



**ПІВДЕННОУКРАЇНСЬКИЙ
МЕДИЧНИЙ
НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ**

Науковий журнал

20 (20) травень 2018

Одеса
2018

ISSN 2306-7772

Науковий журнал

Південноукраїнський медичний науковий журнал

20 (20) травень 2018

Виходить тричі на рік.

Редактор, коректор – Мельбрун А. Я.

Верстка-дизайн – Калабухова С. Ю.

Відповідальність за підбір, точність наведених на сторінках журналу фактів, цитат, статистичних даних, дат, прізвищ, географічних назв та інших відомостей, а також за розголошення даних, які не підлягають відкритій публікації, несуть автори опублікованих матеріалів. Редакція не завжди поділяє позицію авторів публікацій. Матеріали публікуються в авторській редакції. Передрукування матеріалів, опублікованих у журналі, дозволено тільки зі згоди автора та видавця. Будь-яке використання – з обов'язковим посиланням на журнал.

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 19536-9336Р від 26.11.2012 р.

Засновник журналу: ГО «Південна фундація медицини»

© ГО «Південна фундація медицини», 2018

© Автори наукових статей, 2018

© Оформлення Ткаченко М. С., 2018

ЗМІСТ

Баранник С. І., Трофімов М. В., Гузенко Б. В. ВНЕСОК ВЧЕНИХ-ХІРУРГІВ КАФЕДРИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ У СТАНОВЛЕННЯ І РОЗВИТОК КОМБУСТІОЛОГІЇ НА ДНІПРОПЕТРОВЩИНІ (ДО 100-РІЧЧЯ КАФЕДРИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ ДЗ «ДМА МОЗ УКРАЇНИ»).....	5
Баранник С. І. СТАНОВЛЕННЯ І РОЗВИТОК УРОЛОГІЇ НА ДНІПРОПЕТРОВЩИНІ (ДО 100-РІЧЧЯ КАФЕДРИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ ДЗ «ДМА МОЗ УКРАЇНИ»).....	11
Бирчак І. В., Бацакало З. Ю. ПОРУШЕННЯ У СИСТЕМІ РЕГУЛЯЦІЇ АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ ЖІНОК З МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ.....	17
Бугаєвський К. А. ПРАКТИЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ КОМПЛЕКСУ МЕТОДІВ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВІДНОВЛЕННЯ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНОЇ ПОЗАМАТКОВОЇ ВАГТНОСТІ.....	20
Гошовська А. В., Гошовський В. М. ДІАГНОСТИЧНІ ПАРАМЕТРИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО СТАНУ ПЛОДА У ЖІНОК З ПРОЛОНГОВАНОЮ ВАГТНІСТЮ	23
Гринів О. І. КОРЕКЦІЯ ХРОНІЧНОГО ПСИХОЕМОЦІЙНОГО НАПРУЖЕННЯ ТА СТАНУ ВАЗОДИЛАТАЦІЙНОГО РЕЗЕРВУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЮ.....	26
Карпінська Т. Г., Дуб Н. Є., Назар С. Л. ФОРМУВАННЯ СЛУЖБИ ШВИДКОГО РЕАГУВАННЯ НА НАДЗВИЧАЙНІ СИТУАЦІЇ В КРАЇНАХ ЄВРОСОЮЗУ.....	30
Боднарюк О. І., Андрієць А. В., Кобилянська-Васильєва А. М. ЕНДОМЕТРІОЗ У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ.....	33
Yanishen I. V., Maslovskiy O. S., Filatov I. V., Kulish S. A. THE ANTI-CONTAMINANT EFFICIENCY OF THE NEW ALGINATE IMPRESSION MATERIAL.....	37
Єхалов В. В., Куш К. О. ОСОБЛИВОСТІ СУЧАСНИХ ТИПІВ КОНСПЕКТУВАННЯ ЛЕКЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУУ ПІСЛЯДИПЛОМНОМУ МЕДИЧНОМУ НАВЧАННІ.....	40
Дзевульська І. В., Маликов А. В. РАЗВИТИЕ ЧЕРЕПА: НЕКОТОРЫЕ ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ.....	43
Мошковська Ю. О., Соболь В. О., Луценко А. О. РОЛЬ ОБМІНУ БІЛКІВ, ВІЛЬНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ, ЦИТОКІНІВ, МАГНІЮ У РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ОЖИРІННЯ.....	46
Погорєлов В. В. ВПЛИВ ХОЛІНУ АЛЬФОСЦЕРАТУ НА НЕЙРОВАСКУЛЯРНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ КОМПРЕСІЙНІЙ ІШЕМІЧНІЙ РАДИКУЛОМІСЛОПАТІЇ.....	51
Попов М. М., Перетятко О. Г., Ягнюк Ю. А. АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ БАКТЕРІЙ: ПРИЧИНИ, МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, НАСЛІДКИ.....	55
Романуха В. В. ОЦІНКА ТА ПЕРСПЕКТИВИ КОРЕКЦІЇ АНТИОКСИДАНТНОГО ДИСБАЛАНСУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ПРИ ПОЄДНАННІ ЙОГО З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ.....	59
Роша Л. Г. ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЯК ОДИН З ПОКАЗНИКІВ РОБОТИ ПАТОЛОГОАНАТОМІЧНОЇ СЛУЖБИ УКРАЇНИ	63
Сауляк А. А., Кравчук Ю. Б., Боднарюк О. І. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕСТЕТИЧНОЇ ГІНЕКОЛОГІЇ.....	67
Синяченко О. В., Федоров Д. М. ПОДАГРИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....	72

Степанчук В. В. ЦИРКАДІАННІ ЗМІНИ ФУНКЦІОНУВАННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ В БЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ НОРМИ ТА ПРИ ОТРУСННІ КАДМІЙ ХЛОРИДОМ	75
Ткач Ю. І. РАННЯ ДІАГНОСТИКА ГОСТРИХ МІСЛОМОНОБЛАСТНИХ ЛЕЙКЕМІЙ ПРИ ПЕРВИННІЙ МЕДИЧНІЙ ДОПОМОЗІ.....	78
Федорова Н. С. ПРОБЛЕМИ РАНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКУ.....	83
Шурко Н. О., Даниш Т. В. БАРВНИК-ЛІГАНДНА ХРОМАТОГРАФІЯ У ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ БІЛКОВИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ З ПЛАЗМИ КРОВІ.....	86

Баранник С. І.

*доктор медичних наук, професор,
професор кафедри загальної хірургії
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»*

Трофімов М. В.

*доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри загальної хірургії
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»*

Гузенко Б. В.

*кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри загальної хірургії
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»*

ВНЕСОК ВЧЕНИХ-ХІРУРГІВ КАФЕДРИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ У СТАНОВЛЕННЯ І РОЗВИТОК КОМБУСТИОЛОГІЇ НА ДНІПРОПЕТРОВЩИНІ (ДО 100-РІЧЧЯ КАФЕДРИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ ДЗ «ДМА МОЗ УКРАЇНИ»)

Анотація: В роботі представлені історичні матеріали становлення і розвитку служби комбустиології у Дніпропетровську. Комбустиологія, як частина хірургії має особливу специфічність надання допомоги постраждалим з опіками вимагає особливих підходів. Проведений історичний аналіз внеску вчених-хірургів кафедри загальної хірургії у розвиток і відокремлення її в окрему медичну службу.

Анотация: В работе представлены исторические материалы становления и развития службы комбустиологии в Днепропетровске. Комбустиология, как часть хирургии имеет особую специфичность оказания помощи пораженным ожогами требует особых подходов. Проведен исторический анализ вклада ученых-хирургов кафедры общей хирургии в развитие и выделение ее в отдельную медицинскую службу.

Summary: In work historical materials of formation and service development combustingiology in Dnepropetrovsk are presented. Combustingiology as the surgery part has special specificity of rendering assistance amazed with burns demands special approaches. The historical analysis of the contribution of scientists-surgeons of chair of the general surgery in development and its allocation in a separate health service is carried out.

Висока частота опікового травматизму у промислово розвинутому регіоні та її зростання, у зв'язку із збільшенням обсягів металургійного і машинобудівельного виробництва у 60-70-х роках, тривалість і складність лікування цієї категорії хворих визначили необхідність створення такого центру, де можна було б сконцентрувати хворих, кваліфікованих фахівців та наукові кадри. У квітні 1962 року на базі міської клінічної лікарні № 2 м. Дніпропетровська, у складі клініки загальної хірургії були розгорнуті опікові ліжка. Ініціатором створення опікового відділення був кандидат медичних наук, доцент Рудольф Карлович Крикент, який з 1961 до 1963 рр. завідував кафедрою загальної хірургії ДМІ.

Доцент Р.К. Крикент був блискучим хірургом широкого кола дії, який поряд із операціями загальнохірургічного профілю чудово виконував пластичні втручання.

Тоді у відділенні працювали лікарі: учасник ВВВ М.Д. Брик та Л.К. Бондаренко. Відділення мало 3 палати по 10 ліжок у кожній. Використовували традиційні – перев'язувальні методи лікування опічених. Проте, лікування постраждалих з поширеними опіками часто закінчувалося летально. Постраждали, що мали глибокі ураження понад 25-35% поверхні тіла гинули як правило на стадії опікового шоку, що і визначило основну тематику наукової роботи клініки на той період.

У березні 1964 р. наказом обласного управління охорони здоров'я було офіційно відкрите опікове

відділення на 30 ліжок, яким завідувала Л.К. Бондаренко.

У 1965 р. завідувачем кафедри загальної хірургії була призначена доктор медичних наук, професор Л.Н. Коваленко. Під її керівництвом на базі опікового відділення почали активно проводити наукові дослідження, впроваджувати нові методи лікування хворих. Основною темою, над якою працювала більшість співробітників кафедри з 1966 року, була опікова травма та її наслідки. На початку були вивчені патофізіологічні зміни за умов обмежених опіків у різні періоди опікової хвороби. Встановлені цікаві факти зміни гемокоагуляції, функції нирок, надниркових залоз і печінки, стану ферментного обміну та обміну мікроелементів; вивчені деякі імунологічні здвиги у опічених, скорочувальна функція міокарду, а також встановлений об'єм протишокової терапії на догоспітальному етапі в залежності від ступеня шоку (рис. 1).

Проведені дослідження із впливу лікувальної гімнастики на стан периферійного кровотоку у опічених. Вивчені різноманітні методи премедикації і наркозу у опічених в стадії септикотоксемії, під час перев'язок та оперативного лікування (аутодермопластика). За останні 5 років співробітники кафедри працювали над проблемою превентивного і оперативного лікування поверхневих і глибоких опіків кисті, використовуючи при цьому реконструктивно-відновлювальні операції (І.П. Біжко).

Для реалізації наведеного співробітниками лабораторії кафедри були освоєні такі методики, як



Рис. 1. Доктор медичних наук, професор Л.Н. Коваленко

визначення адреналіну і норадреналіну, 17-ОКС, ванілін-миндальної кислоти, електролітів, ферментів крові, глибокої функції нирок, коагулограм, тромбоеластограм, КЛР тощо.

Підсумками науково-дослідної роботи були підготовані і захищені наступні кандидатські ди-

сертації, науковим керівником яких була професор Л.Н. Коваленко:

- А.А. Асланян «Мікрофлора ран та деякі імунологічні здвиги у обпечених хворих» (1969);
- І.В. Перець «Вплив термічної травми на функцію нирок» (1970);
- О.П. Зубенко «Динаміка периферійного кровообігу у обпечених хворих під впливом лікувальної гімнастики» (1975);
- В.М. Пасяк «Вплив засобів премедикації, нарकोза фторотаном і метоксифлураном на гемодинаміку, активність симпато-адреналової системи і кислотно-лужного стану у опікових хворих в стадії септикотоксемії» (1979);
- Г.Ю. Хапатьяк «Діагностика тяжкості опікового шоку і об'єм протишокової терапії на догоспітальному етапі і у стаціонарі» (1981);
- В.М. Барвінський «Вплив опікової травми на функціональний стан серцево-судинної системи у процесі лікування» (1989).

Крім того, із 287 статей опублікованих у журналах 235 присвячені опіковій травмі. З них 2 були опубліковані у збірниках міжнародних праць: професор Л.Н. Коваленко із співавт. (Болгарія, 1969), асистент Г.Ю. Хапатьяк із співавт. (Чехословаччина, 1981).

Співробітники кафедри щорічно приймають участь роботах Союзних (м. Москва), Військово-медичній академії (м. Ленінград), Республіканських (включаючи РРФСР) конференціях, пленумах, симпозиумах, на яких зробили до 40 доповідей. Професор Л.Н. Коваленко у 1973 році була учасницею міжнародного симпозиуму з опіків у м. Прага. У 1975 році у м. Дніпропетровську була проведена



Рис. 2. Президія III Республіканської конференції з проблеми «Опіки»

Третя Республіканська конференція по проблемі «Опіки». У ній брали участь понад 150 лікарів і науковців. Було багато гостей із м. Москви, Ленінграду, Молдавської РСР, Саратова, Пермі, Мінська та інших міст Радянського Союзу, де діяли на той час великі опікові центри (рис. 2).

Крім основної наукової тематики за проблемою «Опіки» співробітники кафедри займалися розробкою анестезіологічних проблем (доцент Л.В. Усенко, асистенти Т.Д. Трегубова-Коненкова, Н.С. Сизоненко) і питаннями патології щитоподібної залози (доцент В.О. Фомін).

За цей період під керівництвом професора Л.Н. Коваленко були захищені також наступні дисертації:

- доцент Л.В. Усенко «Гемодинаміка та кислотно-лужна рівновага у онкологічних хворих у зв'язку із премедикацією, знеболенням і методом ведення післяопераційного періоду» (докторська дисертація, 1971);
- асистент В.А. Кудрявський «Оцінка деяких методів нефропексії» (кандидатська дисертація, 1972);
- аспірант Л.Н. Зуєва «Вплив деяких видів загального знеболення на обмін тирозину у онкологічних хворих» (кандидатська дисертація);
- клінічний ординатор В.В. Корнєєв «Внутрішньовенна анестезія у амбулаторно-поліклінічній практиці» (кандидатська дисертація);
- асистент І.П. Біжко «Стан системи гемокоагуляції при гострому холециститі і гострому апендициті» (кандидатська дисертація, 1973).

Протягом 8 років співробітники кафедри вели господарську роботу на трубопрокатному заводі імені В.І. Леніна за темою «Опіки та їх лікування в умовах медсанчастини заводу і у стаціонарі опікового центру». Проведені дослідження з виявленням причин цього виду виробничих травм, впровадження методів з надання самопомочі та взаємодопомоги безпосередньо у цехах, де були обладнані спеціальні аптечки, використання нових методів лікування у стаціонарі з наступною реабілітацією дали заводу значний економічний ефект. У 1975 році він дорівнював 19400 рублів, а за попередні 3 роки – 32180 рублів.

Результати проведеної роботи були представлені на ВДНГ у м. Москві. Її учасники були нагороджені у 1973 році бронзовою медаллю.

З 1975 року колектив кафедри працює згідно завдання МОЗ СРСР у комплексі з іншими науководослідними інститутами країни. За роботу виконану у 1977-1978 рр. отримана подяка від МОЗ СРСР.

На кафедрі також плідно проводиться винахідницька та раціоналізаторська робота. У 1982 році отримано диплом на винахід шини для профілактики опікової контрактури кисті і пальця (професор Л.Н. Коваленко, доцент І.П. Біжко, студентка Н.Г. Бельтюкова). Отримано 39 свідоцтв на різні раціоналізаторські пропозиції. Крім того, за виконаними останнім часом роботами (облік ведеться з 1976 року) є 35 впроваджень, у тому числі 2 – на республіканському рівні. Одне із них з лікування

обпечених в стадії шоку надруковане у м. Празі у 1981 році (асистент Г.Ю. Хапатьяко). З кожної науково-дослідної роботи, винаходу, раціоналізаторській пропозиції був проведений патентний пошук. Патентну роботу по кафедрі очолює патентовед асистент В.М. Барвінський, який закінчив 2-річний вечірній університет патентоведення.

За проведення науково-дослідної роботи на гідному рівні співробітники кафедри неодноразово були відзначені подяками і заохоченнями. Крім позначених нагород (бронзова медаль на ВДНГ, подяка МОЗ СРСР) і наказів ректора інституту у лютому 1976 року за підсумками ефективності наукових досліджень на честь XXV з'їзду КПРС кафедра (у числі трьох кафедр інституту) була визнана переможцем даного смотру. За ефективність наукових досліджень у 9-й п'ятирічці Жовтневий райком партії нагородив кафедру Почесною грамотою.

Крім того, колектив кафедри з 1975 до 1990 року виконував держзамовлену наукову тему «Опіки» УВМУ міністерства оборони і міністерства охорони здоров'я (сумісно із провідними інститутами булого СРСР мм. Москви, Ленінграду, Горького, Мінську, Києва).

Виконана робота забезпечила досягнення наукових і практичних результатів у лікуванні хворих з опіковою хворобою, дозволила виліковувати обпечених, які зазнали ураження від 35 до 60%. При цьому значно скоротилась летальність у стадії опікового шоку, токсемії. У практику охорони здоров'я були широко впроваджені методи лікування у абактеріальних умовах АТУ-1 і АТУ-3, удосконалені оперативні методи лікування з використанням сіткових аутодермотрансплантатів, розроблені пристрої для їх виконання. Створений на кафедрі перфоратор формував клапті шкіри з коефіцієнтом розтягнення 1:2, 1:6 та більше. За умов тяжких уражень великих суглобів були розроблені нові підходи до визначення лікувальної тактики з використанням скелетного підвішування, стійкої апаратної іммобілізації, що дозволило у більшості випадків завадити ампутації кінцівки.

Виконавці замовленої наукової теми професор Л.Н. Коваленко, доценти І.П. Біжко, Г.Ю. Хапатьяко, асистент В.М. Барвінський за високий рівень наукових досліджень і впровадження досягнень у практику охорони здоров'я відзначені заохоченням міністерства охорони здоров'я СРСР.

Таким чином, під керівництвом професора Л.Н. Коваленко формувалася Дніпропетровська школа комбустіологів, які активно розробляли питання патогенезу, лікування опіків, опікової хвороби, хірургічні методи лікування і методи профілактики ускладнень термічної травми (рис. 3).

У вересні 1983 року, у зв'язку із приходом на кафедру нового завідувача професора В.Г. Харченка, наукова тематика кафедри, крім опікової травми, була доповнена вивченням гнійної хірургічної інфекції. Акцент наукових досліджень був перенесений на вивчення опікової хвороби і розробку методів детоксикації, а також активно розробляються питання хірургічної реабілітації, знеболення

та інше. У практику обласного опікового центру, опікових центрів України, Білорусії, Росії впроваджені удосконалені методи екстракорпоральної детоксикації, а також розроблені на кафедрі методи екстеро- і аплікаційні сорбції. Комплексні наукові дослідження покращили результати лікування опікової хвороби і дозволили лікарям А.А. Фоміну, М.Н. Шкурі, С.В. Слесаренко під керівництвом професора В.Г. Харченка захистити кандидатські дисертації:

- Слесаренко С.В. «Ефективність аплікаційної торції у лікуванні опікової хвороби» (1990);
- Фомін О.В. «Клініко-імунологічна оцінка використання аплікаційних сорбентів у хірургічному лікуванні обпечених» (1992);
- Шкура М.М. «Оцінка ефективності ентеросорбції в комплексному лікуванні опалених» (1994).

Автори довели високу ефективність розроблених методів ентеросорбції, екстракорпоральної детоксикації, що дозволило проводити некректомію на значних площах при опіковій хворобі, використовувати алотрансплантати як проміжний варіант підготовки опікових ран до аутодермопластики.

Наукові розробки кафедри мали комплексний характер і були спрямовані на вирішення питань попередження, ранньої діагностики і лікування ускладнень і наслідків опікової травми. Розроблені нові підходи у вирішенні цілого комплексу проблем ураження кисті. На кафедрі доцент І.П. Біжко закінчує і захищає докторську дисер-

тацію «Превентивна і відновлювальна хірургія кисті» (1994).

Узагальнюючою науковою працею з удосконалення методів детоксикації стала докторська дисертація лікаря-комбустіолога С.В. Слесаренка «Розробка та визначення ефективності комбінованих методів детоксикації для підвищення натуральної резистентності організму при опіковій хворобі», яку він захищає у 1996 році.

У зв'язку із впровадженням останнім часом у клінічну практику нових плазмозамінників з функцією переносу кисня, на кафедрі почали розробляти нові методи лікування тяжкохворих з використанням перфторану. Завершені і захищені кандидатські дисертації лікарів Д.П. Лешова «Кисневий статус організму при різних варіантах інфузійно-трансфузійної терапії гострого періоду опікової хвороби», В.В. Слінченкова «Гемодинаміка, обмін біогенних амінів і функція нирок при різних варіантах індексу тяжкості у гострому періоді опікової хвороби».

Результати наукових досліджень, які проводили співробітники кафедри, лікарі обласного опікового відділення, мають новизну на світовому рівні і високу практичну цінність. Вони захищені 16 авторськими посвідченнями і 3 патентами України.

Крім того, за ініціативою вчених кафедри була створена оригінальна, єдина в Україні система профілактики, лікування і реабілітація обпечених, яка дозволяє створити цикл лікування і реабілітації єдиним високоефективним лікувальним процесом.



Рис. 3. Доктор медичних наук, професор В.Г. Харченко (1931-2011)



Рис. 4. Лауреат державної премії України, доктор медичних наук, професор І.П. Біжко

Таким чином, створена професорами Л.Н. Коваленко і В.Г. Харченком школа комбустіологів і на сьогодні вносить свій гідний внесок у розвиток вітчизняної науки.

Доцент І.П. Біжко у своїй докторській дисертації «Превентивна і відновлювальна хірургія кисти» розробив і запропонував аплікаційну сорбцію для лікування обпечених, низку методів хірургічного лікування опіків і опікової хвороби. Розробив методи хірургічної реабілітації хворих з ускладненнями опікової травми, впровадив нові методи хірургічного лікування тяжких контрактур. Розробки автором широко були представлені на міжнародних конгресах комбустіологів у Англії, Франції, Іспанії. Він також став автором створення регіонарної системи лікування і реабілітації обпечених, за його ініціативою у м. Дніпропетровську був створений міський центр реконструктивно-відновлювальної і пластичної хірургії. За створення нового напрямку в хірургії кисти у 1990 році йому було присвоєно звання «Лауреат Державної премії УРСР», а за особливий внесок у розвиток охорони здоров'я у 1997 році Указом Президента присвоєно звання «Заслужений лікар України» (рис. 4).

