to the development of ways to:

— in establishing the topography of pancreatic cancer relative to the prostatic capsule at the preoperative stage;

— on reconstruction of the surgical region of the drug after radical prostatectomy in patients with locally advanced cancer of the pancreas;

— panoramic intraoperative study of surgical resection margin in radical prostatectomy.

2. The obtained data can be used to establish the management of treatment in accordance with the stage of the disease and the individual characteristics of the tumor and the body.

Key words: prostate cancer, pathological examination, resection margin.

Вступ

Сучасні морфологічні дослідження необхідні для достовірної та своєчасної діагностики патологічних станів, насамперед в онкології та онкохірургії. Удосконалення методик діагностики новоутворень, зокрема під час оперативних втручань, є нагальною потребою. Співпраця патологів з онкологами, у тому числі з залученням патологів до консилиумів, дає результат як у конкретних випадках, так і в розв'язанні загальних завдань сучасної онкології.

У патологоанатомічному відділенні Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету практично щодня досліджується матеріал передміхурової залози (ПЗ) — як біопсійний, так і післяопераційний.

Необхідність установлення топографії раку зумовлена великим відсотком розходження даних стосовно об'єму уражен-

ня і ступеня процесу під час доопераційного і післяопераційного обстеження. Насамперед, це стосується питання, чи наблизений процес до капсули залози або взагалі розповсюдження раку відбулося за її межі. Радикальна простатектомія як етап мультимодального лікування рекомендується деяким пацієнтам з місцеворозповсюдженим раком ПЗ відповідно до рекомендацій EAU [1].

За літературними даними, найчастіше позитивний хірургічний край резекції буває по задньолатеральній поверхні [2; 3]. Об'єм резидуальної пухлини у цій зоні може суттєво погіршувати віддалені онкологічні результати оперативного втручання.

Макроскопічна інтраопераційна оцінка стану хірургічного краю макропрепарату видаленої простати недостовірна, рутинне інтраопераційне дослідження за замороженими зрізами трудомістке, має неприйнятно довгу тривалість (кілька годин) та не дозволяє

оцінити всю поверхню. Вибір досліджуваної ділянки є випадковим і базується на суб'єктивних відчуттях дослідника.

Мета роботи — удосконалення патоморфологічних методик діагностики раку ПЗ.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом були біоптати поліфокальної біопсії ПЗ, тканина видаленої ПЗ під час радикальної простатектомії. Проводилося макроскопічне, мікроскопічне дослідження тканин ПЗ, використовували методи: експериментальний, аналітичний, бібліосемантичний, перенесення даних.

Результати дослідження та їх обговорення

Було розроблено метод, спрямований на удосконалення визначення топографічного розташування раку ПЗ відносно простатичної капсули на доопераційному етапі. Авторами запропоновано методику [4], за якою маркують проксимальний край біоптатів тушшю (рис. 1),



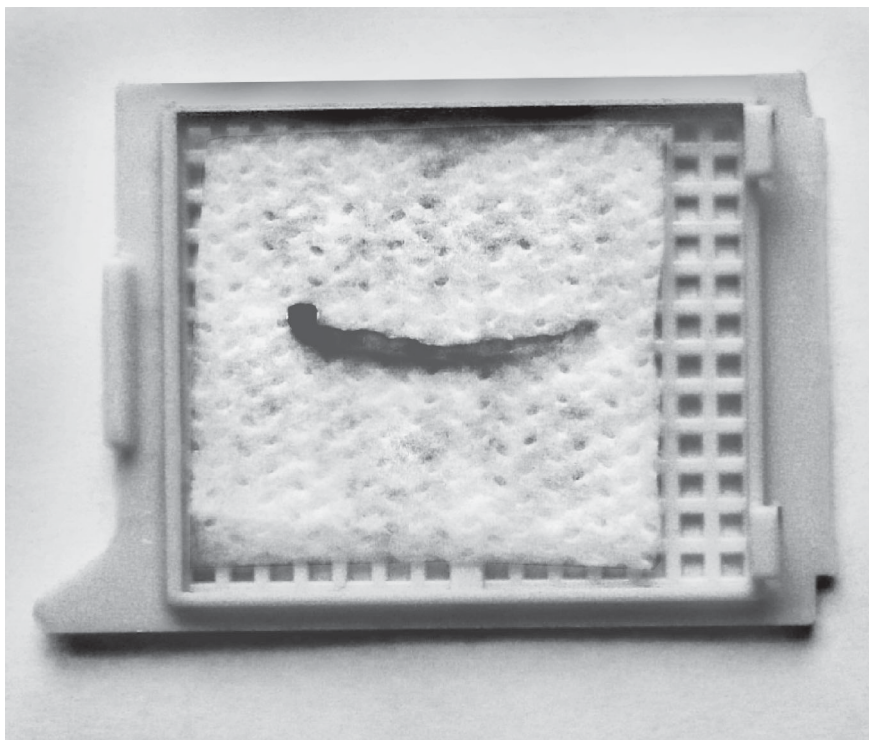


Рис. 1. Маркований тушшю проксимальний край біоптату перед міхурової залози

після чого матеріал фіксують у 10 % розчині формаліну.

З отриманого матеріалу виготовляють гістологічні препарати, які вивчають відповідно до маркування. Патогістологічне дослідження виконують при збільшенні 1 : 40, що дозволяє панорамно судити про взаємовідношення процесу і краю біоптату (цей край і є міткою капсули ПЗ). Так, якщо рак ПЗ локалізовано в проксимальній частині біоптату, то є велика ймовірність інвазії капсули органа. Отже, надається можливість на доопераційному етапі встановити внутрішньопростатичне пухлинне розповсюдження. Запропонований метод, насамперед, дозволяє оцінити ступінь розповсюдження процесу, в подальшому прийняти адекватне рішення стосовно збереження судинно-нервових пучків під час радикальної простатектомії та уникнути діагностичних помилок на етапі доопераційного обстеження хворого. Ефективність методу показана у 10 пацієнтів з клініч-

ним діагнозом локалізованого раку ПЗ, прооперованих методом радикальної простатектомії. У 4 випадках за результатами маркованих біоптатів встановлено віддалене розташування раку від простатичної капсули. У цих пацієнтів були збережені судинно-нервові пучки. За результатами післяопераційного дослідження встановлено, що хибного заниження стадії процесу не відбулося, чим підтверджено високу інформативність даного методу.

Вивчено випадки радикальної простатектомії у пацієнтів з місцеворозповсюдженим раком ПЗ. Необхідність дослідження зумовлена тим, що навіть при екстрафасціальному видаленні ПЗ може виникнути фрагментація мікропрепарату, що значно ускладнює роботу патологоанатома під час оцінки краю резекції. Як відомо, саме у краї резекції по задній поверхні залози найчастіше виявляється позитивна реакція, що суттєво погіршує прогноз і

є показанням до ад'ювантної променевої терапії [5]. Тому помилка під час вивчення гістологічних препаратів краю резекції може бути причиною неадекватного лікування хворого та значно вплинути на подальший прогноз [6–11].

З метою підвищення якості діагностики вдосконалено методику відновлення цілості мікропрепарату простати з подальшим маркуванням країв резекції [12].

Відновлення відбувається так: після видалення простати та сім'яного комплексу хірург на катетері, який введено через уретру, поєднує макропрепарат у єдине ціле за допомогою ін'єкційних голків, максимально притискаючи зони фрагментації одна до одної. Після цього препарат фіксується. По закінченні фіксації патологоанатом профарбовує поверхню препарату тушшю. Коли препарат повністю підсохне, проводять його подальше дослідження стандартними методиками. Доцільність даного методу показана у 10 пацієнтів із різними формами раку, а саме: у 3 чоловіків даний метод дозволив виключити хибну позитивну реакцію краю, що сприяло уникненню використання негайної променевої терапії та значно покращило віддалені наслідки простатектомії стосовно тримання сечі. У 7 осіб досягнуто підвищення якості діагностики щодо протяжності позитивного хірургічного краю резекції та його топографії, завдяки чому було призначено адекватну ад'ювантну терапію.

Необхідно також зазначити, що даний метод дозволяє не тільки відновити краї резекції в препаратах, а й підвищити точність визначення стадії раку ПЗ після операції, уникнути помилок при визначенні «позитивності» краю резекції та про-

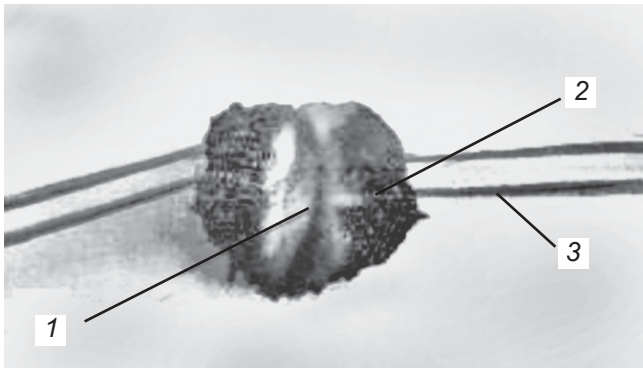


Рис. 2. Макропрепарат передміхурової залози з маркованим тушшю хірургічним краєм резекції

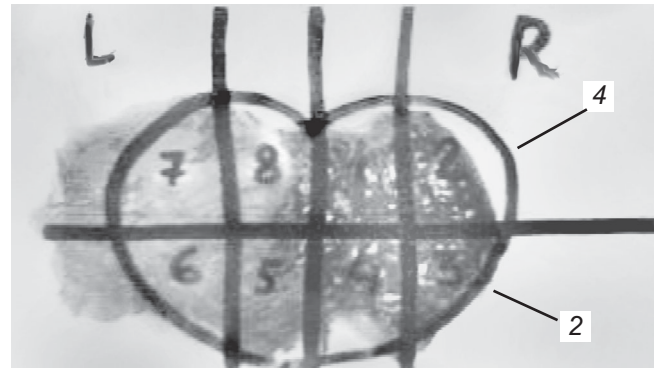


Рис. 3. Маркований край макропрепарату та створення індивідуальної карти дослідження

гнозувати ризик місцевого рецидиву, оцінити канцероспецифічне виживання. Щодо вибору методів лікування на післяопераційному етапі, то запропонований спосіб сприяє своєчасному призначенню ад'ювантної терапії та уникненню ускладнень необґрунтованої променевої та гормональної терапії, що може значно погіршити віддалений прогноз.

Відома методика дослідження хірургічного краю резекції при немеланоцитарних новоутвореннях шкіри за Mohs [13], у якій поверхні краю резекції надають пласкої форми. Однак про застосування вказаного підходу до оцінки макропрепарату простати невідомо.

Найбільш близькою до запропонованого рішення є методика дослідження макропрепарату після радикальної простатектомії Stanford protocol [14; 15].

Проте описана методика оцінки країв резекції не відображає стан усієї поверхні макропрепарату, крім того, її виконання потребує значних витрат матеріалів і часу.

Аналіз витрат і користі від проведення звичайного інтраопераційного дослідження хірургічних країв під час урологічних операцій також може бути доречним під час вивчення економічного обґрунтування цієї процедури [16], проте не-

має даних про такі дослідження в Україні.

Нами було вдосконалено спосіб інтраопераційної оцінки хірургічного краю препарату під час радикальної простатектомії у пацієнтів з місцеворозповсюдженим раком ПЗ [17] шляхом надання краю резекції пласкої форми, формування карти дослідження з панорамною оцінкою краю резекції, що дозволяє за короткий час дослідити всю поверхню макропрепарату та за наявності пухлини вказати її топографію і площу.

Для пояснення способу наведено зображення виконання інтраопераційного дослідження макропрепарату простати (рис. 2–5), де 1 — макропрепарат; 2 — задньолатеральна зафарбована поверхня мікропрепарату; 3 — лезо; 4 — карта дослідження; 5 — фрагмент макропрепарату на заморозувальному столику; 6 — ділянка росту пухлини у краї резекції.

Після видалення простати хірург водним розчином метиленової синьки або тушшю маркує задньолатеральну поверхню макропрепарату та надсилає його для морфологічного дослідження. Патологоанатом лезом одним рухом робить зріз однакової товщини 5–8 мм усієї задньолатеральної поверхні простати (за типом «апельсинової шкірки») та ділить зріз на ділянки відповід-

но до карти дослідження (див. рис. 3).

За допомогою вантажу фрагмент макропрепарату (див. рис. 4) у камері мікротома-кріо-

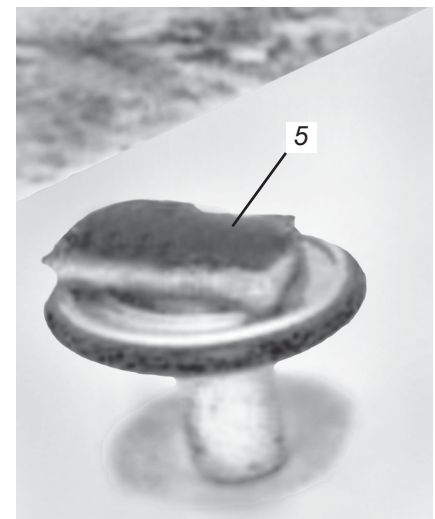


Рис. 4. Фрагмент макропрепарату на столику мікротома-кріостата

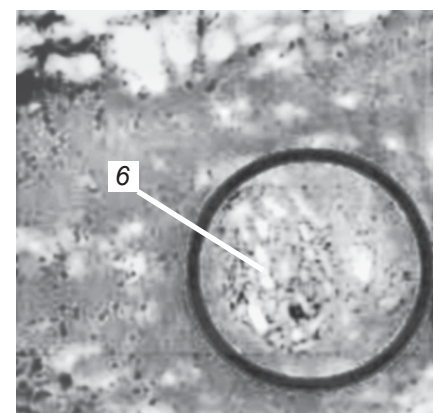


Рис. 5. Фокус позитивного хірургічного краю (ділянка аденокарциноми простати). Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36. × 100



стата набуває пласкої поверхні, його заморожують при температурі від -20 до -28 °C протягом 10 хв. Потім виконують зрізи поверхні краю резекції завтовшки 3–6 мкм, забарвлюють гематоксиліном та еозинном. Панорамно оцінюють стан хірургічного краю резекції (див. рис. 5) у відповідності з картою дослідження.

За цим способом проведено дослідження макропрепарату простати у 5 пацієнтів з місцеворозповсюдженим раком ПЗ. У 4 із них було констатовано наявність резидуальної пухлини та виконана резекція уточненої ділянки парапростатичної клітковини у межах неуражених тканин. Це дозволило підвищити радикальність оперативного втручання та покращило віддалені онкологічні результати лікування.

Висновки

1. Усебічне вивчення даної проблеми та співпраця патолога з онкоурологом сприяли розробці таких способів:

— встановлення топографії раку простати відносно простатичної капсули на доопераційному етапі;

— реконструкція хірургічного краю препарату після радикальної простатектомії у пацієнтів з місцеворозповсюдженим раком ПЗ;

— панорамне інтраопераційне дослідження хірургічного краю резекції при радикальній простатектомії.

2. Отримані дані можуть бути використані у подальшому з метою встановлення тактики лікування відповідно до стадії захворювання та індивідуальних особливостей пухлини й організму.

Перспективи подальших розробок: виявлення індивідуальних особливостей пухлин ПЗ, передумов розвитку та

морфологічних особливостей кастраційнорезистентного раку ПЗ.

Ключові слова: рак передміхурової залози, патоморфологічне дослідження, край резекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. EUROPEAN UROLOGY 64 (2013) 118–140, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.004>

2. Makoto O. Wheeler Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate-Baylor College of Medicine & Memorial Sloan Kettering Cancer Center, TX, USA. *Modern Pathology*. 2004. Vol. 17. P. 349–359.

3. Yossepowitcha O., Anders Bjartell B., James Eastham A. Positive Surgical Margins in Radical Prostatectomy: Outlining the Problem and Its Long-Term Consequences. *Eur. Urol.* 2009. Vol. 55. P. 87–89.

4. Лисенко В. В., Роша Л. Г. Спосіб визначення топографії раку простати відносно простатичної капсули на доопераційному етапі: пат. 95563 Україна. № u2014 08179; заявл. 21.07.2014; опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24.

5. Role of frozen section analysis of surgical margins during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a 2608-case experience / Y. Kakiuchi et al. *Hum. Pathol.* 2013. Vol. 44. P. 1556–15562.

6. Indications for intraoperative frozen section in robot assisted radical prostatectomy: a pilot study / Akin Y. et al. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 17. P. 2523–2529.

7. Neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) increases nerve-sparing frequency and reduces positive surgical margins in open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: experience after 11,069 consecutive patients / T. Schlomm et al. *Eur. Urol.* 2012. Vol. 62. P. 333–340.

8. Frozen section for the management of intraoperatively detected palpable tumor lesions during nerve-sparing scheduled radical prostatectomy / C. Eichelberg et al. *Eur. Urol.* 2006. Vol. 49. P. 1011–1016.

9. Clinical impact of intraoperative frozen sections during nerve-sparing radical / E. Heinrich et al. *World. J. Urol.* 2010. Vol. 28. P. 709–713.

10. Intraoperative frozen section monitoring of nerve sparing radical ret-

ropubic prostatectomy / T. G. Cangiano et al. *Urol.* 1999. Vol. 162. P. 655–658.

11. Laparoscopic radical prostatectomy: the value of intraoperative frozen sections / W. Dillenburger et al. *Eur. Urol.* 2005. Vol. 48. P. 614–621.

12. Лисенко В. В., Роша Л. Г. Спосіб реконструкції хірургічного краю макропрепарату після радикальної простатектомії у пацієнтів з місцевопоширеним раком передміхурової залози: пат. 95888 Україна. № u2014 08177; заявл. 21.07.2014; опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1.

13. Van Nouri K. Mohs Micrographic. Springer-Verlag: London Limited, 2012. 556 p.

14. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition (including errata corrected with 5th reprint 10th Aug 2010).

15. Eble J. N., Sauter G., Epstein J. I., Sesterhenn I. A. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organ. (2004). IARC Press, Lyon, France.

16. Miyamoto H. Clinical benefits of frozen section assessment during urological surgery: Does it contribute to improving surgical margin status and patient outcomes as previously thought. *International Journal of Urology*. 2017. Vol. 24. P. 25–31.

17. Лисенко В. В., Роша Л. Г. Спосіб інтраопераційної оцінки хірургічного краю макропрепарату під час радикальної простатектомії при місцевопоширеному раку передміхурової залози: пат. 102200 Україна. № u2015 02563; заявл. 23.03.2015; опубл. 26.10.2015, Бюл. № 20.

REFERENCES

1. EUROPEAN UROLOGY 64 (2013) 118–140, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.004>

2. Makoto O. Wheeler Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate-Baylor College of Medicine & Memorial Sloan Kettering Cancer Center, TX, USA. *Modern Pathology*. 2004; 17: 349–59.

3. Yossepowitcha O., Anders Bjartell B., James Eastham A. Positive Surgical Margins in Radical Prostatectomy: Outlining the Problem and Its Long-Term Consequences. *Eur. Urol.* 2009; 55: 87–9.

4. Lysenko V.V., Rosh L.G., inventors; Odesa National Medical University, assignee. Method for determining the topography of prostate cancer relative to the prostatic capsule at the pre-



operative stage. Ukrainian patent UA 95563 U. 2014 Dec 25. Ukrainian.

5. Kakiuchi Y., Choy B., Gordetsky J., Izumi K., Wu G., Rashid H., Joseph J.V., Miyamoto H. Role of frozen section analysis of surgical margins during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a 2608-case experience. *Hum. Pathol.* 2013; 44: 1556-1562.

6. Akin Y., Avci Y., Gulmez H., Akand M., Akif Ciftcioglu M., Bassorgun I., Erdogan T. Indications for intraoperative frozen section in robot assisted radical prostatectomy: a pilot study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17: 2523-9.

7. Schlomm T., Tennstedt P., Huxhold C., Steuber T., Salomon G., Michl U. et al. Neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) increases nerve-sparing frequency and reduces positive surgical margins in open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: experience after 11,069 consecutive patients. *Eur. Urol.* 2012; 62: 333-340.

8. Eichelberg C., Erbersdobler A., Haese A., Schlomm Th., Chun F.K.H., Currlin E., et al. Frozen section for the management of intraoperatively detected palpable tumor lesions during nerve-

sparing scheduled radical prostatectomy. *Eur. Urol.* 2006; 49: 1011-1016.

9. Heinrich E., Scheon G., Schiefelbein F., Michel M.S., Trojan L. Clinical impact of intraoperative frozen sections during nerve-sparing radical. *World. J. Urol.* 2010; 28: 709-713.

10. Cangiano T.G., Litwin M.S., Naiton J., Dorey F., deKernion J. B. Intraoperative frozen section monitoring of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *Urol.* 1999; 162: 655-658.

11. Dillenburg W., Poulakis V., Witzsch U., de Vries R., Skriapas K., Altmansberger H.M. et al. Laparoscopic radical prostatectomy: the value of intraoperative frozen sections. *Eur. Urol.* 2005; 48: 614-621.

12. Lysenko V.V., Rosha L.G., inventors; Odesa National Medical University, assignee. Method of reconstruction of the surgical edge of the macro-drug after radical prostatectomy in patients with locally advanced prostate cancer. Ukrainian patent UA 95888 U. 2015 Jan 12. Ukrainian.

13. Van Nouri K. Mohs Micrographic. Springer-Verlag: London Limited; 2012. 556 p.

14. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition (including errata corrected with 5th reprint 10th Aug 2010).

15. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I. and Sesterhenn I. A. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organ. (2004). IARC Press, Lyon, France.

16. Miyamoto H. Clinical benefits of frozen section assessment during urological surgery: Does it contribute to improving surgical margin status and patient outcomes as previously thought. *International Journal of Urology.* 2017; 24: 25-31.

17. Lysenko V.V., Rosha L.G., inventors; Odesa National Medical University, assignee. Method of intraoperative evaluation of the surgical margin of the macro drug during radical prostatectomy in locally advanced prostate cancer. Ukrainian patent UA 102200 U. 2015 Oct 10. Ukrainian.

Надійшла до редакції 05.10.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. О. Ситнікова,
дата рецензії 10.10.2018

УДК 616.71-007.24-06:616.36-003.826]-036-07:613.25:616.72-002

О. С. Хухліна, О. Д. Ляхович, Л. В. Каньовська,
О. В. Каушанська, І. Б. Горбатюк

СУГЛОБОВИЙ СИНДРОМ І ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОАРТРОЗОМ ЗА КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ТА ОЖИРІННЯМ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

УДК 616.71-007.24-06:616.36-003.826]-036-07:613.25:616.72-002

О. С. Хухліна, О. Д. Ляхович, Л. В. Каневская, Е. В. Каушанская, И. Б. Горбатюк
СУСТАВНОЙ СИНДРОМ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ ПРИ КО-
МОРБИДНОСТИ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ И ОЖИРЕНИЕМ

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

Цель нашего исследования — определить влияние коморбидности остеоартроза, неалкогольного стеатогепатита и ожирения на течение суставного синдрома и качество жизни пациентов. Полученные результаты подтверждают негативное влияние ожирения на течение ОА, на что указывают рост интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, увеличение выраженности болевого синдрома, скованности суставов, уменьшение функциональной способности по тесту WOMAC при наличии ожирения и неалкогольного стеатогепатита.

© О. С. Хухліна, О. Д. Ляхович, Л. В. Каньовська та ін., 2018



Коморбидність течення остеоартрозу, неалкогольного стеатогепатита і ожирення приводить до суттєвому погіршенню якості життя пацієнтів і викликає взаємне отягощення течення даних захворювань.

Ключевые слова: остеоартроз, неалкогольний стеатогепатит, ожирення, суставной синдром, качество жизни.

UDC 616.71-007.24-06:616.36-003.826]-036-07:613.25:616.72-002

O. S. Khukhlina, O. D. Liakhovych, L. V. Kaniovska, O. V. Kaushanska, I. B. Gorbatiuk

ARTICULAR SYNDROME AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS DURING COMORBID COURSE WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AND OBESITY

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Aim: to determine the influence of comorbidity of osteoarthritis (OA), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and obesity on the course of the articular syndrome and quality of life of patients.

Material and methods. 90 patients were examined and divided into three groups: group 1 (n=30) included patients suffering from OA, grade II–III according to Kellgren and Lawrence classification, with normal body mass (BMI=21–25 kg/m²), group 2 (n=30) — patients with NASH and obesity without OA (BMI>30 kg/m²), group 3 (n=30) — patients with OA with NASH and obesity (BMI more than 30 kg/m²). The average age of patients was (62.3±5.7) years.

Results. The mean values and changes in the data of the questionnaires of VAS, WOMAC and Leken's questionnaire in patients of experimental groups were analyzed, and the comparison between them was conducted. In patients with combined pathology, the VAS index and the Leken's index were significantly higher compared to patients with normal BMI (p<0.05), which indicates a significant contribution of the NASH and obesity overlay to the increased manifestations of the articular syndrome. We found out that the WOMAC index was significantly higher in patients with combined pathology. In particular: severity of pain, stiffness of joints and functional failure were significantly more pronounced, compared to a group of patients with OA only (p<0.05).

Besides, when evaluating the groups of comparison, the quality of life of patients with comorbidity in all questionnaires was significantly worse (p<0.05).

Conclusion. The obtained results confirm the negative influence of obesity on the course of OA, which is indicated by the increase in the intensity of pain syndrome for VAS, increase in the severity of pain syndrome, joints stiffness, decreased functionality according to the WOMAC test in the presence of obesity and NASH.

The comorbid course of OA, NASH and OB leads to a substantial deterioration in the quality of life of patients and causes mutual burdening in the course of these diseases.

Key words: osteoarthritis, nonalcoholic steatohepatitis, obesity, articular syndrome, quality of life.

Вступ

Поняття неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) об'єднує спектр клініко-морфологічних змін печінки, представлених неалкогольним стеатозом (НАСП), стеатогепатитом (НАСГ), фіброзом і цирозом печінки [1]. У пацієнтів із НАЖХП зазвичай виявляють низку інших супровідних метаболічних та ендокринних захворювань. Провідну роль у патогенезі НАЖХП відіграє інсулінорезистентність (ІР), внаслідок чого в печінці накопичуються тригліцериди (ТГ) і формується НАСП — перший етап, або поштовх, захворювання.