Тільки протягом 1986-1996 рр. колективом кафедри розроблені і впроваджені нові методи лікування хворих з опіковою травмою та її наслідками, які захищені 10 патентами і авторськими посвідченнями.

Слід зазначити, що з 1985 до 1990 рр. співробітники кафедри брали активну участь у виконанні регіональної програми з питань охорони здоров'я населення області «Здоров'я», розробляли нові методи лікування ран за допомогою аплікаційних сорбентів. У практику охорони здоров'я була розроблена і впроваджена сорбційна пов'язка «Індивідуальний перев'язочний пакет» (Держпатент України, № Р 310036), яка виготовляється медичною промисловістю у вигляді 2-х видів пов'язок «D-SORB» і «AIS-T» та широко використовується у опікових відділеннях України.

Сергій Володимирович Слесаренко після захисту докторської дисертації став обласним спеціалістом з комбустіології, очолив обласний центр термічної травми і пластичної хірургії. Дніпропетровська школа комбустіологів за своїми науковими досягненнями стала відома не тільки в Україні, країнах СНД, але й далекому зарубіжжі – Італії, Бельгії, Ізраїлі, Сингапурі, Чехословаччині, Болгарії, Греції та ін. а також за статтями у методичних журналах (рис. 5).

Під його керівництвом були виконані і захищені наступні кандидатські дисертації лікарями і співробітниками кафедри загальної хірургії:

- Бадюл П.О. «Раннє хірургічне і реабілітаційне відновлення функцій при глибоких пошкодженнях кінцівок» (2009);

- Гузенко Б.В. «Прогнозування, діагностика і профілактика ускладнень інфекційно-запального генезу в гострій стадії опікової хвороби» (2010);

- Нор Н.М. «Ранні хірургічні втручання та їх ефективність при лікуванні хворих термічною травмою кисти» (2012).

Із 2000 р. Центр почав приймати на лікування хворих не тільки з опіками, але й з іншими захворюваннями або травмами, що пов'язані з втратою шкірного покриву, і вимагають пластичного хірургічного лікування. Змінилася і назва «опікового відділення» на «Центр термічної травми і пластичної хірургії». Розширилася і тематика наукових досліджень. Останніми роками у практику роботи були впроваджені і широко виконуються сучасні методи лікування, такі як ранні хірургічні втручання з алопластиком при поширених ураженнях, ревазуляризуєчі операції при тотальних ураженнях м'яких тканин і практично всі види реконструктивно-пластичних оперативних втручань. Впроваджуються нові вітчизняні і закордонні препарати, проводиться аналіз їх ефективності. Результати наукових досліджень, які проводяться на базі обласного Центру, мають світову новину і високу практичну цінність, вони захищені 16 Авторськими свідоцтвами і 3 патентами України. Ці роботи були широко представлені на Міжнародних форумах, національних конференціях з питань опікової травми.

З цього приводу під керівництвом завідувача кафедри професора С.О. Мунтяна була виконана і захищена кандидатська дисертація аспірантом кафедри (нині – асистентом) К.С. Слесаренко «Хірургічне лікування хворих з глибокими локалізованими дефектами покривних тканин нижніх кінцівок» (2016). Асистент кафедри, кандидат медичних наук Павло Олексійович Бадюл закінчив і подав до захисту докторську дисертацію «Реконструктив-



Рис. 5. Доктор медичних наук, професор С.В. Слесаренко

но-відновлювальна хірургія дефектів покривних тканин з використанням перфорантних клаптів» (2018).

На сьогодні керівник Центру Сергій Володимирович Слесаренко лікар-хірург, пластичний хірург, комбустиолог вищої категорії, член-кореспондент Української Академії Наук з 2004 року по відділенню медико-біологічних наук; доктор медичних наук (1996), професор (2006). Член правління Асоціації Комбустиологів України (АКУ). Член European Burns Association (ЕВА), сертифікований член Всеукраїнської Асоціації пластичних, рекон-

структивних та естетичних хірургів України, Асоціації хірургів України, Асоціації комбустиологів України (АКУ), Асоціації антиейджинг, гендерної та превентивної медицини. Співробітники Центру є членами Європейської асоціації опіків (ЕВА), Американського Товариства Пластичних хірургів (ASPS), Всесвітнього Товариства Реконструктивної Мікрохірургії (WSRM), Асоціації комбустиологів України (АКУ), Всеукраїнської асоціації пластичних, реконструктивних і естетичних хірургів (ВАПРЕХ), Дніпропетровського обласного товариства хірургів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Баранник С.І. Життєвий шлях і особистий внесок у розвиток хірургії України і Польщі професора Вінсента Цезаревича Томашевича (відновлені імена). / С.І. Баранник, М.В. Трофімов // Медичний форум. – 2017. – № 10(10). – С. 13-16.
2. Баранник С.І. Життєвий шлях і творча діяльність талановитого фахівця-хірурга, професора Деревенка Володимира Миколайовича / С.І. Баранник, М.В. Трофімов // Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2017. – № 18(18) вересень. – С. 10-14.
3. Баранник С.І. Роки становлення (1918-1941) (до 100-річчя кафедри загальної хірургії ДЗ «Дніпроперовська медична академія МОЗ України») / С.І. Баранник, М.В. Трофімов // Медичний форум. – 2018. – № 13(13). – С. 9-11.
4. Матеріали к истории кафедры общей хирургии (1918-1965). – Днепропетровск, 1965. – 75 с.
5. Матеріали к истории кафедры общей хирургии (1965-1986). – Днепропетровск, 1986. – 105 с.
6. Професори: Біографічний довідник професорів ДДМА / Упорядник О.В. Люлько. – Дніпропетровськ: Пороги, 2002. – 318 с.
7. Трофімов М.В. Професор Вінсент Цезаревич Томашевич – засновник кафедри загальної хірургії (до 140-річчя від дня народження) / М.В. Трофімов, С.І. Баранник, В.П. Кришень, С.О. Мунтян // Медичні перспективи. – 2016. – Том XXI, № 2. – С. 141-144.

Баранник С. І.
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри загальної хірургії
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

СТАНОВЛЕННЯ І РОЗВИТОК УРОЛОГІЇ НА ДНІПРОПЕТРОВЩИНІ (ДО 100-РІЧЧЯ КАФЕДРИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ ДЗ «ДМА МОЗ УКРАЇНИ»)

Анотація: В роботі представлені історичні матеріали становлення і розвитку служби урології у Дніпропетровську. Урологія, як частина хірургії розвивалася паралельно із нею. Проте, специфічність обстеження і надання допомоги урологічним пацієнтам за допомогою певних інструментів, відокремила особливу групу лікарів – цистоскопісти. Проведений історичний аналіз внеску вчених-хірургів медичної академії, які мали спеціальну фахову підготовку з урології, у розвиток і відокремлення її в окрему медичну службу.

Аннотация: В работе представлены исторические материалы становления и развития службы урологии в Днепропетровске. Урология как часть хирургии развивалась параллельно с ней. Однако, специфичность обследования и оказания помощи урологическим пациентам с помощью определенных инструментов, выделила особую группу врачей – цистоскописты. Проведен исторический анализ вклада ученых-хирургов медицинской академии, которые имели специальную подготовку по урологии в развитии и выделение ее в отдельную медицинскую службу.

Summary: In work historical materials of formation and development of service of urology in Dnepropetrovsk are presented. The urology as a surgery part developed in parallel with it. However, specificity of inspection and rendering assistance to urological patients by means of certain tools, has allocated special group of doctors - cystoscopy. The historical analysis of the contribution of scientists-surgeons of medical academy which had special preparation on urology in development and its allocation in a separate health service is carried out.

Кожна суспільна організація, кожне явище має своє обличчя, свою історію, яка залишає наступним поколінням матеріальну і духовну спадщину. Не можна бути байдужим до своєї історії! Гордість за минуле медичної науки народжує повагу до сьогодення. Історія урологічної хірургії, як і власно хірургії, частиною якої вона є, теж має певне підґрунтя. На сьогодні інтенсивно вивчається життя і науково-практична діяльність провідних вчених, які зробили великий внесок до світової урологічної науки.

З'явившись у середині XVIII століття, протягом майже 200 років урологія перетворилася у наукову дисципліну. У процесі розвитку хірургії в середині XIX століття стало зрозумілим, що за своїми всіма досягненнями та розвиватися відповідно до світових досягнень одна особа не може. Цим і можна пояснити відокремлення від хірургії окремих науково-практичних дисциплін, у тому числі і урології. Окремі хірурги почали отримувати спеціалізацію з вивчення захворювань сечових і статевих органів, розробляти питання фізіології і патології в урології, методи діагностики, лікування і профілактики цих захворювань. З відокремленням урології із хірургії наприкінці XIX століття у Росії починається організація урологічних відділень і кабінетів. У 20-30 роках XX століття урологія завоювала право на самостійне існування і стала обов'язковою дисципліною для викладання студентам V-VI курсів.

На Катеринославщині до 30-х років XX століття спеціалізованої урологічної допомоги не існувало. Амбулаторні хворі відвідували шкірно-венерологічні диспансери, де ними займалися лікарі-венерологи і так звані «цистоскопісти». Допомога хворим у цих закладах не виходила за межі малої урології. У стаціонарах, у тому числі і

хірургічних клініках урологічних хворих лікували хірурги, які для інструментального дослідження урологічних хворих викликали цистоскопістів, що приходили із своїм цистоскопом. Таким чином, до початку 30-х років урологічна допомога населенню розвивалася у двох напрямках: знизу – у венерологів, цистоскопістів і зверху – як розділ хірургії. Лікарі-венерологи (Д.С. Шершевер, М.М. Корецький і А.Б. Чернявський) повністю відповідали рівню знань і наукових досягнень того часу. Вони проводили внутрішньоміхурову електрокоагуляцію пухлин сечового міхура, механічне каменеруйнування, лікування грязевими тампонами хворих на простатит. Але, вся ця урологічна допомога відповідала обсягу малої урології.

Суттєвий внесок був зроблений співробітниками Катеринославської медичної академії (Дніпропетровського медичного інституту) в організацію і становлення окремої урологічної служби області. Особливої уваги слід приділити діяльності кафедри загальної хірургії яка не тільки стала засновником цієї служби, але й тривалий час (майже до 1965 року) опікувалася і направляла роботу першого урологічного стаціонару.

Кафедра загальної хірургії була заснована у вересні 1918 році на базі Катеринославської губернської земської лікарні

Першим завідувачем кафедри був доктор медицини, професор Вінцент Цезаревич Томашевич, учень професора С.П. Дьяконова. Його слід вважати одним із засновників нашої академії, який з 1917 р. уже перебував на посаді декана лікувального факультету і одночасно головний лікар Катеринославської губернської земської лікарні. Він керував кафедрою з 1918 по 1923 роки (рис. 1).

Кафедра загальної хірургії Катеринославського державного медичного інституту була розташована



**Рис. 1. Доктор медицини, професор
В. Ц. Томашевич (1876-1965)**



**Рис. 3. Доктор медицини, професор
В. М. Деревенко (1879-1939)**

на базі губернської земської лікарні і займала хірургічне відділення на 25 ліжок (рис. 2).

Професор В.Ц. Томашевич мав великий досвід русько-японської та першої світової війн. Війна за висловом відомого хірурга М.І. Пиро-

гова це «травматична епідемія». Тому на першому місці була проблема лікування травматичних пошкоджень тканин і органів. Клініка широко займалася питаннями лікування ран (застосовували метод постійного зрошування ран), оперативним



**Рис. 2. Головний корпус (нині терапевтичний корпус)
Катеринославської губернської земської лікарні (нині
Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечнікова)**



Рис. 4. Головний корпус міської клінічної лікарні № 2

лікуванню кістково-суглобового туберкульозу. 24 лекції з основ хірургії з урахуванням перебігу і лікування інфікованих ран, які він читав протягом 1918-1919 навчального року були видані у 1921 році у вигляді підручника під назвою «Лекції по хірургічній патології і терапії». У підручнику

було висвітлено нове у перебігу та лікуванні інфікованих ран з урахуванням детального дослідження біологічних основ ранової інфекції. Крім підручника було опубліковано 28 наукових праць і видано монографію «Наука о ранах и их лечении». Одна з робіт була присвячена досвіду опе-



Рис. 5. Кандидат медичних наук, доцент Б. Т. Фукс (1892-1973)



Рис. 6. Доктор медицини, професор В. В. Москаленко (1885-1943)

ративного лікування внутріочеревинного розриву сечового міхура. В клініці надавали допомогу при різних пошкодженнях сечових органів. Один із учнів професора ординатор відділення Д.О. Василенко (у майбутньому доктор медичних наук, професор, завідувач кафедрою загальної хірургії з 1951 до 1960 р.) обрав тему докторської дисертації «Закриті пошкодження нирок». В роботі він обгрунтував показання до консервативного і оперативного лікування закритих пошкоджень нирок, експериментально довів, що утворені при закритих пошкодженнях нирок нефролізини циркулюють в крові протягом перших 7-14 діб, що обумовлює можливість розвитку травматичного нефриту у залишеній непошкодженій нирці.

З 1923 по 1930 роки кафедрою загальної хірургії завідував доктор медицини, професор Володимир Миколайович Деревенко.

Професор В.М. Деревенко досконало володів декількома іноземними мовами, систематично слідував за розвитком світової медицини і знав всі її досягнення. Він був блискучим лектором. Його лекції базувалися на даних літератури та умінні ясно і чітко, у красивій освітній формі викладати ту чи іншу тему. Через це, лекції професора відвідували не тільки студенти, але й практичні лікарі багатьох лікувальних закладів міста (рис. 3).

З 1927 року кафедра переходить до 2-ї міської лікарні і базую її стає хірургічне відділення на 50 ліжок (рис. 4).

Професор В.М. Деревенко був чудовим клініцистом-діагностом. Діагностику він поєднував з даними фізіології, патологічної анатомії та іншими дисциплінами. Особливо слід відзначити високу хірургічну техніку Володимира Миколайовича.

Це був хірург-віртуоз, який вільно володів технікою складних операцій. Маючи добру професійну підготовку з оперативною урологією у клініці професора С.П. Федорова, він першим у місті став використовувати інструментальні дослідження та операції на сечовивідних шляхах. Ще на початку XX століття разом із професором Є.С. Боткіним він оцінив цілющі властивості сакських грязей і активно пропонував їх використання для лікування різних захворювань, у тому числі і урологічних.

У клініці загальної хірургії розділу урології, як спеціальності, надавали все більшого значення. Саме професор В.М. Деревенко, як єдиний на той час високопідготований фахівець з урології, який до того ж мав досвід викладання цього предмету в університетах Пермі і Томська, поставив за мету створити окрему урологічну службу в області. Найбільш зацікавленим цією ідеєю виявився ординатор клініки Борис Тимофійович Фукс, який вів урологічних хворих (рис. 5).

За рекомендацією професора В.М. Деревенка він був відряджений на спеціалізацію до клінік С.П. Федорова, Б.М. Хольцова і В.О. Гораша. Після його спеціалізації у відомих урологічних клініках країни у 1930 році було відкрито перший у Дніпропетровську урологічний амбулаторний прийом у палаці профілактики (поліклініка № 1) міської лікарні № 2. У 1932 році у міській лікарні № 2 м. Дніпропетровська було розгорнуто 20 урологічних ліжок.

У 1931 році на базі міської дитячої лікарні № 3 відкрита кафедра хірургії дитячого віку, яку очолив професор М.Ф. Руднев. На цій кафедрі було розпочато надання урологічної допомоги дітям.



Рис. 7. Заслужений діяч науки УРСР, доктор медичних наук, професор Д. О. Василенко (1883-1960)



Рис. 8. Кандидат медичних наук, доцент Р. К. Крикент (?-1963)

З 1931 до 1939 року кафедрою загальної хірургії завідував доктор медицини, професор Валентин Васильович Москаленко (рис. 6).

Учень професора В.М. Шевкуненка, протягом перших трьох років роботи у клініці він суміщав завідування кафедрою топографічної анатомії і оперативної хірургії, яке залишив у 1933 році і всі сили почав віддавати хірургічній клініці. Валентин Васильович Москаленко відрізнявся особливими талановитими здібностями і величезною працездатністю. Коло його інтересів не обмежувалося однією хірургією. Він займався травматологією, урологією, нейро- та щелепно-лицевою хірургією, питаннями переливання крові. Він створив низку праць, які поєднували вивчення різних типів анатомії і раціональних оперативних доступів (сарторіопластика при нетриманні калу і сечі; екстрадуральний спосіб при створенні перехресного анастомозу корінців при поліомієліті та ін.). Він був одним із авторів базового керівництва з оперативної хірургії.

У травні 1935 року у Дніпропетровську було створено обласне урологічне товариство, яке очолював Б.Т. Фукс, як секція всеукраїнського урологічного товариства. Воно об'єднувало лікарів, які працювали за цією спеціальністю та всі зацікавлені нею – урологів, цистоскопістів, венерологів, хірургів, гінекологів. Загальна кількість членів товариства склала 38 осіб.

Під керівництвом професора В.В. Москаленка у 1938 році Борис Тимофійович Фукс захищає кандидатську дисертацію за темою «О пузырно-мочеточниковом рефлюксе», яка до того ж була видана окремою монографією.

У 1940 році кількість урологічних ліжок у клініці було збільшено до 30 і вони стають базою доцентського курсу з урологічного інституту. У відділенні працювали, крім керівника курсу доцента Б.Т. Фука, асистент медичного інституту Решетько, який мав велику фахову загальнохірургічну підготовку (на жаль загинув у року Великої Вітчизняної війни), і ординатор інституту удосконалення лікарів І.С. Ємець. Напередодні Великої Вітчизняної війни доцентський курс був перетворений на кафедру інституту удосконалення лікарів.

Після закінчення війни у серпні 1946 року у Дніпропетровську було відкрито урологічне відділення на 30 ліжок на базі обласної клінічної лікарні імені І.І. Мечнікова, яке стало базою відновленого доцентського курсу з урології госпітальної хірургічної клініки, якою завідував професор Тимофій Єремійович Гнілорібов, Дніпропетровського медичного інституту. Завідувачем цим курсом став доцент Б.Т. Фукс. У цьому відділенні проводилась підготовка урологів для всієї області. Він же став першим обласним урологом, який отримував інструкції від головного уролога МОЗ України заслуженого діяча науки, академіка А.А. Чайки, який очолював урологічну службу в Україні.

Госпітальна хірургічна клініка займалася не тільки хірургічними але й важливими на той час урологічними і гінекологічними питаннями. Ціка-

вими були її розробки з кишкової пластики стравоходу при його рубцевому стенозі, відновлення піхви при її атрезії, сечового міхура при його екстрофії, хірургічне лікування статевої дисфункції у чоловіків, трансплантації органів і тканин (гіпофізу, щитоподібної залози, яєчка та яєчника, реплантація та пересадка кінцівок в експерименті тощо).

У 1952 році було відновлено урологічне відділення м. Дніпропетровська у міській клінічній лікарні №2, яким завідував І.С. Ємець (з 1960 р. – О.В. Люлько). Кафедра загальної хірургії знову продовжувала опікувати це відділення, базу якого використовувала для навчання студентів. На той час кафедрою завідував Заслужений діяч науки, доктор медичних наук, професор Дмитро Оверкович Василенко (рис. 7).

Дмитро Оверкович був взірцем лікаря-клініциста, який мав багаторічний власний клінічний досвід. Він був спостережливим, роздумливим і суворим у вирішенні питань, пов'язаних із показаннями до операцій. Як майстер-хірург, він досконало володів технікою складних операцій у всіх розділах хірургії. Із притаманною йому енергією Дмитро Оверкович багато і наполегливо працював над вивченням нових розділів хірургії, у тому числі нейрохірургія, ендокринна хірургія, урологія.

Але найбільший внесок зробив кандидат медичних наук, доцент Рудольф Карлович Крикент, який завідував кафедрою загальної хірургії з 1961 до 1963 року (рис. 8).



Рис. 9. Заслужений діяч науки і техніки України, член-кор. НАМН України, доктор медичних наук, професор О. В. Люлько (1935-2013)

Доцент Р.К. Крикент був блискучим хірургом широкого діапазону. Він вільно оперував на органах черевної і грудної порожнин, на сечових шляхах і опірно-рухового апарату, на периферійній і центральній нервовій системах. Чудово володіючи декількома іноземними мовами, він ретельно стежив не тільки за вітчизняною, але й іноземною літературою, що надавало йому можливість постійно перебувати у руслі останніх досягнень науки. Рудольф Карлович намагався перевірити в експерименті і в наступному як можна швидше використати у клініці всі нові сучасні досягнення наукової думки. Він багато працював сам, постійно вчився і навчав інших. Йому належить 80 друкованих робіт з різноманітних питань хірургії. Він завжди із великим задоволенням ділився науковим і практичним досвідом, активно залучав до наукової роботи і керував багатьма науковими роботами лікарів.

Саме він був науковим керівником кандидатської дисертації завідувача урологічним відділенням Олексія Володимировича Люлька за темою «Використання алопластичного суспензорія при варикоцеле» (1964) (рис. 9).

Останнє визначило подальшу долю О.В. Люлька – у майбутньому доктора медичних наук, професора, Заслуженого діяча науки і техніки України, двічі Лауреата державної премії України, засновника і першого завідувача кафедри урології з 1974 року, з 1981 р. – проректора з наукової роботи, а з 1999 р. – проректора з наукової та лікувальної роботи Дніпропетровської державної медичної академії. Саме із заснування самостійної кафедри урології почався новий етап розвитку урології у Дніпропетровській області.

У 1965 році урологічне відділення було переведене у міську лікарню № 10 і стало невід'ємною частиною вже створеної мережі урологічної служби м. Дніпропетровська. Таким чином, створені за активною участі клініки загальної хірургії медичного інституту, перші урологічний прийом і урологічне відділення стали базою для активного розвитку нової спеціалізованої урологічної служби міста, де були виховані і підготовані фахівці, які склали основу всієї мережі не тільки в м. Дніпропетровську але й у межах області.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Баранник С.І. Життєвий шлях і особистий внесок у розвиток хірургії України і Польщі професора Вінсента Цезаревича Томашевича (відновлені імена). / С.І. Баранник, М.В. Трофімов // Медичний форум. – 2017. – № 10(10). – С. 13-16.
2. Баранник С.І. Життєвий шлях і творча діяльність талановитого фахівця-хірурга, професора Деревенка Володимира Миколайовича / С.І. Баранник, М.В. Трофімов // Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2017. – № 18(18) вересень. – С. 10-14.
3. Баранник С.І. Роки становлення (1918-1941) (до 100-річчя кафедри загальної хірургії) / С.І. Баранник, М.В. Трофімов // Медичний форум. – 2018. – № 13(13). – С. 8-11.
4. Возианов А.Ф. Страницы истории урологии и нефрологии / А.Ф. Возианов, О.В. Синяченко, Н.А. Колесник, Ю.В. Думанский. – Киев: ТОВ Полиграф плюс, 2007. – 250 с.
5. Люлька А.В. История развития урологии в Днепропетровской области / А.В. Люлька. – Днепропетровск: РИА Днепр-VAL, 2000. – 138 с.
6. Люлька А.В. Кафедра урологии (история, становление, достижения и перспективы) / А.В. Люлька. – Днепропетровск: Пороги, 2008. – 347 с. 7.
7. Професори: Біографічний довідник професорів ДДМА / Упорядник О.В. Люлька. – Дніпропетровськ: Пороги, 2002. – 318 с.
8. Трофімов М.В. Професор Вінсент Цезаревич Томашевич – засновник кафедри загальної хірургії (до 140-річчя від дня народження) / М.В. Трофімов, С.І. Баранник, В.П. Кришень, С.О. Мунтян // Медичні перспективи. – 2016. – Том XXI, №2. – С. 141-144.

Бирчак І. В.

*кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства,
гінекології та перинатології*

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

Бацкало З. Ю.

студентка

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

ПОРУШЕННЯ У СИСТЕМІ РЕГУЛЯЦІЇ АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ ЖІНОК З МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ

Анотація: Вивчалися порушення в системі регуляції агрегатного стану крові у хворих з хронічною постгеморагічною анемією на тлі маткових кровотеч. У жінок з анемією на тлі маткових кровотеч, за високої активності первинного гемостазу розвивається структурна та хронометрична гіпокоагуляція, що зумовлено різким зниженням вмісту в крові фібриногену. Основною причиною гіпофібриногенемії є надмірна активація неферментативного фібринолізу. Загалом, зміни в системі регуляції агрегатного стану крові у жінок з високим ступенем анемізації є проявом субклінічного внутрішньосудинного згортання крові, яке розвивається внаслідок високої функціональної активності тромбоцитів.

Анотация: Изучались нарушения в системе регуляции агрегатного состояния крови у больных с хронической постгеморрагической анемией на фоне маточных кровотечений. У женщин с анемией на фоне маточных кровотечений, при высокой активности первичного гемостаза, развивается структурная и хронометрическая гипокоагуляция, что обусловлено резким снижением в крови фибриногена. Основной причиной гипофибриногенемии является чрезмерная активация неферментативного фибринолиза. В целом, изменения в системе регуляции агрегатного состояния крови у женщин с высокой степенью анемизации являются проявлением субклинического внутрисосудистого свертывания крови, которое развивается в результате высокой функциональной активности тромбоцитов.

Summary: Disturbances in the system of regulating the aggregate state of blood in patients with chronic posthemorrhagic anemia on the background of uterine bleeding were studied. In women with anaemia on a background of the uterine bleeding, at high activity of primary hemostasis, structural and chronometric hypocoagulation develops; it is predefined by the acute decreasing of the fibrinogen in blood. The principal reason of hypofibrinogenaemia is the excessive activating of nonfermentative fibrinolysis. In conclusion, changes in the system of regulation of the aggregate state of blood in women with severe degree of anaemia are the display of subclinical inopexi that develops as a result of high functional activity thrombocytes.

Маткові кровотечі займають особливе місце серед гінекологічної патології, оскільки вони є симптомом багатьох захворювань жіночої статеві сфери. Згідно етіології, сьогодні виділяють дев'ять основних категорій маткових кровотеч: поліп, аденоміоз, лейоміома, малігнізація, гіперплазія, коагулопатія, овуляторна дисфункція, ендометріальні, ятрогенні та ще не класифіковані причини [2; 6; 8; 12].

Серед причин на практиці рідко діагностується такий фактор, як коагулопатія, хоча це порушення є основною причиною рясних менструальних кровотеч у 10% жінок репродуктивного віку [3; 5; 9]. Отримані дані є переконливою підставою для проведення скринінгу з виявлення порушень згортання крові при виникненні АМК [1; 3; 4; 14]. У разі встановлення характеру порушення гемостазу може бути призначено патогенетичне лікування і, таким чином, не буде необхідності у гормонотерапії та хірургічному лікуванні. За даними деяких авторів, на підставі 20-річних досліджень, встановлено, що більш ніж у половини хворих, які страждають матковими кровотечами, виявляються вроджені і/або набуті порушення системи гемостазу зі схильністю до геморагій, при цьому більш ніж 75% складають тромбоцитопатії. Тільки комбінована терапія, яка поєднує в собі індивідуально підібрану гормонотерапію і неспецифічну гемостатичну терапію, дозволяє забезпечити не тільки зупинку маткової кровотечі, але і домогтися відновлення менструальної функції та значного підвищення якості життя жінок в різні вікові періоди [10; 13].

Проте, мено- та метрорагії, які не піддаються гормональній, симптоматичній і гемостатичній терапії, призводять до розвитку хронічної постгеморагічної анемії, що впливає на загальний індекс здоров'я та якість життя жінки [7; 10; 11]. Системні порушення параметрів гемостазу при маткових кровотечах, зокрема системи регуляції агрегатного стану крові, потребують подальшого вивчення для виявлення нових пускових моментів патології.

Метою роботи було виявлення порушень в системі регуляції агрегатного стану крові у хворих з хронічною постгеморагічною анемією на тлі маткових кровотеч.

Для вивчення системи регуляції агрегатного стану крові у хворих з дисфункціональними матковими кровотечами кров збирали вранці натще-серце з ліктьової вени. Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів, а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів. Загальний коагуляційний потенціал крові, фібринолітичну активність плазми, потенційну активність плазміногену, антиплазміни, рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III, концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономеру в крові визначали реактивами фірми Simko Ltd.

Визначення показників швидкості утворення тромбіну, тромбоеластографічної константи К, константи специфічного тромбоцитарного згортання крові, кута α та збірного індексу коагуляції виконували на тромбоеластографі АКГ.

Проведені нами дослідження показали, що у жінок з анемією на тлі маткових кровотеч виявлялася чітка хронометрична гіпокоагуляція: час рекальцифікації плазми крові в 1,4 рази перевищував контрольні дані, протромбіновий час був 1,5 рази більшим за контроль, а тромбіновий час подовжувався відносно контрольного рівня на 54,18%. Пригнічення інтенсивності тромбіногенезу за внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу підтверджувалося значним зростанням активованого парціального тромбoplastинового часу.

Разом з тим, виявлялася висока функціональна активність тромбоцитів – відсоток адгезивних тромбоцитів підвищувався майже в 2,5 рази, а індекс їх спонтанної агрегації збільшувався в 2,2 рази, що відбувалося за суттєвого пригнічення протизгортальної здатності крові – активність антитромбін III знижувалася на 30,42%. Про виснаження резервів коагуляційного гемостазу свідчило майже тридцятивідсоткове зменшення активності фактора Лакі-Лорана. Зауважимо, що у жінок з високим ступенем анемізації в 2,2 рази знижувалася концентрація фібриногену в плазмі крові, що пояснює розвиток структурної гіпокоагуляції за високої функціональної активності тромбоцитів.

Безпосередньою причиною гіпофібриногенемії у жінок з анемією була надмірна активація фібринолітичної системи плазми крові: сумарна фібринолітична активність збільшувалася в 2,1 рази за рахунок значного підвищення інтенсивності неферментативного фібринолізу, тоді як ензиматичний лізис фібрину вірогідно від контрольних даних не відрізнявся. Зростання інтенсивності плазмового фібринолізу супроводжувалося відповідним збільшенням активності в плазмі крові антиплазмінів.

Зауважимо на змінах вмісту в крові жінок з високим ступенем анемізації продуктів фібринолізу: концентрація в плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономеру зростала в 4,9 рази, плазмовий вміст продуктів деградації фібрину/фібриногену також підвищувався більш ніж у 5 разів. При цьому резерви ензиматичного фібринолізу зберігалися:

потенційна активність плазміногену відповідала контрольному рівню, а інтенсивність Хагеман-залежного фібринолізу перевищувала контрольні дані.

У жінок з анемією, що страждають матковими кровотечами, швидкість тромбіногенезу значно зменшувалася (константа τ складала $360,32 \pm 21,25$ сек.; $p < 0,001$; $n=30$). Тромбоеластографічна константа k майже в 2 рази перевищувала контрольні дані ($457,26 \pm 28,55$ сек.; $p < 0,001$; $n=30$). Максимальна амплітуда тромбоеластграфічної кривої значно зменшувалася ($24,54 \pm 4,24$ мм; $p < 0,001$; $n=30$), що свідчить про певну незалежність зниження щільності кров'яного згустку від функціонального стану тромбоцитів. Це підтверджується відсутністю вірогідних змін з боку його еластичності та модуля пружності, які були нижчими за контроль (відповідно: $27,86 \pm 5,61$ од та $154,19 \pm 8,76$ Н/м²; $p < 0,001$; $n=30$). Зауважимо, що у жінок з високим ступенем анемізації структурна гіпокоагуляція не супроводжувалася зниженням функціональної активності тромбоцитів, навпаки, константа специфічного тромбоцитарного згортання крові скорочувалася ($234,61 \pm 14,47$ сек.; $p < 0,001$; $n=30$). Константа синерезису, як похідна декількох тромбоеластграфічних показників, сягала $745,92 \pm 53,177$ сек. ($n=30$) і вірогідно від контрольного рівня не відрізнялася.

Загальний тромбоеластографічний час згортання крові зростав до $1118,48 \pm 61,96$ сек. ($p < 0,05$; $n=30$). Збірний індекс коагуляції у жінок з анемією III ступеня був майже в 2 рази меншим за контроль ($0,211 \pm 0,012$ од; $p < 0,001$; $n=30$). Кут α знижувався до $4,12 \pm 0,29$ о ($p < 0,001$; $n=30$).

Таким чином, зміни фібринолітичного потенціалу крові у жінок анемією мають вторинний характер, що зумовлено активацією тромбіно- і фібриногенезу за механізмами зовнішнього шляху. Хронометрична гіперкоагуляція розвивається внаслідок активації згортання крові за зовнішнім механізмом утворення протромбінази, що супроводжується зниженням протизгортального потенціалу і значним збільшенням адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Айламазян Э.К. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна. – М.: МЕДпрессинформ, 2004. – 447 с.
2. Баскаков В.П. Медикаментозное лечение эндометриоза. // Вестн. Росс. Ассоц. Акуш.-гинеколог. – 2000. – № 3. – С. 20-25.
3. Бахвалова А.А., Ищенко А.И. Риск регенерации слизистой оболочки тела матки после абляции эндометрия у больных с рецидивирующими гиперпластическими процессами в эндометрии. // Вестн. Росс. Ассоц. Акуш.-гинеколог. – 2000. – № 1. – С. 95-99.
4. Волкова Н.И. Здоровье женщины в перименопаузе. Теория и практика. // Журн. Акуш. и женск. болезней. – 2004. – № 2. – С. 54-59.
5. Гаврилова Е.Ф., Андреева Е.Н., Лесков В.П. Опыт применения дидрогестерона (дюфастона) в сочетанной терапии больных аденомиозом 1-2 степени распространения. // Акуш. и гинеколог. – 2003. – № 2. – С. 57-58.
6. Гаждонова В.Е., Курганская Т.С., Сысольская Е.В., Горменкова О.Е., и др. Трехмерная эхография в диагностике внутриматочной патологии у женщин с маточными кровотечениями. // Ультразв. и функц. диагност. – 2002. – № 4. – С. 40-47.
7. Манухин И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М.: МИА, 2001. – 247 с.
8. Побединский Н.М., Федорова Е.В., Хохлова И.Д., Липман А.Д. Использование доплерометрии для прогноза рецидива гиперпластических процессов эндометрия. // Ультр. и функц. Диагностика. – 2001. – № 3. – С. 24-28.
9. Попов Э.Н., Ниаури Д.А. Патогенетически ориентированная эндоскопия в лечении гиперпластических процессов эндометрия. // Журн. акуш. и женск. болезней. – 2000. – № 3. – С. 44-46.
10. Саидова Р.А., Макацария А.Д. Принципы патогенетической терапии аномальных маточных кровотечений в разные периоды жизни женщины. Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 8. – С. 82-83.

11. Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. – М., 2004. – С. 44 – 80.
12. Bain C., Cooper K.G., Parkin D.E. Microwave endometrial ablation versus endometrial resection: a randomized controlled trial. // *Obstet Gynecol.* 2002 Jun; 99(6): 983-7.
13. Hidlebaugh DA. Cost and quality-of-life issues associated with different surgical therapies for the treatment of abnormal uterine bleeding. // *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2000 Jun; 27(2): 451-65.
14. Williams P.L., Laifer-Narin S.L., Ragavendra N. US of abnormal uterine bleeding. // *Radiographics.* 2003 May-Jun; 23(3): 703-18.

Бугаєвський К. А.
доцент кафедри фізичної реабілітації та здоров'я
Інституту здоров'я, спорту та туризму
Класичного приватного університету

ПРАКТИЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ КОМПЛЕКСУ МЕТОДІВ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВІДНОВЛЕННЯ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНОЇ ПОЗАМАТКОВОЇ ВАГІТНОСТІ

Анотація: У даній статті розглянуті особливості практичного застосування комплексу не медикаментозних методів відновного лікування, після перенесеної порушеної трубної позаматкової вагітності і проведеного попереднього хірургічного лікування. У методиці проведення дослідження нами представлена авторська програма фізичної реабілітації в ранньому і пізньому післяопераційному періодах.

Аннотация: В данной статье рассмотрены особенности практического применения комплекса немедикаментозных методов восстановительного лечения после перенесенной трубной внематочной беременности и проведенного предварительного хирургического лечения. В методике проведения исследования нами представлена авторская программа физической реабилитации в раннем и позднем послеоперационном периодах.

Summary: In this article features of the practical application of the complex of non-medical methods of restorative treatment, after the suffering of impaired tubal ectopic pregnancy and pre-surgical treatment were considered. In the methodology of conducting the research, we present the author's program of physical rehabilitation in the early and late postoperative periods.

Постановка проблеми. Питання лікування при позаматковій вагітності є на сьогоднішній день дуже актуальним, оскільки ця патологія несе в собі безпосередню загрозу для життя пацієнтки. Згідно різних літературних джерел позаматкова трубна вагітність становить 1,6-25% серед гінекологічних захворювань і займає друге місце в структурі причин материнської смертності в цивілізованих країнах світу [1-3]. Окрім того частота позаматкової вагітності залишається стабільно високою в структурі невідкладних станів в гінекології, складаючи 1-12 % по відношенню до всіх пацієнток, госпіталізованих в гінекологічні стаціонари [1-3]. Майже у 50% жінок, які перенесли трубну позаматкову вагітність, розвивається вторинне трубно-періто-неальне безпліддя, а у 8-20% є можливість виникнення повторної ектопічної вагітності, найчастіше вже в іншій матковій трубі, що надає проблемі важливе соціальне значення, пов'язане із зростанням жіночого безпліддя [1-3]. Якщо питанням оперативного лікування та медичної реабілітації різних форм позаматкової вагітності приділено багато уваги, то в доступній літературі, ані вітчизняними, ані закордонними дослідниками практично не висвітлені питання застосування методів і засобів фізичної реабілітації після перенесеної позаматкової вагітності та її оперативного лікування. Хоча дуже актуальними в сучасному відновлювальному лікуванні є питання застосування методів і засобів фізичної реабілітації як в ранньому, так і в пізньому післяопераційному періодах, а також на санаторно-курортному етапі реабілітації [3-5]. Головне завдання проведення післяопераційних відновлювально-реабілітаційних заходів, це попередження таких ускладнень, як повторна позаматкова вагітність, вторинне безпліддя, утворення злуквих утворень навколо маткових труб і порушення їх функціональної активності [6-8].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Питанням, що стосуються відновного лікування та різним видам реабілітаційних дій в сучасній гіне-

кології, приділяється достатня увага. Вітчизняними та закордонними фахівцями з питань етіології, патогенезу, клінічного перебігу та відновлення стану здоров'я гінекологічних хворих, написано достатньо наукових робіт. Також, в останні роки, широко проводяться дослідження з ефективності запропонованих фахівцями реабілітаційних комплексів у жінок різних вікових категорій та з різноманітною гінекологічною патологією, в тому числі і у пацієнток, що перенесли оперативні втручання у випадках невідкладних станів в гінекології, зокрема при порушеній позаматковій вагітності. Серед друкованих робіт з досліджуваного питання, хотілося б відмітити праці таких науковців, як П.Д. Куранов, А.А. Лыков, Н.В. Кабанова, 1992; Т.С. Кривоногова, И.Д. Евтушенко, Л.А. Матвеева, 2002; И.Ю. Майскова, 2008; Е.В. Петрова, 2008; Л.В. Каушанская, 2008; С.І. Жук, О.І. Яцина, 2008; К.О. Заїка, 2009; Г. М. Філатова, 2009; М.И. Мазитова, А.Б. Ляпахин, 2010; М.Г. Шнейдерман, 2011; К.А. Бугаєвський, 2014-2018. Ці автори подають сучасну наукову інформацію, що стосується клінічного перебігу як самої позаматкової вагітності, так і веденню пацієнток на різних етапах післяопераційного періоду та на різних рівнях відновно-реабілітаційних дій, з практичними рекомендаціями щодо оздоровлення пацієнток на стаціонарному, амбулаторному та санаторно-курортному етапах реабілітації.

Мета та завдання дослідження складаються в розробка методів і засобів практичного застосування і оцінюванні впливу запропонованого комплексу методів і засобів немедикаментозного відновлювального лікування у пацієнток, після проведення оперативного лікування порушеної позаматкової вагітності, проведеного різними оперативними доступами.

Основний матеріал дослідження. Після вивчення первинної медичної документації, нами була відібрана група пацієнток, для проведення дослідження щодо ефективності застосування комп-

лексу методів фізичної реабілітації після оперативного лікування позаматкової трубної вагітності. Група була однорідною за віком, діагнозом, комплексом лікувально-діагностичних заходів. До експериментальної групи увійшло 36 жінок, яким проводили реабілітаційні заходи за запропонованою нами схемою. Середній вік пацієнок в досліджуваній групі достовірно не відрізнявся між собою ($p > 0,05$) і становив $29,8 \pm 6,2$ років. Всі жінки, на час проведення дослідження, спостерігалися в умовах гінекологічного відділення та жіночої консультації. У пацієнок вивчався загально-соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез, проводилося повне клінічне обстеження загальноприйнятими методами, що включали в себе оцінку загального соматичного та гінекологічного статусу. Первинною документацією у зазначених жінок була також, спеціально розроблена нами анкета, яка містила дані анамнезу про перенесені захворювання, екстрагенітальну патологію, функціонування репродуктивної функції жінок, а також про реабілітаційні заходи, які проводилися після оперативного лікування та їх ефективність, дані лабораторних та додаткових досліджень (вимірювання базальної температури, УЗД в динаміці проведення застосування реабілітаційних заходів).

Для дослідження, в комплекс запропонованих методів фізичної реабілітації після оперативного лікування позаматкової (трубної) вагітності, нами використовувалися засоби лікувальної фізичної культури (ЛФК) за методикою В.Є. Васильєвої, лікувальна гімнастика (ЛГ), вібраційний і гінекологічний масаж, рефлексотерапія біологічно-активних точок (БАТ) статевої та ендокринної систем на стопах та підшвах, фітбол [3; 4; 7; 10]. Ефективність реабілітаційних заходів оцінювали відразу після застосування і в динаміці: через 1, 3 і 6 місяців після перенесеного оперативного лікування. Для визначення якості життя та суб'єктивного оцінювання психологічного та соматичного стану жінок, які перенесли позаматкову трубну вагітність та її оперативне лікування, було проведено їх анкетування, як під час їх стаціонарного лікування, так і через 6 місяців після нього та проведення комплексу фізичної реабілітації.

Згідно даних, отриманих нами після обстеження та анкетування пацієнок, нами було достовірно встановлено, що основними чинниками виникнення прогресуючої трубної вагітності у пацієнок були: порушення менструального циклу у вигляді дисменореї (51,6%), наявність штучного переривання вагітності в анамнезі (50,2%), раніше перенесені різноманітні оперативні втручання (41,0%), прояви, діагностування та лікування безпліддя різного генезу і спроби його лікування (32,3%), застосування жінками в попередні роки внутрішньоматкової контрацепції (2,6%) [1; 2; 8].

По результатам опитування та анкетування, у передопераційному періоді стан пацієнок у групі характеризувався таким чином: 54,1% пацієнок досліджуваної групи відзначали порушення менструальної функції до операції у вигляді альгоме-

нореї та дисменореї. При їх повторному анкетуванні через 6 місяців після операції 63,2% пацієнок досліджуваної групи відзначали нормалізацію менструальної функції. Їх післяопераційна фізична реабілітація включала ЛФК у вигляді комплексу спеціальних вправ, що зміцнюють м'язи живота і тазового дна (за методикою В.Є. Васильєвої [3; 4]).

Для активізації та стабілізації менструальної та ендокринної функції яєчників ми застосовували, як альтернативний медикаментозному лікуванню, метод рефлексотерапії стоп та підшвах, з активним впливом на БАТ, що відповідають за репродуктивну та ендокринну функцію [4; 6]. При оцінюванні функції яєчників в післяопераційному періоді, за допомогою вимірювання базальної температури (БТ) в досліджуваній групі, в перші 2-3 місяці, овуляторні цикли відновилися у 12 жінок (33,33%), на 3-4 місяці після операції овуляція визначалася ще у 15 жінок (41,67%), на 5-6 місяці овуляція фіксувалася ще у 6 жінок (16,67%). Овуляторні цикли через 6 місяців не були зафіксовані у 3 (8,33%) жінок в групі.