Відомо, що ІР, ключова ланка НАЖХП, сприяючи збільшенню продукції глікованих

сполук, викликає оксидантний стрес, який провокує ендотеліальну дисфункцію [6]. Підвищене утворення кисневих радикалів та кінцевих продуктів глікування впливає на дисфункцію хондроцитів, а також деструкцію субхондральної кістки. Було висунуто припущення, що ІР може бути ключовою патогенетичною ланкою ще й при остеоартрозі (ОА) [7]. Виявлено тісну кореляцію між вмістом ТГ і здатністю фагоцитів синтезувати фактор некрозу пухлини α , місцева продукція якого у вогнищі запалення забезпечує хемотаксис нейтрофілів, їхню дегрануляцію, продукцію й секрецію ними активних форм кисню, посилення фагоцитозу [5]. Важливу роль дисліпідемії в розвитку ОА дово-

дить високий рівень ТГ у хворих із повною втратою хряща, за даними артроскопії, та його кореляція з циркулюючими імунними комплексами. Був виявлений взаємозв'язок між дисліпідемією й окиснювальним стресом та ерозивними змінами в хрящі [8]. З урахуванням вищезазначеного, вивчення впливу метаболічних змін на перебіг ОА є перспективним напрямом.

Для оцінки тяжкості перебігу ОА, визначення специфічних симптомів та обмеження функції суглобів використовують вимірювальні шкали, зокрема індекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University) [9]. WOMAC-індекс для артрозу — загальноприйнята шкала для оцінки симптомів



гонартрозу (функціональності) самим пацієнтом за допомогою 24 питань. Усі питання розподілені за трьома розділами. Перша субшкала містить 5 питань, дозволяє оцінити больову симптоматику; друга субшкала (2 питання) — вираженість ригідності суглобів; третя субшкала (17 питань) стосується проявів фізичної активності та обмеження рухливості колінних суглобів. Відповіді на ці запитання дає сам пацієнт, при цьому використовується візуально-аналогова шкала (ВАШ) — від 0 (немає симптомів/обмежень) до 10 (максимальна вираженість симптомів/обмежень), і потім усі показники підсумовуються. Тому ця шкала — досить інформативний показник функціонального стану суглобів пацієнта. Єдиних загальноприйнятих критеріїв і норм визначення якості життя (ЯЖ) не існує. На оцінку ЯЖ впливають вік, стать, національність, соціально-економічне положення людини, характер її діяльності та інші фактори. Основними інструментами для визначення ЯЖ є стандартизовані опитувальники, складені за допомогою психометричних методів. Показник ЯЖ є високоінформативним інструментом, який визначає ефективність запропонованої медичної допомоги та дозволяє надати об'єктивну оцінку якості медичної допомоги на рівні хворого.

Особливу увагу привертають прості та доступні інструменти обстеження, у тому числі опитувальник EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L) — загальний опитувальник оцінки ЯЖ, розроблений групою європейських учених у 2002 р. [3].

Опитувальник оцінює статус здоров'я на підставі 5 ком-

понентів, пов'язаних з такими аспектами життя:

- рухливість;
- самообслуговування, виконання повсякденної діяльності;
- активність у повсякденному житті;
- біль або дискомфорт;
- неспокій або депресія.

Збір даних за опитувальником EQ-5D-5L здійснюється шляхом заповнення респондентом. У середньому його заповнюють протягом однієї хвилини. Він використовувався в національних популяційних дослідженнях протягом останніх десятиліть, зокрема, в 1996 р. в рамках Національної програми здоров'я в Англії.

Мета роботи — визначення впливу коморбідності остеоартрозу, неалкогольного стеатогепатиту й ожиріння (ОЖ) на перебіг суглобового синдрому та якість життя пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Робота виконана на базі ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія» (№ держреєстрації 0114U002475).

Обстежено 90 пацієнтів, які були поділені на три групи: 1-ша група (n=30) — хворі, які страждають на ОА колінних суглобів II–III стадій за Kellgren і Lawrence з нормальною масою тіла ($IMT=21-25$ кг/м²); 2-га група (n=30) — пацієнти з НАСГ та ОЖ без ОА ($IMT>30$ кг/м²); 3-тя група (n=30) —

пацієнти з ОА і НАСГ та ОЖ ($IMT>30$ кг/м²). Середній вік хворих становив (62,3±5,7) року.

Діагноз НАСГ установлювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних даних, визначення сироваткових маркерів вірусів гепатиту В та С, результатів ультрасонографії за уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, аутоімунного або медикаментозного генезу як причини холестатичного або цитолітичного синдромів, з урахуванням МКХ 10-го перегляду. Діагноз ОА встановлювали на підставі рекомендацій EULAR (2010) та Наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом» за розділом 13 «Ревматологія» і Протоколом МОЗ України № 263 з розділу «Ревматологія» від 11.04.2014 р. Абдомінальне ОЖ у пацієнтів встановлювали на основі Наказу МОЗ України № 16 від 14.01.2013 р. «Методичні рекомендації для лікарів загальної практики — сімейної медицини з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування».

Антропометричне обстеження включало в себе такі етапи: усім хворим вимірювали зріст, визначали обхват талії (ОТ), обхват стегон (ОС) та масу тіла. Для визначення характеру розподілу жиру в організмі використовували співвідношення ОТ/ОС. Ожиріння вважали абдомінальним, якщо $OT>94$ см для чоловіків та >80 см у жінок, величина OT/OS у жінок $>0,88$, у чоловіків $>0,9$ [6]. Вимірювали ОТ між краєм нижнього ребра і крижо-



вого відділу клубової кістки; ОС — нижче великих стегнових вертлюгів. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{МТ} : \text{зріст}^2,$$

де ІМТ — індекс маси тіла, кг/м²; МТ — маса тіла, кг; зріст пацієнта, м.

Інтенсивність болю в суглобах у спокої та під час рухів оцінювалася за ВАШ і становила > 40 мм у всіх хворих.

Для оцінки вираженості суглобового синдрому використовувалися такі показники: вираженість больового синдрому за ВАШ, індекс WOMAC з підрахунком балів больового синдрому, скутості, недостатності функції суглобів та загальним балом, тестом Лекена. Якість життя оцінювали за допомогою опитувальника Euro-QoL-5D-5L (EQ-5D-5L).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних прикладних програм "Microsoft Excel" та SPSS Statistics 20 Multilingual. Оцінювали середні значення (М), похибку середньої арифметичної (m), достовірність відмінностей р за критерієм Стьюдента. Різницю показників вважали достовірною при р<0,05. Для виявлення зв'язків між показниками застосовували парний кореляційний аналіз тау-в Кендалла.

Результати дослідження та їх обговорення

Проаналізовано середні значення і зміну даних опитувальників ВАШ, WOMAC і Лекена у хворих досліджуваних груп, проведено їхнє порівняння між собою (табл. 1).

У хворих із поєднаною патологією показник ВАШ, який відображає інтенсивність болю

при ОА, був достовірно вищим, порівняно з хворими на ОА з нормальним ІМТ, в 1,37 разу (р<0,05). Це свідчить про вираженість больового синдрому у хворих на ОА в поєднанні з НАСГ та ОЖ, порівняно з хворими на ОА без супровідної патології. Індекс Лекена залишається одним з найбільш надійних для оцінки тяжкості ОА у хворих з ураженням великих суглобів. Даний показник у хворих на поєднану патологію був достовірно вищим (в 1,68 разу), порівняно з групою хворих на ОА (р<0,05), що свідчить про значний внесок приєднання НАСГ та ОЖ у посиленні проявів суглобового синдрому.

Індекс WOMAC дає можливість адекватно оцінити функціональний стан суглобів у хворих на ОА. Нами встановлено, що достовірно вищим показник індексу WOMAC був у пацієнтів із поєднаною патологією, порівняно з групою хворих тільки з ОА (р<0,05). Зокрема, дані пацієнтів із ОА та нормальним ІМТ були достовірно нижчими, ніж за коморбідності НАСГ, ОА та ОЖ за такими показниками, а саме: вираженість болю у пацієнтів 2-ї групи була вищою в 2,15 разу, скутість суглобів перевищувала показники 1-ї групи у 2,07 разу, а функціональна не-

достатність була більш вираженою у пацієнтів 2-ї групи в 1,51 разу.

Проведений кореляційний аналіз між ІМТ та даними опитувальників показав наявність прямої кореляційної залежності між указаними показниками: з даними ВАШ — r=0,69; з даними індексу WOMAC — r=0,69; з індексом Лекена — r=0,66 (р<0,05). Це ще раз доводить, що ІМТ має вагомий вплив на тяжкість перебігу ОА.

При аналізі впливу показників метаболічних змін при НАСГ на індекс WOMAC було виявлено чималий вплив цих показників на клінічний перебіг ОА, а саме визначено значний кореляційний зв'язок між індексом WOMAC та ОТ (r=0,69; р<0,05), рівнем холестерину ліпопротеїдів низької щільності (r=0,49; р<0,05), ТГ (r=0,40; р<0,05), НОМА-ІR (r=0,60; р<0,05). Отже, у хворих з НАСГ, ОЖ та ОА найбільший вплив на вираженість больового синдрому, обмеженість функції суглоба та зниження фізичної активності й обмеження рухливості можуть мати абдомінальне ожиріння та порушення вуглеводного обміну.

Отримані результати підтверджують негативний вплив коморбідності НАСГ та ОЖ на перебіг суглобового синдрому

Таблиця 1

Дані опитувальників ВАШ, індексу WOMAC і Лекена у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ожирінням та остеоартрозом, М±m

Показник	1-ша група, n=30	2-га група, n=30
ВАШ, мм	54,40±1,00	74,57±0,67*
WOMAC, бали		
біль	19,07±0,31	41,03±0,80*
скутість	5,97±0,13	12,33±0,31*
функціональна недостатність	61,77±0,55	93,13±1,17*
сумарний показник	86,80±0,97	146,50±2,27*
Індекс Лекена	9,33±0,27	15,70±0,31*

Примітка. 1-ша група — ОА з нормальним ІМТ; 2-га група — НАСГ + ОЖ + ОА; * — різниця показників достовірна (р<0,05) між 1-ю та 2-ю групами.



у хворих на ОА. Це можна пояснити не тільки збільшенням навантаження на суглоби у зв'язку з надмірною масою тіла у пацієнтів з абдомінальним ожирінням, а й змінами на патогенетичному рівні перебігу ОА при поєднанні з НАСГ.

Якість життя — інтегральна характеристика фізичного, психологічного, емоційного і соціального функціонування здорової або хворої людини, що базується на її суб'єктивному сприйнятті. Останнім часом вивчення ЯЖ усе частіше стає предметом клінічних досліджень. Що стосується ревматології, то досить очевидним є те, що захворювання кістково-суглобового апарату значно погіршують ЯЖ людей через постійний біль і порушення функціональної активності [4].

З метою вирішення питання про те, наскільки НАСГ та ОЖ як самостійні захворювання і при коморбідності з ОА можуть погіршувати ЯЖ пацієнтів, нами було проведено порівняльний аналіз результатів опитувальника EQ-5D-5L у сформованих групах (табл. 2). На основі отриманих даних встановлено, що всі показники ЯЖ у пацієнтів з НАСГ та ОЖ (2-га група) були достовірно збільшені, порівняно з групою пацієнтів із ОА та нормальним ІМТ (1-ша група) ($p < 0,05$). Зокрема, у пацієнтів 2-ї групи в 1,49 разу були більш виражені проблеми з ходьбою, в 1,65 разу — із самообслуговуванням та в 1,68 разу — із повсякденною активністю. Окрім того, пацієнти 2-ї групи відчували в 1,35 разу більш виражені біль і дискомфорт, у 2,09 разу більш виражене занепокоєння та депресію. Можна зробити висновок про те, що ОЖ за поєднання з НАСГ є більш вагомою причиною погіршення ЯЖ пацієнтів, ніж ОА.

Окрім того, аналогічні зміни відзначалися у пацієнтів із поєднаною патологією, достовірно зростали всі показники ЯЖ, порівняно з групою пацієнтів із ОА та нормальним ІМТ ($p < 0,05$) (див. табл. 2). Проте відзначені достовірно вищі бали за параметрами «занепокоєння/депресія» (у 2,84 разу), «біль/дискомфорт» (у 2,57 разу) та «повсякденна активність» (в 2,5 рази), а також за загальним індексом ЯЖ у пацієнтів із поєднаною патологією (у 2,43 разу) ($p < 0,05$).

Оцінюючи інтегративний показник ЯЖ хворих на ОА за поєднання із ОЖ та НАСГ, можна визначити його взаємозв'язок з больовим синдромом. Виявлений прямий кореляційний зв'язок між кількістю балів при оцінці ЯЖ і показниками індексу WOMAC ($r = 0,66$; $p < 0,05$).

Для встановлення зв'язку між ЯЖ та ІМТ нами був проведений кореляційний аналіз. При оцінці отриманих результатів було виявлено прямий кореляційний зв'язок між ІМТ хворих досліджуваної групи та рівнем ЯЖ ($r = 0,66$; $p < 0,05$).

Отже, можна підсумувати, що тяжкість клініко-функціонального стану хворих на ОА залежить від надмірної маси

тіла. Така відмінність між групами, на нашу думку, свідчить про вагомий негативний вплив абдомінального ОЖ та НАСГ на ЯЖ пацієнтів з коморбідною патологією та призводить до взаємообтяження перебігу вищевказаних захворювань.

Висновок

Отримані результати підтверджують негативний вплив ОЖ на перебіг ОА, на що вказує зростання інтенсивності больового синдрому за ВАШ, збільшення вираженості больового синдрому, скутості суглобів, зменшення функціональної здатності за тестом WOMAC за наявності ожиріння та НАСГ.

Коморбідний перебіг НАСГ, ОА та ОЖ призводить до суттєвого погіршення якості життя пацієнтів і викликає взаємообтяження в перебігу даних захворювань.

Перспективи подальших досліджень. Дослідити особливості перебігу суглобового синдрому та якості життя пацієнтів за коморбідного перебігу ОА, НАСГ і ОЖ під впливом гепатотропної та гіпоглікемізуючої терапії.

Ключові слова: остеоартроз, неалкогольний стеатоз

Таблиця 2

Показники опитувальника EQ-5D-5L у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ожирінням та остеоартрозом, бали, M±m

Показник	1-ша група, n=30	2-га група, n=30	3-тя група, n=30
Ходьба	1,83±0,15	2,73±0,08*	3,77±0,08*°
Самообслуговування	1,70±0,09	2,80±0,07*	3,90±0,06*°
Повсякденна активність	1,63±0,09	2,73±0,08*	4,07±0,14*°
Біль/дискомфорт	1,70±0,09	2,30±0,13*	4,37±0,14*°
Занепокоєння/депресія	1,40±0,09	2,93±0,14*	3,97±0,13*°
Індекс EQ-5D-5L	8,27±0,44	13,50±0,45*	20,07±0,48*°

Примітка. 1-ша група — ОА з нормальним ІМТ; 2-га група — НАСГ + ОЖ; 3-тя група — НАСГ + ОЖ + ОА; * — різниця показників достовірна ($p < 0,05$) між 1-ю групою та 2-ю і 3-ю групами; ° — різниця показників достовірна ($p < 0,05$) між 2-ю і 3-ю групами.



гепатит, ожиріння, суглобовий синдром, якість життя.

ЛІТЕРАТУРА

1. Изучение качества жизни как фактора оценки эффективности применения общей магнитотерапии в восстановительном лечении больных остеоартрозом / А. В. Александров и др. *Фундаментальные исследования*. 2012. № 7 (Ч. 2). С. 259–263.

2. Боднар П. М., Михальчишин Г. П., Кобиляк Н. М. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування. *Ендокринологія*. 2012. № 17 (1). С. 94–101.

3. Головач И. Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте. *Український ревматологічний журнал*. 2014. № 2. С. 4–11.

4. Національний підручник з ревматології / ред. В. М. Коваленко, Н. М. Шуба. Київ: Моріон; 2013. 672 с.

5. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2011. Vol. 70 (8). P. 1354–1356. doi: 10.1136/ard.2010.146399

6. Metabolic syndrome, advanced glycation end products and knee osteoarthritis progression: a report from OAI. *Osteoarthritis Cartilage* [Internet] / С. В. Eaton et al. 2013 [cited 2018 Sep 21]. Vol. 21 (Suppl). S. 165–S166. Available from: [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(13\)00404-4/pdf](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(13)00404-4/pdf) doi: 10.1016/j.joca.2013.02.354

7. Steinecker-Frohnwieser B., Weigl L., Kullich W., Lohberger B. The disease modifying osteoarthritis drug diacerein is able to antagonize pro inflammatory state of chondrocytes under mild mechanical stimuli. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014. Vol. 22 (7). P. 1044–1052. doi: 10.1016/j.joca.2014.05.008

8. Tchernot A., Despers J. P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013. Vol. 93 (1). P. 359–404. doi: 10.1152/physrev.00033.2011

9. Wang X., Hunter D., Xu J., Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015. Vol. 23 (1). P. 22–30. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.002

10. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glu-

cose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study / N. Yoshimura et al. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012. Vol. 20 (11). P. 1217–1226. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006

11. Zhuo Q., Yang W., Chen J., Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012. Vol. 8 (12). P. 729–737.

REFERENCES

1. Aleksandrov A.V., Degtyarev V.K., Nenashcheva N.V., Cherkashina I.V., Aleksandrova N.V., Grekhov R.A. et al. Izuchenie kachestva zhizni kak faktora otsenki effektivnosti primeneniya obshchey magnitoterapii v vosstanovit'nom lechenii bol'nykh osteoartrozom [The study of the quality of life as a factor in assessing the effectiveness of the use of general magnetic therapy in the rehabilitation treatment of patients with osteoarthritis]. *Fundamental'nye issledovaniya* 2012; 7 (Ch 2): 259-63. (in Russian).

2. Bodnar P.M., Mykhal'chyshyn H.P., Kobyliak N.M. Nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky u khvorykh na tsukrovyy diabet typu 2: patohenez, diahnostyka ta likuvannya [Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Endokrinologiya*. 2012; 17 (1): 94-101. (in Ukrainian).

3. Golovach I.Yu. Osteoartrit: fundamental'nye i prikladnye aspekty etiopatogeneza zabolevaniya. Nichego ne stoit na meste [Osteoarthritis: fundamental and applied aspects of the etiopathogenesis of the disease. Nothing stands still]. *Ukrains'kyi revmatologichnyy zhurnal*. 2014; 2: 4-11. (in Russian).

4. Kovalenko V.M., Shuba N.M., redaktery. Natsionalnyi pidruchnyk z revmatologiyi [National Textbook on Rheumatology]. Kiev, Morion; 2013. 672 p. (in Ukrainian).

5. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (8): 1354-6. doi: 10.1136/ard.2010.146399

6. Eaton C.B., Sayeed S.M., Roberts M., Lapane K., Waring M., Yang S. et al. Metabolic syndrome, advanced glycation end products and knee osteoarthritis progression: a report from OAI. *Osteoarthritis Cartilage* [Internet]. 2013 [cited 2018 Sep 21]; 21(Suppl): S165-S166. Available from: [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(13\)00404-4/pdf](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(13)00404-4/pdf) doi:10.1016/j.joca.2013.02.354

7. Steinecker-Frohnwieser B., Weigl L., Kullich W., Lohberger B. The disease modifying osteoarthritis drug diacerein is able to antagonize pro inflammatory state of chondrocytes under mild mechanical stimuli. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22 (7): 1044-1052. doi: 10.1016/j.joca.2014.05.008

8. Tchernot A., Despers J.P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013; 93 (1): 359-404. doi: 10.1152/physrev.00033.2011

9. Wang X., Hunter D., Xu J., Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23 (1): 22-30. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.002

10. Yoshimura N., Muraki S., Oka H., Tanaka S., Kawaguchi H., Nakamura K. et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012; 20 (11): 1217-1226. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006

11. Zhuo Q., Yang W., Chen J., Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8 (12): 729-37.

Надійшла до редакції 20.10.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. І. Величко,
дата рецензії 26.10.2018



Є. В. Опря

СУБ'ЄКТИВНЕ СПРИЙНЯТТЯ ПСИХІЧНОЇ ТА СОМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ХВОРИМИ НА ШИЗОФРЕНІЮ ПРИ ЇЇ ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.895.8-009.83+616-008.9

Є. В. Опря

СУБЪЕКТИВНОЕ ВОСПРИЯТИЕ ПСИХИЧЕСКОЙ И СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ БОЛЬНЫМИ ШИЗОФРЕНИЕЙ ПРИ ЕЁ СОЧЕТАНОСТИ С ОЖИРЕНИЕМ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Исследованы особенности восприятия психической и соматической болезни у больных шизофренией, отягощенной ожирением. Установлено, что больные шизофренией с ожирением характеризуются низкой самооценкой состояния собственного здоровья в целом и отдельно состояний психического и физического здоровья. Уровень психического здоровья больные с ожирением воспринимали более негативно и пессимистично. Кроме того, у больных с ожирением отмечались более высокие показатели уровня инсайта психического заболевания и восприятия его более угрожающим и опасным, чем ожирение. Полученные данные отображают высокий уровень психологического дистресса у больных шизофренией с ожирением, обусловленный спецификой восприятия психического расстройства.

Ключевые слова: шизофрения, ожирение, инсайт, восприятие болезни.

UDC 616.895.8-009.83+616-008.9

Ye. V. Oprya

SUBJECTIVE PERCEPTION OF MENTAL AND SOMATIC DISEASE WITH PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AT ITS COMBINATION WITH OBESITY

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The features of perception of mental and somatic disease in patients with schizophrenia burdened with obesity are studied. It has been established that patients with obesity with schizophrenia are characterized by low self-esteem of their own health as a whole and separate states of mental and physical health; the level of mental health patients with obesity perceived more negative and pessimistic. In addition, patients with obesity had higher levels of insight of mental illness and perception of it more threatening and dangerous than obesity. The findings show a high level of psychological distress in patients with schizophrenia with obesity, due to the specific perception of a mental disorder.

Key words: schizophrenia, obesity, insight, perception of the disease.

Ожиріння осіб з психічними розладами сьогодні є однією з надскладних й актуальних проблем в психіатрії. Згідно з даними клінічних досліджень, більш ніж у 60 % хворих на шизофренію або біполярний розлад реєструється надмірна маса [1; 2]. Причини високої розповсюженості ожиріння у хворих на шизофренію пов'язують з дією генетичних, фармакологічних, клініко-психопатологічних, ендокринних і поведінкових факторів [3–6]. Ожиріння, як і шизофренія, є

також одним з найбільш стигматизуючих розладів, що негативно сприймається в суспільстві, засуджується і не визнається хворобою та є одним із провідних факторів відмови від режиму антипсихотичної терапії або його порушень [1; 4]. Основними напрямками сучасних досліджень, присвячених проблемі ожиріння у хворих на шизофренію, є визначення біохімічних зв'язків між психотичним процесом і метаболічними порушеннями й аналіз впливу психотропних препаратів на масу тіла [4; 5]. Однак найменш розробленим

залишається питання сприйняття хворими на шизофренію окремо психічної хвороби та ожиріння як соматичного захворювання, що і визначило мету даного дослідження.

Мета роботи — дослідити особливості сприйняття психічного та соматичного станів хворими на шизофренію з ожирінням.

У роботі використано такі методи: модифікований варіант методики Дембо — Рубінштейн для визначення особливостей самооцінки загального стану здоров'я та окремо психічного та фізичного здоров'я



[7]; адаптований варіант методики SUMD (The Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder) для оцінки рівня «інсайту» психічної хвороби [8]; та Короткий опитувальник сприйняття хвороби (КОВБ, BIPQ) в адаптації Ялтонського В. М. [9; 10]. При статистичній обробці отриманих даних використовувались методи описової та порівняльної статистики (t-критерій Стюдента та точний метод Фішера).

У дослідження залучено 94 хворих на шизофренію (F20), з яких основна група дослідження — 44 хворих на шизофренію з діагнозом ожиріння, контрольна — 50 хворих на шизофренію без соматичної обтяженості.

Підстави включення в дослідження: наявність верифікованого діагнозу шизофренії (F20) відповідно до критеріїв МКХ-10 тривалістю не менше трьох років; вік хворого від 18 до 60 років; здатність пацієнтів брати участь у дослідженні, адекватно розуміти вимоги та інструкції, що ставляться відповідно до завдань дослідження, та наявність інформованої згоди на участь у дослідженні. У дослідження не включали хворих з органічними захворюваннями ЦНС; виразними когнітивними та психопатологічними порушеннями, що ускладнюють засвоєння та виконання інструкцій; у разі відповідності стану критеріям постшизофренічної депресії (F20.4).

Основна група дослідження формувалась з урахуванням наявності у хворого стану ожиріння (за умови, що індекс маси тіла хворого (ІМТ, *англ.* body mass index (BMI)) ≥ 30 . Критерієм включення хворих до контрольної групи дослідження була відсутність хронічних соматичних захворювань, зокрема ожиріння.

В основній групі хворих переважна кількість осіб мала перший ступінь ожиріння (ІМТ = 30–35) — 25 (59,52 %) осіб, другий ступінь ожиріння (ІМТ = 35–40) було діагностовано у 13 (30,95 %) осіб, третій ступінь ожиріння (ІМТ > 40) відмічався у 4 (9,52 %) осіб.

За статтю та віком хворі дослідних груп достовірно не відрізнялись між собою. Середній вік хворих основної групи становив 37,4 року, хворих контрольної групи — 36,8 року.

Для оцінки власного психічного та соматичного станів в уяві хворих використовувався модифікований варіант методики Дембо — Рубінштейн, що передбачав графічне відображення трьох параметрів здоров'я: «загальний стан здоров'я», «стан психічного здоров'я» та «стан фізичного здоров'я», представлених двополюсними шкалами з означеною серединою [7]. Нижній полюс шкал відображав найнижчі оцінки (найбільш хворий), а верхній полюс — найвищі оцінки (найбільш здоровий). Рівень самооцінки за кожною шкалою оцінювався в балах відповідно до градації оцінок на шкалах у сантиметрах (в діапазоні від 0 до 10). Отримані дані представлено на рис. 1.

Встановлено, що хворі основної групи характеризувались низькими показниками самооцінки за всіма означеними параметрами (жодний з яких не перевищував позначки в 5 балів), при цьому найнижчим чином оцінювався рівень фізичного здоров'я ($4,18 \pm 0,25$) та більш високо — рівень психічного здоров'я ($4,67 \pm 0,30$), тобто хворі з ожирінням сприймали себе більш хворими фізично, ніж психічно. При цьому стан власного психічного здоров'я хворі основної групи оцінювали значно нижче ($4,67 \pm 0,30$), ніж хворі контрольної групи ($5,42 \pm 0,37$); $p \leq 0,05$.

Отже, хворі основної групи на фоні тотально зниженого рівня самооцінки стану власного здоров'я загалом за всіма параметрами характеризувались значно нижчим рівнем оцінки стану психічного здоров'я, тобто оцінювали себе більш хворими психічно, ніж хворі контрольної групи, що відображало їхню більшу песимістичність в оцінці стану здоров'я загалом і психічного зокрема. У хворих же контрольної групи відзначались високі показники рівня психічного здоров'я ($5,42 \pm 0,37$) при низьких оцінках стану фізичного здоров'я ($4,56 \pm 0,28$) та загального

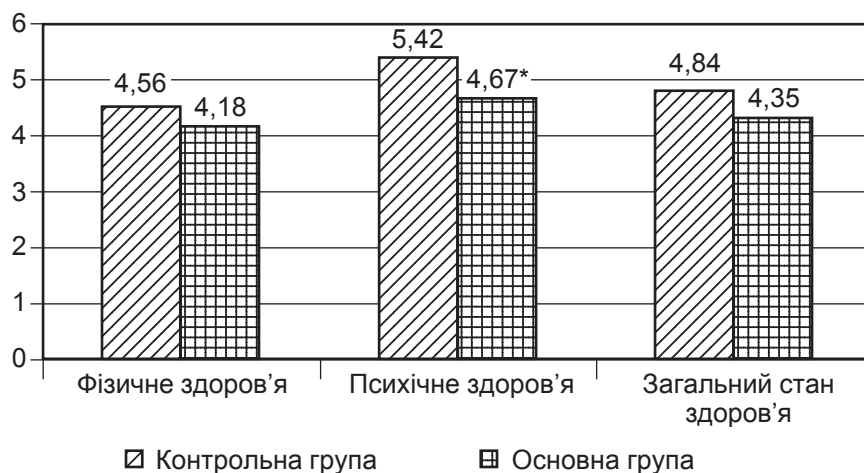


Рис. 1. Самооцінка стану здоров'я хворими на шизофренію за групами порівняння: * — статистичні відмінності між групами ($p < 0,05$)



стану здоров'я ($4,84 \pm 0,31$). Таким чином, хворі на шизофренію обох груп не відрізнялись між собою в оцінках свого фізичного стану. Незважаючи на наявність реальних відмінностей в соматичному стані, хворі обох груп визнавали себе більш хворими фізично. В оцінці ж рівня психічного здоров'я хворі основної групи були більш песимістичними й оцінювали власний психічний стан значно нижче.

Для оцінки рівня усвідомлення психічної хвороби, «інсайту» у хворих на шизофренію досліджуваних груп було використано адаптований варіант методики SUMD [8].

Означена шкала дозволяє оцінити рівень усвідомлення психічної хвороби в різних аспектах медико-соціальної реальності психічного захворювання, що включають: факт наявності психічної хвороби, симптоми психічного розладу, необхідність лікування, соціальні наслідки хвороби, ефект від прийому медикаментів та прояви конкретних симптомів. Кожний з означених аспектів репрезентації психічного захворювання оцінювався за трьома критеріями «усвідомлення», «розуміння причин» та «сприйняття навколишніх».

Отримано, що за рівнем інсайту більшість обстежених в обох групах дослідження характеризувалась частковим усвідомленням психічної хвороби (54,55 % хворих з ожирінням і 60 % хворих контрольної групи), тобто переважною суперечливістю і несформованістю адекватної репрезентації зовнішньої картини хвороби, відсутністю чітких переконань щодо свого психічного захворювання. Порушене усвідомлення, а саме перекручена репрезентація об'єктивної реальності хвороби, відзначалось у

20,45 % хворих з ожирінням та у 24 % хворих контрольної групи. Повністю усвідомлювали власне психічне захворювання 19,05 % хворих основної групи та 25 % — контрольної.

Аналіз середніх показників за шкалами SUMD (рис. 2) продемонстрував, що хворі основної групи найбільш високо усвідомлювали соціальні наслідки власної психічної хвороби ($2,05 \pm 0,16$), ефект від медикаментів ($2,37 \pm 0,22$) та необхідність лікування ($2,49 \pm 0,20$), при цьому найнижчим чином визначали психічний розлад (інтегрували в одне ціле весь спектр психопатологічних переживань) та його коректну назву ($3,16 \pm 0,24$ та $3,22 \pm 0,21$). Усвідомлення ж наявності психічного розладу у хворих з ожирінням хоча і було частковим ($2,79 \pm 0,21$), однак значно вищим, ніж у хворих контрольної групи ($3,46 \pm 0,22$); $p \leq 0,05$.

Детальний аналіз структурних компонентів інсайту психічної хвороби за критеріями

«усвідомлення», «розуміння причин» та «сприйняття навколишніх» виявив, що у структурі інсайту хворих з ожирінням, окрім більш високого рівня усвідомлення наявності психічного розладу та сприйняття його навколишніми, визначався більш високий рівень усвідомлення та розуміння причин необхідності лікування ($2,14 \pm 0,20$ та $2,48 \pm 0,22$), порівняно з контрольною групою (відповідно $2,82 \pm 0,21$ та $3,24 \pm 0,20$; $p \leq 0,05$).

Отже, хворі на шизофренію з ожирінням більш усвідомлювали наявність у себе психічного розладу, а також той факт, що оточуючі їх люди помічають, що вони є психічно хворими. Більше того, хворі основної групи також більш усвідомлювали необхідність лікування психічного захворювання. У структурі інсайту хворих контрольної групи найбільш усвідомлюваними були соціальні наслідки хвороби ($2,48 \pm 0,22$) та ефект від медикаментів ($2,59 \pm 0,23$), при цьому найнижчим чином усвідом-

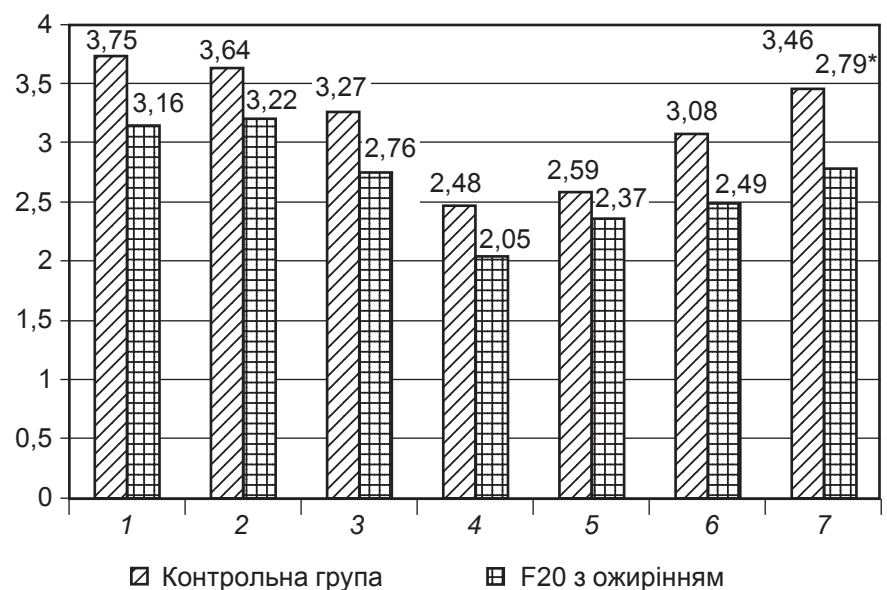


Рис. 2. Структура інсайту хворих з ожирінням порівняно з контрольною групою: 1 — визначення психічного розладу; 2 — назва психічного розладу; 3 — симптоми психічного розладу; 4 — соціальні наслідки; 5 — ефект медикаментів; 6 — необхідність лікування; 7 — наявність психічного розладу; * — статистичні відмінності між групами ($p < 0,05$)



лювалось визначення психічного розладу ($3,75 \pm 0,26$), назва ($3,64 \pm 0,22$) і загалом його наявність ($3,46 \pm 0,22$) та симптоми ($3,27 \pm 0,20$).

Таким чином, хворі з ожирінням більш усвідомлювали наявність у себе психічного захворювання, порівняно з хворими контрольної групи, однак як і хворі контрольної групи, не здатні були адекватно визначити власне психічне захворювання та його назву, досить часто пов'язуючи й ототожнюючи між собою соматичні та психопатологічні симптоми, або навпаки, визнаючи психопатологічні симптоми наслідком соматичного захворювання. У хворих контрольної групи спостерігався нижчий рівень усвідомлення наявності у себе психічного розладу з такою низькою здатністю адекватно його визнавати й ототожнювати власні психопатологічні симптоми з реально існуючим психічним захворюванням, у переважній більшості визначаючи їх як прояви соматичного захворювання.

Для визначення особливостей сприйняття психічної та соматичної хвороби у хворих на шизофренію використовувався Короткий опитувальник сприйняття хвороби (КОВБ, VIPQ) в адаптації В. М. Ялтонського, який спрямований передусім на визначення феномена загрози, що несе в собі захворювання, та відображає ступінь психологічного стресу через наявність хвороби [9; 10]. Хворі обох дослідних груп оцінювали за даним опитувальником своє психічне захворювання, а хворі основної групи, окрім психічного, також своє соматичне захворювання. Особливості уявлень про свій психічний розлад в порівняльному аналізі двох груп графічно показано на рис. 3.

Відповідно до представлених даних, хворі основної групи більш високо оцінювали ступінь негативного впливу психічного захворювання на психоемоційний стан ($6,68 \pm 0,36$) та на своє життя ($5,85 \pm 0,31$), зазначали вищу ефективність його лікування ($6,36 \pm 0,34$), значну занепокоєність його наявністю ($6,33 \pm 0,34$) при значній незрозумілості недуги ($4,12 \pm 0,26$), порівняно з хворими контрольної групи ($5,12 \pm 0,27$; $5,64 \pm 0,30$; $5,53 \pm 0,29$; $5,73 \pm 0,30$ та $5,65 \pm 0,30$ відповідно); $p \leq 0,05$.

Загалом отримані дані свідчать: хворі на шизофренію, ускладнену соматичною патологією, сприймали власний психічний розлад більш загрозовим, що значно посилювало рівень їхнього психологічного дистресу.

Особливості сприйняття соматичного захворювання хворими на шизофренію основної групи в порівняльному аспекті з компонентами сприйняття психічного розладу графічно представлено на рис. 4. У структурі сприйняття соматичної хвороби хворими основної групи відзначались найвищі показники за рівнем ідентифікації симптомів ожиріння ($5,73 \pm 0,35$), визнання його хронічною патологією ($5,40 \pm 0,33$) та занепокоєння ним ($5,28 \pm 0,31$). При цьому хворі основної групи в найменшій мірі відзначали, що наявність ожиріння впливає на їхній емоційний стан ($4,22 \pm 0,26$). При співвідношенні показників за компонентами сприйняття психічної та соматичної хвороби у хворих з ожирінням виявлено значно вищий рівень за-

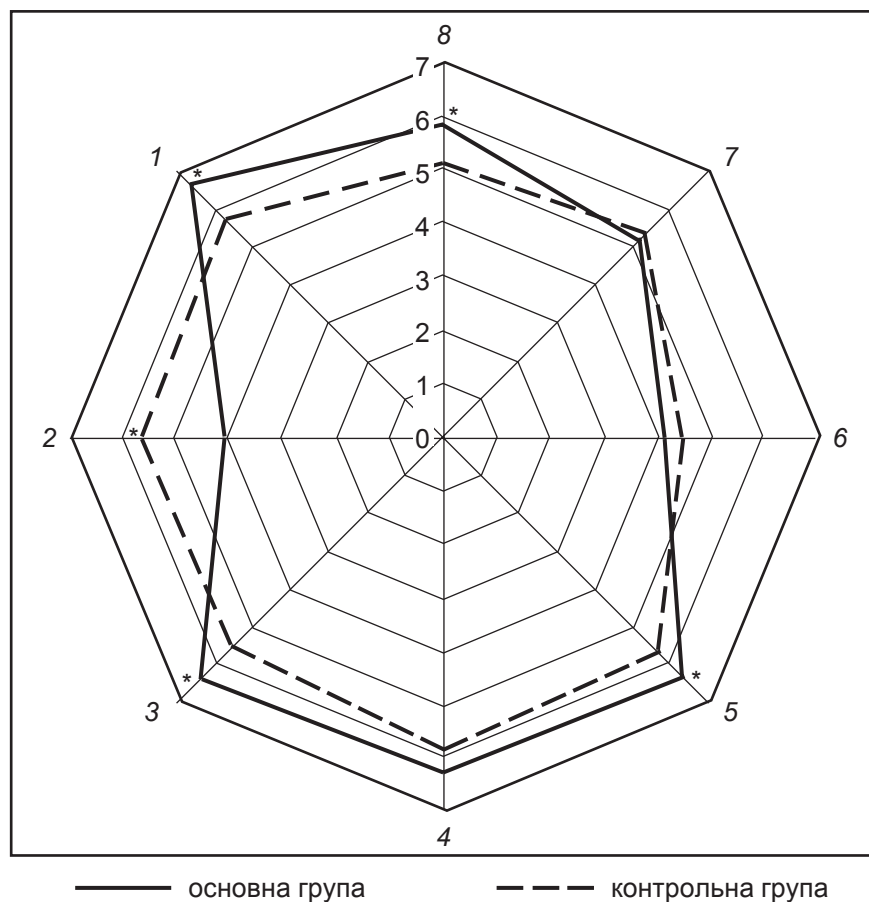


Рис. 3. Особливості сприйняття психічної хвороби хворими на шизофренію досліджуваних груп. На рис. 3, 4: 1 — емоційні реакції на хворобу; 2 — зрозумілість хвороби; 3 — занепокоєння хворобою; 4 — ідентифікація хвороби; 5 — контроль лікування; 6 — особистісний контроль; 7 — перебіг хвороби; 8 — наслідки хвороби; * — $p \leq 0,05$

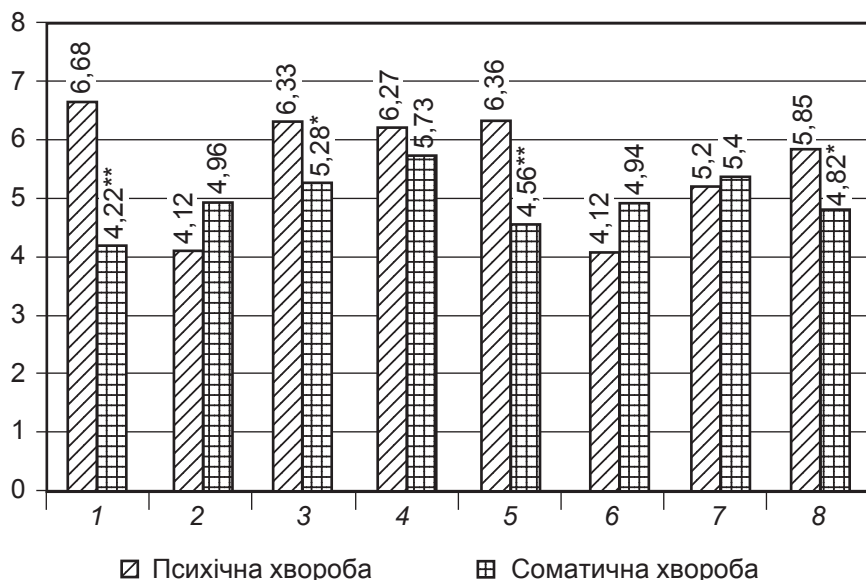


Рис. 4. Особливості сприйняття соматичного та психічного захворювань у хворих на шизофренію з ожирінням: * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$

непокоєння психічною хворобою, визнання її вагомого впливу на життя та її більш емоційне сприйняття, ніж соматичного розладу. При цьому контроль лікування психічного розладу сприймався також значно вищим, ніж соматичного захворювання, тобто хворі зазначали, що лікування психічного розладу допомагає його контролювати, тимчасом як лікування ожиріння вважалось малоефективним. Загалом соматичне захворювання сприймалося хворими як менш загрозове, ніж психічне.

У цілому за даними визначення загального рівня загрози психічного та соматичного захворювань та їхнього співвідношення у хворих дослідних груп встановлено, що хворі на шизофренію, ускладнену ожирінням, характеризуються значно вищими показниками рівня загрози психічного розладу (0,4 бала), ніж хворі без соматичної обтяженості (-0,06 бала). Ожиріння здебільшого не сприймалося як загрозовий розлад, про що свідчать негативні показники рівня загрози. Загалом результати

проведеного дослідження дозволяють окреслити такі ознаки суб'єктивного сприйняття психічного розладу й ожиріння у хворих на шизофренію, що включають: низький рівень самооцінки стану власного здоров'я загалом та окремо за станами психічного та фізичного здоров'я; часткове збереження критичності щодо психічного розладу та сприйняття його значно вищої загрози для життя, ніж ожиріння. Тобто хворі основної групи були в значній мірі занепокоєні наявністю психічного захворювання, тимчасом як ожиріння не сприймалося ними як загрозове самостійне захворювання, а найчастіше визнавалось наслідком психічного розладу.

Враховуючи той факт, що особливості сприйняття захворювання визначають поведінку хворого в умовах хвороби, його комплаєнтність і прогноз лікування, можна зазначити, що ожиріння є одним із складнокурабельних варіантів соматичної патології в структурі шизофренії у зв'язку з недостатнім рівнем усвідомлення його загрози. Виявлені особливості суб'єктивного сприйняття

психічної та соматичної хвороби необхідно враховувати при проведенні психоосвітніх і психотерапевтичних програм.

Ключові слова: шизофренія, ожиріння, інсайт, сприйняття хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Соловьева Е. Ожирение у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами. *Нейроnews. Психоневрология та нейропсихіатрія*. 2010. № 8 (27). С. 12–15. URL: neuronews.com.ua/ru/issue-article-403/

2. Comorbidity and multimorbidity in patients with schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences / I. Oreski et al. *Psychiatry Danubina*. 2012. Vol. 24, № 1. P. 80–85.

3. Менделевич Б. Д., Куклина А. М. К вопросу о распространенности соматической патологии среди пациентов, страдающих психическими расстройствами. *Казанский медицинский журнал*. 2012. Т. 93, № 3. С. 532–534.

4. Метаболические нарушения при лечении больных шизофренией / Мосолов С. Н. и др. *Русский медицинский журнал*. 2008. № 15. С. 10–28. http://www.rmj.ru/articles/endo_krinologiya/Metabolicheskie_narushe_niya_pri_lechenii_bolnyh_shizofrenii/?50#ixzz44rcusWON

5. Tandon R. Medical comorbidities of schizophrenia. *Digest of Psychiatry*. 2013. Vol. 42, № 3. P. 51–55.

6. David J. Castle, Peter F. Buckley, Fiona P. Gaughran. *Physical Health and Schizophrenia*. Oxford University Press, 2017. 136 p.

7. Яньшин П. В. Клиническая психодиагностика личности: учебно-методическое пособие. 2-е изд., испр. Санкт-Петербург: Речь, 2007. 320 с.

8. Абрамов В. А., Осокіна О. І., Студзінський О. Г., Ушенін С. Г. Діагностика та психотерапевтична корекція порушення усвідомлення психічної хвороби на ранніх стадіях шизофренії (методичні рекомендації). Київ. 2011. 29 с.

9. Ялтонский В. М., Ялтонская А. В., Сирота Н. А., Московченко Д. В. Психометрические характеристики русскоязычной версии краткого опросника восприятия болезни. *Психологические исследования*. 2017. Т. 10, № 51. С. 1. URL: <http://psystudy.ru>



10. The Brief Illness Perception Questionnaire / E. Broadbent et al. *Journal of Psychosomatic Research*. 2006. Vol. 60, № 6. P. 631–637.

REFERENCES

1. Solovyeva O. Obesity in patients with severe mental disorders. *Neuronews. Psikhonevrologiya i neyropsihiatriya* 2010; 8 (27): 12-15. neuronews.com.ua/ru/issue-article-403/

2. Oreski I., Jakovljevic M., Aukst-Margetic B. et al. Comorbidity and multimorbidity in patients with schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Psychiatria Danubina* 2012; 24, № 1: 80-85.

3. Mendelevich B.D., Kuklina A.M. To the question of prevalence of somatic pathology among patients with mental disorders. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2012; 93 (3): 532-534.

4. Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V., Ladyzhinskiy M.Y., Potapov A.V. Metabolic lesion during treatment of patient with schizophrenia. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 15: 10-28. http://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Metabolicheskie_narusheniya_pri_lechenii_bolnyh_shizofreniy/?50#ixzz44rcusWON

5. Tandon R. Medical comorbidities of schizophrenia. *Digest of Psychiatry* 2013; 42 (3): 51-55.

6. David J. Castle, Peter F. Buckley, Fiona P. Gaughran *Physical Health and Schizophrenia*. Oxford University Press 2017. 136 p.

7. Yanyshin P.V. Clinical psychodiagnostic of personality. Teaching guide. 2-nd edition, corrected. SPb., Rech, 2007, 320 p.

8. Abramov V.A., Osokina O.I., Studzinskiy O.G., Ushenin S.G. Dia-

gnostic and psychotherapeutic correction of disturbance of awareness of mental illness in the early stages of schizophrenia (methodical recommendations) Kyiv 2011. 29 p.

9. Yaltonsky V.M., Yaltonskaya A.V., Syrota N.A., Moskovchenko D.V. Psychometric characteristics of the Russian-language version of the short questionnaire for the perception of the disease. *Psikhologicheskiye issledovaniya* 2017; 10 (51): 1. URL: <http://psystudy.ru>

10. Broadbent E., Petrie K.J., Main J. et al. The Brief Illness Perception Questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research* 2006; 60 (6): 631-637.

Надійшла до редакції 23.10.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. К. В. Аїмедов,
дата рецензії 09.11.2018

УДК 616.717/.718-001:616-005-073.5

О. В. Пономаренко

ЛАЗЕРНА ДОППЛЕРІВСЬКА ФЛОУМЕТРІЯ ЯК МЕТОД ОЦІНКИ МІКРОГЕМОДИНАМІКИ ШКІРИ В ДІЛЯНЦІ УШКОДЖЕННЯ ПОКРИВНИХ ТКАНИН КІНЦІВОК ПІСЛЯ ТРАВМИ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 616.717/.718-001:616-005-073.5

О. В. Пономаренко

ЛАЗЕРНАЯ ДОППЛЕРОВСКАЯ ФЛОУМЕТРИЯ КАК МЕТОД ОЦЕНКИ МИКРОГЕМОДИНАМИКИ КОЖИ В ОБЛАСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОКРОВНЫХ ТКАНЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ ТРАВМЫ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

Цель работы — исследовать микрогемодинамику кожи в области повреждения покровных тканей конечностей после травмы с использованием лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Выбор способа реконструктивного вмешательства по восстановлению травмированных покровных тканей зависит от размеров, глубины и степени повреждения конечностей, при этом объективная оценка микрогемодинамики методом ЛДФ позволила достоверно прогнозировать возможность послеоперационных осложнений у пациентов.

Полученные показатели перфузии покровных тканей методом ЛДФ свидетельствуют о необходимости детального подхода к выбору объема хирургической коррекции области повреждения и позволяют получить удовлетворительный результат оперативных вмешательств в 98,3 % случаев.

Ключевые слова: травма, лазерная доплеровская флоуметрия, микрогемодинамика, область повреждения, конечности.

UDC 616.717/.718-001:616-005-073.5

O. V. Ponomarenko

DOPPLER LASER FLOWMETRY AS A METHOD OF ESTIMATION OF MICROHEMODYNAMICS OF SKIN IN AREAS OF DAMAGE TO ARTIFICIAL TISSUE AFTER INJURY

Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

Objective: To investigate the microhemodynamics of the skin in the area of damage of the cover tissues of the limbs after trauma using LDF.

Materials and methods: the data of this work was analyzed from 144 patients with defects of the body tissues of the extremities, which were divided into 4 groups depending on the size, depth and degree of damage. To study microhemodynamics, a laser analyzer "LAKK-2" was used.

© О. В. Пономаренко, 2018



Results. Patients in group I with a separate area of skin and subcutaneous tissue damage to deep fascia did not find a statistically significant difference between the microcirculation of the damaged area and the corresponding area of the contralateral limb, with a slight increase in the M and σ scores with almost unchanged Kv, indicating an increase in perfusion and activation of mechanisms of control of microhemodynamics. The II group of patients with excessive wound surface and soft tissue damage below deep fascia was characterized by an increase in the level of perfusion M with a decrease in the coefficient of variation. Indicators of neurotonus, myotonia remained unchanged. The III group consisted of patients suffering from DPT that arose together or as a result of damage to the osteo-articular apparatus. There was a significant increase in the mean level of perfusion M and a decrease in Kv, an increase in myogenic tone by more than 50%. Group IV included patients with combined or multiple injuries, accompanied by damage to the major vessels, nerves, partial or complete secretion of the limb. Significant changes in microhemodynamics were observed — an increase in perfusion levels M and σ , a pronounced decrease in Kv, an increase in neurogenic tone (more than 50%).

Conclusions. 1. The choice of the method of reconstructive intervention to restore injured integumentary tissues depended on the size, depth and extent of damage to the limbs, while an objective assessment of microhemodynamics by the LDF method allowed to predict reliably the possibility of postoperative complications of patients.