У ранньому післяопераційному періоді (з першої доби після операції) ми застосовували курс вправ лікувальної гімнастики (ЛГ), спрямованих на загальне зміцнення організму, протягом 15 днів в ранньому післяопераційному періоді. Ці вправи були націлені на покращення дихання, мали статичний і динамічний характер [3; 4; 7]. Важливе значення відіграв комплекс ранкової гігієнічної гімнастики щадного режиму, який ми вважали доцільним, зважаючи на те, що всі пацієнтки, задіяні в нашому дослідженні були прооперовані сучасним лапароскопічним методом, який полегшує як перебіг післяопераційного періоду, так і фізичну післяопераційну реабілітацію [3-5; 7]. Також нами, із застосуванням через день, застосовувалися вібраційний масаж на низ живота (15-20 сеансів) [4; 6] і гінекологічний масаж по І.І. Бенедиктову, в модифікації М.Г. Шнейдермана (по 15-20 сеансів на курс реабілітації) [3; 4; 10]. Ці види масажу використовувались нами як засіб, що поліпшує гемодинаміку, для профілактики і немедикаментозної терапії утворення злуків і застійних явищ в порожнині малого тазу.

На абулаторно-поліклінічному етапі проведення реабілітаційних заходів, з метою зміцнення м'язів тазового дна, черевної стінки та попереку, поліпшення крово- і лімфообігу, а також для профілактики можливих злукових утворень, 3-4 рази на тиждень ми застосовували вправи на фітболі [3; 4; 7]. У наступні три місяці післяопераційного періоду у 14 (38,9%) пацієнок досліджуваної групи, після застосування запропонованого нами комплексу фізичної реабілітації, настала вагітність. У 12 (33,3%) пацієнок була зафіксована прогресуюча маткова вагітність. На жаль, у 2 (5,56%) жінок стався самовільний викидень на 6-8 тижні їх вагітностей. Так, після застосування запропонованого нами реабілітаційного відновного лікування, через 6 місяців, у 41,67% жінок досліджуваної групи репродуктивна функція була від-

новлена, 18 (50,00%) жінок з досліджуваної групи надалі завагітніли і народили. Індивідуальний моніторинг якості життя проводився нами до початку лікування, в процесі проведення лікування, а також на етапах ранньої та пізньої реабілітації з використанням анкети-опитувальника «Якості життя жінок», з оцінкою 5 параметрів (фізичний і психічний стан, соціальне і рольове функціонування, загальне суб'єктивне сприйняття стану свого здоров'я). Оцінка якості життя пацієнток, дозволяла нам здійснювати постійне спостереження за ходом реабілітації та, при необхідності, проводити її корекцію [5; 8; 9].

У періоді реабілітації, після перенесеного оперативного лікування трубної вагітності у 65,0% жінок мала місце сприятлива психологічна адаптація, у 35,00% була виявлена патологічна психологічна адаптація. Застосування нами психологічної підтримки жінок в періоді реабілітації сприяло більш швидкій нормалізації менструальної (53,8%) і фертильної (30,8%) функції пацієнток.

Аналіз найближчих та віддалених результатів лікувально-реабілітаційних заходів після хірургічного лікування трубної вагітності показав, що застосування комплексу методів фізичної реабілітації сприяє зменшенню термінів перебування в стаціонарі, зниженню частоти рецидивів ектопічної вагітності, ранньому відновленню менструальної і репродуктивної функції, поліпшенню якості життя хворих [1; 5; 8]. У ранньому і в пізньому

реабілітаційному періоді жінкам, які перенесли оперативне лікування з приводу трубної вагітності, рекомендовано спостереження клінічного психолога або психотерапевта по місцю їх лікування та/чи реабілітації [9]. Крім того, в комплексі реабілітаційних заходів для пацієнток, які перенесли оперативне лікування при трубній позаматковій вагітності, доцільна реабілітація їх репродуктивного здоров'я, у вигляді корекції їх менструального циклу та ендокринної функції, за допомогою використання рефлексотерапії БАТ на стопі та під'ощах, профілактичне застосування різних видів масажу, а також використання ЛФК, у вигляді спеціальних фізичних вправ (за методикою В.Є. Василюєвої, А. Кегеля, Ф.А. Юнусова [3; 4; 6; 7]).

Висновки:

1. Розроблений комплекс фізичної реабілітації, будучи методично простим і не потребує великих матеріальних витрат, може бути використаний на практиці в широкій мережі лікувально-профілактичних установ, що спеціалізуються на реабілітації гінекологічних хворих.

2. Включення в практику відновного лікування у гінекологічних пацієнток запропонованого комплексу лікувально-реабілітаційних заходів, на стаціонарному, амбулаторному та санаторно-курортному етапах, може значно зменшити частоту і ризик рецидивів трубної позаматковій вагітності, злуквих ускладнень та вторинного трубно-перитонеального безпліддя.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бугаєвський К.А. Аспекти практичного використання фізичної реабілітації при трубно-перитонеальному безплідді / К.А. Бугаєвський // Спортивний вісник придніпров'я. – 2015. – № 3. – С. 197–200.
2. Каушанская Л.В. Особенности клинического течения внематочной беременности / Л.В. Каушанская // Российский вестник акушера-гинеколога, 2008. – Т. 8. – № 4. – С. 59–62.
3. Петрова Е.В. Внематочная беременность в современных условиях / Е.В. Петрова // Акушерство и гинекология: научно-практический журнал / Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 2008. – № 1. – С. 122–124.
4. Заїка К.О. Застосування фізіотерапії та ЛФК у хворих після операції з приводу позаматковій вагітності / К.О. Заїка // Проблеми фізичного здоров'я фахівців ХХІ століття: матеріали ІІІ Всеукр. наук.-практ. конф. – Кіровоград. – 2009. – С. 112–116.
5. Філатова Г.М. Комплексна фізична реабілітація жінок в ранньому післяопераційному періоді після хірургічного лікування з приводу порушеної трубної вагітності: магістерська робота / Г.М. Філатова. – Суми: СумДПУ ім. А. С. Макаренка – 2009. – 109 с.
6. Майскова И.Ю. Оздоровление женщин после хирургического лечения трубной беременности: автореф. дис...канд. мед. наук / И.Ю. Майскова. – М., 2008. – 132 с.
7. Кривоногова Т.С. Немедикаментозные методы в реабилитации женщин с вторичным бесплодием / Т.С. Кривоногова, И.Д. Евтушенко, Л.А. Матвеева // Мать и дитя: Матер. IV Российского форума. – М., 2002. – С. 194–195.
8. Куранов П.Д. Реабилитация гинекологических больных немедикаментозными методами в раннем послеоперационном периоде / П.Д. Куранов, А.А. Лыков, Н.В. Кабанова // Состояние и актуальные проблемы оперативной гинекологии: Тез. докл. – СПб, 1992. – 54 с.
9. Мазитова М.И. Репродуктивное здоровье женщин после трубной беременности / М.И. Мазитова, А.Б. Ляпихин // Трудный пациент, 2010. – Т. 8. – № 8. – С. 25–26.
10. Жук С.І. Оцінка якості життя жінок, пролікованих з приводу позаматковій вагітності альтернативними методами. / С.І. Жук, О.І. Яцина // Здоровье женщины. – 2008. – № 3(35). – С. 132–134.
11. Шнейдерман М.Г. Гинекологический массаж: практическое руководство для врачей. 2-е изд., испр. и доп. М.: РИТМ, 2011. – 96 с.

Гошовська А. В.

асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

Гошовський В. М.

в. о. головного лікаря
Міського пологового будинку № 1

ДІАГНОСТИЧНІ ПАРАМЕТРИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО СТАНУ ПЛОДА У ЖІНОК З ПРОЛОНГОВАНОЮ ВАГІТНІСТЮ

Анотація: У статті наведені основні показники діагностики внутрішньоутробного стану плода у жінок з перенесеною вагітністю. Кардіотокографічна діагностика – це одна із перших ланок віддзеркалення внутрішньоутробного стану плода, що служить сигналом для подальшого спостереження та тактики ведення жінок в терміні гестації більше 40 тижнів. Більш значні порушення параметрів, які діагностовані під час запису кардіотокограм у жінок з перенесеною вагітністю, а саме, зниженням АМО та кількості осциляцій, зменшення кількості акцелерацій, одночасне збільшення варіабельних, глибоких, довготривалих децелерацій під час вагітності та виникнення пізніх децелерацій в пологах (dipII, dipIII), зростання відсотка стабільного ритму зі значними ділянками монотонності і синусоїдального ритму вказував на порушення внутрішньоутробного стану плода: гіпоксію, дистрес плода та порушення плацентарного кровообігу у 87,6% випадків жінок з перенесеною вагітністю. Необхідно зазначити, що за даними КТГ у більшості жінок контрольної групи був діагностований задовільний стан плода.

Аннотация: В статье приведены основные показатели диагностики внутриутробного состояния плода у женщин с перенесенной беременностью. Кардиотокографическая диагностика – это одна из первых звеньев отражение внутриутробного состояния плода, что служит сигналом для дальнейшего наблюдения и тактики ведения женщин в сроке гестации больше 40 недель. Более значительные нарушения параметров, которые диагностированы во время записи кардиотокограм у женщин с перенесенной беременностью, а именно, снижением АМО и количества осцилляций, уменьшение количества акцелераций, одновременное увеличение вариабельных, глубоких, долговременных децелераций во время беременности и возникновения, поздних децелераций в родах (dipII, dipIII), рост процента стабильного ритма со значительными участками монотонности и синусоидального ритма указывал на нарушения внутриутробного состояния плода: гипоксию, дистресс плода и нарушение плацентарного кровообращения в 87,6% случаев у женщин с перенесенной беременностью. Необходимо отметить, что по данным КТГ у большинства женщин контрольной группы был диагностирован удовлетворительное состояние плода.

Summary: The article presents the main indicators of diagnostics of intrauterine condition of the fetus in women with a term pregnancy. Cardiac cutane diagnosis is one of the first links a reflection of the intrauterine condition of the fetus that serves as a signal for further observation and treatment of women in the period of gestation more than 40 weeks. More significant disturbances of parameters that are diagnosed during recording cardiomomum in women with perenose pregnancy, namely, lower АМО and the number of oscillations, reducing the number of accelerate, simultaneous increase in a variable, deep, long-term decelerate during pregnancy and the occurrence of late decelerate in childbirth (dipII, dipIII), increases in the percentage of a stable rhythm with a considerable amount of monotony and sinus rhythm indicated violations of the intrauterine state of the fetus: hypoxia, fetal distress and disturbance of placental circulation in 87,6% of cases in women with a term pregnancy. It should be noted that according to the CTG, most women in the control group were diagnosed satisfactory condition of the fetus.

Вступ. Проблема перенесеної вагітності і запізнілих пологів до цього часу представляє великий науковий інтерес для акушер-гінекологів і перинатологів, оскільки основною причиною гестаційних ускладнень при терміні гестації більше 40 тижнів є порушення функції плацентарного комплексу. Важливість і актуальність проблеми пояснюється великим числом ускладнень під час вагітності, пологах та післяпологовому періодах. Для діагностики порушень плацентарного комплексу та внутрішньоутробного стану плода існують безліч різноманітних методів, однак одним із перших та достовірних методів є кардіотокографічне дослідження.

Мета дослідження – діагностувати особливості кардіотокографічних показників у жінок з ознаками перенесеної вагітності та порівняти отримані результати з показниками жінок до 40 тижнів гестації.

Матеріали та методи. Для оцінки результатів кардіотокографічних даних нами було проведено розподіл вагітних на 2 групи: основну групу скла-

ли 30 вагітних з перенесеною вагітністю в терміні 41-42 тижні та контрольну групу склали 20 здорових вагітних в терміні 37-40 тижнів гестації. Для діагностики перенесеної вагітності нами приймалися до уваги наступні дані: підрахунок терміну гестації по менструальному циклу, овуляції, УЗД скринінгових методах дослідження, перших рухах плода, відкриття декретної відпустки. В комплексі проведених досліджень були включені: ехографічне обстеження (фетометрія, плацентографія, БПП та доплерометричні дані кривих швидкостей кровотоку), кардіотокографія, амніоскопія. Слід зазначити, що розподіл груп по віковій категорії складав від 20 до 35 років. Першовагітні – 18(30%), повторновагітні – 42(70%). Найбільш частими екстрагенітальними захворюваннями у жінок основної групи були: анемія I та II ступеня 12(40%), захворювання ШКТ – 6(20%), захворювання сечовидільної системи – 5 (16,6%), варикозне розширення вен нижніх кінцівок – 8(26,7%), захворювання щитоподібної залози – 4 (13,3%). Проводячи ретроспективний аналіз медичної документації зазначено, що у жі-

нок основної групи спостерігались такі гестаційні ускладнення: загроза самовільного викидня без кровомазання – 16 (53,3%), загроза самовільного викидня з кровомазанням у ранньому ембріональному періоді з частковим відшаруванням хоріона – 8 (26,7%), ранні гестози – 9 (30%), СЗРП I та II ст. – 7 (23,3%). Для діагностики внутрішньоутробного стану плода всім вагітним (основна та контрольні групи) проведено кардіотокографічне дослідження.

Обговорення результатів дослідження. Всім жінкам основної та контрольної груп виконано кардіотокографічне дослідження (КТГ). За даними КТГ оцінювали такі параметри: базальна частота серцевих скорочень (БЧСС), варіабельність ЧСС (амплітуду і частоту осциляцій), наявність і тип тимчасових змін БЧСС у вигляді прискорення (акцелерація), чи уповільнення (децелерація) серцевого ритму. Встановлено, що у жінок основної групи (табл.1) зміна базальної частоти серцевих скорочень (БЧСС) в бік тахікардії ($p>0,05$) сягала 175,8 пош./хв і більше, однак у 32,5% випадків цей показник перебував на рівні 110-170 пош./хв. Стійка брадикардія була зафіксована у 2 жінок (6,6%). Реактивність автономної системи у плода доповнюється оцінкою варіабельності. Варіабельність свідчить про відхилення від середнього рівня базального ритму у вигляді осциляцій. Оцінку варіабельності базального ритму проводили за амплітудою і частотою. У жінок основної групи з проявами функціональних порушень плацентарного комплексу амплітуда миттєвих осциляцій (АМО) порівняно з нормою зменшувалася і КТГ зазвичай мала сплюснений, монотонний низькоамплітудний та низькочастотний ритм. АМО знижувалася до $4,2 \pm 0,2$ мм ($p<0,001$) у жінок з проявами переносної вагітності проте, у жінок контрольної групи цей показник сягав в межах $10,8 \pm 0,52$ мм. Частота осциляцій у жінок основної групи сягала $3,1 \pm 0,12$ осц./хв, коли у жінок контрольної групи цей показник сягав в межах $7,5 \pm 0,18$ осц./хв. Прояв зафіксованого монотонного ритму кривої свідчить про гіпоксичні порушення плода у жінок основної групи.

Акцелерації – це показник стабільного функціонального стану плода, який найбільше відмічав-

ся у групі контролю. Так кількість акцелерацій у здорових жінок (у терміні до 40 тиж. вагітності) на протязі 20 хв. дослідження сягала $6,9 \pm 0,24$, амплітуда – $22,6 \pm 1,20$, тривалість – $14,6 \pm 0,57$ с. Слід зазначити, що у жінок основної групи у порівнянні з групою контролю значно знижувалася так кількість акцелерацій сягала $1,5 \pm 0,37$ ($p<0,001$). Амплітуда становила $15,6 \pm 1,5$ ($p<0,01$), тривалість відповідно, $8,9 \pm 0,58$ с. ($p>0,05$).

Негативний показник, який відображав патологічний стан плода у вигляді вираженої гіпоксії, що спостерігався переважно у жінок основної групи. Кількість децелерацій у жінок основної групи сягав $4,6 \pm 0,29$ ($p<0,001$), амплітуда сягала $25,1 \pm 1,81$ ($p<0,05$), тривалістю $3,62 \pm 0,41$ с. ($p<0,001$). Проте, діагностовано, що у жінок контрольної групи кількість децелерацій була незначною $1,3 \pm 0,2$, амплітуда сягала $1,54 \pm 1,32$, тривалість – $0,6 \pm 0,06$ с.

Оцінюючи дані КТГ жінок у пологах слід відмітити, що у жінок основної групи з'являлися пізні dip II , dip III децелерації, що свідчило про важку гіпоксію та дистрес плода, що слугувало до термінового пологорозршення шляхом кесаревого розтину. Так у жінок основної групи кількість децелерацій варіювала від $4,6 - 5,7 \pm 0,12$; амплітуда коливалася в межах $16-23$ пош./хв. – $19,6 \pm 0,41$ пош./хв., тривалість становила від $18-31$ с – $24,2 \pm 0,77$ с. Проте, у жінок контрольної групи вагітних спостерігалися поодинокі, спорадичні, короткотривалі децелерації, що виникали у відповідь на рухи плоду. Кількість децелерацій становила $1,3 - 2,1 \pm 0,08$, амплітуда коливалася у межах від 16 до 19 пош./хв. – $17,4 \pm 0,12$ пош./хв., а тривалість коливалася в межах $15-19$ с. і в середньому становила $17,2 \pm 0,16$ с. З початком пологової діяльності у здорових вагітних спостерігали поодинокі, періодичні (ранні) децелерації: dip 0 , dip I , які тривали не більше 15 с.

Оцінюючи рухову активність плоду у жінок основної та контрольної груп на момент запису КТГ (20хв.) діагностовано, що кількість рухів плода у жінок основної групи в 3-6, проте у жінок контрольної групи рухова активність плоду сягала в межах 5-10.

Таблиця 1

Показники кардіотокограм у обстежених вагітних ($M \pm m$)

Показники КТГ	Групи вагітних	
	Основна група (n =30)	Контрольна група (n =20)
БЧСС, пош./хв.	$175,8 \pm 2,3$	$145,6 \pm 1,03$
АМО, пош./хв.	$4,2 \pm 0,2$	$10,8 \pm 0,52$
Чосцосц./хв.	$3,1 \pm 0,12$	$7,5 \pm 0,18$
Акцелерації	Кількість	$1,5 \pm 0,37$
	Амплітуда, пошт./ хв.	$15,9 \pm 1,5$
	Тривалість, с	$8,9 \pm 0,58$
Децелерації	Кількість	$4,6 \pm 0,29$
	Амплітуда, пошт./ хв.	$25,1 \pm 0,81$
	Тривалість, с	$3,62 \pm 0,41$
Рухи	3-6	5-10

Більш значні порушення параметрів, які діагностовані під час запису кардіотокограм у жінок основної групи, а саме, зниженням АМО та кількості осциляцій, зменшення кількості акцелерацій, одночасне збільшення варіабельних, глибоких, довготривалих децелерацій під час вагітності та виникнення пізніх децелерацій в пологах (dipII, dipIII), зростання відсотка стабільного ритму зі значними ділянками монотонності і синусоїдального ритму вказував на порушення внутрішньоутробного стану плода: гіпоксію, дистрес плода та порушення плацентарного кровообігу у 87,6% випадків жінок з перенесеною вагітністю. Необхідно зазначити, що за даними КТГ у більшості жінок контрольної групи був діагностований задовільний стан плода.

Висновки. Отже, найбільш інформативними показниками, що відображають внутрішньоутробний стан плода, за даними КТГ є базальна частота серцевих скорочень, амплітуда, частота миттєвих осциляцій, кількість, амплітуда, тривалість акцелерацій та децелерацій та реактивність не стресового тесту. Дані КТГ дозволяють своєчасно діагностувати, попередити загрозливий стан плода (гіпоксію, дистрес) під час вагітності, пологів та прийняти правильну акушерську тактику щодо ведення даної пацієнтки.

Перспективи подальших досліджень. Своєчасна діагностика порушень плацентарного комплексу та внутрішньоутробного страждання плода за допомогою інструментальних методів діагностики.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бесєдін В.М. Стан гормональної функції плаценти у немолодих першородячих, можливості комплексної терапії фетоплацентарної недостатності / В.М. Бесєдін, М.В. Дорошенко-Кравчик // Вісн. наук. Досліджень. – 2009. – № 2(35). – С. 227-229.
2. Дашкевич В.Є. Плацентарна недостатність: сучасні аспекти патогенезу, діагностики, профілактики та лікування / В.Є. Дашкевич, С.М. Янюта // Мистецтво лікування. – 2011. – № 4. – С. 20-36.
3. Каліновська І.В. Дослідження рівня E -мікроглобуліну в материнській сироватці крові при плацентарній формі фетоплацентарної недостатності у різні терміни вагітності / І.В. Каліновська // Одес. мед. ж. – 2008. – № 2. – С. 51-56.
4. Резніченко Г.І. Патогенетичні та клінічні аспекти хронічної плацентарної недостатності, профілактика і лікування / Г.І. Резніченко, Ю.М. Бесарабов // Запорізький мед. журн. – 2013. – С. 75-79.
5. Рец Ю.В. Гормонально-гистометрические корреляции при хронической плацентарной недостаточности / Ю.В. Рец // Вопр. гинекол., акуш. и перитол. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 12-15.
6. Филиппов О.С. Прогностическая значимость различных методов диагностики фетоплацентарной недостаточности / О.С. Филиппов, А.А. Казанцева // Проблемы репродукции. – 2007. – № 3. С. 60-64.
7. Чепка Ю.Л. Прогнозування фетоплацентарної недостатності на основі статистичного багатофакторного комп'ютерного аналізу / Ю.Л. Чепка // Український медичний часопис. – 2009. – № 1(33). – С. 105-108.

КОРЕКЦІЯ ХРОНІЧНОГО ПСИХОЕМОЦІЙНОГО НАПРУЖЕННЯ ТА СТАНУ ВАЗОДИЛЯТАЦІЙНОГО РЕЗЕРВУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Анотація: Стаття присвячена вивченню можливих механізмів погіршення вазодилатуючої функції ендотелію під дією хронічного психоемоційного напруження і активації нейрогуморальних механізмів з підвищенням секреції кортизолу. В роботі наведені нові дані щодо особливостей ендотеліозалежної та ендотелінезалежної вазодилатації на тлі напруження регуляторних систем. Доведено доцільність застосування препаратів магнію та мебікару для оптимізації базової антигіпертензивної терапії у пацієнтів із фоновим високим рівнем тривожності та гіперсекрецією кортизолу.

Анотация: Статья посвящена изучению возможных механизмов ухудшения вазодилатирующей функции эндотелия под действием хронического психоэмоционального напряжения и активации нейрогуморальных механизмов с повышением секреции кортизола. В работе приведены новые данные об особенностях эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, сопровождающейся напряжением регуляторных систем. Доказана целесообразность применения препаратов магния и мебикара для оптимизации базовой антигипертензивной терапии у пациентов с фоновым высоким уровнем тревожности и гиперсекрецией кортизола.

Summary: The article is devoted to the study of possible mechanisms of deterioration of the vasodilating function of the endothelium under the influence of chronic psychoemotional stress and activation of neurohumoral mechanisms with increased cortisol secretion. New data on the features of endothelium-dependent and endothelial-independent vasodilation against the backdrop of regulatory system stress are presented in the work. The expediency of the use of magnesium and mebica drugs for optimization of basic antihypertensive therapy in patients with background high anxiety and hypersecretion of the torso has been proven.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – провідна причина смертності в усьому світі що призводить до 17,7 мільйона смертей щорічно (ВООЗ, 2015) [1]. В даний час артеріальна гіпертензія (АГ) розглядається як складний комплекс нейрогуморальних, гемодинамічних і метаболічних факторів, взаємовідношення яких трансформуються в часі, що визначає можливість переходу одного варіанту перебігу АГ в інший [2]. Стрес, гіподинамія, психоемоційне напруження, що є характерними особливостями способу життя сучасного суспільства, стають чинниками формування АГ, а ризик серцево-судинних ускладнень у хворих із АГ залежить не тільки від абсолютного рівня артеріального тиску, а й від коливань АГ протягом різних проміжків часу, так званої варіабельності АГ [3; 4; 5]. Артеріальний тиск регулюється фізіологічними механізмами контролю серцево-судинної системи, у тому числі нейромедіаторами [6]. Експериментальні дані свідчать про те, що симпатична нервова система (СНС) тісно взаємодіє з ендотелієм судин [7; 8]. І навпаки, ендотеліальна дисфункція сама по собі підвищує ризик розвитку АГ і ключовою причиною формування і становлення АГ [9; 10].

Численні популяційні дослідження вказують на важливу роль психоемоційного стресу в якості фактора ризику серцево-судинних захворювань і АГ [11; 12]. Довготривале психоемоційне напруження призводить до розвитку стійкого підвищення артеріального тиску (АТ), погіршуючи ендотеліозалежну вазодилатацію (ЕЗВД). В умовах хронічного стресу відбувається стійка і тривала активація симпатoadреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісей. В результаті збільшується секреція основного гормону стресу – кортизолу, який

пригнічує експресію ендотеліальної NO-синтетази і знижує продукцію NO. Крім того, під дією симпатичної нервової системи відбувається активація ренін-ангіотензин-альдостеронового механізму, що призводить до зростання периферичного опору і збільшення навантаження на ендотеліоцити кровоносних судин і, в кінцевому підсумку, сприяє формуванню ЕД [13].

З огляду на це існує доцільність пошуку препаратів, які би оптимізували традиційну антигіпертензивну терапію шляхом впливу на деякі патогенетичні ланки дестабілізації регуляторних систем.

Мікроелемент магній (Mg^{2+}) є важливим мікроелементом, що забезпечує стабільність всіх енергозалежних процесів в організмі (насамперед у серцево-судинній системі) контролює нормальне функціонування кардіоміоцитів, забезпечує цикл систола-діастола, гіпотензивний ефект за рахунок депресії центральних механізмів регуляції артеріального тиску, пригнічення пресорних рефлексів, часткової блокади нервових імпульсів, зменшення виділення катехоламінів, альдостерону, зниження чутливості судин до пресорних агентів і прямого вазодилатуючого впливу, перешкоджає втраті K^+ , виявляє антиаритмічну дію [14]. На думку О.А. Громової (2014), стан гострого і хронічного стресу супроводжується катехоламіновими впливами. У стані стресу виділяється підвищена кількість адреналіну і норадреналіну, що сприяють виведенню магнію із клітин, зменшенню внутрішньоклітинного вмісту магнію і високій концентрації магнію у первинній сечі та втратам із сечею. За даними літератури, застосування препаратів магнію сприяє покращенню загального стану при АГ, що супроводжуються розладами регуляторних

систем [15]. Особлива роль у лікуванні магнійдефіцитних станів належить комбінованим препаратам, що містять магній і піридоксин. Висока активність комбінованого препарату обумовлена синергізмом дії компонентів: піридоксин збільшує концентрацію магнію в плазмі та еритроцитах і знижує кількість магнію, що виводиться з організму, покращує всмоктування магнію в шлунково-кишковому тракті, його проникнення у клітини [16]. Корекція дефіциту магнію може поліпшити ендотеліальну дилатацію плечової артерії [17].

Також в комплексному лікуванні хворих на АГ доцільно застосовувати препарати, що мають транквілізуючу дію, сприяють зниженню відчуття тривоги. В клінічній практиці застосовується препарат мебікар, який має помірну транквілізуючу (анксиолітичну) активність, знімає або послаблює відчуття занепокоєння, тривогу, страх, внутрішнє емоційне напруження та роздратування [18]. Мебікар в основному діє на серотонінергічну систему організму. У малих і середніх дозах він підсилює ефект попередника серотоніну триптофану, у нейромедіаторному профілі дії цього препарату присутні дофамінопозитивний компонент і особливості агоніста-антагоніста адренергічної системи [19].

Метою цієї роботи було вивчення впливу препаратів магнію і мебікару на прояви хронічного психоемоційного напруження та ендотеліальну функцію у пацієнтів із АГ.

Матеріали і методи дослідження. Проведено обстеження 145 пацієнтів із АГ II стадії, у віці від 29 до 53 років (середній вік – $46,75 \pm 0,56$ років). Залежно від отриманого лікування пацієнти були розподілені на групи: I група (n=30) – пацієнти,

які отримуватимуть базову терапію згідно із рекомендаціями по АГ; II група (n=40) – пацієнти, які отримували на фоні базової терапії препарат магнію в дозі 1 табл. 3 р/добу; III група (n=38) – пацієнти на фоні базової терапії приймали мебікар в дозі 300мг. 3 р/добу; IV група (n=37) – пацієнти, які на фоні базової терапії приймали Мебікар в дозі 300 мг 3 р/добу та препарат магнію в дозі 1 табл. 3 р/добу. Тривалість терапії – 1 місяць. До контрольної групи увійшли 20 практично здорових людей без АГ, серцево-судинної патології та надлишкової маси тіла, порівнянних за віком з групами 1 і 2 (середній вік – $42,58 \pm 1,45$ років).

Діагноз АГ ґрунтувався на положеннях критеріїв Оновленої та адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Артеріальна гіпертензія» та уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (Наказ МОЗ України від 24 травня 2012 року № 384) [19].

Рівень реактивної і особистісної тривожності визначали за допомогою опитувальника Спілберґера-Ханіна. Результат до 30 балів відповідав низькій тривожності, 30-45 балів – помірній, 46 і вище – високій тривожності.

З метою вивчення судиннорухової функції ендотелію проводили ультразвукове дослідження плечової артерії, з оцінкою зміни її діаметра і швидкості кровотоку по ній в ході проведення проб з реактивною гіперемією і прийомом нітрогліцерину за допомогою ультразвукової системи Philips HD11XE (Нідерланди). Вимірювання проводили в режимі двомірного ультразвукового сканування методом, запропонованим D. Celermajer і співавторами в модифікації Т. В. Балахонової. Оцінювали

Таблиця 1

Динаміка показників ендотеліальної та ендотеліальної незалежної вазодилатації в тесті реактивної гіперемії Celermajer et al. (1992) у хворих на артеріальну гіпертензію II ступеня залежно від отриманого лікування

Показники	D_{pr} , % ЕЗВД	p	D_{nc} , % ЕНВД	p
Здорові особи	$12,65 \pm 0,50$		$23,31 \pm 0,53$	
Група I до лікування	$7,88 \pm 0,49$	$p > 0,05$	$18,28 \pm 1,01$	$p > 0,05$
Група I після лікування	$8,27 \pm 0,83$	$p_1 < 0,05$	$19,72 \pm 0,79$	$p_1 < 0,05$
Група II до лікування	$7,35 \pm 0,57$	$p < 0,05$	$18,46 \pm 1,13$	$p < 0,05$
Група II після лікування	$11,41 \pm 0,86$	$p_1 > 0,05$	$22,23 \pm 1,49$	$p_1 > 0,05$
Група III до лікування	$7,59 \pm 0,42$	$p > 0,05$	$18,38 \pm 0,94$	$p > 0,05$
Група III після лікування	$9,88 \pm 0,13$	$p_1 < 0,05$	$21,08 \pm 1,77$	$p_1 < 0,05$
Група IV до лікування	$7,41 \pm 0,63$	$p < 0,05$	$18,06 \pm 0,99$	$p < 0,05$
Група IV після лікування	$12,22 \pm 0,46$	$p_1 > 0,05$	$23,68 \pm 0,72$	$p_1 > 0,05$

- Примітки: 1. D_{pr} – діаметр плечової артерії в умовах реактивної гіперемії,
 2. D_{nc} – діаметр плечової артерії через 5 хв. після прийому нітрогліцерину,
 3. ЕЗВД – ендотеліальна вазодилатація,
 4. ЕНВД – ендотеліально незалежна вазодилатація,
 5. p – достовірна відмінність до і після лікування,
 6. p_1 – достовірна відмінність після лікування і здоровими особами.

стан ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) та ендотелійнезалежної вазодилатації (ЕНВД).

Визначення концентрації кортизолу в сироватці крові проводилося методом твердофазного конкурентного імуноферментного аналізу з використанням набору реагентів «Кортизол-ІФА-БЕСТ» (Росія). Кров для дослідження брали з ліктьової вени натщесерце вранці в період з 8:00 до 9:00.

У всіх осіб, включених в дослідження, було отримано письмову згоду на проведення обстежень і використання їх даних.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета програм STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., USA). Дані представлені у вигляді $M \pm m$. Для оцінки відмінностей між двома вибірками за рівнем досліджуваної ознаки застосовувався непараметричний критерій Манна-Уїтні. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз даних, отриманих в ході проб з реактивною гіперемією і прийомом нітрогліцерину, пока-

зав, що у пацієнтів з АГ у порівнянні з контрольною групою здорових осіб до лікування величини ЕЗВД і ЕНВД були значно нижче, що відображено в табл. 1.

Середні показники ЕЗВД і ЕНВД у пацієнтів групи I після лікування склали $8,27 \pm 0,83\%$ і $19,72 \pm 0,79\%$ відповідно, що було значно нижче аналогічних показників в групі контролю – ЕЗВД ($12,65 \pm 0,50\%$, $p < 0,001$) і ЕНВД ($23,31 \pm 0,53\%$, $p < 0,001$) та достовірно не відрізнялись від показників до початку лікування. Натомість у пацієнтів II групи, які отримували додатково препарат магнію, доведено достовірне підвищення ЕЗВД ($11,41 \pm 0,86\%$; $p < 0,05$) і ЕНВД ($22,23 \pm 1,49\%$, $p < 0,05$) після курсового лікування. Застосування мебікару у пацієнтів III групи оптимізувало здатність судин у хворих із АГ до судиноділятації у відповідь на механічну деформацію і дію NO на гладенькі м'язи судинної стінки, однак достовірного унормування показників порівняно із здоровими особами не було встановлено: ЕЗВД ($9,88 \pm 0,13\%$; $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$) і ЕНВД ($21,08 \pm 1,77\%$, $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$) –

Таблиця 2

Динаміка показників особистісної (ОТ) і реактивної (РТ) тривожності (опитувальник Спілбергера-Ханіна) у хворих на артеріальною гіпертензією II ступеня залежно від отриманого лікування ($M \pm m$, бали).

Групи	Групи хворих			
	I n=25	II n=32	III n=29	IV n=27
ОТ до лікування	52,21±1,95	52,47±1,04	53,08±1,25	53,22±1,21
після лікування	48,45±0,94	46,84±0,43	39,92±0,67*	38,57±1,45
		$p > 0,05$	$p < 0,05$; $p_1 < 0,05$	$p < 0,05$; $p_2 < 0,05$
РТ до лікування	52,23±1,24	55,15±1,62	51,48±3,07	53,41±0,97
після лікування	35,17±1,08*	37,01±0,59*	34,54±0,89*	35,36±0,88*
		$p > 0,05$	$p > 0,05$; $p_1 > 0,05$	$p > 0,05$; $p_2 > 0,05$

Примітки: 1. * $p < 0,05$ - достовірність різниці до і після лікування;
2. p – достовірність різниці з I групою після лікування;
3. p_1 – достовірність різниці між II і III групами після лікування;
4. p_2 – достовірність різниці між II і IV групами після лікування.

Таблиця 3

Динаміка показників сироваткового кортизолу у хворих на артеріальною гіпертензією II ступеня залежно від отриманого лікування ($M \pm m$, бали)

Групи	Групи хворих			
	I n=25	II n=32	III n=29	IV n=27
до лікування	938,28±29,93	971,24±93,22	993,78±55,25	983,66±68,93
після лікування	785,21±59,59	401,81±33,07*	620,92±49,47*	323,57±25,59*
		$p < 0,05$;	$p > 0,05$; $p_1 < 0,02$	$p < 0,01$; $p_2 < 0,05$
Здорові особи	205,24±1,61	205,24±1,61	205,24±1,61	205,24±1,61

Примітки: * $p < 0,05$ – достовірність різниці до і після лікування;
 p – достовірність різниці з I групою після лікування;
 p_1 – достовірність різниці між II і III групами після лікування;
 p_2 – достовірність різниці між II і IV групами після лікування.

після курсового лікування. У пацієнтів групи IV показники характеризувалося більш вираженим покращанням ЕЗВД і ЕНВД. Так, спостерігалось істотне підвищення ЕЗВД ($12,22 \pm 0,46\%$, $p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою ($p > 0,05$), а також ЕНВД ($23,68 \pm 0,72\%$, $p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$). Отже нами доведено клінічно значимий ефект $Ma2+$ для покращення вазодилатаційного резерву судин в умовах реактивної гіперемії і прийому нітрогліцерину.

З даних, поміщених в таблиці 2 можна заключити, що динамічні зміни ситуативної і реактивної тривожності були різними. Не залежно від отриманого лікування рівень реактивної тривожності достовірно знизився в усіх групах хворих і визначався в межах $35,17 \pm 1,08$ (I група) – $37,01 \pm 0,59$ (II група) балів. Простежувались інші тенденції відносно динаміки особистісної тривожності. Рівень ОТ у хворих на АГ, які отримували традиційне лікування чи препарат магнію, достовірно не знизився в процесі лікування і залишався високим

($48,45 \pm 0,94$ бала, $p < 0,01$; $46,84 \pm 0,43$ бала, $p > 0,05$). Показники особистісної тривожності у хворих III ($39,92 \pm 0,67$ балів, $p < 0,01$) і IV ($38,57 \pm 1,45$ бала, $p < 0,01$) груп, які отримували мебікар, знизились до середнього рівня. Найбільш виразну динаміку зниження рівня особистісної і реактивної тривожності ми спостерігали у хворих які отримували поєднано і препарати магнію і мебікару.

Той факт, що рівні кортизолу в крові були пов'язані з показниками психоемоційного стресу, є підтвердженням його ключової ролі в реалізації впливу психологічних факторів на розвиток АГ. Призначення препаратів магнію у пацієнтів II і IV груп сприяло достовірному внормуванню рівня кортизолу у 2,41 рази та у 3,04 рази відповідно.

Отже, у пацієнтів із АГ, яка супроводжується психоемоційними розладами, хронічним стресом – надмірною активацією стресореагуючих систем – застосування препаратів магнію та мебікару сприяє відновленню синергійності вегетативної регуляції і ендотеліальної дисфункції.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Simultaneous assessment of autonomic nervous and vascular endothelial functions in a rat model / H.T.Wu, C.C.Liu, C/K.Sun [et all.] // *Biomed Tech (Berl)*. – 2013. – Vol. 58, № 2. – P. 205–212.
2. Троицкая Е.А. Эволюция представлений о значении вариабельности артериального давления/ Е.А. Троицкая, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // *Артериальная гипертензия*. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 6–17.
3. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте / А.А. Кастанян, Е.И. Железняк, А.К. Хагуш [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 389–400.
4. Assessment and management of blood-pressure variability / G.I. Parati, J.E. Ochoa, C. Lombardi, G. Bilo // *Nat Rev Cardiol*. – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 143–55.
5. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients / E.K. Chowdhury, A. Owen, H. Krum [et all.] // *J Hypertens*. – 2014. – Vol. 32, № 3. – P.525–533.
7. Simultaneous heart rate variability monitoring enhances the predictive value of flow-mediated dilation in ischemic heart disease / S. Watanabe, E. Amiya, M. Watanabe [et all.] // *Circ J*. – 2013. – Vol. 77, № 4. – P. 1018–1025.
8. Heart rate variability and incident stroke: the atherosclerosis risk in Communities Study / A.L. Fyfe-Johnson, C.J. Muller, A. Alonso [et all.] // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47, № 6. – P. 1452–1458.
9. Li Q. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension / Q.Li, J.Y. Youn, H. Cai // *J. Hypertens*. – 2015. – Vol. 33, № 6. – P. 1128–1136.
10. Park K.H. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches / K.H. Park, W.J. Park // *J Korean Med Sci*. 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 1213–1225.
11. Golbidi S. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes / S. Golbidi, J.C. Frisbee, I. Laher // *Am J Physiol. Heart Circul Physiol*. – 2015. –Vol. 308, № 12. – P. 1476–1498.
12. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (Эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ "MONICA – PSYCHOSOCIAL") / А.В. Гафарова, В.В. Гафаров, Е.А. Громова, И.В. Гагулин // *Артериальная гипертензия*. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 27–31.
13. Toda N. How mental stress affects endothelial function / N. Toda, M. Nakanishi-Toda // *Pflügers Archive*. – 2011. – Vol. 462, № 6. – P. 779–794.
14. Корекція недостатності магнію у дітей та підлітків з астеничним синдромом і первинною артеріальною гіпертензією / Ю.В. Марушко, Т.В. Гишак, О.Г. Шадрін, [і ін.] // *РАЦИОНАЛЬНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ* – 2016. – № 3. – С. 35–48.
15. Мороз Г.З. Магній в сучасній медицині: від теорії до клінічної практики / Г.З. Мороз, І.В. Седченко // *Thegaria*. – 2015. – № 1(94). – С. 17.
16. Федорова О.А. Препараты калия и магния в современной клинической практике / О.А. Федорова // *Український часопис*. – 2014. – № 1(99), I/II.
17. ТКАЧЕНКО В.І. Роль калію та магнію при лікуванні серцево-судинних захворювань / В.І ТКАЧЕНКО, Т.О. БАГРО // *Ліки України*. – 2016. – № 3. – С. 33–36.
18. Гирина О.Н. Применение дневного транквилизатора «Адаптол» в комплексной терапии пациентов высокого кардиоваскулярного риска: целесообразность, эффективность / О.Н. Гирина, Н.А. Скаржевская // *Укр. тер. журнал*. – 2010. – № 1. – С. 125–130.
19. «Артеріальна гіпертензія» та уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (Наказ МОЗ України від 24 травня 2012 року № 384).

Карпінська Т. Г.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри клінічного медсестринства (випускової)
ВНКЗ Львівської обласної ради «Львівський інститут медсестринства
та лабораторної медицини імені Андрея Крупинського»

Дуб Н. Є.
кандидат наук з державного управління
ВНКЗ Львівської обласної ради «Львівський інститут медсестринства
та лабораторної медицини імені Андрея Крупинського»

Назар С. Л.
ВНКЗ Львівської обласної ради «Львівський інститут медсестринства
та лабораторної медицини імені Андрея Крупинського»

ФОРМУВАННЯ СЛУЖБИ ШВИДКОГО РЕАГУВАННЯ НА НАДЗВИЧАЙНІ СИТУАЦІЇ В КРАЇНАХ ЄВРОСОЮЗУ

Анотація: В статті наведено особливості діяльності служб швидкого реагування на надзвичайні ситуації у деяких країнах Європи з метою розробки ефективного планування, організації та управління готовністю для адекватного забезпечення населення медичною допомогою. Акцентується увага на значенні в організації швидкого реагування на надзвичайні ситуації високопрофесійної підготовки кадрів, проведенні заходів щодо забезпечення матеріально-технічної бази, зв'язку і взаємодії різних аварійно-рятувальних служб, а також міжнародного співробітництва.

Анотация: В статье приведены особенности деятельности служб быстрого реагирования на чрезвычайные ситуации в некоторых странах Европы с целью разработки эффективного планирования, организации и управления готовностью для адекватного обеспечения населения медицинской помощью. Акцентируется внимание на значении в организации быстрого реагирования на чрезвычайные ситуации высокопрофессиональной подготовки кадров, проведении мероприятий по обеспечению материально-технической базы, связи и взаимодействия различных аварийно-спасательных служб, а также международного сотрудничества.

Summary: The article describes the features of emergency response services in some European countries in order to develop effective planning, organization and management of readiness to adequately provide medical care to the population. The emphasis is placed on the importance of highly qualified personnel in emergency response organization, on measures to secure the material and technical base, communication and interaction of various emergency rescue services, as well as international cooperation.

Постановка проблеми. Враховуючи сучасну ситуацію у світі, де суттєво зростають ризики виникнення надзвичайних ситуацій, актуальність вивчення особливостей служби швидкого реагування і забезпечення населення необхідним об'ємом медичного забезпечення не викликає сумніву.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Проблемою формування служби швидкого реагування на надзвичайні ситуації в Україні займаються В.А. Гузенко, О.І. Камардаш, І.М. Неклонський, В.О. Самарін, Н.В. Григоренко, Я.Ф. Радиш. Зокрема, П.Б. Волянський захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора наук з державного управління на тему «Теоретичні засади державного управління медичним захистом населення від наслідків надзвичайних ситуацій в Україні», в якій проаналізовано досвід розвинених зарубіжних країн при ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій [1].

Основною метою нашого дослідження є ознайомлення із організацією сучасної служби медичного реагування на надзвичайні ситуації у країнах західної Європи.

Матеріали і методи досліджень. Для вирішення поставленої мети нами були проаналізовані літературні джерела, в яких висвітлено проблему надання екстреної медичної допомоги населенню при виникненні надзвичайних ситуацій.

Виклад основного матеріалу. З метою оперативного впливу на надзвичайні ситуації всередині

і за межами Євросоюзу, ЄС створив Європейський медичний корпус швидкого реагування. Завдяки створенню цього корпусу держави-члени ЄС та інші європейські країни, які входять до числа організаторів корпусу, зможуть отримати доступ до медичних бригад і засобів для швидкого реагування на виникнення надзвичайної ситуації. До складу корпусу швидкого реагування можуть входити групи фахівців та експертів, бригади екстреної медичної допомоги, мобільні лабораторії біобезпеки, евакуаційна медична авіаслужба, матеріально-технічна підтримка.