2. The obtained parameters of perfusion of integumentary tissues by the method of LDF testify to the necessity of a detailed approach to the choice of the volume of surgical correction of the area of injury and allowed to obtain a satisfactory result of surgical interventions in 98.3% of cases.

Key words: trauma, laser Doppler flowmetry, microhemodynamics, damage area, limbs.

Лікування ран травматичного походження належить до актуальних проблем надання медичної допомоги й знаходиться на межі кількох спеціальностей — хірургії, травматології, судинної хірургії. Основою сучасного підходу до лікування поєднаних уражень є виконання повноцінної реконструкції в ділянці ушкодження з відновленням усіх анатомічних і функціональних структур. Виконання цих завдань не завжди можливе, насамперед, у зв'язку з ушкодженням не тільки покривних тканин кінцівок, а й м'язів, магістральних судин і нервів, кісток [1; 8].

У плановій ситуації знання анатомо-функціональних особливостей та гемодинаміки кінцівок робить можливим успішне виконання складних реконструктивних втручань, проте при значному ушкодженні тканин й інфікуванні виникає висока імовірність інфекційно-гнійних ускладнень, ішемії та некрозів клаптів у ділянці реконструкції [4–6]. Адекватний контроль за перебігом ранового процесу, станом переміщених складних клаптів та прийняття важливих тактичних рішень впливають на кінцевий результат не менше, ніж якіс-

не виконання оперативного втручання [7]. Тому питання моніторингу зони ранового дефекту набуває першочергового значення.

Сучасним неінвазивним методом, який дозволяє оцінити мікрогемодинаміку шкіри, є лазерна доплерівська флоуметрія (ЛДФ). Основа методу полягає у зондуванні тканин лазерним випромінюванням. Глибина зондування — 1,5 мм, що характеризує кровообіг у мікроциркуляторному руслі шкіри [2; 3].

Безперечно, вибір способу реконструктивного втручання щодо відновлення травмованих покривних тканин залежить, насамперед, від клінічних даних. Однак об'єктивна оцінка гемодинаміки в ділянці реконструкції дозволяє прогнозувати можливість післяопераційних ускладнень (ішемія, некрози, венозні застої клаптів, розвиток ранової інфекції) [2].

Мета роботи — дослідити мікрогемодинаміку шкіри в ділянці ушкодження покривних тканин кінцівок після травми з використанням ЛДФ.

Матеріали та методи дослідження

У роботі проаналізовано дані про 144 хворих з дефек-

тами покривних тканин (ДПТ) кінцівок, які виникали в результаті механічних ушкоджень за період 2008–2016 рр. Пацієнтам було виконано 238 операцій з приводу відновлення ушкоджених тканин. Усі хворі були розподілені на 4 групи залежно від розмірів, глибини та ступеня ушкодження м'яких тканин та інших структур кінцівок: I група — 35 (24,3 %) хворих з відокремленою (до 5 см у діаметрі) ділянкою ушкодження шкіри та підлеглих тканин до глибокої фасції, виконано 35 (14,7 %) втручань з відновлення шкіри; II група — 37 (25,7 %) хворих з надвеликою рановою поверхнею й ушкодженням м'яких тканин нижче глибокої фасції, у цій групі виконано 51 (21,4 %) відновну операцію; III група — 40 (27,8 %) постраждалих, у яких ДПТ виникли разом або внаслідок ушкодження кістково-суглобового апарату — 82 (34,5 %) втручання; IV група — 32 (22,2 %) хворих з поєднаною або множинною травмою, що супроводжувалася ушкодженням магістральних судин, нервів, частковим або повним відокремленням кінцівки. У цій групі виконано 70 (29,4 %) реконструкцій ДПТ.



Для вивчення мікрогемодинаміки використовувався двоканальний лазерний аналізатор «ЛАКК-2» з довжиною хвилі променя лазера 0,63 мкм. Оцінка кровообігу здійснювалася за показниками базального кровообігу зі шкіри в ділянці ушкодження кінцівки та на симетричній ділянці здорової кінцівки: М — величина середнього потоку крові або середнє арифметичне значення показника мікроциркуляції (М), яке вимірюється в перфузійних одиницях (пф. од), цей показник прямо пропорційний швидкості руху еритроцитів, кількості функціонуючих капілярів та величині гематокриту в мікросудинах; σ — середнє коливання перфузії або середнє квадратичне відхилення; Kv — коефіцієнт варіації, який характеризує співвідношення між мінімальною перфузією та середньою перфузією в ділянці тканин, що зондується. Також метод ЛДФ дозволяє ізольовано оцінити міогенний тонус (МТ) та нейрогенний тонус (НТ) мікросудин. При цьому амплітуди осциляцій кровотоку нейрогенного, міогенного походження прямо пов'язані з величинами просвіту мікросудин, а отже, й м'язовим тонусом.

Дослідження хворих виконували в однакових умовах перед плановими хірургічними втручаннями за умов стандартизації ЛДФ, які запропоновані European Contact Dermatitis Society (1994).

Виміри проводили протягом 4 хв у кожній ділянці та зберігали в базі даних. Розрахунки здійснювали за допомогою комп'ютерної програми запису й обробки параметрів мікрогемодинаміки крові (ТОВ НВП «Лазма», версія 2.2.510.512, 2010). Статистичну обробку отриманого матеріалу виконували за допомо-

гою статистичного пакета ліцензійної програми "STATISTICA® for Windows 6.0" (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5).

Результати дослідження та їх обговорення

У пацієнтів I групи з відокремленою (до 5 см у діаметрі) ділянкою ушкодження шкіри та підлеглих тканин до глибокої фасції не виявили статистично вірогідної різниці між показниками мікроциркуляції ушкодженої ділянки та відповідної зони контрлатеральної кінцівки, крім незначного підвищення показників М — з $(2,59 \pm 0,12)$ пф. од. до $(2,62 \pm 0,12)$ пф. од. та σ — з $(1,12 \pm 0,07)$ пф. од. до $(1,13 \pm 0,06)$ пф. од. при майже незмінному Kv — з $(43,01 \pm 1,14)$ % до $(43,29 \pm 1,08)$ % ($p < 0,05$), що свідчить про підвищення перфузії й активацію механізмів контролю мікрогемодинаміки (табл. 1).

Враховуючи обмеженість дефектів і відсутність ранових поверхонь у функціональних зонах (в проекції суглобів, зги-

нальних поверхонь, зон навантаження тощо), а також показники мікрогемодинаміки в ділянці ушкодження, хворим на етапі закриття дефекту було виконано 35 пластик вільним розщепленим шкірним трансплантатом завтовшки 0,25–0,3 мм та площею до 1 %. Післяопераційних ускладнень не було.

Перевагою цього методу є стійкий результат приживлення, недоліком — ретракція автодермотрансплантата, пігментація шкіри в ділянці реконструкції.

У II групі хворих з надвеликою рановою поверхнею й ушкодженням м'яких тканин нижче глибокої фасції виявлено підвищення рівня перфузії М — з $(2,28 \pm 0,11)$ пф. од. до $(2,58 \pm 0,15)$ пф. од. ($p < 0,05$) при зменшенні коефіцієнта варіації Kv — з $(43,02 \pm 0,91)$ % до $(41,65 \pm 0,63)$ пф. од. ($p < 0,05$). Показники НТ, МТ залишалися незмінними (табл. 2).

У зв'язку з погіршенням показників мікроциркуляції у цієї

Таблиця 1

Регіонарні флоуметричні показники у пацієнтів I групи, n=35

Показник	Ділянка ушкодження	Відповідна ділянка контрлатеральної кінцівки
М, пф. од.	$2,62 \pm 0,12$	$2,59 \pm 0,12$
σ , пф. од.	$1,13 \pm 0,06$	$1,12 \pm 0,07$
Kv, %	$43,29 \pm 1,08^*$	$43,01 \pm 1,14$
НТ	$7,66 \pm 0,35$	$7,69 \pm 0,31$
МТ	$3,87 \pm 0,16$	$3,84 \pm 0,16$

Примітка. У табл. 1–4: * — відмінності між контрольними ділянками статистично вірогідні ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Регіонарні флоуметричні показники у пацієнтів II групи, n=37

Показник	Ділянка ушкодження	Відповідна ділянка контрлатеральної кінцівки
М, пф. од.	$2,58 \pm 0,15^*$	$2,28 \pm 0,11$
σ , пф. од.	$1,07 \pm 0,06$	$0,99 \pm 0,06$
Kv, %	$41,65 \pm 0,63^*$	$43,02 \pm 0,91$
НТ	$7,64 \pm 0,35$	$7,76 \pm 0,39$
МТ	$3,82 \pm 0,18$	$3,93 \pm 0,17$



групи хворих, що пов'язане зі значним ушкодженням м'яких тканин (м'язи, сухожилки, фасції), підготовка до реконструктивного етапу була тривалою й супроводжувалася етапними некректоміями, дренаванням міжм'язових гематом, висіченням некротичних тканин і рубців.

Пацієнтам з надвеликою площею ушкодження (1 % і більше) у 31 випадку виконано закриття дефектів вільним розщепленим шкірним трансплантатом, що є ще однією з переваг даного методу — необмеженість розміру автодермотрансплантата.

Найкращий функціональний та косметичний результат відмічено при пластиці дефектів клаптями з навколишніх тканин: у 14 випадках — пластика місцевими тканинами, 1 оперативне втручання виконано острівцевим клаптем на периферичній ніжці, 2 — мостоподібними клаптями (клапоть з двома живлячими ніжками), 1 — пластика плоским клаптем з використанням методики дерматензії (3 оперативних втручання). У післяопераційному періоді в 1 хворого на 5-ту добу виник частковий лізис вільного автодермотрансплантата, що потребувало повторної операції.

До III групи включено постраждалих з ДПТ, які виникли разом або внаслідок ушкодження кістково-суглобового апарату. Так, спостерігали значне збільшення середнього рівня перфузії М — із (1,96±0,07) пф. од. у контрольній ділянці до (3,31±0,15) пф. од. (р<0,05) у ділянці ушкодження, що свідчить про зменшення судинного тонузу внаслідок підвищення об'єму кровообігу в артеріолах і венулах, відповідно збільшився показник σ . Клінічно це відповідає зменшенню швидкісних показників у артеріях і порушенню венозного відтоку за рахунок безпосередньо травмування судин у ділянці ранового дефекту або механічного

стискання гематомами, уламками кісток.

Найбільш об'єктивним показником погіршення мікроциркуляції є Kv, який значно зменшився в III групі — з (51,40±3,69) % до (46,33±1,93) %, (р<0,05). Підвищення міогенного тонузу МТ (більше ніж на 50 %) порівняно з контрлатеральною кінцівкою пов'язане з ушкодженням м'яких структур у парарановій ділянці (табл. 3).

Зважаючи на все вищезазначене, основним завданням у пацієнтів цієї групи було максимально швидке закриття ранових дефектів, які є вхідними воротами для розвитку гнійно-інфекційних ускладнень і потенційно можуть призвести до втрати сегмента або всієї кінцівки.

На етапі відновлення покривних тканин у 50 випадках виконано закриття ранових дефектів простим розщепленим шкірним трансплантатом, 5 пластик місцевими тканинами, 1 — острівцевим клаптем на периферичній ніжці, 1 — пластика гострим клаптем, 20 операцій — трубчастим мігруючим класичним клаптем та 5 — плоскими клаптями.

У 1 хворого в післяопераційному періоді виник крайовий ішемічний некроз клаптя, що потребувало додаткової реконструкції ділянки ушкодження з позитивним результатом.

До IV групи включено хворих з поєднаною або множинною травмою, що супроводжувалася ушкодженням магістральних судин, нервів, частковим або повним відокремленням кінцівки. Відповідно визначались такі зміни мікрогемодинаміки: значне підвищення рівня перфузії М — з (2,53±0,06) пф. од. до (3,28±0,19) пф. од. (р<0,05) та σ , виражене зменшення Kv з (42,20±1,56) % до (35,65±1,59) % (р<0,05), тобто відмічається загальне погіршення мікроциркуляції в ділянці ушкодження порівняно із симетричною ділянкою на контрлатеральній кінцівці (табл. 4).

Значне підвищення нейрогенного тонузу НТ (більше ніж на 50 %) порівняно з нетравмованою кінцівкою є наслідком ушкодження вегетативних частин нервів, а також збільшення дії симпатичної іннервації у

Таблиця 3

Регіонарні флоуметричні показники у пацієнтів III групи, n=40

Показник	Ділянка ушкодження	Відповідна ділянка контрлатеральної кінцівки
М, пф. од.	3,31±0,15*	1,96±0,07
σ , пф. од.	1,52±0,06*	1,06±0,06
Kv, %	46,33±1,93*	51,40±3,69
НТ	5,28±0,32	4,81±0,32
МТ	4,40±0,27	2,40±0,15

Таблиця 4

Регіонарні флоуметричні показники у пацієнтів IV групи, n=32

Показник	Ділянка ушкодження	Відповідна ділянка контрлатеральної кінцівки
М, пф. од.	3,28±0,19*	2,53±0,06
σ , пф. од.	1,15±0,05	1,07±0,06
Kv, %	35,65±1,59*	42,20±1,56
НТ	6,59±0,45*	3,88±0,23
МТ	3,29±0,23*	1,94±0,11



зв'язку з ушкодженням магістральних судин.

Декомпресійну ламінектомію виконано 3 хворим, у 2 випадках було проведено ревізію периферичних нервів, в 1 — невроліз, в 1 — пластику сидничного нерва, 1 пацієнту — металоспондилідез.

У випадках травмування судин 1 хворому виконано протезування автовеною загальної стегнової артерії, 2 хворим — автовенозне протезування підколінної артерії, у 4 випадках проведено ревізію судинно-нервово пучка, в 1 — з додатковою тромбектомією.

У зв'язку з неможливістю зберегти кінцівку 4 хворим виконано ампутацію.

На етапі відновлення покривних тканин в 31 випадку проведено закриття ранових дефектів простим розщепленим шкірним трансплантатом, у 10 випадках — пластику місцевими тканинами, в 1 — закриття ДПТ виконано острівцевим клаптом на периферичній ніжці, у 2 — пластику плоским клаптом, у 4 — плоскими клаптами, які формували за допомогою методики тканинної дерматензії, 22 операції виконано трубчастим мігруючим класичним клаптом.

У 2 випадках в післяопераційному періоді у хворих з наслідками травми спинного мозку виникла ішемія клаптів, що потребувало хірургічної корекції.

Висновки

1. Вибір способу реконструктивного втручання для відновлення травмованих покривних тканин залежав від розмірів, глибини та ступеня ушкодження кінцівок, при цьому об'єктивна оцінка мікрогемодинаміки методом ЛДФ дозволила вірогідно прогнозувати можливість післяопераційних ускладнень у пацієнтів.

2. Отримані показники перфузії покривних тканин мето-

дом ЛДФ свідчать про необхідність детального підходу до вибору обсягу хірургічної корекції ділянки ушкодження, що дозволило отримати задовільний результат оперативних втручань у 98,3 % випадків.

Перспективи подальшого дослідження знаходяться у сфері оцінки мікрогемодинаміки після хірургічних втручань щодо усунення різних видів дефектів покривних тканин та вибору методу реконструкції тієї чи іншої ранової поверхні.

Ключові слова: травма, лазерна доплерівська флоуметрія, мікрогемодинаміка, ділянка ушкодження, кінцівки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Перцов В. І. Типи пошкодження судинно-нервових структур кінцівок. *Патологія*. 2014. № 2 (31). С. 91–93.

2. Паршикова С. А., Паршиков В. В. Неинвазивные методы мониторинга раневого процесса (обзор литературы). Перспективы их применения в челюстно-лицевой хирургии у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2012. № 2. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5840>.

3. Evaluation of a non-invasive monitoring method for free flap breast reconstruction using laser doppler flowmetry and tissue spectrophotometry / Jens Rothenberger M. D. et al. *Microsurgery*. 2013. Vol. 33 (5). P. 350–357.

4. Free tissue transfers in head and neck reconstruction: Complications, outcomes and strategies for management of flap failure: Analysis of 2019 flaps in single institute / Cheng-Chun Wu M. D. et al. *Microsurgery*. 2014. Vol. 34 (5). P. 339–344.

5. Methane-rich saline attenuates ischemia/reperfusion injury of abdominal skin flaps in rats via regulating apoptosis level / Kexin Song et al. *BMC Surgery*. 2015. Vol. 15. P. 92. <https://doi.org/10.1186/s12893-015-0075-4>.

6. Sood M., Glat P. Potential of the SPY intraoperative perfusion assessment system to reduce ischemic complications in immediate postmastectomy breast reconstruction. *Annals of Surgical Innovation and Research*. 2013. Vol. 7. P. 9. <https://doi.org/10.1186/1750-1164-7-9>.

7. Power spectral analysis of the effects of epinephrine, norepinephrine, dobutamine and dexopamine on microcirculation following free tissue transfer / A. Karen et al. *Microsurgery*. 2013.

Vol. 33 (4). P. 275–281. <https://doi.org/10.1002/micr.22072>.

8. The Angiosome Concept Evaluated on the Basis of Microperfusion in Critical Limb Ischemia Patients — an Oxygen to See Guided Study / Ulrich Rother et al. *Microcirculation*. 2015. Vol. 22 (8). P. 737–743. <https://doi.org/10.1111/micc.12249>.

REFERENCES

1. Pertsov I.V. Types of vascular damage-nervous structures of the extremities. *Patologija* 2014; 2(31): 91-93. [in Ukrainian].

2. Parshikova S.A., Parshikov V.V. Non-invasive methods for monitoring the wound process (literature review). Prospects for their use in maxillofacial surgery of children. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia* 2012; 2. doi. science-education.ru/ru/article/view?id=5840. [in Russian].

3. Rothenberger J., Amr A., Schaller H.E., Rahmanian-Schwarz A. Evaluation of a non-invasive monitoring method for free flap breast reconstruction using laser doppler flowmetry and tissue spectrophotometry. *Microsurgery* 2013; 33 (5): 350-357.

4. Cheng-Chun W., Pao-Yuan L., Khong-Yik C., Yur-Ren K. Free tissue transfers in head and neck reconstruction: Complications, outcomes and strategies for management of flap failure: Analysis of 2019 flaps in single institute. *Microsurgery* 2014; 34 (5): 339-344.

5. Song K., Zhang M., Hu J., Liu Y., Liu Yi., Youbin, Ma X. Methane-rich saline attenuates ischemia/reperfusion injury of abdominal skin flaps in rats via regulating apoptosis level. *BMC Surgery* 2015; 15: 92. doi.org/10.1186/s12893-015-0075-4.

6. Sood M, Glat P. Potential of the SPY intraoperative perfusion assessment system to reduce ischemic complications in immediate postmastectomy breast reconstruction. *Annals of Surgical Innovation and Research* 2013; 7: 9. doi. org/10. 1186/1750-1164-7-9.

7. Eley K.A., Young J.D., Watt-Smith S.R. Power spectral analysis of the effects of epinephrine, norepinephrine, dobutamine and dexopamine on microcirculation following free tissue transfer *Microsurgery* 2013; 33 (4): 275-281. doi. org/10. 1002/micr. 22072.

8. Rother U., Kapust J., Lang W., Horch R. E., Gefeller O., Meyer A. The Angiosome Concept Evaluated on the Basis of Microperfusion in Critical Limb Ischemia Patients — an Oxygen to See Guided Study. *Microcirculation* 2015; 22 (8): 737-743, doi. org/10. 1111/micc. 12249.

Надійшла до редакції 12.11.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. М. А. Каштальян,
дата рецензії 23.11.2018



О. І. Бодня

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ВНУТРІШНЬОСУГЛОБОВИХ ПЕРЕЛОМІВ П'ЯТКОВОЇ КІСТКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.718.72-001.513-89

А. И. Бодня

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПЯТОЧНОЙ КОСТИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Представлены оригинальный аппарат для чрескостного остеосинтеза и техника его применения при внутрисуставных переломах пяточной кости. С 2017 г. в клинике по разработанной методике аппарат был использован в лечении 11 больных (средний возраст — 35,8 лет). У всех пострадавших повреждения были внутрисуставными: язычковые переломы отмечены в 4 случаях, импрессионные — в 5, раздробленные — в 3. Аппарат позволяет выполнить управляемую репозицию и стабильную фиксацию отломков пяточной кости до сращения, сохраняя при этом функцию голеностопного и подтаранного суставов. Результаты хирургического лечения прослежены у 9 пациентов в среднем через 10,7 мес. после операции. Оценка результатов восстановления анатомии и функции стопы показала, что оперативное лечение переломов пяточной кости разработанным устройством приводит к лучшим как среднесрочным, так и долгосрочным результатам — (88,70±5,09) балла по шкале Американского ортопедического общества стопы и голеностопного сустава.

Ключевые слова: перелом, пяточная кость, чрескостный остеосинтез.

UDC 616.718.72-001.513-89

O. I. Bodnya

SURGICAL TREATMENT OF INTRA-ARTICULAR FRACTURES OF THE CALCANEUS

The Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Despite the constant improvement of the surgical equipment and various fixators, intra-articular fractures of the calcaneus remain difficult for surgical treatment. Discussions about which method of treatment of these fractures is optimal, continue to the present time. In order to improve the results of treatment of patients with injuries of the calcaneus, a device for transosseous osteosynthesis has been developed, which allows to restore its anatomy after fractures. The article presents the technique of using the original apparatus for transosseous osteosynthesis in intra-articular fractures of the calcaneus. Since 2017, it has been used in the treatment of 11 patients aged 25 to 58 (average age — 35.8) according to the developed method in the clinic. All the injuries were intra-articular: lingular fractures were noted in 4 cases, depressed — in 5, comminuted — in 3. Operations were performed within 2 days to 2 weeks after the injury. The device allows to make a controlled reposition and stable fixation of fragments of the heel bone till union, maintaining the function of the talocrural and the subtalar joints. The results of the surgical treatment were observed in 9 patients on average in 10.7 months after the surgery. The evaluation of the results was carried out on the basis of indicators of recovery of the anatomy and function of the foot, the radiological results of the subtalar joint recovery ratios were determined by lateral, axial and oblique projections. The osteoarthritis changes were taken into account with the help of computed tomography. We have revealed significantly better clinical results in the dynamics of pain, functional activity, range of motion and trophic disorders of the posterior foot. The control roentgenograms under load in all the operated patients showed the restoration of the talus-heel correspondence, the average Bohler angle was (27.5±3.4)°, no signs of osteoarthritis changes in the subtalar joint were observed. The evaluation of the results of restoration of the anatomy and function of the foot showed that the surgical treatment of the fractures of the heel bone by the developed device leads to the best both medium and long-term results (88.70±5.09 points on American Orthopaedic Foot and Ankle Society Scale).

Key words: fracture, calcaneus, transosseous osteosynthesis.

Вступ

Переломи п'яркової кістки становлять 60 % ушкоджень кісток передплесна та 2–4 % від усіх переломів кісток скеле-

та. Приблизно 75 % переломів п'яркової кістки є внутрішньосуглобовими, неправильне або неадекватне лікування яких призводить до незадовільних кінцевих результатів [1; 2].

Незважаючи на постійне удосконалення хірургічного ос-

нащення і різних фіксаторів, внутрішньосуглобові переломи даної локалізації залишаються одними з найбільш складних для оперативного лікування. Дискусії про те, який метод лікування переломів п'яркової кістки є оптималь-



ним, тривають дотепер. У низці наукових досліджень не виявлено ніякого істотного розходження у віддалених функціональних результатах між консервативним та оперативним лікуванням. Післятравматичні дегенеративні зміни підтаранного суглоба розвиваються навіть при анатомічній репозиції будь-яким зі способів хірургічного втручання (відкрита репозиція і внутрішня фіксація, закритий черезкістковий та внутрішньокістковий остеосинтез). При цьому прихильники кожного з цих способів лікування переконливо доводять переваги своєї методики [3; 4].

Серед усіх існуючих методик оперативного лікування переломів п'яtkової кістки все ще знаходить своє місце спосіб черезкісткового остеосинтезу. Частина хірургів вважають, що методики закритого малоінвазивного апаратного лікування не поступаються відкритим, більш того, становлять менший ризик розвитку різних ускладнень. Одним з недоліків багатьох варіантів зовнішніх конструкцій є їхні недостатні репозиційні можливості, тому пошуки наукових доказів тривають [5; 6].

Мета дослідження — розробити пристрій для черезкісткового остеосинтезу, який дозволить відновити анатомію п'яtkової кістки після її переломів і забезпечить покращання результатів лікування даної категорії постраждалих.

Матеріали та методи дослідження

Сьогодні відомі пристрої для черезкісткового остеосинтезу переломів п'яtkової кістки є варіантами конструкцій, де фіксуючі елементи (спиці та стрижні) проводять через кістки стопи й гомілки, або тільки через кістки стопи, або тільки

через п'яtkову кістку. Оригінальні конструкції мають недостатню кількість ступенів рухомості, що унеможлиблює репозицію різних типів переломів п'яtkової кістки, а промислове виготовлення обмежує доступність і позбавляє їх широкого практичного використання. Найбільш сприятливим є використання деталей апарата Ілізарова, за допомогою яких можливо зібрати безліч різних варіантів його компонувань.

Поставлена в роботі мета досягається розробленим нами пристроєм і технікою керованої зовнішньої фіксації при внутрішньосуглобових переломах п'яtkової кістки (патент України № 126436 від 25.06.2018 р.). Пристрій належить до зовнішніх конструкцій на основі апарата Г. А. Ілізарова, який має дві опори: базову та репонууючу, з'єднаних між собою шарнірно. У задньому відділі базова опора містить опорну балку для дозованого вагового навантаження.

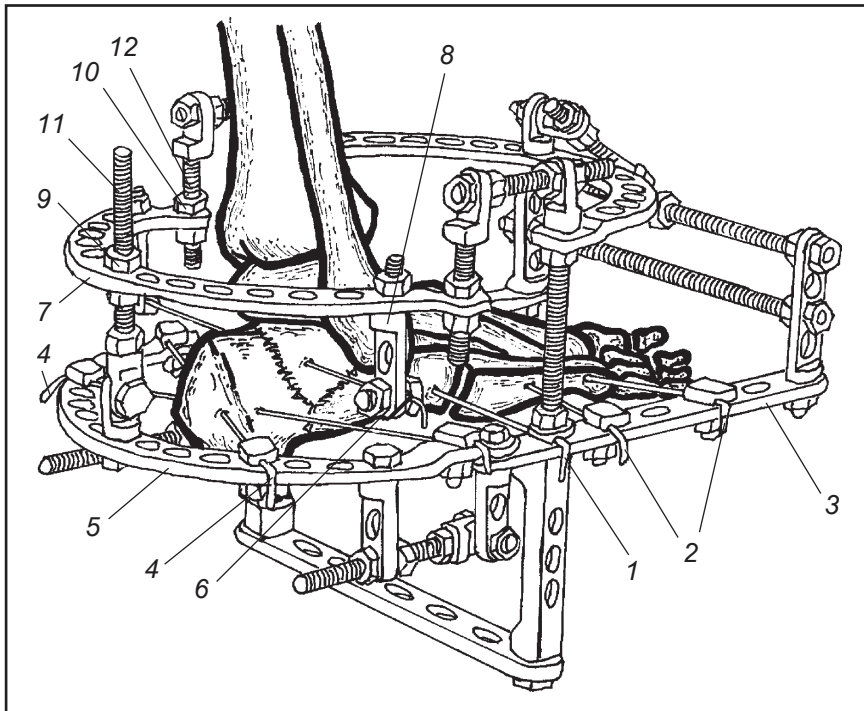
Техніка керованої зовнішньої фіксації полягає у такому: після спінального знеболювання і обробки операційного поля спочатку грубе зміщення уламків п'яtkової кістки у фронтальній площині по ширині та під кутом (вальгусне або варусне) усувають за допомогою одномоментної ручної репозиції. Послідовність репозиції та фіксації п'яtkової кістки у пристрої залежить від типу перелому і виду зміщення уламків.

Відновлення анатомії п'яtkової кістки при імпресійних переломах всієї задньої суглобової фасетки (рис. 1, а) починають з проведення стабілізуючих спиць у фронтальній площині через кубоподібну кістку 1 і перехресно через плеснові кістки 2 та у натягнутому стані кріплять спицезатискачами до опорних балок 3 базової

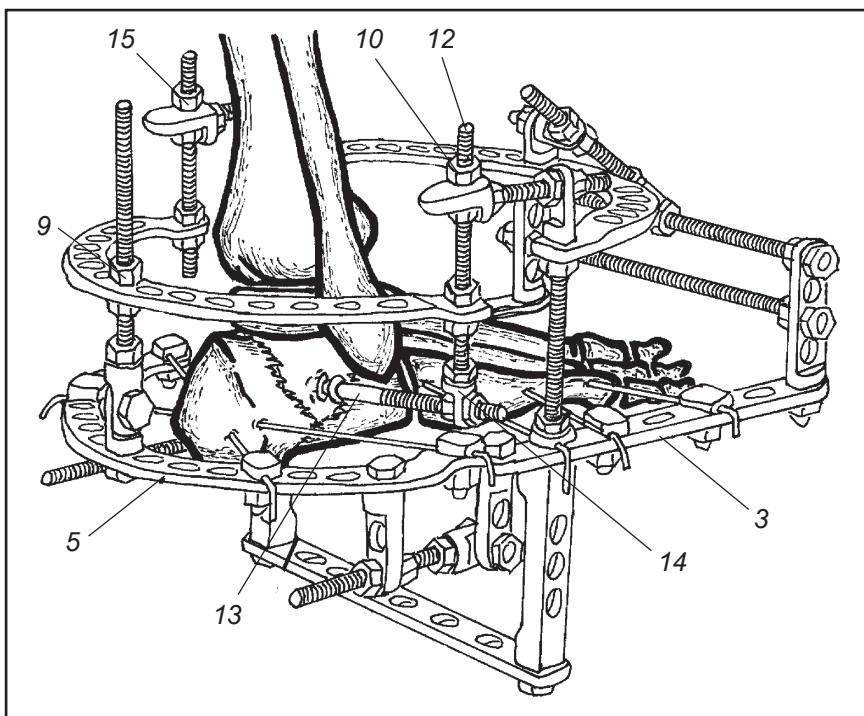
опори. Репонууючі спиці 4 також у фронтальній площині проводять перехресно через п'яtkовий бугор та у натягнутому стані кріплять спицезатискачами до нижнього напівкільця 5 репонууючої опори. Потім через втиснутий уламок задньої суглобової фасетки проводять у фронтальній площині репонууючу спицю 6, яку у натягнутому стані фіксують до верхнього півкільця 7 репонууючої опори за допомогою кронштейнів 8. Шляхом дистракції верхнім півкільцем, яка відбувається при переміщенні гайок 9, 10 уздовж гвинтових шпильок 11, 12, здійснюється елевація втиснутої задньої суглобової фасетки, що в свою чергу приводить до відновлення бугорно-суглобового кута Böhler.

При частковій імпресії більш латеральної частини задньої фасетки відновлення суглобової поверхні та висоти п'яtkової кістки (рис. 1, б) здійснюють за допомогою нарізного стрижня 13, що вводиться у фронтальній площині тільки в латеральну частину втиснутого уламка, який потім фіксують за допомогою кронштейна 14 до гвинтової шпильки 12. Репозиція досягається шляхом роз'єднаних рухів (дистракцією) гвинтової шпильки 12 при переміщенні гайок 9, 10, 15 відносно базової 3 та репонууючої 5 опор по висоті. Згідно з контрольними рентгенограмами, проведеними на операційному столі, визначають якість відновлення конгруентності суглобової поверхні задньої фасетки, після чого нарізний стрижень 13 проводять далі у медіальну частину задньої суглобової фасетки п'яtkової кістки. При подальшій дистракції відбувається елевація втиснутої всієї задньої суглобової фасетки з відновленням





а



б

Рис. 1. Схема репозиції імпресійних переломів п'яткової кістки: а — спицею; б — стрижнем

бугорно-суглобового кута Böhler та, відповідно, висоти п'яткової кістки.

Репозиція язикоподібних (та роздроблених) переломів п'яткової кістки (рис. 2) проводиться з використанням нарізного стрижня 13, що вводиться у

сагітальній площині в п'ятковий бугор, який потім фіксують до нижнього напівкільця 5 репонуючої опори за допомогою кронштейна 16. Шляхом дистракції, яка відбувається при переміщенні гайок 9 вздовж гвинтової шпильки 11, зміню-

ється кут нахилу напівкільця 5 репонуючої опори щодо базової опори 3 за рахунок використання шарнірів 17, 18. При цьому відбувається ротаційне низведення бугра п'яткової кістки з подальшим відновленням таранно-п'яткового суглоба і бугорно-суглобового кута Böhler за рахунок ефекту лігаментотаксису. Після перехресного проведення у фронтальній площині спиць через п'ятковий бугор 4 і фіксації їх у натягнутому стані до напівкільця 5 репонуючої опори нарізний стрижень 13 видаляють, а пристрій стабілізують.

Починаючи з 2017 р., у клініці травматології та ортопедії ОНМедУ за розробленою методикою було прооперовано 11 пацієнтів з переломами п'яткової кістки, більшість (84,5 %) з яких постраждала при падінні з висоти. З них 8 (72,7 %) — чоловіки, 3 (27,3 %) — жінки у віці від 25 до 58 років (середній вік — 35,8 року). Ушкодження в побуті відзначено у 7 хворих, транспортна травма — у 3 і як результат заняття спортом — у 1. Перелом однієї п'яткової кістки зафіксовано у 10 постраждалих і у одного — обох п'яткових кісток. Усі ушкодження були внутрішньосуглобовими за характером і відповідно до модифікованої нами класифікації Essex-Lopresti (1952) розподілилися так: язикоподібні переломи відзначені у 4 випадках, імпресійні — у 5, роздроблені — у 3. Тільки у 2 хворих з 11 перелом був відкритим, поєднувався з ушкодженнями інших кісток — у 4.

Про тяжкість внутрішньосуглобових ушкоджень п'яткової кістки судили за ступенем зміщення уламків, що призводять до зміни бугорно-суглобового кута. Так, кут Böhler дорівнював 0° у 7 спостереженнях, не-



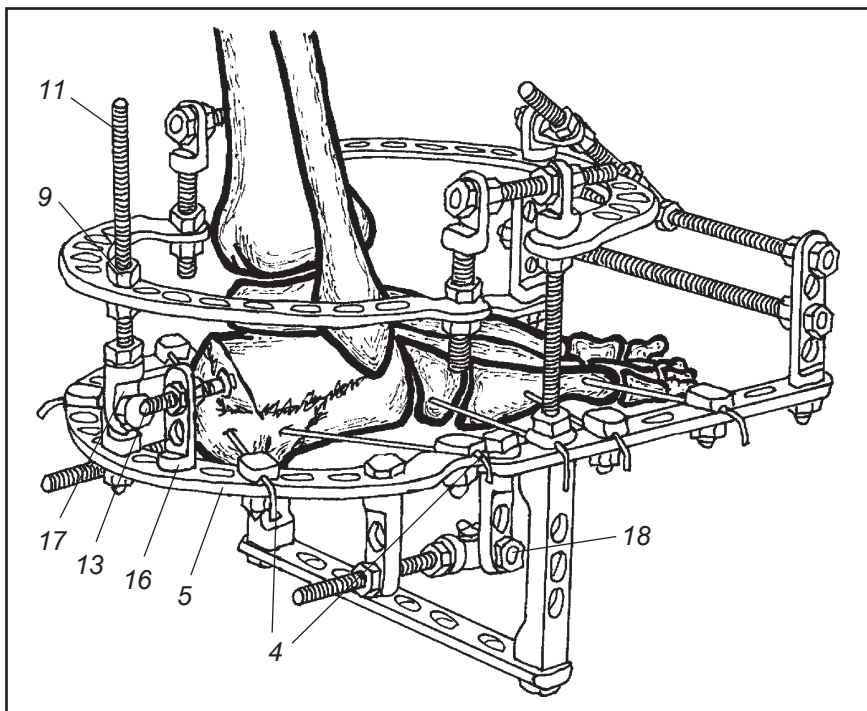


Рис. 2. Схема репозиції язикоподібних переломів п'яткової кістки

готивний кут був у 5. Незважаючи на те, що в гострому періоді травми діагностика переломів не викликала труднощів, все ж траплялися поодинокі випадки пізньої діагностики, пов'язаної з пізнім зверненням. Операції проведені в терміни від 2 діб до 2 тиж. після травми.

У післяопераційному періоді хворі на другу добу могли здійснювати рухи в гомілковостопному і підтаранному суглобах, їм рекомендували ходити за допомогою допоміжних засобів опори без навантаження на ушкоджену стопу. Виняток становили пацієнти з білатеральними переломами п'яткової кістки, для яких характерним було тривале порушення опорної функції обох стоп. Фіксація уламків у апараті тривала від 10 до 12 тиж. Після демонтажу апарата дозоване навантаження дозволяли протягом 4 тиж., потім повне (з тростиною), призначали фізіотерапевтичні процедури і носіння устілки-супінатора до року.

Результати дослідження та їх обговорення

Ми простежили результати хірургічного лікування у 9 пацієнтів (2 продовжують лікування) в строки від 3 до 19 міс. (у середньому 10,7 міс.) після операції. Оцінка результатів здійснювалася на основі показників відновлення анатомії та функції стопи. При клінічній оцінці використовували шкалу AOFAS [7], радіологічні результати визначали за боковими, осьовими і косими проєкціями. Підтаранне суглобове співвідношення та будь-які остеоартрозні зміни були також враховані за допомогою комп'ютерної томографії. Нами виявлено значно кращі клінічні результати в динаміці щодо болю, функціональної активності, обсягу рухів і трофічних розладів заднього відділу стопи (середній показник AOFAS становив $(88,70 \pm 5,09)$ бала порівняно з даними літератури) [3; 6]. На контрольних рентгенограмах під навантаженням у всіх оперованих пацієнтів від-

значено відновлення таранно-п'яткової суглобової відповідності, середній показник кута Böhler сягав $(27,5 \pm 3,4)^\circ$, ознак розвитку остеоартрозних змін у підтаранному суглобі не спостерігали.

Об'єднуючи анатомічні та функціональні дані, слід зазначити, що відмінні та добрі результати були отримані у 7 пацієнтів, задовільні — у 2, поганих не було. Нами відмічена чітка кореляція між клінічними результатами і тяжкістю суглобового руйнування, що дозволило зробити висновок про те, що оперативне лікування внутрішньосуглобових переломів п'яткової кістки розробленим пристроєм приводить до кращих як середньострокових, так і довгострокових результатів.

Висновки

Пристрій для черезкісткового остеосинтезу дозволяє провести репозицію всіх типів переломів п'яткової кістки за рахунок створеної оригінальної конструкції, здійснити стабільну фіксацію уламків на термін, необхідний для зрощення, зберігаючи при цьому функцію гомілковостопного та підтаранного суглобів. Таким чином, запропонований пристрій може бути рекомендований як метод вибору при оперативному лікуванні внутрішньосуглобових переломів п'яткової кістки та мати широке практичне використання в травматологічних відділеннях різного рівня, оскільки конструкція складається із доступних комплектуючих деталей апарата Г. А. Ілізарова.

Ключові слова: перелом, п'яткова кістка, черезкістковий остеосинтез.

ЛІТЕРАТУРА

1. Нікітін П. В. Діагностика та лікування пошкоджень кісток стопи. Київ: Фенікс, 2005. 192 с.



2. Черкес-Заде Д. И., Каменев Ю. Ф. Хирургия стопы. Изд. 2-е, перераб. и доп. Москва: Медицина, 2002. 328 с.

3. Каленский В. О., Иванов П. А. Сравнение функциональных исходов при применении трех различных способов лечения пациентов с переломами пяточной кости. Тезисы 2-го конгресса Российской Ассоциации хирургов стопы и голеностопного сустава. Москва: Квикли, 2017. С. 65–67.

4. Лябах А. П., Микневич О. Е., Нанинец В. Я. Переломи п'яркової кістки: порівняльний аналіз оперативного та консервативного лікування. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2009. № 3. С. 37–40.

5. Козопас В. С. Аналіз сучасного стану лікування внутрішньосуглобових переломів п'яткових кісток. *Травма*. 2017. Т. 18, № 2. С. 103–105.

6. Результаты и перспективы развития способов оперативного лечения переломов пяточной кости / М. Е. Купитман и др. *Гений ортопедии*. 2013. № 2. С. 22–26.

7. Clinical rating systems for the ankle-hind foot, midfoot, hallux, and lesser toes / H. B. Kitaoka et al. *Foot and Ankle Internat.* 1994. Vol. 15 (7). P. 349–353.

REFERENCES

1. Nikitin P.V. *Diagnostika ta likuvannya poshkodzhen' kistok stopi* [Diagnosis and treatment of foot bones damages]. Kiev, Feniks., 2005. 192 p. (in Ukrainian).

2. Cherkes-Zade D.I., Kamenev Ju.F. *Khirurgiya stopy* [Surgery of foot]: izd. 2-e, pererab. i dop. Moscow, Meditsina, 2002. 328 p. (in Russian).

3. Kalenskiy V.O., Ivanov P.A. Comparison of functional outcomes after usage of three different methods of treatment of patient with fractures of calcaneus. In: *Thesis 2d Congress of Russian Association of surgeons of foot and talocrural joint*. Moscow: Kvikli., 2017. P. 65-67. (in Russian).

4. Liabach A.P., Mikhnevich O.E., Nanynets V.Ya. Fractures of calcaneus: comparable analysis of surgical

and conservative treatment. *Visnyk ortopediyi, travmatologiyi ta protezuvannya*. 2009; 3: 37-40. (in Ukrainian).

5. Kozopas V.S. Analysis of the current state of treating intra-articular fracture of the calcaneus. *Travma*. 2017; 2(18): 103-105. doi: 10.22141/1608-1706.2.18.2017.102566.

6. Kupitman M.E., Atmanskiy I.A., Chernikov M.K., Maminov D.V., Gashev A.A., Zubkov, M.A., Semenov A.A. Results and prospects of development of the techniques of surgical treating calcaneal fractures. *Geniy ortopedii*. 2013; 2: 22-26. (in Russian).

7. Kitaoka H.B., Alexander I.J., Adelaar R.S. et al. Clinical rating systems for the ankle-hind foot, midfoot, hallux, and lesser toes. *Foot and Ankle Internat.* 1994; 7(15): 349-353.

Надійшла до редакції 05.11.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. Г. Попов,
дата рецензії 23.11.2018

УДК 616.233-002.2-08

Н. А. Мацегора, О. Є. Шпота, О. О. Крахмалова

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СПИРОГРАМИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У СТАДІЇ ЗАГОСТРЕННЯ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЗУ ПРИ ВКЛЮЧЕННІ У КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ЛІОТИРОНІНУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

UDC 616.233-002.2-08

Н. А. Мацегора, Е. Е. Шпота, О. О. Крахмалова

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПИРОГРАММЫ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛИОТИРОНИНА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

У больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в состоянии обострения, осложненной гнойно-некротическим поражением бронхолегочной системы на фоне сниженного синтеза эндогенного трийодтиронина, лиотиронин оказывает заместительное стимулирующее противовоспалительное действие и способствует восстановлению функционального состояния бронхолегочной системы при сокращении лечебного курса на 3–6 сут. Назначение лиотиронина в дозе 50 % от суточной способствует восстановлению уровня секреции гормонов щитовидной железы у больных ХОБЛ в состоянии обострения с сопутствующим гипотиреозом.

Доказано, что при дополнении базового восстановительного лечения лиотиронином больным ХОБЛ в состоянии обострения в сочетании с гипотиреозом наблюдалась тенденция к улучшению функции внешнего дыхания за счет изменений «скоростных» показателей.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, щитовидная железа, трийодтиронин, функция внешнего дыхания, лиотиронин.

© Н. А. Мацегора, О. Є. Шпота, О. О. Крахмалова, 2018



THE DYNAMICS OF SPIROGRAPHIC INDICATORS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE STAGE OF EXACERBATION INCLUDING THE COMPLEX TREATMENT OF LYOTHYRONINE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Lyothyronin in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the state of exacerbation with hypothyroidism provides substitution-stimulating anti-inflammatory action and contributes to the restoration of the functional state of the bronchopulmonary system with a reduction in the course of treatment for 3–6 days. We prescribed a lyothyronin at a dose of 50% per day contributes to the restoration of the level of thyroid hormones secretion in patients with COPD in the state of exacerbation with concomitant hypothyroidism.

We proved that the rehabilitation improved due to changes in "high-speed" indicators in addition to the basic rehabilitation treatment with lyothyronin in patients with COPD in the state of exacerbation in combination with hypothyroidism.

Key words: COPD, thyroid, triiodothyronine, treatment, lyothyronin.

Вступ

Хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ) є однією з найбільш поширених причин захворюваності та смертності і, як наслідок, однією з найважливіших проблем охорони здоров'я. Останнім десятиліттям ХОЗЛ посідає 5-те місце серед провідних причин непрацездатності та 3-тє — серед причин смерті [1; 2; 8]. Основним методом діагностики, документування тяжкості, моніторингування та оцінки ефективності терапії ХОЗЛ є спірометрія. Дана методика дозволяє виявити обструктивні й рестриктивні вентиляційні порушення. Залежно від цілей і вихідних параметрів спірометрії доцільно проведення бронходилатаційного або бронхоконстрикторного тестів. Моніторингування функції зовнішнього дихання з використанням спірометрії в динаміці дозволяє оцінити перебіг захворювання, а також ефективність проведеної терапії [3; 4].

В останньому перегляді Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD, 2016) відзначено, що це захворювання характеризується постійним, зазвичай прогресуючим обмеженням повітряного потоку (ОПП), пов'язаним з наростаючим хронічним запальним процесом у

бронхах і легенях у відповідь на дію частинок або газів [5; 7]. Відповідно до сучасних визначень захворювання, головним патофізіологічним критерієм діагностики ХОЗЛ є постійне, звичайно прогресуюче ОПП [3–5].

Незважаючи на численність робіт про механізми дії тиреоїдних гормонів, дотепер залишаються недостатньо висвітленими особливості їхнього впливу на перебіг ХОЗЛ у стадії загострення в поєднанні зі зниженим рівнем трийодтироніну, а також вплив замісної терапії на ефективність лікування цього коморбідного стану [6].

Вищесказане зумовлює доцільність проведення досліджень у даному напрямі.

Мета роботи — визначити динаміку показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) у хворих на ХОЗЛ в стадії загострення на тлі гіпотиреозу при включенні у комплексне лікування ліотироніну як замісної терапії.

Матеріали та методи дослідження

Досліджено 112 хворих на ХОЗЛ у стані загострення у поєднанні з гнійно-некротичними формами неспецифічної патології бронхолегеневої системи та синдромом низького вмісту трийодтироніну, що лікувалися в легенево-хірургічному та пульмонологічному центрах.

Визначали такі параметри: рівні тиреотропного гормону, загального T_4 і загального T_3 у сироватці крові. Функцію зовнішнього дихання вивчали за допомогою спірографії. При вивченні ФЗД, характеру обструктивних порушень вимірювали об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ1), форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), визначали максимальну об'ємну швидкість видиху (МОШ) в інтервалі 25, 50 і 75 % ФЖЄЛ, з яких МОШ-25 відображала стан просвіту трахеї та великих бронхів, МОШ-50 — середніх бронхів, МОШ-75 — дрібних бронхів, бронхіол й альвеол, пікову об'ємну швидкість видиху (ПОШвид) та вдиху (ПОШвд), хвилинну вентиляцію легень (ХВЛ) [4; 5; 8].

Усіх хворих було розподілено на три групи: до 1-ї групи увійшли 42 особи (7 хворих на хронічний абсцес легені, 10 хворих на бронхоектатичну хворобу, 2 хворих на кістозну хворобу легень, 18 хворих на хронічний гнійний бронхіт і 5 хворих з кістою легені) з фізіологічним рівнем секреції тиреоїдних гормонів; до 2-ї — 38 осіб (9 хворих на хронічний абсцес легені, 9 хворих на бронхоектатичну хворобу, 2 хворих на кістозну хворобу легень, 13 хворих на хронічний гнійний бронхіт і 5 хворих з кістою легені) зі зменшеним вмістом T_3 , цим пацієнтам не призначалася замісна терапія гор-



монами щитоподібної залози; до 3-ї групи увійшли такі хворі: 4 хворих на хронічний абсцес легені, 5 хворих на бронхоектатичну хворобу, 1 хворий на кістозну хворобу легень, 17 хворих на хронічний гнійний бронхіт і 5 хворих з кістою легені — усього 32 особи, в яких також було визначено зменшений вміст T_3 зі зниженим рівнем секреції гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), замісна терапія трийодтироніном проводилась. У групу контролю включено 24 особи без легеневої та ендокринної патології.

У всіх групах дослідження захворювання ЩЗ після комплексного обстеження були включені. Тому знижений рівень T_3 розцінювався нами не як симптом гіпотиреозу, а як прояв псевдодисфункції ЩЗ, який нерідко має місце при тяжких нетиреодних захворюваннях, що характеризуються зниженням рівнів загального та вільного T_3 у сироватці крові [6].

Для замісної терапії нами використовувався ліотиронін (синтетичний T_3 — трийодтироніну гідрохлорид) по 25 мкг двічі на день курсом 7–10 днів.

Препарат не має «синдрому відміни» [7; 8]. Доза препарату становила близько 50 % добової, використовуваної для замісної гормональної терапії у хворих зі зниженим рівнем T_3 . При цьому нами враховувалося, що основною метою лікування було не досягнення повної замісної дози препарату, а стимуляція протизапальної дії призначеного лікування із відновленням функціонального стану бронхолегеневої системи, включаючи (у частини хворих) передопераційну підготовку.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження ФЗД у всіх хворих на ХОЗЛ у стані загострення показало, що до лікування у них були знижені показники ЖЄЛ («об'ємний показник») більш ніж на 70 %, що свідчило про наявність рестрикції легкого ступеня (табл. 1) [4; 5].

Обструктивні вентиляційні порушення спостерігалися у вигляді характерного диспропорційного зменшення максимального потоку повітря, що видихається, щодо ЖЄЛ. Цей показник (форсована ЖЄЛ)

свідчив про звуження дихальних шляхів під час видиху, яке проявляється зниженням співвідношення ОФВ1/ЖЄЛ більш ніж на 5 % від належного [1; 4; 5]. Співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ у досліджуваних групах хворих становило близько 60 %, що відповідало помірному ступеню порушення прохідності бронхів (клас В) [5]. Найбільш ранні порушення прохідності на рівні дрібних бронхів визначалися уповільненням термінальної частини петлі видиху на спірограмі. Уповільнення потоку видиху графічно зображалося увігнутою частиною кривої петлі потік-об'єм, кількісно — пропорційно великим зменшенням миттєвого потоку, виміряного після видиху 75 % ФЖЄЛ (МОШ-75) або середнього потоку видиху на рівні між 25 і 75 % ФЖЄЛ, зниженням ОФВ1, МОШ, ПОШ, ХВЛ («швидкісні показники»), що свідчило про порушення функціонального стану з боку дрібних бронхів, бронхіол й альвеол і підтверджувало наявність обструктивного синдрому [5; 6].