Формування Європейського медичного корпусу є частиною нового механізму цивільного захисту ЄС. На сьогодні, для цієї програми вже виділені людські та матеріальні ресурси у Бельгії, Чехії, Фінляндії, Франції, Люксембург, Німеччина, Іспанія, Швеція і Нідерланди.

Механізм цивільного захисту ЄС можна активувати для усіх типів катастроф. Ефективність діяльності корпусу швидкого реагування можна було оцінити під час спалаху гарячки Ебола в Західній Африці (2014 р.), повені на Західних Балканах (2014 р.), конфлікту в Східній Україні (2015 р.) та кризи з мігрантами в Європі (2015 р.). В діяльності Механізму цивільного захисту ЄС беруть участь усі двадцять вісім держав-членів ЄС, а також Ісландія, Норвегія, Сербія, колишня Югославія, Республіка Македонія та Чорногорія. Туреччина також

підписала угоду про приєднання до Механізму цивільного захисту ЄС [2].

В країнах Євросоюзу чітко регламентовано обсяг і визначені стандарти надання медичної допомоги у випадку виникнення надзвичайної ситуації. Систему об'єднаних сил швидкого реагування країн Європи складають рухомі медичні бригади і загони, організовані на базі багатопрофільних лікарень. Їх діяльність починається з попередньої медичної розвідки, проведеної в зоні катастрофи, яка дозволяє оцінити ситуацію: визначити приблизну кількість постраждалих, характер і тяжкість уражень, потребу в конкретних фахівцях, медичному майні, медикаментах, перев'язувальних та інших матеріально-технічних засобах. До цієї роботи на догоспітальному етапі залучаються як медичні так і немедичні працівники.

У Німеччині система швидкої допомоги при надзвичайних ситуаціях включає елементи медицини катастроф США та Франції. До надання допомоги разом з поліцією залучаються всі федеральні і комунальні служби, пожежні частини, а також допоміжні служби та благодійні союзи. В Баварії існує ще велика добровільна організація – Баварський Червоний Хрест, яка має в своєму розпорядженні в якості федерального резерву поїзд допомоги «Баварія», який забезпечує надання допомоги приблизно 4000 осіб по лінії медичної служби та служби обслуговування. Крім того, він має в своєму розпорядженні дев'ятнадцять повністю оснащених інфекційних госпіталів. При необхідності на допомогу бригаді парамедиків виїжджає лікар. Він може виїхати на будь-якому транспорті, тому що все необхідне обладнання для надання медичної допомоги є в кареті швидкої допомоги, включаючи дихальну апаратуру, кардіомонітор, набори для реанімації та інше [3].

У Франції прийнята децентралізована форма координації рятувальних робіт. Кожен департамент і великий населений пункт має спеціальну систему сил і засобів для ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій. Першими інформацію про катастрофу отримує поліція, яка передає цю інформацію до Центральної ради з організації та допомоги службам префектури. У 1956 р. була створена невідкладна медична служба Service Aide Medicale d'Urgence – SAMU. На кожному з 97 пунктів цілодобово чергують терапевти, хірурги, анестезіологи – реаніматологи та середній медичний персонал. Крім того до складу SAMU входять фахівці, які постійно працюють в інших установах (медичних, поліцейських, пожежних, транспортних тощо) і пройшли спеціальну підготовку за 400 – годинною програмою. Окрім цього, в систему надання екстреної допомоги входять досить ефективні формування добровільних рятувальників (secourism або sauver). Дипломовані рятувальники повинні вміти вивести людину з критичного стану. Створенню формувань рятувальників приділяють велику увагу. Такі фахівці забезпечуються підтримкою держави, владою департаментів і міст [4].

У спеціалізованих командах швидкої медичної допомоги дипломовані рятувальники беруть

на себе функції керівників таких команд, а добровільний медичний персонал в них виконує тільки свої безпосередні обов'язки.

У Польщі в систему швидкої допомоги при надзвичайних ситуаціях входять парамедики, а також реанімаційні та інші спеціалізовані медичні бригади.

У Швеції служба невідкладної медичної допомоги при катастрофах перебуває у складі пожежного управління Міністерства внутрішніх справ країни. В 1975 р. була створена Шведська Асоціація невідкладної медичної допомоги, за допомогою якої проводиться посилені підготовчий курс для служби швидкої допомоги і рятувальників з метою вироблення навичок надання допомоги постраждалим при пожежах та вибухах, руйнуваннях конструкцій, зсувах, повенях і штормах, дорожньо-транспортних пригодах, радіоактивному зараженні місцевості, витоків нафти і небезпечних хімічних речовин. Керівництво аварійними роботами в надзвичайних ситуаціях з 1986 р. було покладено на Національне управління рятувальних служб, яке несе відповідальність за організацію і навчання муніципальних і рятувальних служб, надає довідково-консультативну допомогу при їх роботі в екстремальних ситуаціях, забезпечує населення всією необхідною інформацією. У надзвичайних ситуаціях медичні установи Швеції переходять у підпорядкування командуванню цивільної оборони відповідного рівня і готові прийняти до 200 тисяч осіб, що постраждали. При цьому можуть бути розгорнуті 92 стаціонарних, 90 тимчасових госпіталів і 76 окремих медичних пунктів. Для цієї роботи на державних і муніципальних складах знаходяться певні запаси медикаментів, медичного обладнання та інших матеріальних засобів [5].

Висновки і перспективи подальшого дослідження. Таким чином, на сьогоднішній день потенційні ризики виникнення надзвичайних ситуацій, які супроводжуються великою кількістю жертв серед населення досить значні, що вимагає від суспільства розробки ефективного планування, організації та управління готовністю для адекватного забезпечення населення медичною допомогою. Як ми бачимо, в розглянутих країнах Європи існують схожі медичні служби швидкого реагування і забезпечення населення необхідним об'ємом медичного забезпечення в разі виникнення надзвичайних ситуацій. До проведення цих заходів окрім медиків обов'язково залучаються й інші служби швидкого реагування – це рятувальні, пожежні служби, поліція, всі федеральні і комунальні служби, а також допоміжні служби та благодійні союзи.

Для кожної країни підбирається оптимальний варіант взаємодії цих служб, що дає найбільш ефективний результат координованого реагування на надзвичайні ситуації. Але основою ефективності цих заходів є високопрофесійна підготовка кадрів, проведення заходів щодо забезпечення матеріально-технічної бази, зв'язок і взаємодія різних аварійно-рятувальних служб, а також міжнародне співробітництво.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Волянський П.Б. Теоретичні засади державного управління медичним захистом населення від наслідків надзвичайних ситуацій в Україні : автореферат дисертації д-ра наук з держ. управління: 25.00.01 [Електронний ресурс] / Петро Борисович Волянський. – Київ : Б.в., 2013. – 39 с. – Режим доступу: <http://library.univer.kharkov.ua/OpacUnicode/index.php?url=/notices/index/IdNotice:769378/Source:default>.
2. Цивільний захист ЄС. Інформаційний лист Генерального директорату з гуманітарної допомоги та цивільного захисту (ЕЧНО) [Електронний ресурс] // Генеральний директорат з гуманітарної допомоги та цивільного захисту – лютий 2016 року. – Режим доступу: <http://pprdeast2.eu/wp-content/uploads/2015/11/EU-Civil-Protection-Fact-Sheet-UA.pdf>.
3. Дмитрий Поспелов Правовое регулирование организации и функционирования служб догоспитального этапа. Проблемы и предложения по совершенствованию [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.likar.info/pro/article-48557-pravovoe-regulirovanie-organizatsii-i-funktsionirovaniya-sluzhb-dogospitalnogo-etapa-problemy-i-predlozheniya-po-sovershenstvovaniyu/>.
4. Н.И. Борчук Опыт организации экстренной медицинской помощи при катастрофах за рубежом [Электронный ресурс] // Медицинские новости. – № 7. – 2000. – Режим доступа: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=2989>.
5. Айзман Р.И. Международный опыт организации экстренной медицинской помощи населению в чрезвычайных ситуациях [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://yourlib.net/content/view/2746/43/>.

Боднарюк О. І.

кандидат медичних наук,

асистент кафедри акушерства та гінекології

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

Андрієць А. В.

аспірант кафедри акушерства та гінекології

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

Кобилянська-Васільєва А. М.

студентка IV курсу

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

ЕНДОМЕТРІОЗ У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ

Анотація: Стаття присвячена дослідженню поширеності, етіології, патогенезу, клініки, діагностики і лікування ендометріозу та його зв'язку з безпліддям у жінок. В роботі наведені дані стосовно можливостей діагностики ендометріозу та пов'язаного з ним безпліддя, методом визначення рівня антимюллерівського гормону в сироватці крові.

Анотация: Статья посвящена исследованию распространенности, этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения эндометриоза и его связи с бесплодием у женщин. В работе приведены данные относительно возможностей диагностики эндометриоза и связанного с ним бесплодия, методом определения уровня антимюллеривского гормона в сыворотке крови.

Summary: The article is devoted to the study of prevalence, etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of endometriosis and its connection with infertility in women. The work presents data on the possibilities of diagnosing endometriosis and associated infertility, by determining the level of antimulylerivskogo hormone in the blood serum.

Актуальність. Поширеність ендометріозу коливається від 50% до 60% у жінок та дівчат-підлітків з тазовими болями, від 6% до 10% (і більше) у жінок репродуктивного віку, і, за деякими даними, до 50% у жінок з безпліддям [1; 2]. Цей стан залежить від естрогену і спостерігається перш за все у репродуктивному віці. Його також виявляють випадково під час хірургічних втручань, таких як лапароскопія чи стерилізація, за умови безсимптомного перебігу захворювання.

У жінок з ендометріозом існує підвищений ризик розвитку декількох видів раку та аутоімунних розладів. Наявність хвороби пов'язана з змінами імунної відповіді, васкуляризації, нервової функції, перитонеального середовища та ектопічного ендометрію, що свідчить про те, що ендометріоз є системним, а не локалізованим станом. Ендометріоз глибоко впливає на психологічне та соціальне благополуччя і накладає значний економічний тягар на суспільство.

Визначення. Ендометріоз – це патологія репродуктивної системи жінки, яка визначається як наявність тканини ендометрію (залозистого компоненту і стромі) поза порожниною матки [1; 2; 3]. Ендометріюїдні ураження можуть виникати в різних місцях, включаючи тазову очеревину і яєчники; можуть проникати в структури тазу, розташовані під очеревиною, спричинюючи глибокий інфільтруючий ендометріоз. Деколи ендометріюїдну імплантацію можна знайти і в більш віддалених ділянках, включаючи легені, печінку, підшлункову залозу та постоперативні рубці, – з відповідними варіаціями у симптоматиці та клінічній картині.

Етіологія. Причини виникнення ендометріозу до кінця не з'ясовані, проте існують декілька теорій. «Ретроградна теорія менструацій», запропонована у 1920-х роках припускає, що фрагменти ендометрію витісняються рефлюксом разом з менструальною

кров'ю під час менструації з порожнини матки через фаллопієві труби в таз і в подальшому імплантуються на яєчниках чи на поверхні очеревини. Однак ця теорія не пояснює той факт, що тільки у 10% жінок розвивається ендометріоз, тоді як ретроградна менструація відбувається у 90% жінок. Тканина ендометрію також може транспортуватися лімфатичною чи кровоносною системами до різних ділянок тазу, і, як наслідок, ектопічно там проростати. Метапластична теорія полягає у тому, що мультипотентні клітини мезотелію очеревини піддаються метапластичній трансформації в функціональну ендометріюїдну тканину. Останнім часом, розвиток ендометріозу пов'язують з дефектами імунної системи [3]. Клітини ендометрію, потрапляючи в кров та інші органи являють собою аутоантигени. Проліферація ендометріюїдних клітин в інших тканинах можлива у результаті підвищення рівня естрогену, який стимулює секрецію кортикостероїдів. В свою чергу, кортикостероїди подавляють місцевий клітинний і гуморальний імунітет, що забезпечує сприятливі умови для інвазії і розвитку клітин ендометрію. Наявні дані про те, що цілий ряд екологічних, імунологічних і гормональних факторів, генетичних локусів пов'язані з ендометріозом і збільшують ризик його розвитку, однак їх причинно-наслідкові зв'язки до кінця не з'ясовані [3].

Патогенез. Наявність хвороби пов'язана з змінами імунної відповіді, васкуляризації, нервової функції, перитонеального середовища та ектопічного ендометрію, що свідчить про те, що ендометріоз є системним, а не локалізованим станом. Імплантація ендометріюїдних клітин спричинює руйнування нормальних тканин спайковим процесом та фіброзом, викликає важке запалення. Як наслідок, ендометріоз може провокувати дисменорею, диспареунію, хронічний тазовий біль та безпліддя [3; 4].

Зв'язок із безпліддям. До факторів виникнення безпліддя при ендометріозі відносяться зміни перитонеальної рідини, порушення процесів овуляції, розвиток імунологічної патології і трубно-перитонеальні порушення. Вважається, що наявність інтерлейкінів і некротизуючого пухлинного фактору в перитонеальній рідині, а також збільшення числа макрофагів призводить до зниження рухливості сперматозоїдів. При ендометріозі та безплідді знижується скорочувальна здатність фаллопієвих труб, внаслідок підвищення рівня простагландинів.

Ендометріоз достатнього ступеню важкості здатен провокувати спайковий процес в тазу, тим самим, погіршуючи фертильність, перешкоджаючи прийому і транспортуванню ооцитів і сприяючи подальшому безпліддю.

Крім того, при ендометріозі часто спостерігаються відсутність дозрівання яйцеклітин в яєчниках, зміни властивостей слизової матки, запальна реакція тканин, що оточують вогнища ендометріозу.

Діагностика ендометріозу. Клінічний анамнез та обстеження тазу можуть підвищувати можливість діагностики ендометріозу, але неоднорідність у клінічному вираженні, висока поширеність безсимптомного ендометріозу (від 2 до 50%) та поганий зв'язок між наявними симптомами та тяжкістю захворювання зумовлюють труднощі, пов'язані з отриманням надійного діагнозу ендометріозу, заснованого виключно на наявності симптомів. Незважаючи на те, що дослідження тазових аномалій корелює з наявністю ендометріозу при лапароскопії в 70-90% випадків, диференційний діагноз для більшості позитивних результатів обстеження залишається широким. Крім того, звичайні клінічні обстеження жінок не виключають наявності ендометріозу, оскільки захворювання діагностується і лапароскопічно підтверджується більш ніж у 50% жінок під час звичайних клінічних досліджень тазу [4; 5].

Хірургічні діагностичні методи для ендометріозу включають лапароскопію (хірургію мінімального доступу) або лапаротомію (відкриту операцію через абдомінальний розріз). Протягом останніх декількох десятиліть лапароскопія стала все більш поширеною процедурою та в значній мірі замінила традиційну відкриту хірургію серед жінок, у яких існує підозра наявності ендометріозу [5]. Лапароскопія має значні переваги перед лапаротомією, викликаючи меншу кількість ускладнень та скорочуючи час відновлення пацієнтів після операції. Більше того, збільшення зображення при лапароскопії дозволяє краще візуалізувати очеревину та черевну порожнину. Незважаючи на протиріччя літератури з урахуванням переваги одного хірургічного способу в порівнянні з іншою формою діагностики та лікування жінок з хворобами органів малого таза, лапароскопія є технікою, якій надають перевагу для оцінки стану тазової та черевної порожнини [5; 6]. Хірургія також є єдиним в даний час прийнятним способом визначення ступеня тяжкості ендометріозу. Лапароскопія, на сьогодні є зо-

лотим стандартом діагностики ендометріозу, проте несе хірургічні ризики.

В якості діагностичних методів для ендометріозу були запропоновані різноманітні тести, які використовують зображення тазу, маркери крові, ектопічні характеристики ендометрію, сечові маркери або перитонеальні флюїдні компоненти. Незважаючи на те, що велика кількість обраних маркерів відрізняла жінок з ендометріозом та без ендометріозу у невеликих експериментальних дослідженнях, багато з них не показали переконливого потенціалу як діагностичного тесту при оцінці ширших досліджень різних дослідницьких груп. В даний час в клінічній практиці відсутні неінвазивні тести, які можуть бути використані для точної діагностики ендометріозу [6].

Трансвагінальний ультразвук дає можливість ідентифікувати ендометріоз яєчників з достатньою точністю, щоб допомогти хірургам визначити, чи потрібна операція, а магнітно-резонансна томографія (МРТ) є достатньо точною, щоб замінити хірургію при діагностиці ендометріозу, але була оцінена тільки в невеликій кількості досліджень. Трансвагінальний ультразвук може використовуватися для виявлення більшої кількості анатомічних ділянок глибокого ендометріозу в порівнянні з МРТ, допомагаючи хірургам краще планувати операційну процедуру. Ендометріоз у нижньому відділі кишечника досить точно діагностується як трансвагінальним, так і трансректальним ультразвуком, за допомогою МРТ та багатодетекторної комп'ютерної томографії. Нові види ультразвуку та МРТ є багатообіцяючими у виявленні ендометріозу, але чітко показати їхню діагностичну цінність важко, через відсутність відповідних досліджень [6; 7].

Аналіз рівня АМГ. Антимюллерівський гормон синтезується гранульозними клітинами преантральних та антральних фолікулів. Відомо, що антимюллерівський гормон (АМГ) відіграє гальмуючу роль у розвитку та поповненні фолікулів, сприяючи затримці їх дозрівання. АМГ також знижує активність ароматази та чутливість фолікулів до стимуляції ФСГ. Припускають, що АМГ може бути ранньою ознакою зменшення запасів яєчників, а це може сприяти консультуванню жінок щодо їх репродуктивних можливостей [6; 8; 9; 10; 11]. Рівень АМГ прямо пропорційний кількості антральних фолікулів, в зв'язку з чим АМГ є корисним маркером кількісних аспектів запасів яєчників та реакції на стимуляцію яєчників. Обсяги концентрації АМГ знижуються з підвищенням репродуктивного віку і оптимально описуються квадратичним рівнянням.

Дослідження рівня АМГ є демонстрацією пошкодження ендометріозом резерву яєчників, що призводить до форми початкової відмови яєчників, яка вважається ранньою ознакою виснаження яєчників у молодих жінок. Досліджено, що у пацієнтів з ендометріозом III-IV стадії рівень АМГ у сироватці крові значно знижений. Ці висновки дозволяють припустити, що АМГ може використовуватися для спостереження за пацієнтами з ендометріозом,

щоб швидко оцінити зменшення запасів яєчників [8; 9; 11].

Клініка і принципи лікування. Ендометріоз є поширеним гінекологічним станом, що може призвести до хворобливих симптомів та безпліддя. Симптомами захворювання можуть бути дисменорея (болючі менструації), диспареунія (біль під час або після статевого акту) та біль у тазовій або нижній частині живота. Менш поширеним симптомом є циклічний біль на інших ділянках, пов'язаних з ендометріозом. Ендометріоз можна розділити на чотири стадії важкості (I стадія: мінімальна хвороба, IV стадія: важка хвороба), як визначено системою класифікації Американського товариства фертильності. Ступінь важкості не співвідноситься зі ступенем вираженості чи тяжкістю симптомів, але визначає стадію захворювання, видиму при лапароскопії. Зв'язок між болем, що відчувається жінками, і стадією ендометріозу не є достатньо зрозумілим, оскільки вираженість болю, що відчувається, не завжди прямо співвідноситься з тяжкістю ендометріозу [9; 10; 11]. Навіть якщо ендометріоз вже діагностовано, це не завжди може бути причиною симптомів жінки, оскільки механізм, через який виникає біль, не є повністю зрозумілим.

Немає ліків від ендометріозу. Варіанти лікування включають в себе діагностичне лікування, фармакологічну (гормональну) терапію та хірургію [11; 12]. Лікування індивідуалізується, беручи до уваги терапевтичну мету і місцерозташування захворювання. Основними цілями лікування ендометріозу є забезпечення полегшення болю, обмеження рецидивів, а також, при необхідності, збереження фертильності. Гормональний дисбаланс, що бере участь у розвитку ендометріозу, включає збільшення синтезу та метаболізму естрогену і стійкість до прогестерону [4; 5; 12]. Мінімумально інвазивні хірургічні процедури відіграють важливу роль при діагностиці та видаленні ендометріозу. Хірургічне висічення ендометріюїдних уражень може зменшити симптоми больового синдрому, але цей підхід обмежений високою частотою рецидивів

від 40% до 50% у п'ятирічній післяопераційній терапії. Сучасне медичне лікування зосереджується на блокуванні естрогенних розладів яєчників (аналогами або антагоністами гонадотропін-рилізінгових гормонів (антагоністи GnRH-а або GnRH)) або зупинці естроген-індукованого росту ектопічного ендометрію (оральними контрацептивами і андрогенами). Ці ліки можуть пом'якшити симптоми дисменореї та хронічного тазового болю. Недоліками цих підходів є значне зниження кісткової маси, а також приливи жару, вагінальна сухість, дратівливість, дискомфорт в грудях, вугри та гірсутизм, які погіршують якість життя у деяких жінок. Крім того, середня тривалість часу до повторної появи болю після завершення медичної терапії становить від 6 до 18 місяців [12]. Ідеальна медикаментозна терапія при ендометріозі повинна полегшувати біль і пригнічувати проліферацію ендометрію, уникаючи при цьому гіпоестрогенного стану.

Рання терапія ендометріозу призводить до покращення, внаслідок зменшення рівня болю, а також фізичного та психологічного самопочуття. Більше того, поліпшення регуляції менструального циклу (застосування внутрішньоматкової гормональної системи та безперервне використання комбінованих контрацептивних таблеток) та збереження плодючості (вітрифікація ооцитів) підвищують можливість придушення прогресування ендометріозу та перспективного управління фертильністю у хворих на ендометріоз. Потенційний успіх цих превентивних стратегій залежить від точної та ранньої діагностики. Найважливішою перешкодою до більш ранньої та більш ефективної терапії цього захворювання є діагностична затримка внаслідок інвазивного характеру стандартних діагностичних тестів [3; 7; 11].