Після лікування спостерігалася позитивна динаміка спі-

Таблиця 1

Динаміка показників функції зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у стані загострення

Показник	Контроль (здорові), n=16	1-ша група, n=42		2-га група, n=38		3-тя група, n=32	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЧД за 1 хв	17,8±2,8	23,32±1,12	21,14±1,22*	23,36±1,56	21,10±1,06*	23,44±1,23	20,30±1,02*
ЖЄЛ, л	4,51±0,22	3,26±0,06	3,62±0,16*	3,22±0,03	3,41±0,13*	3,23±0,04	3,72±0,06*
ФЖЄЛ, л	4,48±0,32	3,22±0,04	3,57±0,06*	3,19±0,04	3,37±0,02*	3,20±0,03	3,65±0,03*
ОФВ1, л	3,54±0,01	2,02±0,03	2,48±0,05*	1,96±0,02	2,16±0,02*	1,95±0,02	2,50±0,02*
ОФВ1/ФЖЄЛ, %	> 70 %	62,73±3,2	69,47±3,8*	61,44±3,6	64,10±4,20*	60,94±4,8	68,49±3,70*
МОШ-25, л	4,78±0,16	2,37±0,04	2,66±0,03*	2,34±0,04	2,54±0,05*	2,32±0,03	2,76±0,04*
МОШ-50, л	4,69±0,15	2,06±0,07	2,38±0,04*	2,01±0,02	2,16±0,02*	2,03±0,02	2,38±0,02*
МОШ-75, л	4,18±0,27	1,36±0,04	2,19±0,01**	1,32±0,01	1,68±0,02**	1,28±0,02	2,25±0,02**
ПОШ, л	6,65±0,09	3,34±0,03	3,76±0,03**	3,32±0,04	3,52±0,02*	3,300±0,03	3,74±0,03**
ХВЛ, л	118,30±7,98	62,30±3,44	78,64±3,42**	62,60±4,86	65,70±4,32*	62,00±4,65	77,30±4,22**

Примітка. Відмінності між групами до та після лікування достовірні: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.



рографічних параметрів у всіх групах хворих, однак ступені виразності цих змін мали деякі особливості (див. табл. 1).

Так, після лікування ОФВ1 у 1-й групі зріс на 22,8 % ($p < 0,01$); у 2-й — на 10,2 % ($p < 0,05$); у 3-й — на 28,2 % ($p < 0,01$). Максимальна об'ємна швидкість видиху 25 % ЖЄЛ зросла на 61,0 % ($p < 0,01$), 27,3 % ($p < 0,05$) і 75,8 % ($p < 0,01$) відповідно до лікувальних груп. Максимальна об'ємна швидкість 50 % ЖЄЛ підвищилася на 15,5 % ($p < 0,01$); 7,5 % ($p < 0,05$) та 17,2 % ($p < 0,01$) відповідно у порівнюваних групах. Максимальна об'ємна швидкість 75 % ЖЄЛ зросла на 61,0 % ($p < 0,01$); 27,3 % ($p < 0,05$) і 75,8 % ($p < 0,01$) у хворих 1, 2 і 3-ї груп спостереження. Відзначено таку ж спрямованість динаміки ПОШ та ХВЛ (див. табл. 1).

Отримані результати спірографії продемонстрували достовірне ($p < 0,01$) поліпшення ФЗД, що відбувалося після проведеного лікування у 1-й групі хворих, у яких рівень гормонів ЩЗ відповідав фізіологічній нормі, та 3-й групі пацієнтів із наявністю гіпотиреозу, які отримували замісну терапію ліотироніном.

Проте у хворих 2-ї групи, що мали суттєво знижену секрецію гормонів ЩЗ, позитивні зміни показників ФЗД були менш виразними (у 2–2,5 рази).

Динаміка показників ФЗД хворих 3-ї групи, у яких також реєструвалося зниження секреції гормонів ЩЗ, але яким додатково було призначено замісну терапію ліотироніном, діагностовано значне (більше ніж у 2 рази) зменшення ознак обструктивного синдрому (див. табл. 1).

Таким чином, можна стверджувати, що при застосуванні базового лікування хворим на

ХОЗЛ у стані загострення у поєднанні з гіпотиреозом спостерігалася лише тенденція до поліпшення ФЗД, а при доповненні базового відновлювального лікування ліотироніном реєструвався достовірно виразний бронхолітичний ефект за рахунок змін «швидкісних» показників ФЗД.

Крім того, призначена доза ліотироніну відповідала лише 50 % замісної терапії, проте отриманий виразний позитивний ефект був максимальним саме у цій групі хворих, навіть більший, ніж у групі з достовірно нормальним рівнем секреції гормонів ЩЗ. Ефект ліотироніну, таким чином, був позитивним як за рахунок дотації, так і стимулювальної протизапальної дії та відновлення функціонального стану бронхолегеневої системи.

Слід відмітити, що суттєве зменшення загострення ХОЗЛ у хворих 1-ї та 3-ї груп спостерігалася на 3–6 днів раніше, ніж у пацієнтів 2-ї групи, незважаючи на однакову базову терапію антибактеріальними, бронхолітичними та десенсибілізуючими препаратами.

Висновки

1. Призначення ліотироніну дозою 50 % від добової сприяє відновленню рівня секреції гормонів щитоподібної залози у хворих на ХОЗЛ у стані загострення із супровідним гіпотиреозом.

2. Ліотиронін у хворих на ХОЗЛ у стані загострення із супровідним гіпотиреозом має замісну та стимулювальну протизапальну дію, сприяє відновленню функціонального стану бронхолегеневої системи при скороченні лікувального курсу на 3–6 днів.

3. Доведено, що при доповненні базового відновлюваль-

ного лікування ліотироніном хворим на ХОЗЛ у стані загострення у поєднанні із гіпотиреозом спостерігається тенденція до поліпшення ФЗД за рахунок змін «швидкісних» показників.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, щитоподібна залоза, трийодтиронін, функція зовнішнього дихання, ліотиронін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (проект національної угоди): матеріали з'їзду / Ю. І. Феценко та ін. *Український пульмонологічний журнал*. 2013. № 3. Додаток. С. 7–12.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А. Г. Чучалин и др. *Пульмонология*. 2014. № 3. С. 15–54.
3. Лунина М. Д., Никифоров В. С., Яковлева Н. Г., Балясина Н. С. Актуальные вопросы клинического применения спирометрии. *Архивъ внутренней медицины*. 2016. № 6. С. 19–22.
4. Айсанов З. Р., Черняк А. В., Калманова Е. Н. Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общей врачебной практике. *Пульмонология*. 2014. № 5. С. 101–108.
5. Ільченко С. І. Роль спірометричного моніторингу та визначення рівня неспецифічної бронхіальної чутливості в первинній профілактиці ХОЗЛ. *Український пульмонологічний журнал*. 2014. № 3 (85). С. 68–70.
6. Луньова Г. Г., Полішко Т. М. Клінічна біохімія [Текст]: підручник. Київ: Атіка, 2013. 1156 с.
7. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Updated 2016.
8. Continuing to Confront COPD International Surveys: comparison of patient and physician perceptions about COPD risk and management / A. M. Menezes et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015. Vol. 10. P. 159–172.



REFERENCES

1. Feshchenko Yu.I., Yashina L.A., Dzilyublik O.Ya. et al. Khronicheskiy obstruktivniy zabolovaniya legkikh: etiologiya, patogenez, klassifikatsiya, diagnostika i terapiya [Chronic obstructive pulmonary disease: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, therapy: materials of the congress.]. *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal* 2013; 3 Dodatok: 7-12. (in Ukrainian).
2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevsiy A.S. Clinical recommendations for diagnosis and treatment of chronic obstructive lung disease. *Pulmonologiya* 2014; 3: 15–54. (in Russian).
3. Lunina M.D., Nikiphorov V.S., Yakovleva N.G., Balyasya N.S. Aktual problems of spirometry clinical usage. *Arkhiv vnutrenney medtsini* 2016; 6: 19-22. (in Russian).
4. Ajsanov Z.P., Chernyak A.V., Calmanova E.N. Spirometry in diagnosis and assessment of chronic obstructive lung disease therapy in general practice medicine. *Pulmonologiya* 2014; 5: 101-108. (in Russian).
5. Ilchenko S.I. Role of spirometric monitoring and determination of the level of non-specific bronchial sensitivity in primary ChOLD prevention. *Ukrayinskyy pulmonologichnyi zhurnal* 2014; 3 (85): 68-70. (in Ukrainian).
6. Lunjova G.G., Polishko T.M. Klinichna biokhimiya [Tekst]: pidruchnik. Kyiv, Atika, 2013. 1156 p. (in Ukrainian).
7. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Updated 2016.
8. Menezes A.M., Landis S.H., Han M.K. et al. Continuing to Confront COPD International Surveys: comparison of patient and physician perceptions about COPD risk and management. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 159-172

Надійшла до редакції 26.11.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Н. А. Золотарьова,
дата рецензії 12.12.2018

УДК 616.45-06:616-008.6]-092-085.454:482.663.2

Д. О. Якименко, Л. Н. Єфременкова

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ОЛІЇ АМАРАНТУ ДЛЯ ПРОТЕКЦІЇ УШКОДЖЕННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ПРИ СИНДРОМІ ШЕГРЕНА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.45-06:616-008.6]-092-085.454:482.663.2

Д. О. Якименко, Л. Н. Єфременкова

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МАСЛА АМАРАНТА ДЛЯ ПРОТЕКЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ СИНДРОМЕ ШЕГРЕНА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Проведены экспериментальное и клиническое исследования роли гормональной регуляции в патогенезе синдрома Шегрена (СШ). Результаты экспериментальных исследований показали, что длительное течение модели СШ сопровождается структурно-функциональными проявлениями истощения и дистрофии в коре надпочечников у подопытных животных.

Клинические наблюдения выявили, что в начальных стадиях СШ содержание кортизола в крови повышается, а при длительном течении патологии снижается. Авторы полагают, что это связано с истощением и дистрофией коры надпочечников. Изменение деятельности коры надпочечников может быть одним из механизмов в патогенезе СШ.

Введение подопытным животным с моделью СШ масла амаранта в дозе 0,2 мл ежедневно сохраняло структурно-функциональные характеристики надпочечников и снижало деструктивные изменения в околоушной слюнной железе. Сделан вывод, что масло амаранта протектирует повреждение надпочечников при данной патологии и может быть использовано в ее лечении.

Ключевые слова: амарант, синдром Шегрена, надпочечники, кортизол.

UDC 616.45-06:616-008.6]-092-085.454:482.663.2

D. O. Yakimenko, L. N. Yefremenkova

PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF APPLYING OF AMARANTH OIL FOR PROTECTION OF INJURY OF ADRENAL GLANDS AT SJÖGREN'S SYNDROME

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The relevance of a problem of Sjögren's syndrome is caused by rather considerable prevalence, diversity and mosaicity of a clinical picture that can be the cause of overdue diagnosis. Existence of significant amount of various organ-nonspecific and organ-specific autoantibodies, in particular to tissues of endocrine glands, causes complexity of pathogenetic mechanisms and lesion of organs at Sjögren's syndrome.

© Д. О. Якименко, Л. Н. Єфременкова, 2018



Studying condition of adrenal glands in the dynamics of a Sjögren's syndrome and establishment of a possibility of correction of disturbances in an experiment a natural immunomodulator — amaranth oil was the purpose of work. The work was formed as experimental clinical trial.

Experimental and clinical research of a role of hormonal regulation in a pathogenesis of Sjögren's syndrome was conducted. Results of experimental studies showed that a long course of Sjögren's syndrome model was followed by structurally functional manifestations of exhaustion and dystrophy in adrenal cortex at experimental animals.

Clinical observations showed that in initial stages of Sjögren's syndrome cortisol level in blood raised, and at the long course of pathology decreased. Authors suppose that it is connected with exhaustion and dystrophy of adrenal cortex. Change of activity of adrenal cortex can be one of mechanisms in a pathogenesis of Sjoren's syndrome.

Administration of the amaranth oil to an experimental animal with model of a Sjögren's syndrome a dose 0.2 ml daily kept structural and functional characteristics of adrenal glands and reduced destructive changes in a parotid glands. Authors suppose that an amaranth oil protects damages of adrenal glands at this pathology and can be used in this treatment.

Key words: amaranth, Sjögren's syndrome, adrenal glands, cortisol.

Сьогодні синдром Шегрена (СШ) вважається автоімунним захворюванням, що уражає секретуючі епітеліальні залози (сльозні та слинні) і проявляється сухістю слизових оболонок рота, очей, а також шлунково-кишкового тракту і, можливо, верхніх дихальних шляхів. Розрізняють первинний і вторинний СШ. Первинний СШ не супроводжується іншою автоімунною патологією, вторинний СШ поєднується з ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком, системною склеродермією та іншою автоімунною патологією [1; 2].

Розповсюдженість захворювання становить від 4 до 250 на 100 тис. населення [3]. Для СШ характерна мозаїчність клінічної картини, зумовлена складністю патогенезу цієї недуги. Діагностичні труднощі, які впливають з мозаїчності клініки СШ, зумовлюють гіподіагностику і, відповідно, зниження ефективності лікування цієї патології.

Незаперечними, патогенетично зумовленими діагностичними ознаками СШ є наявність широкого спектра органоспецифічних та органонеспецифічних автоантитіл (ревматоїдних факторів, антитіл до Ro/SS-A та La/SS-B ядерних антигенів) [4]. Розвиток автоімунних процесів у випадках

СШ реакцій запалення, що їх супроводжують, актуалізує для дослідників цієї патології оцінку стану надниркової активності у цих хворих, оскільки глюкокортикоїди беруть участь у регуляції активності імункомпетентних клітин, а також у розвитку запальних реакцій [5]. Однак в літературі дані щодо участі надниркових залоз в реалізації СШ досить розрізнені та нечисленні.

Протоколи лікування СШ передбачають застосування глюкокортикоїдів і цитостатиків для інактивації імункомпетентних клітин, проте використання таких лікарських засобів іноді супроводжується тяжкими побічними ефектами, а при невеликій активності шкода від їхнього застосування перевищує користь [6; 7]. Тому перспективним є питання розробки методів лікування із застосуванням природних неспецифічних модуляторів, які практично не мають побічних ефектів.

Метою нашої роботи було визначення стану надниркових залоз у динаміці СШ та встановлення можливості коригування їхніх порушень природним імуномодулятором — амарантовою олією. Роботу формували як експериментально-клінічне дослідження.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальний фрагмент роботи виконали на 29 білих щурах-самцях лінії Вістар аутобредного розведення масою 180–200 г. Щури під час роботи знаходились в умовах віварію. Умови утримання відповідали Наказу МОЗ України № 249 від 01.03.2012 р. та Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (зі змінами від 15.12.2009 р. та 16.10.2012 р.). Піддослідних тварин було поділено на три групи: 1-ша група — 5 інтактних щурів, які слугували контролем; 2-га група — 12 щурів, у яких моделювали СШ шляхом введення в праву привушну слинну залозу 0,5 мл БЦЖ з додаванням гліцерину; 3-тя група — 12 щурів, які на фоні моделювання СШ отримували олію амаранту дозою 0,2 мл щодня. Термін експерименту 28 днів.

По завершенні експерименту тварин виводили з досліду декапітацією під ефірним наркозом. У щурів вилучали привушну слинну та надниркові залози, фіксували у 4 % параформальдегіді, проводили через спирти зростаючої концентрації та заливали в целоїдин. З отриманих блоків робили гістологічні зрізи 7 мкм за-



втовшки, які забарвлювали гематоксилін-еозином. Отримані препарати досліджували під світловим мікроскопом з визначенням змін у структурі привушної слинної та надниркових залоз.

Клінічний фрагмент роботи здійснювали за результатами обстеження 11 хворих на СШ. Окрім результатів клінічного обстеження, у цих хворих визначали ранковий вміст кортизолу.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження морфології слинної залози в момент завершення дослідження встановило, що часткова структура привушної залози збережена, міжчасточкові прошарки при цьому потовщені за рахунок фіброзу. Секреторні відділи зазнали суттєвих змін. Частина з них зморщені, в них виявляються сіруваті напівпрозорі маси, в інтерстиції визначаються лімфоцити. Деякі секреторні відділи заміщені невпорядкованими слизоподібними клітинами, цитоплазма яких або слабопіниста, або гомогенна. Ядра цих клітин дрібні, темно забарвлені (явища каріопікнозу).

Частина кінцевих секреторних відділів звичайного вигляду, але епітеліоцити в них частково злуцнені та розташовані в просвіті залози. Епітеліоцити у цих відділах мають слабопінисту або гомогенну цитоплазму. Ядра клітин частково середніх розмірів, частково пікнотичні. Вивідні протоки мають потовщені, різко фіброзовані стінки. Епітелій, що їх вистилає, плоский. Просвіт деяких з цих каналів заповнений слабобазофільною гомогенною масою, навколо проток визначаються невеликі скупчення лімфоцитів.

Морфологічне дослідження надниркових залоз піддослід-

них щурів виявило такі зміни. Кіркова речовина надниркових залоз зберігає зональну організацію. Поверхнева зона та зона аркуата характеризуються розрідженим розподілом клітин. Частина клітин цих зон містить у цитоплазмі вакуолі. Ядра клітин дрібні, темні. Між клітинами подекуди трапляються різних розмірів сіруваті напівпрозорі включення, тобто є ознаки дистрофії. У стовпчастій зоні клітини розташовані дещо розріджено, цитоплазма їх гомогенна без вакуолей, ядра різних розмірів. Серед клітин цієї зони теж спостерігаються поодинокі сіруваті дрібні включення.

У мозковій речовині надниркових залоз, окрім вищезгаданих включень, спостерігаються невеликі острівці сполучної тканини. Розташування клітин досить щільне, ядра клітин середніх розмірів, соковито забарвлені, у цитоплазмі поодинокі вакуолі.

У цілому можна стверджувати, що в слинних залозах на момент закінчення дослідження є прояви деструктивних процесів. У надниркових залозах спостерігаються ознаки виснаження, деградації клітин і змін секреторної функції синтезу.

Дослідження слинної залози у щурів з моделлю СШ, що отримували олію амаранту, по завершенні експерименту не визначило відмінності від її стану в інтактних тварин.

Мікроскопічні дослідження визначили збереження секторальної організації залози. Однак міжсекторальні прошарки потовщені, їх утворюють грубі фіброзні волокна та поодинокі лімфоцити. В середині часточки інтерстиційні перегородки тонші, не інфільтровані лімфоцитами, фіброзні волокна, що їх утворюють, ніжні. В секреторних відділах адгезія клітин зни-

жена. Більша частина кінцевих секреторних відділів залози звичайного вигляду, епітеліоцити розташовуються по окружності, є поодинокі злуцнені клітини. Цитоплазма епітеліоцитів помірно еозинофільна, ядра овальні, зміщені до базальної мембрани. Трапляються часточки, в яких епітеліоцити безладно розташовані, цитоплазма еозинофільна, ядра в них або збільшені, або пікнотичні. У цих секторах є невеликі включення однорідних еозинофільних мас. Стінки вивідних проток фіброзно потовщені. У деяких з них в просвіті сіруваті однорідні маси.

Дослідження структурних характеристик надниркових залоз у щурів з моделлю СШ, які отримували олію амаранту, встановили збереження зональної організації кіркового шару. Клітини поверхневої зони та зони аркуата розташовані з помірно щільністю, цитоплазма в них гомогенна, помірно еозинофільна, сторонніх включень або вакуолей немає. Ядра середні, темно забарвлені. Клітини стовпчастої зони також звичайного вигляду. В мозковій речовині клітини розташовані досить щільно, сторонніх включень не визначено. У клітинах цитоплазма помірно еозинофільна, гомогенна, в деяких з них поодинокі дрібні вакуолі, ядра середніх розмірів, темні.

Можна стверджувати, що в слинній залозі значно зменшені ознаки імунозумовлених деструктивних процесів, а в надниркових залозах — ознаки виснаження та дистрофії. Це дозволяє нам вважати, що синтез та секреція кортизолу близькі до норми, що стримує розвиток автоімунних реакцій.

Результати обстеження хворих, які були включені в дослідження, свідчать про таке. Усі



хворі скаржились на сухість ротової порожнини, червоної облямівки губ, заїди, що періодично виникають, стоматит. Більш ніж у 50 % хворих (особливо з тривалістю захворювання понад 5 років) визначався пришийковий карієс кількох зубів. Слід зауважити, що зі збільшенням тривалості захворювання частота та сила симптомів збільшувалася. Крім того, у хворих з тривалістю захворювання понад 5 років відмічалася збільшення піднижньощелепних лімфовузлів. Збільшені вузли були безболісними при пальпації. У цих хворих, як повідомлялося в наших попередніх роботах [8], визначалося збільшення вмісту аутоантитіл до тканин слинних залоз, а також наявність АНА та Ro/La антитіл. Вміст антитіл збільшувався у хворих з більшою тривалістю захворювання.

Рівень ранкового кортизолу у 4 хворих з тривалістю захворювання до 5 років становив ($421,0 \pm 27,0$) нмоль/л (при нормі від 110,0 до 535,7 нмоль/л). У хворих з тривалістю хвороби більше 5 років вміст кортизолу сягав ($182,0 \pm 15,0$) нмоль/л, тобто зареєстровано зниження рівня цього гормону. Якщо порівняти дані експериментальних досліджень, які визначили ознаки виснаження та дистрофії надниркових залоз у щурів з тривалою моделлю СШ, зі змінами вмісту кортизолу в крові, який синтезується в цьому органі, можна стверджувати, що тривалий перебіг СШ призводить до виснаження надниркових залоз, і це проявляється зменшенням вмісту кортизолу в крові.

Однією з основних функцій кортизолу в організмі людини є інгібіція лімфопроліферації та синтезу антитіл в імункомпетентних клітинах. Основним патогенетичним механізмом

СШ є аутоімунні та лімфопроліферативні процеси [7; 9; 10]. Початок активації цих процесів зумовлює активацію синтезу та секреції кортизолу, що виражається підвищенням його вмісту в крові хворих на СШ у перші роки перебігу цієї патології. Довготривала підвищена активність надниркових залоз викликає їхнє виснаження та розвиток дистрофічних змін, внаслідок цього вміст і секреція кортизолу знижуються, його інгібуючий вплив на лімфопроліферацію та синтез аутоантитіл зменшується. Це зумовлює додаткову активацію усіх процесів і посилення та обтяження клінічних проявів СШ.

Таким чином, результати наших досліджень показали, що розвиток аутоімунно зумовлених деструктивних змін у слинних залозах супроводжується змінами вмісту кортизолу в крові. Оскільки одна з основних функцій кортизолу — зниження лімфопроліферативної активності та інтенсивності синтезу антитіл у лімфоцитах, підвищення його вмісту в крові, очевидно, є компенсаторною, захисною реакцією організму. Тривалий перебіг СШ супроводжується виснаженням та дистрофічними змінами в корі надниркових залоз. Такі перебудови повинні знижувати інтенсивність утворення та секрецію кортизолу, це зумовлює збереження аутоімунних процесів на рівні високої інтенсивності, що, в свою чергу, сприяє обтяженню та збереженню деструктивних змін у слинних залозах і приєднанню додаткових уражень органів і систем організму хворих на СШ.

Ключові слова: амарант, синдром Шегрена, надниркові залози, кортизол.

ЛІТЕРАТУРА

1. Заздравнов А. А., Андруша А. Б. Гіпосалівація — клінічний маркер та

аграватор перебігу ревматоїдного артриту, ускладненого ураженням стравоходу. *Український ревматологічний журнал*. 2013. № 52 (2). С. 90–93.

2. Заздравнов А. А. Оценка саливационной функции как неинвазивный скрининг эзофагеальных осложнений у больных ревматоидным артритом. *Український ревматологічний журнал*. 2014. № 58 (4). С. 85–88.

3. Kassin S. S., Moutsopoulos H. M. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren's syndrome. *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. P. 1275–1284.

4. Goldblatt F., O'Neil S. C. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013. Vol. 382. P. 797–807.

5. Jiunn-Hong Kang, Herng-Ching Lin. Comorbidities in patient with primary Sjogren's syndrome a registry-based case-control study. *J. Rheumatol.* 2010. Vol. 37(16). P. 1188–1194.

6. Rosseir V., Bart P. A., Spertini F. Sjogren's syndrome: a new approach to treatment. *Rev. Med. Sci.* 2012. Vol 18, № 8 (337). P. 843–847.

7. Сафонова Т. И., Васильев В. И., Лихванцева В. А. Синдром Шегрена. Москва, 2013. 345 с.

8. Якименко Д. О., Ефременкова Л. Н. Аутоантитела при ревматоидном артрите и болезни Шегрена. *Бюллетень XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого*. 24–25.05.2018. Одесса, 2018. С. 169–170

9. Насонов Е. Л., Александрова Е. Н., Новиков А. А. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. *Научно-практическая ревматология*. 2015. Т. 15, № 3. С. 232–237.

10. Reviewing primary Sjogren's syndrome: beyond the dryness. From pathophysiology to diagnosis and treatment / T. Both et al. *Int. J. Med. Sci.* 2017. Vol. 14 (3). P. 191–200.

REFERENCES

1. Zazdravnov A.A., Andrusha A.B. Hyposalivation is a clinical marker and aggravator of course of rheumatoid arthritis, complicated by lesion of the esophageus *Ukrayns'kyi revmatologichnyy zhurnal* 2013; № 52 (2): 90-93.

2. Zazdravnov A.A. Evaluation of salivation is a noninvasive screening method of esophageus complications in patients with rheumatoid arthritis



Ukrayns'kyi revmatologichnyy zhurnal 2014; 58 (4): 85-88.

3. Kassar S.S., Moutsopoulos H.M. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren's syndrome. *Arch. Intern. Med.* 2004;164: 1275-1284.

4. Goldblatt F., O'Neil S. C. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases *Lancet* 2013; 382: 797-807.

5. Jiunn-Hong Kang, Heng-Ching Lin. Comorbidities in patient with primary Sjogren's syndrome a registry-based case-control study *J. Rheumatol.* 2010; 37(16): 1188-1194.

6. Rosseir V., Bart P.A., Spertini F. Sjogren's syndrome: a new approach to treatment. *Rev. Med. Sci* 2012; 18; 8 (337): 843-847.

7. Safonova T.V., Vasilev V.I., Likhvanyseva V.A. Sjogren's syndrome. Moscow, 2013; 345 p.

8. Yakimenko D.O., Yefremenkova L.N. Autoantibodies at rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome. *Odesa Bulletin' XVII chteniy im. V.V. Podvyotskogo.* 24-25.05.2018. Odessa, 2018. 169-170.

9. Nasonov E.L., Alexandrova E.N., Novikov A.A. Autoimmune rheumatic

disease: results and prospects for researches *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2015; 15(3): 232-237.

10. Both T., Dalm V.A., van Hagen P.M. et al. Reviewing primary Sjogren's syndrome: beyond the dryness. From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int. J. Med. Sci.* 2017; 14(3): 191-200.

Надійшла до редакції 28.11.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Т. В. Чабан,
дата рецензії 12.12.2018

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 616-08-039.76-78

В. Є. Михайленко*, В. Л. Михайленко*, А. С. Осіпенко, М. О. Компанієць

ЭФЕКТИВНІСТЬ ПРОВЕДЕННЯ РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ В СИСТЕМАХ TYMO І PABLO

Одеський обласний благодійний фонд реабілітації дітей-інвалідів «Майбутнє», Одеса, Україна,

* Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-08-039.76-78

В. Е. Михайленко*, В. Л. Михайленко*, А. С. Осипенко, М. О. Компаниец

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В СИСТЕМАХ TYMO И PABLO

Одесский областной благотворительный фонд реабилитации детей-инвалидов «Майбутнє», Одесса, Украина,

* Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Церебральный паралич является одной из наиболее частых причин детской инвалидности. Согласно отраслевой статистике, распространение детского церебрального паралича (ДЦП) в Украине составляет 2,56 на 1000 новорожденных. Разработка новых эффективных методов физической реабилитации больных с ДЦП имеет большую актуальность в настоящее время. Компания Tyromotion предлагает комплексное решение использования роботизированных и компьютеризированных терапевтических устройств на этапах реабилитации — роботизированные аппараты для коррекции нарушений моторики мышц верхней конечности Pablo и функциональную стабилоплатформу Tymo. В детском реабилитационном центре им. Бориса Литвака Одесского областного благотворительного фонда реабилитации детей-инвалидов «Майбутнє» в течение 6 мес. проводилось экспериментальное апробирование многофункциональных систем. Проведение терапевтических мероприятий на тренажерах Pablo и Tymo показало широкие возможности и большой потенциал данных систем при реабилитации пациентов с ДЦП. У 95 % пациентов результаты после занятий показывали положительную динамику. Необходимо продолжить мониторинг результативности процесса реабилитации на Pablo и Tymo для дальнейшего изучения и анализа.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, физическая реабилитация, Tyrosolution, Tymo и Pablo.

UDC 616-08-039.76-78

V. Ye. Mykhailenko*, V. L. Mykhailenko*, A. S. Osipenko, M. O. Kompaniyets'

THE EFFECTIVENESS OF REHABILITATION THERAPY IN TYMO AND PABLO SYSTEMS

Odessa Regional Charitable Foundation for Rehabilitation of Disabled Children "Future", Odessa, Ukraine

* The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Cerebral palsy is one of the most common causes of children disability. According to sectoral statistics, cerebral palsy in Ukraine is 2.56 per 1,000 newborns. The development of new effective methods of physical rehabilitation for patients with cerebral palsy has a high relevance to the present. Tyromotion Company offers a comprehensive solution for the use of robotic and computerized therapeutic devices at the stages of rehabilitation — robotic devices for the correction of musculoskeletal disorders of the upper limb Pablo and the functional stabilizer Tymo. In the children's rehabilitation center named Borys Litvak of the Odessa Regional Charitable Fund for the rehabilitation of Disabled Children "Future" during 6 months an experimental testing of multifunctional systems was conducted. The goal was to analyze the dynamics of the results obtained during the remediation of these systems and to determine the effectiveness of Pablo and Tymo in the rehabilitation of patients. On the



basis of the Center 112 patients aged 8–12 years old with a diagnosis of cerebral palsy of the 1st, 2nd level of motor disorders according to the International Classification of Large Motor Functions (GM-FCS) received rehabilitation procedures. Training in systems was carried out 5 times per week for 2 weeks. Duration — 30 minutes. Conducting therapeutic procedures on the Pablo and Tymo simulators showed great potential of these systems in the rehabilitation of patients with cerebral palsy. Positive dynamics was noted in 95 % of patients after the completion of procedures. It is necessary to continue monitoring the effectiveness of the rehabilitation process at Pablo and Tymo for further study and analysis.

Key words: cerebral palsy, physical rehabilitation, Tyrosolution, Tymo and Pablo.

Сьогодні проблема дітей-інвалідів в Україні набуває особливого значення у зв'язку з постійним зростанням їхньої частки у структурі дитячого населення. Офіційні дані так характеризують масштаби цієї проблеми в Україні: станом на 01.01.2010 р. 166 тис. дітей мають статус дитини-інваліда, що становить 1,9 % від усього дитячого населення України. Питома вага дітей-інвалідів, інвалідність яких пов'язана з патологією нервової системи, сягає 19,2 %. Більш як у 90 тис. дітей проблема соціальної дезадаптації пов'язана з патологією нервової системи. У дитячому віці рухові порушення здебільшого трапляються при церебральному паралічу. Церебральний параліч є однією з найбільш частих причин дитячої інвалідності [1–3]. Поширення дитячого церебрального паралічу (ДЦП) у Європі становить від 2 до 3 на 1000 новонароджених [4; 5]. Даний показник значно не змінюється вже протягом останніх 40 років. Згідно з галузевою статистикою, поширення ДЦП в Україні становить 2,56 на 1000 новонароджених.

Нині існує багато методик фізичної реабілітації для дітей з ДЦП. Усі вони направлені на різні ланки захворювання. Найбільш застосовувані в усьому світі для фізичної реабілітації при ДЦП — Бобат-терапія, Войта-терапія, методики Петьо, К. О. Семенової, Смолянїнова тощо. Розробка нових ефективних методів фізичної реабілітації для хворих з ДЦП сьогодні має велику актуальність.

В останні роки відбувся швидкий розвиток в галузі роботизованої, комп'ютерної, віртуальної терапії. Дані форми терапії виявилися важливим компонентом комплексної реабілітації дітей з ДЦП [6; 7].

Однією з сучасних розробників є компанія Tyromotion (Австрія). Ця компанія пропонує комплексне рішення використання роботизованих і комп'ютеризованих терапевтичних пристроїв на етапах реабілітації. Комплекс Tyrosolution включає в себе роботизовані апарати для корекції порушень моторики м'язів верхньої кінцівки Pablo і функціональну стабілоплатформу Tymo.

У дитячому реабілітаційному центрі ім. Бориса Літвака Одеського обласного благодійного фонду реабілітації дітей-інвалідів «Майбутнє» протягом 6 міс. проводилося експериментальне апробування багатофункціональних систем Pablo і Tymo компанії Tyromotion. Заняття на даному обладнанні були включені в реабілітаційну програму пацієнтів, які перебувають на курсі лікування.

Можливості систем Pablo і Tymo дозволили максимально комфортно проводити терапію в положеннях як сидячи, так і стоячи за допомогою спеціального столу (Tyrostation) і стільця. Наявність аудіовізуального і тактильного зворотного зв'язку стимулювало наших пацієнтів на виконання поставлених завдань і досягнення нових цілей.

Pablo — сучасний апарат для корекції порушень великої і дрібної моторики м'язів верхньої кінцівки. Даний апарат дозволяє проводити оцінку функціональних можливостей верхньої кінцівки на початку і в процесі лікування та здійснювати тренування за допомогою інтерактивних програм [8].

Апарат Pablo має широкий реабілітаційний спектр і включає в себе такі модулі: Pablo Handsensor, Pablo Multiball, Pablo Multiboard [8–10].

Pablo Handsensor — сенсорна рукоятка для тренування всіх видів захоплення, місця розташування кисті в просторі щодо інших сегментів тіла (рис. 1).



Рис. 1. Модуль Pablo Handsensor





Рис. 2. Модуль Pablo Multiball

Pablo Multiball — модуль для тренування променезап'ясткового суглоба і передпліччя (рис. 2).

Pablo Multiboard — модуль для тренування ліктьових і плечових суглобів (рис. 3).

Даний комплекс ми застосовували для тренування дрібної моторики кисті (циліндричне захоплення, стиснення і розгинання пальців кисті, міжпальцеві та щипкові захоплення), пронації та супінації передпліччя, для поліпшення обсягу рухів у плечовому, ліктьовому, променезап'ястковому суглобах.

Набір манжет і кріплень дозволяв використовувати Pablo для тренування функції верхніх і нижніх кінцівок, комплексних рухів [8–10].

Тумо — реабілітаційна система для терапії нижніх кінцівок і тулуба (рис. 4).

Ми використовували Тумо з метою тренування рівноваги і координації, сили опори, ходьби [11; 12].

Наявність програмного забезпечення в системах Pablo і Тумо дозволило нам проводити



Рис. 4. Реабілітаційна система Тумо



Рис. 3. Модуль Pablo Multiboard

контроль й аналіз діапазону рухів верхніх і нижніх кінцівок. На підставі інформації, одержаної під час терапії, складався графічний звіт, який відображав лікувальний процес і отримані результати реабілітації.

Нами були поставлені цілі: проаналізувати динаміку результатів, отриманих під час проведення відновлювальних заходів у даних системах, і визначити ефективність використання Pablo і Тумо в реабілітації пацієнтів з патологією ЦНС і опорно-рухового апарату.

Під час випробувань вищевказаних комплексів на базі нашого Центру реабілітаційні процедури на них отримали 112 пацієнтів у віці від 8–12 років з діагнозом ДЦП I, II рівнів рухових порушень за міжнародною класифікацією великих моторних функцій (GMFCS). Тренування в системах проводили 5 разів на тиждень протягом 2 тиж. Тривалість заняття 30 хв. У перший і останній день оцінювали можливості пацієнта з метою виставлення параметрів навантаження і відстеження динаміки після проведення рухової терапії.

При аналізі показників до і після 10 занять у системах Pablo и Тумо ми отримали такі результати:

1. У пацієнтів з діагнозом ДЦП, спастична диплегія (I, II рівень GMFCS) після курсу лікування в системі Тумо відзначалося поліпшення рівноваги в середньому на 12 %, утримання балансу — на 42 %, перенесення маси тіла — на 25 %, сили поштовху двох ніг — на 42 %, показників крокоміра — на 67 %. Тренування в модулі Pablo Handsensor дозволили збільшити силу стиснення і розгинання пальців кисті, поліпшити роботу дрібної моторики в середньому на 50 %.

2. У пацієнтів з діагнозом ДЦП, правобічний геміпарез (I, II рівень GMFCS) після курсу лікування в системі Тумо відзначалося поліпшен-

ня рівноваги в середньому на 15 %, перенесення маси тіла — на 16 %, сили поштовху правої ноги — на 13 %, показників крокоміра — на 42 %. Тренування в реабілітаційному модулі Pablo Handsensor дозволили збільшити силу стиснення пальців правої кисті в середньому на 33 % і розгинання — на 62 %, поліпшити роботу дрібної моторики правої кисті у середньому на 42 %. Після занять в апараті Pablo Multiball реєструвалося поліпшення обсягу рухів у правому променезап'ястковому суглобі в середньому на 40 %, пронації та супінації правого передпліччя — на 59 %. У Pablo Multiboard у пацієнтів було зафіксовано збільшення обсягу рухів у правому ліктьовому суглобі в середньому на 7 %, обсягу рухів у правому плечовому суглобі — на 27 %.

3. У пацієнтів з діагнозом ДЦП, лівобічний геміпарез (I, II рівень GMFCS) після курсу лікування в системі Тумо відзначалося поліпшення рівноваги в середньому на 8 %, перенесення маси тіла — на 27 %, сили поштовху лівої ноги — на 22 %, показників крокоміра — на 20 %. Заняття в модулі Pablo Handsensor дозволили збільшити силу стиснення пальців лівої кисті в середньому на 34 % і розгинання — на 40 %, поліпшити роботу дрібної моторики лівої кисті в середньому на 35 %. Після вправ у системі Pablo Multiball відзначалося поліпшення обсягу рухів у лівому променезап'ястковому суглобі в середньому на 38 %, пронації та супінації лівого передпліччя — на 74 %. В апараті Pablo Multiboard у пацієнтів фіксувалося збільшення обсягу рухів у лівому ліктьовому суглобі в середньому на 4 %, обсягу рухів у лівому плечовому суглобі — на 25 %.

Проведення терапевтичних заходів на тренажерах Pablo і Тумо показало широкі можливості та великий потенціал даних систем при реабілітації пацієнтів з ДЦП.

Завдяки комфортабельності й невеликим габаритним розмірам апарати зручні в експлуатації та при транспортуванні, не потребують великого простору для розміщення.

Можливість створення бази даних кожного пацієнта, графічного аналізу та звіту дозволяє швидко і точно провести діагностику, простежити динаміку.

Наявність біологічного зворотного зв'язку мотивує роботу дітей, стимулює їх до виконання завдань, що істотно покращує результати терапії. У 95 % пацієнтів результати після занять показували позитивну динаміку.

Також важливим моментом є автоматизація роботи фахівця ЛФК, збільшення кількості па-

цієнтів на одного співробітника і легкість проведення реабілітації в даних системах.

З огляду на нетривалий період, протягом якого нами проводилося випробування систем Pablo і Тумо, необхідно продовжити моніторинг результативності процесу реабілітації на даних комплексах для подальшого вивчення і аналізу.

Дослідження ефективності проведення реабілітаційної терапії в системах Тумо і Pablo будуть продовжуватися і знайдуть своє відображення в подальших статтях.

Ключові слова: дитячий церебральний параліч, фізична реабілітація, Tyrosolution, Тумо і Pablo.

ЛІТЕРАТУРА

1. Koman L. A., Smith B. P., Shilt J. S. Cerebral palsy. *Lancet*. 2004. Vol. 363. P. 1619–1631
2. Бадалян Л. О., Журба Л. Т., Тимонина О. В. Детские церебральные параличи. Киев, 1988. С. 315–322.
3. Основи медико-соціальної реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи: навчально-методичний посібник / за ред. В. Ю. Мартинюка, С. М. Зінченко. Київ: Інтермед, 2005. 416 с.
4. John Chae, Pablo A. Celnik. Stroke Rehabilitation. *Physical Medicine and Rehabilitation clinics of North America*. 2015. Vol. 26, N 4. November. 789 p.
5. Odding E., Roebroek M., Stam H. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil. Rehabil.* 2006. Vol. 28, № 4. P. 183–191.
6. Katz N., Ring H., Naveh Y. et al. Interactive virtual environment training for safe street crossing of right hemisphere stroke patients with unilateral spatial neglect. *Disability and Rehabilitation* 2005. Vol. 27. P. 1235–1243.
7. Sale P., Lombardi V., Franceschini M. Hand robotics rehabilitation: feasibility and preliminary results of a robotic treatment in patients with hemiparesis. *Stroke Res Treat*. 2012. P. 820931.
8. Hartwig M. Fun and evidence — computer-based arm rehabilitation with the PABLO® System. *Neurol Rehabil*. 2001. Vol. 17(1). P. 42–46.
9. Pablo Gebrauchsanweisung. Manual. Austria, 2017. 49 p.
10. PABLO — Tyromotion. URL: <http://tyromotion.com/en/products/pablo>
11. Tymo Gebrauchsanweisung. Manual. Austria, 2017. 37 p.
12. TYMO — Tyromotion. URL: <http://tyromotion.com/en/products/tymo>

REFERENCES

1. Koman L.A., Smith B.P., Shilt J.S. Cerebral palsy. *Lancet*. 2004; 363:1619-1631.
2. Badalyan L.O., Zhurba L.T., Timonina O.V. Cerebral palsy. Kiev, 1988. 315-322.
3. Martynuk V.Yu., Zinchenko S.M. Fundamentals of medical and social rehabilitation of children with organic le-



sions of the nervous system systems. Educational and methodical manual. Kyiv, Intermed, 2005. 416 p.

4. John Chae, Pablo A. Celnik. Stroke Rehabilitation. *Physical Medicine and Rehabilitation clinics of North America*. 2015; 26 (4): 789.

5. Odding E., Roebroek M., Stam H. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil. Rehabil.* 2006; 28 (4): 183-191.

6. Katz N., Ring H., Naveh Y. et al. Interactive virtual environment training for safe street crossing of right hemisphere stroke patients with unilateral spatial neglect. *Disability and Rehabilitation* 2005; 27: 1235-1243.

7. Sale P., Lombardi V., Franceschini M. Hand robotics rehabilitation: feasibility and preliminary results of a robotic treatment in patients with hemiparesis. *Stroke Res Treat* 2012: 820931.

8. Hartwig M. Fun and evidence — computer-based arm rehabilitation with the PABLO® System. *Neurol Rehabil.* 2001; 17(1): 42-46.

9. Pablo Gebrauchsanweisung. Manual Austria 2017. 49 p.

10. PABLO — Tyromotion. URL: <http://tyromotion.com/en/products/pablo>

11. Tymo Gebrauchsanweisung. Manual — Austria 2017. 37 p.

12. TYMO — Tyromotion. URL: <http://tyromotion.com/en/products/tymo>

Надійшла до редакції 22.10.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Старець,
дата рецензії 26.10.2018



АНОНС

ЗАПРОШУЄМО НА СИМПОЗИУМ «НОВІТНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ СЕПСИСУ»

Запрошуємо науковців взяти участь у роботі Всеукраїнського симпозиуму з міжнародною участю «**Новітні технології в діагностиці та лікуванні сепсису**» 16–17 травня 2019 р. Симпозиум внесений до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів, науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2019 році» за № 7, що затверджений МОЗ та НАМН України.

Організатори: державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», Департамент охорони здоров'я Запорізької ОДА, асоціація хірургів України.

Тематичні напрями симпозиуму:

— Сепсис у хворих із гнійно-некротичними процесами м'яких тканин;

— Абдомінальний сепсис. Сучасний стан проблеми;

— Панкреатогенний та холангіогенний сепсис;

— Гнійно-септичні ускладнення при бойовій та вогнепальній травмі;

— Антибіотикопрофілактика та емпірична антибіотикотерапія в хірургії, питання антибіотикорезистентності;

— Судинний, опіковий сепсис та сепсис в торакальний хірургії;

— Сепсис в ортопедично-травматологічній практиці;

— Стопа діабетика;

— Сепсис в онкологічних хворих;

— Знеболювання у хворих на хірургічний сепсис та принципи інтенсивної терапії.

До участі у симпозиумі запрошуються фахівці хірургічного профілю та інтенсивісти.

Роботи, прийняті на симпозиум, будуть опубліковані в журналі «Сучасні медичні технології», що входить у перелік фахових видань, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт, та будуть видані учасникам разом з сертифікатом про участь (з бальною оцінкою). Вартість публікації однієї сторінки статті становить 80 грн.

Статті разом з квитанцією про оплату надсилати за адресою:

Редакція журналу «Сучасні медичні технології». Бульвар Вінтера, 20, м. Запоріжжя, 69096
Тел/факс: (061) 289-80-82.

E-mail: mmtzmapo@gmail.com

Статті на симпозиум будуть прийматися до 01.04.2019 р.

З правилами оформлення статей та іншою інформацією детально ознайомтеся на сайті журналу: www.mmtzmapo.edu.ua.





УДК 616.915:614.47:616-022.36

Т. Л. Гридіна

КІР: ЗБУДНИК, ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, МОЖЛИВІ УСКЛАДНЕННЯ, ПРОФІЛАКТИКА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.915:614.47:616-022.36

Т. Л. Гридіна

КОРЬ: ВОЗБУДИТЕЛЬ, ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Отсутствие специфической этиотропной терапии в отношении вируса кори делает наиболее целесообразной стратегией управления этой инфекцией вакцинопрофилактику. Современные живые аттенуированные вакцины против кори способствуют формированию стойкого иммунитета, но для обеспечения эпидемического благополучия и предотвращения распространения инфекции среди населения вакцинация должна охватывать не менее 95 %. Снижение этого показателя до 93 % может приводить к развитию эпидемических вспышек, что наблюдается сейчас в Украине. Недостовверная информация о возможных рисках применения вакцин у детей приводит к уменьшению количества вакцинированного населения, а это, в свою очередь, повышает возможное количество инфицированных, заболевших. Поэтому для достижения глобальной цели — элиминации кори в целом ВОЗ рекомендует улучшать как меры по вакцинопрофилактике, так и систему лабораторной службы для контроля за распространением этой инфекции.

Ключевые слова: корь, профилактика, контролируемые инфекции.

UDC 616.915:614.47:616-022.36

T. L. Grydina

MEASLES: THE CAUSATIVE AGENT, FEATURES OF PATHOGENESIS, POSSIBLE COMPLICATIONS, PROPHYLAXIS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The lack of specific etiotropic therapy for measles virus makes vaccine prevention the most appropriate strategy for managing this infection. Modern live attenuated measles vaccines provide the formation of a strong immunity, but to ensure epidemic well-being and prevent the spread of infection among the population, vaccination should cover at least 95 %. Reduction of this indicator to 93% can lead to the development of epidemic outbreaks, which is now observed in Ukraine. Unreliable information about the possible risks of using vaccines in children leads to a decrease in the number of vaccinated people. In turn, this increases the possible number of infected, diseased. Therefore, WHO recommends improving both vaccine prevention measures and a laboratory service system to control the spread of this infection in order to achieve the global goal of eliminating measles as a whole.

Key words: measles, prevention, controlled infections.

Вступ

У всі часи розвитку людини кір завжди був інфекцією з високим ступенем захворюваності та смертності. Рівень смертності у 20-х роках ХХ ст. сягав 30 % від усіх інфікованих

осіб [1]. Нині, завдяки розвитку системи охорони здоров'я, цей показник зменшився до 0,5 % у розвинених країнах. У країнах з низьким соціальним рівнем і недостатньо розвиненим рівнем медичної допомоги цей показник може сягати 10 %, а інколи підніматись і до 20–30 % [2]. Розробка вакцин

та поширення імунізації сприяли зниженню показників смертності від кору на 60–75 %, зокрема серед дітей до 5 років — на 25 % [3].

Незважаючи на наявність вакцин, збудник вірусу кору продовжує залишатися причиною захворювань, які можуть призводити до смерті дітей та

© Т. Л. Гридіна, 2018



дорослих. У популяціях з ендемічним вірусним розповсюдженням кір частіше стає хворобою дитинства, оскільки особи, що вижили після захворювання, набувають довічного імунітету [4]. За даними ВООЗ, за період з 2000 по 2015 рр. саме завдяки вакцинації було попереджено приблизно 20,3 млн випадків смертей від кору. Однак незважаючи на це, у 2015 р. в світі було зареєстровано 134 200 випадків смерті від кору [5].

Спираючись на дані кінця вересня 2018 р. Центру громадського здоров'я МОЗ України, за 40 тиж. поточного року на кір в країні захворіли 32 489 людей, серед яких 13 013 дорослих і 19 476 дітей. Усього з початку року від ускладнень кору в Україні померло 14 людей: десятеро дітей і четверо дорослих [6]. Виникла потреба в розробці нових профілактичних і терапевтичних стратегій щодо боротьби з цією інфекцією.

Метою цього дослідження було докладне вивчення сучасної наукової інформації щодо збудника кору, розвитку інфекційного процесу, викликаного цим збудником, більш глибоке та докладне розуміння патогенезу кору, а також розвитку можливих тяжких ускладнень, які виникають внаслідок цього захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз наукової літератури, інтернет-ресурсів з метою доведення обґрунтованої необхідності проведення профілактичних щеплень проти кору для запобігання захворюваності та розповсюдженню інфекції серед населення на підставі сучасного розуміння як патогенезу кору, так і розвитку можливих тяжких усклад-

нень, які можуть розвинути внаслідок цього захворювання.

Результати дослідження та їх обговорення

Кір — високонкажіозне інфекційне захворювання, на яке раніше, до широкого застосування вакцин, хворіли більшість людей в дитячому віці [1]. Збудником цієї інфекції є вірус кору (*Measles virus*), який належить до роду *Morbillivirus* родини *Paramyxoviridae*. Це група плейоморфних вірусів, близько 150 нм в діаметрі, що мають складний оболонковий суперкапсид з поверхневими глікопротеїдами Н та F. Н-білок (гемаглютинін) відповідає за прикріплення до залишків сіалових кислот чутливих клітин, а F-білок ініціює процес злиття вірусної оболонки з мембраною клітини-хазяїна. З внутрішнього боку оболонки віріон містить матриксний білок М. Нуклеокапсид представлений комплексом несеgmentованої негативної молекули РНК з головним білком нуклеокапсиду (N), фосфопротеїду (P) та РНК-залежної-РНК-полімерази (L) [7; 8]. Розмір геному становив 16 000 нт, геном містить шість генів, з яких здійснюється зчитування інформації. Блоки транскрипції приводять до утворення не менше восьми білків за допомогою альтернативної рамки зчитування та редагування РНК [7–9].

Після проникнення нуклеокапсиду до цитоплазми шляхом злиття оболонок чутливої клітини та вірусу відбувається синтез мРНК за участі вірусної полімерази L. У подальшому на мембранозв'язаних рибосомах клітини-хазяїна відбувається синтез вірусних білків, які піддаються післятрансляційному процесингу (глюкозуванню, утворенню три- або тетрамерів, а іноді й протеолі-

зу) та транспортуються на поверхню клітинної мембрани. Після накопичення певної кількості вірусних білків відбувається реплікація дочірньої вірусної РНК, далі — процеси збирання зрілих віріонів і виходу їх з клітини шляхом брунькування [10].

Вірус кору є високоінфекційним, швидко розповсюджується серед чутливого населення повітряно-краплинним шляхом [7; 8]: 90 % невакцинованих людей можуть захворіти після контакту з хворим. Крім клітин дихального тракту, збудник має тропізм до клітин імунної системи, а також до клітин нервової системи. Вірус взаємодіє з клітинами хазяїна, що мають на своїй поверхні такі рецептори: сигнальні молекули активації лімфоцитів (SLAM), які експресуються на імунних клітинах; мембранний кофакторний білок (CD46), що експресується на епітеліальних клітинах, та третій передбачуваний рецептор, який відрізняється від двох попередніх і відповідає за розмноження вірусу кору виключно в організмі людини [8; 10–12].

На ранніх етапах корової інфекції вірус репродукується в клітинах дихального шляху, після чого спостерігається первинна віремія, яка призводить до інфікування клітин не тільки респіраторного тракту, але й кон'юнктиви, лімфатичної системи, ендотелію судин, центральної нервової системи (ЦНС). Далі може спостерігатись вторинна віремія [7; 8].