Висновок. Безпліддя є однією з найактуальніших проблем в гінекології. Однією з найбільш поширених причин безпліддя у жінок є ендометріоз. Для діагностики важкості ендометріозу і пов'язаного з ним безпліддя можна застосовувати визначення рівня АМГ в сироватці крові.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Schefers CS, Mol BWJ, Johnson N, Hull ML. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD012179. DOI:10.1002/14651858.CD012179.
2. Liu E, Nisenblat V, Farquhar C, Fraser I, Bossuyt PMM, Johnson N, Hull ML. Urinary biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD012019. DOI:10.1002/14651858.CD012019.
3. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vanderkerchove P. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD000155. DOI:10.1002/14651858.CD000155.pub2.
4. "Evaluation of 15,788 in vitro fertilization (IVF) cycles for predictive value of anti-Müllerian hormone (AMH) levels on clinically usable embryos and ongoing pregnancy" Hunter Cohn K, Zhang Q, Tan L, Widra E, Leondires MP, Miller BT, Benadiva C, Nulsen J, Letterie G, Copperman AB, Yurtas Beim P; Human reproduction. Conference: 33rd annual meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Switzerland; 2017; Oxford University Press; i324-i325.
5. "Is anti-müllerian hormone associated with fecundability? Findings from the EAGeR trial" Zarek SM, Mitchell EM, Sjaarda LA, Mumford SL, Silver RM, Stanford JB, Galai N, White MV, Schliep KC, DeCherney AH, Schisterman EF; *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 2015.
6. "Age-specific nomograms for follicle stimulating hormone and anti-müllerian hormone: a pilot study in Ile-Ife, Nigeria" Okunolap OT, Ajenifujap OK, Lotop MP, Salawup A, Omitindep OS, Akande J, Okepe E; *International Journal of Reproductive Biomedicine*; 2016; pages 777-782.
7. "The AMH generation II assay: development and validation of age related reference range in 13,275 infertility patients" Messow M, McConnachie A, Fifield C, Fleming R, Lan VTN, Tuong HM, Nelson SM; *Human Reproduction*; 2013; i77-i78;
8. "Serum anti-müllerian hormone levels in women with secondary amenorrhea" La Marca A, Pati M, Orvieto R, Stabile G, Carducci Artesio A, Volpe A; *Fertility and Sterility*; 2006; pages 1547-1549.

9. "Evaluation of serum anti-Mullerian hormone levels to assess the ovarian reserve in women with severe endometriosis"; Pacchiarotti A, Frati P, Milazzo GN, Catalano A, Gentile V, Moscarini M; *European journal of obstetrics gynecology and reproductive biology*; 2014; pages 62-64.

10. "Effect of metformin on anti-mullerian hormone (AMH) level in women with infertility and polycystic ovary syndrome"; Foroozanfard F, Samimi M, Sehat M, Sadat Z, Hosseini K; *International journal of fertility and sterility*; 2015; page 79;

11. Fu J, Song H, Zhou M, Zhu H, Wang Y, Chen H, Huang W. Progesterone receptor modulators for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 7. Art. No.: CD009881. DOI: 10.1002/14651858.CD009881.pub2.

12. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD004753. DOI: 10.1002/14651858.CD004753.pub4.

Yanishen I. V.

M.D., professor, head of orthopedic dentistry department

Maslovskiy O. S.

Ph.D., orthopedic dentistry department, associate professor

Filatov I. V.

orthopedic dentistry department, assistant

Kulish S. A.

orthopedic dentistry department, assistant

Kharkiv National Medical University, orthopedic dentistry department

THE ANTI-CONTAMINANT EFFICIENCY OF THE NEW ALGINATE IMPRESSION MATERIAL

Summary: The aim of the study was to evaluate in comparison the anti-contaminant efficiency and dimensional accuracy of dentures which were made with the use of new alginate impression material with peroxide K-30, which has decontamination properties, on the stages of dentures manufacture.

Анотація: За результатами власних досліджень доведено, що використання нового альгінатного відбиткового матеріалу з перексидом К-30 знижує (у порівнянні з мікробіоценозом ротової порожнини) ступінь контамінації відбитків в 1,3 рази, забезпечуючи їх незараження від основних видів мікрофлори, та її мінімально можливу присутність (як кількісно, так і якісно) на гіпсових моделях. Виключення процедури замочування відбитків у водних дезінфікуючих розчинах, позитивно впливає на розмірну точність гіпсових моделей, та на конструкції протезів в цілому.

Анотация: По результатам собственных исследований доказано, что применение нового альгинатного оттискового материала с перексидом К-30 снижает (в сравнении с микробиоценозом полости рта) степень контаминации оттисков в 1,3 раза, обеспечивая их обеззараживание от основных видов микрофлоры, и её минимально возможное присутствие (количественно и качественно) на гипсовых моделях. Исключение процедуры замачивания в водных дезинфицирующих растворах позитивно влияет на размерную точность гипсовых моделей и конструкции протезов в целом.

Actuality. Significant growth of infectious diseases around the world requires a more careful study of ways of spreading infection. Increased risk of its transmission in dentistry due primarily to the fact that the highest concentration of AIDS virus and hepatitis found in the saliva and other secretions. Infectious diseases have always been a hazard for dentists who have regular contact with the blood and saliva of patients during their work. This applies mostly to the hepatitis B virus and AIDS. That's why the problem of disinfection and sterilization in dentistry is especially important.

The analysis of modern trends in the development of medicine and orthopedic stomatology in particular testifies to the urgent need for the development and implementation of effective methods of prevention, treatment and rehabilitation in the practice of providing medical care. At the same time, in the clinical practice of orthopedic dentistry, the quality of dental materials that are used at the clinical and laboratory stages of the manufacturing of the proper orthopedic constructions is a primary importance.

Disinfection of prints by applying advanced materials is a modern trend of dental materials usage, thus it is necessary also to pay attention to the basic properties of impression materials. The quality of impression materials with disinfecting effect – a generalized concept that includes ease of use and harmlessness of material for the patient's health and its ability to comply with the requirements for physical and mechanical properties and the ability to disinfect pathogenic and opportunistic pathogenic flora in contact of material with mucous membranes prosthetic bed. Improving the accuracy of evaluation of dental materials reaching that comprehensively take into account the physical and mechanical, clinical and technological properties that

meets modern requirements for dental materials, and in addition – disinfecting effect. Last plays a crucial role in enhancing the efficiency and quality of dental treatment, as well as technological and epidemic providing of dental care.

The main disadvantage of domestic alginate imprint materials is the lack of decontamination effect. The decontamination of the prints is carried out with using physical methods, or, for the most part, chemicals are used. But these methods can lead to deformation of the imprints, which in turn is reflected in the accuracy of reproduction of prosthetic lids on plaster models. In addition, these methods are quite labor-intensive, require the use of additional equipment and much time spent on disinfection.

One method of disinfecting alginate impressions – antimicrobial additive component in alginate powders. At the same time it should not be toxic, irritating the mucous membrane, gustatory and olfactory receptors, have harmful effects on the physical and mechanical properties of impression materials. Reprints must acquire at the same time short-term (until the modeling) antimicrobial properties.

Our research is devoted to the urgent problem of orthopedic dentistry – the problem of reducing the risk of infection of dentists, dental technicians, support staff of dental clinics, as well as other patients by decontamination of impressions.

The objective of our work was to develop a technology of estimation and testing a new national alginate impression materials with peroxide K-30, which has decontamination properties.

The aim of the study was to evaluate in comparison the anti-contaminant efficiency and dimensional accuracy of dentures which were made with the use

of new impression material on the stages of dentures manufacture.

Materials and methods. In order to conduct a comparative study of the efficiency of different methods of disinfection of the dental plaster models we made: at the first stage – the study of oral microbiocenosis in patients and the bacterial contamination of the imprints (Ig CFU/ml) made of new impression material and her analogue, at the second stage – the study of the effect of the disinfection regime of the dental plaster models poured by the imprints obtained with the material-analogue; at the third stage – a comparative evaluation of the effectiveness of disinfection of the dental plaster models and of the dimensional accuracy of dentures which were made with the use of the investigated material.

Results and their discussion. In studying the microbiocenosis of the oral cavity we found that the total number of microorganisms was $(51,1 \pm 6,2)$ CFU/ml. Microorganisms were mainly represented by the anaerobic organisms $((28,2 \pm 3,4)$ CFU/ml or 55,2%), while the aerobic organisms were accounted for 44,8%. Among the anaerobic flora the most representative $(5,52 \pm 0,16)$ CFU/ml was *Lactobacterium* sp. and among the aerobic flora – *Streptoc. Pyogenes* $(6,21 \pm 0,10)$ CFU/ml). From the same patients we obtained the imprints of the prosthetic bed with the usage of studied impression material (from mandible – new material, from maxillae – material-analogue), this allowed the data comparability.

In the usage of material-analogue the bacterial contamination of the imprints was $(30,1 \pm 1,7)$ CFU/ml. That was significantly less than the level of microbial colonization in the oral cavity and significantly bigger than the bacterial contamination of imprints, which were obtained with the new impression material (respectively $51,1 \pm 6,2$ and $34,7 \pm 1,8$ CFU/ml). It was found that regardless of the type of used impression materials in the structure of bacterial contamination the dominated form was the anaerobic microorganisms (respectively $16,9 \pm 0,9$ and $14,2 \pm 0,8$ CFU/ml). However the usage of material-analogue did not provide the quantitative changes in two types of microorganisms, such as: *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, while the disinfecting efficiency of the material impression material with peroxide K-30 manifested a significant decrease of the levels of bacterial contamination of imprints for all types of microorganisms.

The efficiency of disinfection was evaluated on the imprints obtained with the material-analogue, for which they were soaked in the reagent (aqueous solution of glutaraldehyde). For further microbiological study we made washings from the imprints every 5 min. After 15 minutes of the beginning of decontamination the overall level of the bacterial contamination of the dental plaster models was $4,6 \pm 0,08$ CFU/ml. It significantly ($p < 0,001$) differs from the levels of colonization after 5 and 10 minutes of disinfection (respectively $22,8 \pm 0,21$ and $11,2 \pm 0,09$ CFU/ml). It should also be noted that the level of microbial colonization of dental plaster models represented with material-analogue after 15 min of disinfection remained significantly ($p < 0,05$) higher than

the levels of colonization of the dental plaster models poured by the imprints obtained with the new material. In addition, depending on the method of disinfection, the microbial landscape of the bacterial contamination of the dental plaster models and was different: a version of the application material-analogue on the dental plaster models the colonization was represented by 5 types: *Peptostreptococcus* sp. – $1,15 \pm 0,12$ CFU/ml, *Candida albicans* – $1,05 \pm 0,05$ CFU/ml, *Staphylococcus saprophyticus* – $1,50 \pm 0,10$ CFU/ml, *Streptococcus pyogenes* – $1,45 \pm 0,05$ CFU/ml and *Corynebacterium* sp. $1,00 \pm 0,10$ CFU/ml. In the case of application of new material an anaerobic flora was represented by: *Lactobacterium* sp., *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis* (all types by $1,10 \pm 0,05$ CFU/ml).

As soon as the dental plaster models obtained by the imprints of material-analogue required the additional decontamination it was clear in the experiment that an additional disinfection has reduced the level of bacterial contamination of dental plaster models and has changed the microbial landscape of the bacterial contamination. However, in comparison with the method of application of impression material with disinfecting effect, the usage of methods of decontamination of the dental plaster models with material-analogue did not provide the required level of disinfection; a dangerous pathogenic microflora is present. The application of new impression material provided the basic disinfection of the main types of pathogenic microflora and its minimal possible presence (both quantitatively and qualitatively) on the dental plaster models. And the exclusion of the soaping procedure in aqueous disinfectant solutions can affect the accuracy of the dental plaster models.

An accuracy of the imprints was compared by the basic parameters whose values were obtained by measuring the diameter of each cylinder of the dental plaster model. For imprints obtaining we used the disposable perforated impression trays. It was found that the lowest values of the finite dimensional accuracy (FDA) was characterized by technological variants of material-analogue in combination with plaster GC Fujirock EP (FDA varied in the range of 0,29% to 1,63% of the linear size of the supporting elements). It should also be noted that depending on the type of supporting elements, the optimal choice of technological version “plaster – impression material” could vary: the most accurate models of molars, premolars and incisors can be obtained with to use of new material in combination with the plaster GC Fujirock EP, while of canines with the usage of the plaster GV-B-11.

Comparing the dimensional accuracy of the dentures which were made with the use of material-analogue and new impression material in the selected technological variants it should also be noted that the optimal technological variant for the material-analogue was a technological variant with the use of GV-G-10-A-III (error 0,04%), whereas in the case of use new material – technological variant with the use of the plaster GC Fujirock EP. This could be explained by the fact that in the first case, disinfection was done by imprint’s soaking in the aqueous solution, what lead to

the size changes, and the second case – the process of soaking was excluded.

Conclusions.

1. The level of contamination is determined by the impression material, in particular, the usage of new impression material with peroxide K-30 reduced (comparatively to the oral microbiocenosis) the degree of contamination of imprints more than 30%: from $51,1 \pm 6,2$ to $34,7 \pm 1,8$ CFU/ml.

2. The usage of new impression material with peroxide K-30 provided the necessary disinfection of the main types of microbiocenosis and its minimal possi-

ble presence (both quantitatively and qualitatively) on the dental plaster models. The exclusion of the soaking procedure in aqueous disinfectant solution has positive effect on the dimensional accuracy of the dental plaster models.

3. The best compliance with new impression material with peroxide K-30 for a maximum dimensional accuracy is the usage of plaster GC Fujirock EP, which has provides the average accuracy at the level of 99,3% of the linear size of the supporting elements. Somewhat less (error is 1,09%) accurate models could be obtained with the use of the plaster GV-G-10 – A III.

REFERENCES:

1. Воложин А.И. Воспаление (этиология, патогенез, принципы лечения): Учеб. пособие / А.И. Воложин, Д.Н. Маянский. – Москва, 1996. – 111 с.
2. Пат. 45769, Україна, МПК К (2009) А61В10/00 Матеріал для виготовлення відбитків «Стомальгін-05» / Голік В.П., Філатов І.В., Черняєв С.В., Довгопол Ю.І., Янішен І.В. (UA). – Заявл. 09.06.2009; № U 200905884; Опубліковано 25.11.2009 // Бюл., 2009. – № 22.
3. Пат. 45769, Україна, МПК (2009) А61В10/00 Спосіб оцінки якості відбиткового матеріалу / Голік В.П., Філатов І.В., Черняєв С.В., Довгопол Ю.І., Янішен І.В., Шкляр С.П. (UA), – Заявлено 29.07.2009; заявка № U 200908013; Опубліковано 10.12.2009 // Бюл., 2009. – № 23.
4. Савилова Е.М. Микробная загрязненность съемных зубных протезов и способы их защиты / Е.М. Савилова, П.И. Данилов, П.Ю. Варвянский // Организация стоматологической помощи и вопросы ортопедической стоматологии: Тез. докл. VIII Всесоюз. съезда стоматологов. – Волгоград, 1987. – Т. 1. – С. 236-237.
5. Філатов І.В. Гігієнічна оцінка безпеки конструкцій в ортопедичній стоматології // Матеріали III з'їзду Асоціації стоматологів України. – Полтава, 2008. – С. 444.
6. Філатов І.В. Оптимізована компонентна структура нового вітчизняного відбиткового матеріалу зі знезаражуючими властивостями / І.В. Філатов // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2010. – Т.6, Вип. 1(29). – С. 180-184.
7. Філатов І.В. Оцінка якості відбиткового стоматологічного матеріалу зі знезаражуючим ефектом / І.В. Філатов // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 2-3. – С. 237-241.
8. Шилова Г.Б. Состояние слизистой оболочки протезного ложа под съемными протезами / Г.Б. Шилова, А.Е. Панченко // Казанский мед. журнал. – 1983. – Т.64, № 3. – С. 221-222.
9. Kimmel K. Дезинфекция слепков: задача стоматологической практики / К. Kimmel // Квинтэссенция. – 1996. – С. 77-80.

Єхалов В. В.
кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології,
інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів
факультету післядипломної освіти
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

Куш К. О.
асистент кафедри анестезіології,
інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів
факультету післядипломної освіти
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

ОСОБЛИВОСТІ СУЧАСНИХ ТИПІВ КОНСПЕКТУВАННЯ ЛЕКЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ У ПІСЛЯДИПЛОМНОМУ МЕДИЧНОМУ НАВЧАННІ

Анотація: Стаття присвячена особливостям сучасних типів конспектування. В роботі наведені актуальні проблеми сприйняття лекційної форми навчання та шляхи її вирішення, а також особливості генеративного та негенеративного типів конспектування.

Аннотация: Статья посвящена особенностям современных типов конспектирования. В работе приведены актуальные проблемы восприятия лекционной формы обучения и пути их решения, а также особенности генеративного и негенеративного типов конспектирования.

Summary: The article is devoted to the features of modern types of notes. The work presents actual problems of perception of the lecture form of instruction and ways of their solution, as well as features of generative and non-regenerative types of abstracting.

Не зважаючи на сучасні дискусії про доцільність лекції як провідної форми навчання у вищих навчальних закладах, вона залишається традиційним та необхідним атрибутом вищої школи. В умовах великої кількості інформаційних джерел перед лектором стоять зовсім інші завдання: не просто викладати навчальний матеріал, а модерувати та систематизувати його, проводячи через призму практичних реалій сьогодення, відокремити весь «непотріб» і довести до аудиторії інформацію, яка відповідає сучасним вимогам.

У лекціях викладач, поряд з систематичним наданням фундаментальних основ науки, висловлює свої наукові ідеї, своє ставлення до предмета вивчення, своє творче розуміння його сутності та перспективи розвитку. Лекція призначена для того, щоб закладати основи наукових знань, визначати напрямки, основний зміст і характер усіх інших видів навчальних занять, а також самостійної роботи інтернів та курсантів. Основне завдання слухача – читися мислити, розуміти викладені лектором ідеї [1].

На факультеті післядипломної освіти проходять навчання лікарі-інтерни та лікарі-курсанти, які підвищують свою кваліфікацію за різними фахами. Навчальний план та програма включають певну кількість лекційних годин [2]. Ми вже давно зіткнулися з такою проблемою: інтерни та слухачі циклів підвищення кваліфікації не тільки не обізнані з основами конспектування лекційного матеріалу, але часом зовсім відмовляються від нього. Це пов'язано з тим, що на сьогоднішній день взагалі можна не записувати матеріал, оскільки є можливість фотографувати надані слайди за допомогою мобільних пристроїв, планшетів, або конспектувати в електронному вигляді, користуючись ноутбуками.

Але нещодавно стало відомо, що такі прогресивні методи можуть навпаки зашкодити ефективності навчання. Дослідження Psychological Science 2014 року, яке проводилося вченими в Принстоні та Каліфорнійському університеті Лос-Анджелесу, довело необхідність та ефективність саме класичного конспектування. Студентів цих університетів розподілили на дві групи і кожній прочитали лекцію. Перша група повинна була робити конспект від руки, а друга – друкувати на комп'ютері. Після лекції конспект у обох груп студентів вилучався, і через тиждень їх запрошували скласти іспит за матеріалами наданої лекції. Та група студентів, яка вела конспект від руки, в середньому набирала в 2 рази більше балів, ніж ті, хто вів конспекти в електронному вигляді. Зважаючи на це доведено, що ступінь засвоєння інформації залежить від типу конспектування.

Розрізняють генеративний та негенеративний типи конспектування. Генеративне конспектування передбачає перефразування, кумуляцію матеріалу, записування інформації в формі інтелект-карт. Негенеративне конспектування – це конспектування від слова до слова, за принципом «що чую, те й пишу».

За своєю суттю генеративне конспектування передбачає набагато глибший процес обробки інформації в той час, коли негенеративне – є більш поверхневим процесингом з когнітивної точки зору. Навіть якщо записувати на комп'ютері лекційний матеріал не в «слово в слово», а за генеративним типом, все одно відбувається зниження сприйняття інформації через відволікання на користування функціями Word.

В цьому дослідженні вченими також було проведено такий експеримент: вони роздали конспекти

після одного тижня студентам для того, щоб останні могли повторити інформацію та поспіль її відтворити. Ті, хто записував свої конспекти від руки, здали тест краще, ніж ті, хто вів електронний запис на комп'ютері.

Проведені дослідження свідчать про те, що конспектування інформації на комп'ютері негативно позначається на рівні її запам'ятовування. На перший погляд здається, що більш детальні записи дають деяку перевагу в навчанні, але потрібно пам'ятати, що ціна таких більш детальних записів – більш поверхнєве розуміння. Саме тому при вибіркового записуванні, коли слухачі змушені перефразувати і синтезувати інформацію, студенти досягають оптимальних навчальних результатів [3].

Щоб зрозуміти користь правильного конспектування, розглянемо нашу пам'ять. Пам'ять поділяється на три блоки: короткочасного, оперативного та довготривалого зберігання інформації, що запам'ятовується. Останній блок, у свою чергу, підрозділяється на свідому та підсвідому частину. Спочатку вся навчальна інформація по каналах сенсорного сприйняття надходить до короткочасної пам'яті, яка характеризується незначним обсягом сприйняття будь-якого матеріалу на незначний період часу – не більше 1 хвилини. З короткочасної пам'яті осмислена інформація надходить до оперативної, яка має приблизно такі ж обсяги, але вже з максимальним часом зберігання інформації до 10 годин. З блоку оперативної пам'яті збережений матеріал надходить до блоку довготривалої пам'яті, обсяги якого й час зберігання інформації практично безмежні. Блок довготривалої пам'яті в свою чергу підрозділяється на свідому та підсвідому (латентну) частину. Їх обсяги та ресурси розрізняються в десятки й сотні разів. У цьому нескладному процесі є один нюанс: з блоку короткочасної пам'яті до блоку оперативної інформація потрапляє тільки осмисленою. Цей процес здійснюється за допомогою змістового фільтру, що знаходиться між короткочасною та оперативною пам'яттю. У блок довготривалої пам'яті осмислена інформація потрапляє за умови її неодноразового повторення. Збільшення числа повторень забезпечує запам'ятовування інформації на більш тривалій період. Таким чином, виграє той слухач, який має свій (іноді зрозумілий тільки йому) конспект, бо в нього є можливість у будь-який час відтворити навчальний матеріал і зберегти його в довгостроковій пам'яті.

Зважаючи на це, проаналізувавши ряд сучасних літературних джерел та використовуючи власний немалий андрагогічний досвід, ми вирішили надати нашим молодим та старшим колегам низку порад: як з найменшими витратами сил і часу та з найбільшою користю для себе скласти конспект прослуханої лекції, яким можна буде користуватися впродовж великого терміну часу.