Класичними ознаками та симптомами кору є гарячка та катаральні прояви, сухий нав'язливий кашель, назальні виділення, кон'юнктивіт, фотофобія. Специфічними патогномічними ознаками катарального періоду розвитку корової інфекції є поява на 2-гу–3-тю



добу специфічних плям Бельського — Філатова — Коплика, які виглядають як білуваті зернята слизової оболонки рота напроти корінних зубів, оточені тонкою межею гіперемії. Їхня поява пов'язана з наявністю вогнищ некрозу в базальних відділах слизової оболонки. Згодом, на 3-й—4-й день, з'являється характерна висипка у вигляді екзантеми з поетапними її проявами на певних ділянках тіла, яка супроводжується посиленням гарячки. Надалі п'ятнисто-папульозна висипка може зливатись, а в подальшому супроводжуватися появою пігментації [7; 8].

Вірус кору достатньо ефективно може розмножуватись у клітинах імунної системи після первинного розмноження вірусу в клітинах верхніх дихальних шляхів [13]. При цьому він переважно інфікує лише певні імунні клітини, які мають на поверхні клітинний рецептор CD150, у тому числі Т-лімфоцити пам'яті, дендритні клітини [9; 11—14]. Крім того, вірус кору може також розмножуватись у вторинних і третинних лімфоїдних тканинах, зокрема, у фолікулярних та маргінальних В-лімфоцитах [15]. Усе це призводить до гибелі імункомпетентних клітин, саме тому кір асоціюється з лімфопенією [14—18] та розповсюдженням виснаженням лімфоцитів у лімфоїдних тканинах [16].

Окрім того, захворювання на кір часто супроводжується ослабленням імунітету не тільки через ураження імункомпетентних клітин, але й через порушення синтезу цито- та хемокінів, які регулюють імунну відповідь [19]. Відбувається розлад синтезу гамма-інтерферону та інших хемокінів, що, в свою чергу, призводить як до порушення імунної відповіді під час інфекції, так і до імунно-

дефіцитного стану в цілому [18; 20].

Розвиток імуносупресії, яка виникає на різних рівнях, може продовжуватись від кількох тижнів до місяців та є важливою відмінністю морбілівірусних інфекцій, що пояснює велику кількість летальних випадків при цій інфекції [19]. Саме розвиток імуносупресії найчастіше призводить до розвитку бактеріальних ускладнень у вигляді пневмонії, бактеріальної інфекції середнього вуха [10]. Однак кількість лімфоцитів може й нормалізуватись вже протягом тижня після зменшення проявів клінічних симптомів.

У більшості випадків кір є інфекцією, при якій продукується велика кількість вірусспецифічних клітинних і гуморальних факторів захисту, які сприяють формуванню у переохворілих осіб довічного імунітету [16; 21]. Антивірусні антитіла, які виконують захисну роль і нейтралізуючу функцію, запобігають розповсюдженню вірусу серед чутливих клітин, тимчасом як вирішальне значення для процесу одужання мають цитотоксичні Т-лімфоцити, що сприяють знищенню інфікованих клітин, запобігаючи репродукції вірусу в них та утворенню дочірнього вірусного потомства [14; 16; 22]. Заключна фаза одужання пов'язана з підвищенням лімфопроліферації та збільшенням лімфатичних вузлів [16]. Таким чином, імунна система достатньо ефективно обмежує реплікацію вірусу кору та позбувається інфікованих вірусом клітин.

Крім уражень імункомпетентних клітин, при кору можуть спостерігатися гострі та відстрочені неврологічні ускладнення, які проявляються у вигляді прямого інфікування ней-

ронів, імуніопосередкованого постінфекційного енцефаліту та підгострого склерозивного паненцефаліту (ПСП), пов'язаного з довгостроковою вірусною персистенцією [7]. Гострий енцефаліт як наслідок перенесеної корової інфекції трапляється в 1 випадку з 1000; 25 % таких пацієнтів помирають, а 33 % пацієнтів, які вижили, мають хронічні ускладнення [23]. Основним патологічним механізмом такого захворювання вважається формування аномальної імунної відповіді на основний білок мієлін, оскільки зазвичай в ЦНС виявляється незначна кількість інфікованих клітин [24]. Якщо ж вірус не знищується, починається фокальне інфікування нейронів і гліальних клітин у сірій та білій речовині через чотири-п'ять тижнів після зараження, що супроводжується початком демієлінізації у цих ділянках [24]. В літературі з'являється все більше доказів, що така демієлінізація, в першу чергу, виникає через формування противірусної імунної відповіді в ЦНС [25]. Саме довготривала персистенція вірусу кору в організмі осіб, які перенесли в дитинстві захворювання, може призводити до розвитку ПСП.

Початок захворювання на ПСП реєструється через кілька тижнів, місяців, або, інколи, й років, після гострої корової інфекції та, зазвичай, супроводжується судомами [26; 27]. Слід наголосити, що найчастіше такий вид ускладнення спостерігається в осіб, які були інфіковані у перший рік життя, та реєструється з частотою один випадок на 10 000 [27]. Захворювання повільно прогресує з демієлінізацією кількох ділянок мозку. Першочергові симптоми проявляються у поведінкових змінах та супроводжуються міо-



клонічними нападами, які незмінно ведуть до смерті [24]. Також ПСП характеризується церебральною дисфункцією, що виникає протягом місяців, а іноді й років, яка поступово прогресує. Невропатологія супроводжується нейронною демієлінізацією, яка уражає кору головного мозку, гіпокамп, базальні ганглії, стовбур мозку та спинний мозок [1; 27]. Наявність високого титру антивірусних антитіл в організмі таких осіб не призводить до імунологічного контролю інфекційного процесу у ЦНС, який може розвиватись у пацієнтів під час ПСП.

Найчастіше ПСП уражає осіб з ослабленим імунітетом і трапляється у ВІЛ-інфікованих дітей, хворих на лейкемію, пацієнтів, які перенесли імуносупресивну терапію [28]. Дотепер не існує специфічної терапії таких постінфекційних ускладнень ЦНС [24].

Виділення й культивування вірусу кору на культурі клітин привело до розробки першої вакцини проти кору в 1963 р. [1]. Насамперед, були розроблені як жива, так і інактивована вакцини. Проте інактивована вакцина забезпечувала лише короточасний захист і незначну імунну відповідь [1]. Жива атенуйована вакцина зі штаму Edmonston була достатньо реактогенною, тому її часто застосовували разом з гамма-глобуліном [1].

У подальшому шляхом пасивування цього штаму на клітинних культурах вдалося створити такі комерційні вакцини: Edmonston Zagreb, Schwarz, AIK-C, Moraten, Attenuvax и Rubeovax Edmonston Zagreb, Schwarz, AIK-C, Moraten, Attenuvax, Rubeovax, Ленінград-16 та КАМ-70 [30]. Ці атенуйовані вакцини були менш реактогенними й не потребували одно-

часного застосування глобулінів [29; 30].

Застосування безпечних та ефективних живих атенуйованих противірусних вакцин сприяло значному зниженню захворювань на кір, а також зменшенню смертності від цієї інфекції [30]. Однак вже у 2014 р. через зниження відсотка вакцинованого населення підвищилась кількість летальних випадків від кору в світі, що пов'язано з дефіцитом коштів для проведення вакцинації у країнах, які розвиваються, та з розвитком так званого руху антивакцинаторів у економічно розвинених країнах [31]. Зниження кількості вакцинованих осіб призвело до збільшення випадків захворювання на цю інфекцію, підвищення кількості захворілих у Північній Америці та Європі, що ставить під загрозу вдалість загальної кінцевої мети, яка полягає у викорененні кору як такого [32].

У країнах, де прошарок вакцинованого населення є низьким, епідемії можуть спостерігатись кожні 2–3 роки. У період між 2000 та 2008 рр. щорічна кількість смертей від кору знизилась з 733 000 до 164 000 осіб, оскільки в 2009 р. охоплення вакцинацією в усьому світі сягало 82 % [5]. Єдиним резервуаром вірусу кору є людина, тому саме за допомогою вакцинації можна досягти глобальної ліквідації цієї інфекції, аналогічно до ліквідації такої вірусної інфекції, як віспа [33].

Висновки

Відсутність специфічної етіотропної терапії по відношенню до вірусу кору, як і до більшості вірусних інфекцій, робить найбільш доцільною стратегією боротьби з цією інфекцією вакцинопрофілактику. Сучасні живі атенуйовані вакцини про-

ти кору, які зазвичай застосовують у комбінації з вакцинами проти вірусів паротиту та краснухи для дітей у віці 1 та 6 років, приводять до формування стійкого імунітету. Але для забезпечення епідемічного благополуччя і запобігання розповсюдженню інфекції серед населення вакцинацією повинно бути охоплено не менш як 95 % людей [33]. Зниження цього показника до 93 % може призводити до ризику спалаху кору, що й спостерігається нині в Україні. Недостовірна інформація щодо можливих ризиків застосування вакцин у дітей призводить до зменшення відсотка вакцинованого населення, підвищує можливу кількість інфікованих, що становить небезпеку інфікування та розвитку хвороби, яка має високий показник летальності.

Тому стратегічна консультативна група експертів ВООЗ рекомендує приділяти підвищену увагу поліпшенню системи імунізації в світі у цілому з метою досягнення глобальної мети — елімінації кору в усьому світі, а також вдосконалювати глобальну мережу лабораторної служби для своєчасної діагностики та запобігання розповсюдженню цієї інфекції.

Ключові слова: кір, профілактика, контрольовані інфекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Naim H. Y. Measles virus: A pathogen, vaccine, and a vector. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015. № 11 (1). P. 21–26. <http://doi.org/10.4161/hv.34298>.
2. Measles, World Health Organization Fact sheet N 286. Retrieved June 28, 2012; Updated February 2014.
3. Millennium Development Goals. United Nations. Retrieved 18 March 2013.
4. De Vries R. D., Duprex W. P., de Swart R. L. Morbillivirus Infections. An Introduction. *Viruses*. 2015. № 7 (2). P. 699–706. doi.org/10.3390/v7020699.



5. WHO factsheet on measles. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>
6. Оперативні дані щодо захворюваності на кір: 40-й тиждень, 9 жовтня 2018. URL: <http://moz.gov.ua/article/news/operativni-dani-zahvorjivanosti-na-kir-40-tizhden>.
7. Murray P. R., Rosenthal K. S., Pfaller M. A. Medical microbiology. Elsevier, 2015. P. 476–480.
8. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis / B. M. Laksono et al. *Viruses*. 2016. № 8 (8). P. 210. doi:10.3390/v8080210/
9. Randall R. E., Griffin D. E. Within host RNA virus persistence: mechanisms and consequences. *Curr Opin Virol*. 2017. № 23. P. 35–42.
10. Griffi D. E., Knipe D. M., Howley P. M. Measles virus. In Fields Virology, Eds.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2013. P. 1042–1069.
11. Risk of infection East and South-west Asia (Report). Occucare International. May 16, 2012. P. 6.
12. Measles virus epitope presentation by HLA: Novel insights into epitope selection, dominance, and microvariation / I. M. Schellens et al. *Front. Immunol*. 2015. № 6. P. 546.
13. Measles immune suppression: lessons from the macaque model / R. D. de Vries et al. *PLoS Pathog*. 2012. № 8. P. 1002885.
14. Evolution of T Cell Responses during Measles Virus Infection and RNA Clearance / A. N. Nelson et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, A. P. 11474.
15. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality / M. J. Mina et al. *Science*. 2015. № 348. P. 694–699.
16. Griffin D. E. The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity. *Viruses*. 2016. № 8 (10). P. 282; doi:10.3390/v8100282
17. Avota E., Koethe S., Schneider-Schaulies S. Membrane dynamics and interactions in measles virus dendritic cell infections. *Cell Microbiol*. 2013. № 15 (2). P. 161–169. doi: 10.1111/cmi.12025.
18. Schlee M., Hartmann G. Discriminating self from non-self in nucleic acid sensing. *Nat Rev Immunol*. 2016. № 16(9). P. 566–580.
19. Plasma Cytokines and Chemokines in Zambian Children With Measles: Innate Responses and Association With HIV-1 Coinfection and In-Hospital Mortality / W. W. Lin et al. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017. Vol. 215 (5). P. 830–839. PMC. Web. 20 Oct. 2018.
20. Schneider W. M., Chevillotte M. D., Rice C. M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*. 2014. № 32. P. 513–545.
21. Iwasaki A., Schneider W. M., Chevillotte M. D., Rice C.M. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol*. 2015. № 16 (4). P. 343–53.
22. Measles virus suppresses RIG-I-like receptor activation in dendritic cells via DC-SIGN-mediated inhibition of PP1 phosphatases / A. W. Mesman et al. *Cell Host Microbe*. 2014. № 16 (1). P. 31–42
23. Moss W. J., Griffin D. E. Measles. *Lancet*. 2012. № 379. P. 153–164.
24. Griffin D. E. Measles virus and the nervous system. *Handb. Clin. Neurol*. 2014. № 123. P. 577–590.
25. Seehusen F., Baumgartner W. Axonal pathology and loss precede demyelination and accompany chronic lesions in a spontaneously occurring animal model of multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2010. № 20. P. 551–559.
26. Schönberger K., Ludwig M. S., Wildner M., Weissbrich B. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: A risk estimation. *PLoS ONE*. 2013. № 8. P. 68909.
27. Anlar B. Subacute sclerosing panencephalitis and chronic viral encephalitis. *Handb Clin. Neurol*. 2013. № 112 (1183). P. 9. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00039-8>.
28. Hardie D. R., Albertyn C., Heckmann J. M., Smuts H. E. Molecular characterisation of virus in the brains of patients with measles inclusion body encephalitis (MIBE). *Virology*. 2013. № 10. P. 283.
29. Sequence and immunogenicity of a clinically approved novel measles virus vaccine vector / A. Zuniga et al. *Hum. Vaccin. Immunother*. 2013. № 9. P. 607–613. <http://dx.doi.org/10.4161/hv.23242>.
30. Griffin D. E. Measles Vaccine. *Viral Immunology*. 2018. ahead of print <http://doi.org/10.1089/vim.2017.0143>.
31. Durrheim D. N., Crowcroft N. S., Strebel P. M. Measles. The epidemiology of elimination. *Vaccine*. 2014. № 32. P. 6880–6883. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.10.061.
32. Cutts F. T., Lessler J., Metcalf C. J. Measles elimination: Progress, challenges and implications for rubella control. *Expert Rev. Vaccines*. 2013. № 12. P. 917–932.
33. Holzmann H., Hengel H., Tenbusch M., Doerr H. W. Eradication of measles: Remaining challenges. *Med. Microbiol. Immunol*. 2016. № 205. P. 201–208.

REFERENCES

- Naim H.Y. Measles virus: A pathogen, vaccine, and a vector. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2015; 11 (1): 21-26. <http://doi.org/10.4161/hv.34298>.
- Measles, World Health Organization Fact sheet N 286. Retrieved June 28, 2012; Updated February 2014.
- Millennium Development Goals. United Nations. Retrieved 18 March 2013.
- De Vries R.D., Duprex W.P., de Swart R. L. Morbillivirus Infections: An Introduction. *Viruses* 2015; 7 (2): 699-706. <http://doi.org/10.3390/v7020699>.
- WHO factsheet on measles. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>
- Ministry of Health of Ukraine. Operational data on measles incidence: 40th week. URL: <http://moz.gov.ua/article/news/operativni-dani-zahvorjivanosti-na-kir-40-tizhden> Accessed: October 9, 2018. (in Ukrainian).
- Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal, Michael A. Pfaller. Medical microbiology. Elsevier. 2015: 476-480.
- Laksono B.M., de Vries R.D., McQuaid S., Duprex W.P., de Swart R.L. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. Plemper RK, ed. *Viruses*. 2016; 8 (8): 210. doi:10.3390/v8080210/
- Randall R.E., Griffin D.E. Within host RNA virus persistence: mechanisms and consequences. *Curr Opin Virol*. 2017; 23: 35-42.
- Griffin D.E. Measles virus. In Fields Virology; Knipe, D. M., Howley, P.M., Eds.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2013. P. 1042-1069.
- Risk of infection East and South-west Asia (Report). Occucare International. May 16, 2012; 6.
- Schellens I.M., Meiring H.D., Hoof I., Spijkers S.N., Poelen M.C.M., van Gaans-van den Brink et al. Measles Virus Epitope Presentation by HLA: Novel Insights into Epitope Selection, Dominance, and Microvaria-



tion. *Frontiers in Immunology* 2015; 6: 546. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00546>.

13. de Vries R. D., McQuaid S., van Amerongen G., Yuksel S., Verburgh R.J., Osterhaus A.D., Duprex W.P., de Swart R.L. Measles immune suppression: Lessons from the macaque model. *PLoS Pathog.* 2012; 8: e1002885

14. Nelson A.N., Putnam N., Hauser D., Baxter V.K., Adams R.J., Griffin D.E. Evolution of T Cell Responses during Measles Virus Infection and RNA Clearance. *Scientific Reports.* 2017; 7, Article number: 11474.

15. Mina M.J., Metcalf C.J., de Swart R.L., Osterhaus A.D., Grenfell B.T. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science* 2015; 348: 694-699.

16. Diane E. Griffin The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity. *Viruses* 2016; 8 (10): 282; doi:10.3390/v8100282.

17. Avota E., Koethe S., Schneider-Schaulies S. Membrane dynamics and interactions in measles virus dendritic cell infections. *Cell Microbiol.* 2013; 15 (2): 161-169. doi: 10.1111/cmi.12025.

18. Schlee M., Hartmann G. Discriminating self from non-self in nucleic acid sensing. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16 (9): 566-80. PubMed Abstract Publisher Full Text | F1000 Recommendation

19. Lin W.W., Nelson A.N1, Ryon J.J., Moss W.J., Griffin D.E. Plasma Cytokines and Chemokines in Zambian Children With Measles: Innate Respon-

ses and Association With HIV-1 Coinfection and In-Hospital Mortality. *The Journal of Infectious Diseases.* 2017; 215 (5): 830-839. PMC. Web. 20 Oct. 2018.

20. Schneider W.M., Chevillotte M.D., Rice C.M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol.* 2014; 32: 513-545.

21. Iwasaki A., Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol.* 2015; 16 (4): 343-53.

22. Mesman A.W., Zijlstra-Willems E.M., Kaptein T.M., de Swart R.L., Davis M.E., Ludlow M., Duprex W.P., Gack M.U., Gringhuis S.I., Geijtenbeek T.B. Measles virus suppresses RIG-I-like receptor activation in dendritic cells via DC-SIGN-mediated inhibition of PP1 phosphatases. *Cell Host Microbe.* 2014; 16 (1): 31-42.

23. Moss W.J., Griffin D.E. Measles. *Lancet.* 2012; 379: 153-164.

24. Griffin D.E. Measles virus and the nervous system. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 123: 577-590.

25. Seehusen F., Baumgartner W. Axonal pathology and loss precede demyelination and accompany chronic lesions in a spontaneously occurring animal model of multiple sclerosis. *Brain Pathol.* 2010; 20: 551-559.

26. Schönberger K., Ludwig M.S., Wildner M., Weissbrich B. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: A risk estimation. *PLoS ONE.* 2013; 8: 68909.

27. Anlar B. Subacute sclerosing panencephalitis and chronic viral en-

cephalitis. *Handb Clin. Neurol.* 2013; 112: 1183-9; <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00039-8>.

28. Hardie D.R., Albertyn C., Heckmann J.M., Smuts H.E. Molecular characterisation of virus in the brains of patients with measles inclusion body encephalitis (MIBE). *Virology.* 2013; 10: 283.

29. Zuniga A., Liniger M., Morin T.N., Marty R.R., Wiegand M., Ilter O., Weibel S., Billeter M.A., Knuchel M.C., Naim H.Y. Sequence and immunogenicity of a clinically approved novel measles virus vaccine vector. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2013; 9: 607-13; <http://dx.doi.org/10.4161/hv.23242>.

30. Griffin D.E. Measles Vaccine *Viral Immunology* 2018. ahead of print. <http://doi.org/10.1089/vim.2017.0143>.

31. Durrheim D.N., Crowcroft N.S., Strebel P. M. Measles — The epidemiology of elimination. *Vaccine* 2014; 32: 6880-6883. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.10.061.

32. Cutts F.T., Lessler J., Metcalf C.J. Measles elimination: Progress, challenges and implications for rubella control. *Expert Rev. Vaccines* 2013; 12: 917-932.

33. Holzmann H., Hengel H., Tenbusch M., Doerr H. W. Eradication of measles: Remaining challenges. *Med. Microbiol. Immunol.* 2016; 205: 201-208.

Надійшла до редакції 05.10.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. Р. Гайдей,
дата рецензії 22.10.2018





«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чий імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновником і видавцем «Одеського медичного журналу» є Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини та біології. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни — він занесений до Ulrich's Periodicals Directory.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Передплатний індекс — 48717.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікують теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації:

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах. Окремо додається підписана усіма авторами Декларація щодо оригінальності тексту статті (див. додаток до Правил).

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.

10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

а) індекс УДК;

б) ініціали та прізвище автора (авторів);



- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та надрядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводять роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічному порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ 8302:2015. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижченаведеними схемами.

Для статей:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

Для матеріалів конференцій:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

Для монографій та інших книжок:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

Зауважуємо: у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582–2013 і ГОСТ 7.12–93.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.



21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після

рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

Редакційна колегія

Додаток до Правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу»

ДЕКЛАРАЦІЯ

щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), **(П.І.Б. автора або авторів — указують-ся всі автори наукової статті)**, декларую(ємо), що в статті **(назва наукової статті)** наявним є оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), **відсутні** некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не міститься елементів плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата

Підпис(и)

Примітки: 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної Установи.

Порядок рецензування

рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founder and the publisher of the Journal is the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Ministry of Health of Ukraine N515 from the 16th of May, 2016 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine and biology. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country: the Journal is represented in Ulrich’s Periodicals Directory.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odessa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources. Authors also submit a Declaration on originality of the text of the scientific article, signed by all the authors (see Addition to the Manual of Article Style).

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vided signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left,



above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the

works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU 8302:2015. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

For articles:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

For materials of conferences:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

For monographs and other books:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582–2013 and GOST 7.12–93.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolu-



tion of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

fax: +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

phone: +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31;

e-mail: vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

Editorial board

Addition to the Manual of Article Style
for "Odes'kij Medicnij Žurnal"

DECLARATION

on Originality of the Text of the Scientific Article

I(we) (***name, first name and patronymic of the author or authors (all authors of the scientific article are indicated)***) declare that in (***the name of the scientific article***) the available text, obtained as a result of own researches (clinical investigations) is original, **absent** improper quotations, borrowings of other text, or information given in the section 32 and 69 of the Law of Ukraine "On Higher Education"

I(we) declare that my scientific study is executed independently, and has no plagiarism elements.

All borrowings from the printing and electronic sources, as well as from defended before scientific studies, candidate's and doctoral dissertations have the proper references.

I'm(we are) acquainted with the current regulation about detecting academic plagiarism, according to which the detecting of plagiarism is the reason for the refusal scientific article publication in the scientific journals of the Odessa National Medical University.

Date

Signature(s)

Notes: 1. The signatures of all authors of scientific article, which are to be certified by establishment where they work, must be in Declaration.

2. If authors of the article are employees of different establishments, Declaration must be provided from every establishment.

Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent an reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



ODES'KIY MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

Founder

The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner,
MD, professor V. M. ZAPOROZHAN

Science Editor

Corresponding fellow of NAMS of Ukraine, Honoured Worker
of Science and Technology, MD, professor V. Y. KRESYUN

Executive Secretary

Candidate of Medical Sciences, assist. professor N. O. ROMANOVA

Editorial Board

M. L. Aryayev, V. V. Babiyenko, Yu. I. Bazhora, V. V. Bezrukov, I. Yu. Bori-
syuk, G. M. Butenko, T. A. Bukhtiyarova, V. O. Gelmboldt, L. S. Godlevsky,
V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, B. P. Gromovyk, A. G. Gulyuk, B. S.
Zaporozhchenko, O. V. Zaporozhchenko, V. Y. Kresyun, O. O. Mardashko,
A. Ye. Polyakov, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova, V. O. Sytnikova, O. I.
Tikhonov, V. V. Trokhimchuk, L. M. Unguryan, O. A. Shandra

Editorial Council

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati
– O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odes-
sa, Ukraine), I. I. Guk – University of Vienna (Austria), Y. Zhang –
Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), A. D. Klisarova –
Varna University of Medicine (Bulgaria), M. P. Landini – University of
Bologna (Italy), S. B. Seredenin – V. V. Zakusov Institute of Pharmacology
of the RAMS (Moscow, Russia), D. Wheatley – Aberdeen University (Great
Britain), R. Huss – University of Munich (Germany), V. Ciupina – Ovidius
University of Constanta (Romania)

2019

Січень

Пн	7 14 21 28
Вт	1 8 15 22 29
Ср	2 9 16 23 30
Чт	3 10 17 24 31
Пт	4 11 18 25
Сб	5 12 19 26
Нд	6 13 20 27

Лютий

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22
2 9 16 23
3 10 17 24

Березень

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31

Квітень

Пн	1 8 15 22 29
Вт	2 9 16 23 30
Ср	3 10 17 24
Чт	4 11 18 25
Пт	5 12 19 26
Сб	6 13 20 27
Нд	7 14 21 28

Травень

6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26

Червень

3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30

Липень

Пн	1 8 15 22 29
Вт	2 9 16 23 30
Ср	3 10 17 24 31
Чт	4 11 18 25
Пт	5 12 19 26
Сб	6 13 20 27
Нд	7 14 21 28

Серпень

5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25

Вересень

2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

Жовтень

Пн	7 14 21 28
Вт	1 8 15 22 29
Ср	2 9 16 23 30
Чт	3 10 17 24 31
Пт	4 11 18 25
Сб	5 12 19 26
Нд	6 13 20 27

Листопад

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24

Грудень

2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