Конспект (від лат. conspectus – огляд) – письмовий текст, в якому коротко й послідовно викладено зміст основного джерела інформації.

Конспектувати – означає приводити до якогось порядку відомості, взяті з оригіналу. В основі процесу полягає систематизація прочитаного або почутого.

У процесі навчання або при вирішенні якогось завдання в загальному обсязі інформації виділяють найважливіше й необхідне, полегшуючи таким чином оволодіння матеріалом. У добре зроблених записах можна з легкістю виявити спеціалізовану термінологію, зрозуміло розтлумачити й чітко окреслити для запам'ятовування значення різних слів, скорочень та абrevіатур. Використовуючи за-конспектовані відомості легше створювати значущі творчі або наукові роботи, різноманітні реферати та статті.

Критерії хорошого конспекту:

- стислість (конспект орієнтовно не повинен перевищувати 1/8 від первинного тексту);
- ясна, чітка структуризація матеріалу, що забезпечує його швидке зчитування, схоплювання загальної логіки, тощо;
- наукова коректність;
- оригінальність індивідуальної обробки матеріалу (наявність питань, Я-суджень, своїх символів і знаків, тощо);
- адресність (чітке фіксування вихідних даних, наведення сторінок цитування та окремих положень) [4; 5].

При конспектування лекцій рекомендується дотримуватися таких основних правил:

- Не починати записувати матеріал з перших слів викладача, спочатку необхідно вислухати його думку до кінця та спромогтися зрозуміти її.
- Приступати до запису потрібно в той момент, коли викладач, закінчуючи виклад однієї думки, починає її коментувати.
- У конспекті обов'язково виділяються окремі частини. Необхідно розмежовувати заголовки, підзаголовки, висновки, відокремлювати одну тему від іншої.
- Записи треба створювати з використанням прийнятих умовних позначень. Конспектуючи, обов'язково вживати різноманітні знаки (вони зветься сигнальними).
- Не потрібно забувати про абrevіатури (скорочені слова), знаки «рівності» та «нерівності», «більше» або «менше», тощо.
- Велику користь для створення правильного конспекту надають скорочення.
- Безперечно, що організувати якісний конспект допоможуть іноземні слова. Найбільш вживані серед них – англійські.
- Потрібно уникати складних і довгих розмірковувань.
- При конспектування краще користуватися розповідними пропозиціями, уникати самостійних питань. Питання доречні на полях конспекту.
- Не потрібно намагатися зафіксувати матеріал дослівно, при цьому часто втрачається головна думка, до того ж такий запис важко вести. Другорядні слова, без яких головна думка не губиться, потрібно відкидати.

- Якщо в лекції зустрічаються незрозумілі терміни, можна залишити вільне місце, а після заняття уточнити їх значення у викладача.

- Над конспектами лекцій треба систематично працювати: перечитувати їх, виправляти текст, робити додатки, відкреслювати іншим кольором те, що повинно бути глибоко й міцно закріплено в пам'яті. Перший перегляд конспекту рекомендується зробити ввечері того дня, коли була прослухана лекція (попередньо згадати про що йшла мова і хоча б один раз переглянути записи). Потім знову переглянути конспект через 3-4 дні.

- Працюючи над конспектом лекцій, завжди слід використовувати не тільки підручник, а й ту літературу, яку додатково рекомендував лектор. Тільки така ретельна кропітка робота з лекційним матеріалом дозволить кожному слухачеві оволодіти науковими знаннями й розвинути в собі основи, здібності, обдарування.

- Вивчивши всі подробиці правильного конспектування, можна навчитися не тільки легко й результативно працювати на лекціях або курсах, але стати робити це із задоволенням. Це велика нагорода – пізнати ті істини, які досі здавалися недоступними [6; 7].

Відомі також неординарні типи конспектування. До таких новаторських методів відносять:

- метод Корнелла – полягає не тільки у занотуванні основних тезисів, але й обов'язковому

перегляді матеріалу протягом доби та формуванні власних висновків;

- метод ментальних карт (mind-mapping) – дуже популярна сучасна техніка конспектування, яка полягає у схематичному зображенні інформації;

- метод речень – лінійний метод конспектування, який передбачає послідовну нумерацію речень тез;

- метод течії (flow method) – фіксація ключових моментів лекції з власними доповненнями чи коментарями (К. Статкус, 2015).

Висновки.

1. Здебільшого інтерна та лікарі, що підвищують свою кваліфікацію необізнані в плані конспектування лекційного матеріалу, при цьому вони втрачають багато часу та зусиль при малому «коєфіцієнті корисної дії».

2. Ціною прогресу сьогодення (заміна конспектування на фотографування матеріалу) є значне зниження ефективності набування знань.

3. Використання наших порад в процесі навчання дозволить нашим слухачам по-новому підійти до процесу конспектування лекційної інформації, що в подальшому покращить результати теоретичних та практичних іспитів та сприятиме більш активному впровадженню сучасних медичних знань у лікарську практичну діяльність.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Ехалов В.В., Станин Д.М., Лященко О.В., Гайдук О.И. Вопросы оптимизации усвоения лекционного материала в последипломном медицинском образовании/Перспективні напрямки розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук: зб. матеріалів міжнародної науково-практичної конференції. – Дніпропетровськ: «Salutem», 2015. С. 32-36.
2. Ехалов В.В., Святенко Т.В., Хоботова Н.В. Принципи конспектування лекційного матеріалу у післядипломному медичному навчанні. Збірн. тез наукових робіт конф. «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини XXI ст.» (17-18 квітня 2015 р.), Одеса, 2015. С. 123-127.
3. Pam A., Mueller and Daniel M. Oppenheimer The pen is mightier than the keyboard: advantages of longhand over laptop note taking / Pam A. Mueller // Psychological Science. 2014. Vol. 25(6). P. 1159–1168.
4. Livingston, E. Context and detail in studies of the witnessable social order: puzzles, maps, checkers, and geometry / E. Livingston // Journal of Pragmatics. 2008. Vol. 40. № 5. P. 840–862.
5. Ехалов В.В., Седінкін В.А. Практичні рекомендації слухачам циклів післядипломного навчання з конспектування отриманої інформації//«Медичний форум», 2017. № 10(10). С. 62-66.
6. Корбут А. Заметки о ведении конспекта во время университетских лекций/Академическая лекция: преподавание и исследование: сб. науч. ст. / под ред. Т. В. Тягуновой, А. А. Полонникова. – Минск : БГУ, 2010. С. 92-125.
7. Компетентностно-ориентированное обучение в медицинском вузе: Учебно-методическое пособие / Артюхина А.И. [и др.] ; Под ред. Е.В. Лопановой. – Омск: ООО «Полиграфический центр КАН», 2012. 198 с.

Дзевульская И. В.

доктор медицинских наук,
профессор кафедры анатомии человека
Национального медицинского университета
имени А. А. Богомольца

Маликов А. В.

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры анатомии человека
Национального медицинского университета
имени А. А. Богомольца

РАЗВИТИЕ ЧЕРЕПА: НЕКОТОРЫЕ ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ

Аннотация: В статье приводятся основные исторические данные о происхождении черепа, где доказывается сходство костей черепа с позвонками и демонстрируется сопоставление черепа с позвоночным столбом. Освещаются положения теории происхождения черепа, постепенно разрабатываемые исследователями, которые внедряли эту теорию, и дополняемые данными ученых, которые эту теорию отрицали. Сходство черепа с позвоночным столбом объясняется прежде всего в отношении его к центральной нервной системе, что уже давно направило научную мысль на более детальное сравнение этих частей скелета и привело еще в конце XVIII века к попыткам рассматривать череп как обновленную переднюю часть позвоночного столба. Таким образом, дальнейшие труды ряда исследователей четко выявили факт сегментации головной мезодермы. Было установлено, что голова позвоночных берет развитие с переднего отдела тела (передняя часть осевого скелета) за счет преобразования некоторых жаберных дуг в челюстной аппарат, а позвонков – в осевую часть черепа.

Анотація: В статті наводяться основні історичні дані щодо походження черепа, що доводить схожість кісток черепа із хребцями і демонструє співставлення черепа із хребтовим стовпом. Висвітлюються положення теорії походження черепа, що поступово розроблялися дослідниками, які впроваджували цю теорію, і доповнювалися даними вчених, які цю теорію заперечували. Схожість черепа с хребтовим стовпом, що пояснюється в відношенні його до центральної нервової системи, вже давно спрямувало наукову думку на більш детальне порівняння цих частин скелета і призвело ще наприкінці XVIII століття до спроб розглядати череп як оновлену передню частину хребтового стовпа. Отже, подальші праці багатьох дослідників чітко виявили факт сегментації головної мезодерми. Було встановлено, що голова хребетних бере розвиток з переднього відділу тіла (передня частина осевого скелета) за рахунок перетворення деяких зябрових дуг в щелепний апарат, а хребців – в осьову частину черепа.

Summary: This article tells us main historical dates about of cranium evolution, which proofs similarity of skulls bones with segments of bone that form the spinal column and demonstrates comparison of cranium with spinal column, shows us the theory of cranium evolution, which was being gradually operated by scientists, who support this theory, and added with scientists facts, who thought this theory was wrong. The similarity of the skull with a vertebral column, which is explained primarily in relation to it to the central nervous system, has long directed the scientific thought to a more detailed comparison of these parts of the skeleton and led in the end of the XVIII century to attempts to view the skull as an updated front of the vertebral column. Consequently, the further work of many researchers clearly identified the fact of segmentation of the main mesoderm. It was found that the vertebral head takes development from the anterior part of the body (the anterior part of the axial skeleton) by converting some gill arches into the jaw apparatus, and vertebrae into the axial part of the skull.

Сходство черепа с позвоночным столбом, выражающееся прежде всего в отношениях к центральной нервной системе, уже давно направило научную мысль на более детальное сравнение этих частей скелета и привело ещё в конце XVIII века к попыткам рассматривать череп как преобразованную переднюю часть позвоночного столба. Этот взгляд, известный под названием позвоночной теории черепа, был высказан сначала поэтом-натуралистом Гёте и натурфилософом Океном и затем уже к середине XIX века детальнейшим образом разработан английским анатомом Оуэном в его учении об «архетипе» [5; 9].

Позвоночная теория рассматривала костный череп позвоночных в виде комплекса 4-х позвонков [4; 7]. В костях черепа находили образования гомологичные телам, дугам, отросткам и т.д. Задний затылочный позвонок представлен одной затылочной костью, основная часть которой есть тело позвонка, боковые части и чешуя представля-

ют дугу позвонка, сильно расширенную, сообразно сильному развитию содержимого этой части черепа. Типичных отростков, свойственным позвонкам затылочный позвонок не имеет; только затылочный бугор представляет собой недоразвитый остистый отросток. Второй позвонок, височный, представлен уже целым рядом костей; он не составляет у взрослого одну кость, как затылочный, а расчленён на несколько звеньев. Его телом является задняя часть тела клиновидной кости, которая окостеневает отдельно от передней части и у многих млекопитающих навсегда остаётся отделённой, а у человека срастается с ней только во второй половине утробной жизни. Дуга височного позвонка образуется:

- а) большими крыльями основной кости;
- б) теменными костями;
- в) чешуями височных костей.

Третий, лобный, позвонок состоит из передней части тела основной кости, малых крыльев

её и лобной кости; последние две части образуют широкую дугу позвонка, которая по заднему краю представляет очень большое отверстие, а по переднему краю очень малое. Роль тела четвёртого, или носового позвонка, играл сошник, а роль дуги – две костные пластинки, из которых состоит перпендикулярная пластинка решётчатой кости.

Однако не все кости черепа могли быть рассматриваемы как части того или иного позвонка. Пирамиды, барабанные части височных костей и лабиринты решётчатых ни каким образом не могли быть приравнены к той или другой части сегмента. Их позвоночная теория рассматривает как вставные, появившиеся с развитием высших органов чувств – слухового и обонятельного.

Лицевой череп рассматривался как гомолог рёбер – висцеральных дуг. В нём различали три дуги: верхнечелюстную, нижнечелюстную и подъязычную. Причисляя их к передним трём позвонкам черепа – носовому, лобному и височному. Затылочный позвонок, согласно этой теории, висцеральной дуги не имел.

Однако уже в шестидесятых годах XIX века стали раздаваться голоса против вышеприведённой теории. Так, Гексли показал, что сегментация черепа чисто вторичное явление и отсутствует в черепе низших позвоночных. Отсутствует сегментация и в эмбриональном хрящевом черепе позвоночных. В этих черепках не оказалось никаких данных о наличии каких-либо сегментов, соответствующих позвонкам позвоночной теории [16].

В своих работах Гегенбауэр изложил свой взгляд на происхождение черепа, являющийся, по сути, дальнейшим развитием позвоночной теории, основные положения которого следующие:

1. Жаберные дуги являются нижними дугами позвонков.

2. Череп подобен отделу позвоночного столба и содержит минимально столько же подобных позвонкам сегментов, сколько от него отходит жаберных дуг.

3. Череп сам содержит целый ряд важных сходных черт с позвоночным столбом:

а) лежащая в основании позвоночного столба спинная струна пронизывает череп в таких же отношениях, как и позвоночный столб;

б) все выходящие на этом участке нервы гомологичны спинномозговым нервам;

в) отличие черепа от позвоночного столба объясняется воздействием развивающихся головного мозга, органов чувств и условий внешней среды;

4. Дифференцировка черепа происходит благодаря слиянию определённого количества позвонков, как это происходит в позвоночном столбе;

5. Так как только в участке черепа, пронизываемого хордой отношение черепных нервов сходно со спинномозговыми нервами, то только этот отдел является производным позвонков и ему одновременно принадлежит жаберный скелет. Эту часть черепа следует различать как позвоночную, в отличие от передней или непозвоночной, которая не

позволяет определить никаких связей с позвонками и является вторичным образованием.

6. Число позвонков входящих в череп определяется минимально как 9 [2].

Детальное изучение эмбрионального развития головы показало, что и эта теория неправильна. Прежде всего исходное сравнение висцеральных дуг с рёбрами неверно. Висцеральные дуги хотя и развиваются как образования метамерно расположенные, но независимо от осевого скелета, иным путём и позже [9].

Хотя вышеизложенные теории были отвергнуты, но необходимо отметить что в основе их, по-видимому, лежала по существу верная мысль о происхождении черепа из метамерно расположенных частей [6].

В свете вышеизложенного важны и интересны приводимые Кибальвичем в его работе об атланто-затылочном сращении данные, отмеченные Кашенко, Северцевым, Фрорипом, Кольцовым и др. в конце XIX и первой половине XX в.в., касающиеся особенности строения атланто-затылочной области различных позвоночных.

У рыб развитие этой области идёт от метамерного состояния к неметамерному, причём задняя часть головы постепенно растёт за счёт переднего отдела туловища. Область черепа у амфибий постепенно увеличивается также за счёт сегментов передней части туловища [13].

Чиаруджи высказал мысль, что у млекопитающих ассимиляция шейных сегментов со стороны головы идёт прогрессивно во время филогенетического развития, вот почему передние затылочные сегменты чрезвычайно редуцированы у птиц и рептилий, а у млекопитающих совершенно исчезли, войдя в состав головы [12].

В голове амниот Фрорип отмечает два отдела: передний – церебральный или преспинальный и задний – спинальный. Преспинальный отдел головы разделяется на вертебральную, переднюю, не сегментированную часть, и псевдовертебральную или хордальную, своеобразно сегментированную часть. В спинальном отделе онтогенетически можно констатировать элементы, которые соответствуют позвонкам [14].

Границу между спинальным и преспинальным отделами образует блуждающий нерв. В области указанной границы происходят редуциционные процессы. Основание – исследование блуждающего и подъязычного нервов, в частности наличие у последнего узла в эмбриональном периоде.

Фюрбрингер, на основании изучения затылочных нервов показал, что развитие затылочной области у амниот совершается посредством присоединения туловищных позвонков и нервов [15].

Маклин, изучая развитие черепа человеческого эмбриона 43 мм, отмечает некоторые факты строения затылочной области – участие хряща поперечных отростков затылочного позвонка в формировании чешуи затылочной кости [18].

Ансеров, Кольман считают, что ряд затылочных позвонков входят в состав задней части черепа [1; 17].

Одноралов описывая атланта-затылочное сращение и производя детальный анализ литературного материала приходит к выводу, что это явление является вполне закономерным [8].

Сам Кибальчич касаясь вопроса генеза атланта-затылочного сращения человека отмечает, что эмбриональные данные демонстрируют близкое прилежание однородных, начальных закладок затылочной области, атланта и осевого позвонка.

Гремяцкий считает, что небольшой задний участок черепа (затылочная часть черепа) можно рассматривать как результат сращения нескольких преобразованных позвонков. Что в черепе надо различать две части – лежащую впереди турецкого седла превертебральную, которая развивается независимо от позвонков, и лежащую сзади от неё, развитию которой предшествует спинная струна и элементы позвоночного столба. Это вертебральная часть, сохранившая известные следы сегментации. В ней обнаруживаются следы 9-10, а может быть и большего числа метамеров [3].

На основании вышеприведенных мнений ряда авторов можно предполагать, что голова представляет собой преобразованный передний конец тела, который раньше был построен так же, как и всё остальное тело. С прогрессивным развитием органов чувств и человеческого мозга, а также с преобразованием передних жаберных дуг в челюстной аппарат, элементы позвонков, находившиеся в хордальной части головы, срослись между собой и дали начало осевой части черепа.

Таким образом, хордальный отдел черепа является результатом преобразования передней части

осевого скелета. Лежащая впереди хорды прехордальная часть представляет, по-видимому, новообразование, развившееся в связи с разрастанием переднего мозга.

Появившаяся в результате преобразования передней части осевого скелета хордальная часть черепа продолжает у низших позвоночных нарастать путём дальнейшего присоединения элементов позвоночного столба [11].

Выводы. 1. В работах исследователей был чётко определён и доказан факт сегментации головной мезодермы.

2. Путём длительных наблюдений было доказано сходство костей черепа с позвонками и продемонстрировано сопоставление черепа с позвоночным столбом.

3. Со временем было установлено, что голова позвоночных развивается из переднего отдела тела (передняя часть осевого скелета) за счёт превращения некоторых жаберных дуг в челюстной аппарат, а позвонков – в осевую часть черепа.

Перспективы дальнейшего исследования проблемы. Проведенный литературный обзор данной темы не исчерпывает всей глубины описания возникновения и дальнейшего развития костей черепа человека в историческом аспекте. Представленный анализ литературных данных даёт возможность определить некоторые приоритетные точки зрения исследователей данной тематики, обогащающие сравнительную анатомию выводами высокой научно-философской ценности.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ансеров Н. И. Артериальная система скелета человека. – М., 1939. – С. 66–83.
2. Гегенбаур К. Основания сравнительной анатомии. СПб-М., 1867. – С. 34–60.
3. Гремяцкий М. А., Урисон М. И. Вопросы антропологии. – № 17 – 1964 – С. 20–55.
4. Маликов О. В., Черкасов В. Г., Ковальчук О. И., Дзевульська І. В. Розвиток черепа людини в історичному аспекті. Південноукраїнський медичний науковий журнал – № 5 – Одеса – 2013 – С. 88–91.
5. Маликов О. В., Черкасов В. Г., Дзевульська І. В. Анатомічні дослідження в роботах видатного поета Й. В. Гьоте. Медицина та практика: актуальні питання – 2013 – С. 80–84.
6. Маликов О. В., Ковальчук О. И., Дзевульська І. В. Історичні аспекти вивчення деяких викопних черепів. Український науково-медичний молодіжний журнал – Київ – 2014 – № 3(82), С. 12–16.
7. Зернов Д. Н. Краткий повторительный курс нормальной анатомии человека – М., 1908 – С. 43.
8. Одноралов Н. И. Возрастные особенности периферической части нервной системы – М., 1961 – С. 273–276.
9. Шмальгаузен И. И. Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии – М., 1938 – С. 144.
10. Шмальгаузен И. И. Основы сравнительной анатомии позвоночных – М., 1923 – 425 с.
11. Шмальгаузен И. И. Факторы эволюции. Теория стабилизирующего отбора – М., 1968 – 452 с.
12. Chiarugi A. Il gametofito femminile delle Angeospermae nei suoi vari tipi di contrazione e di sviluppo – Nuovvo giorn. bot. Ital., 1927 – 34 p.
13. Balfour F. Biographisches Lexikon der hervorragenden Arzte aller Zeiten und Volker, 2 Aufl., 1929 – Bd I, B.-W. – P. 13–15.
14. Froriep A. Ueber ein für die Lagebestimmung des Hirnstammes im Schädel verhängnisvolles Artefact beim Gefrieren des menschlichen Cadavers. Anat. Anz., 1901 – P. 45–80.
15. Fürbringer M. Zur vergleichenden Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Excretionsorgane der Vertebraten. Leypcig. – 1878 – P. 95–114.
16. Huxley T. H. A manuel of the anatomy of vertebrated animals. London., 1871 – P. 30–48.
17. Kollman J. Die Ko rperform menschlicher normaler und pathologischer Embtyonen – 1889 – P. 155–180.
18. McLean E. H. A New Cestraciont Spine from the Lower Triassic of Idaho. The University Press, Berkeley, California., 1904 – P. 27–31.

Мошківська Ю. О.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри внутрішньої медицини № 4
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

Соболь В. О.
кандидат медичних наук, асистент,
асистент кафедри внутрішньої медицини № 4
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

Луценко А. О.
студентка
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

РОЛЬ ОБМІНУ БІЛКІВ, ВІЛЬНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ, ЦИТОКІНІВ, МАГНІЮ У РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ОЖИРІННЯ

Анотація: Стаття присвячена дослідженню різних видів обміну речовин у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням. В роботі наведені нові дані щодо ролі обмінних порушень в патогенезі артеріальної гіпертензії. В дослідженні оцінено особливості жирно-кислотного спектру фосфоліпідів мембран клітин крові, вміст біометалу Mg^{++} в плазмі крові, цитокіновий статус та динамічний статус вільних амінокислот і їх метаболітів в сироватці крові у пацієнтів з первинною артеріальною гіпертензією з супутнім ожирінням.

Аннотация: Статья посвящена исследованию различных видов обмена веществ у больных артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением. В работе приведены новые данные о роли обменных нарушений в патогенезе артериальной гипертензии. В исследовании оценены особенности жирно-кислотного спектра фосфолипидов мембран клеток крови, содержание биометаллов Mg^{++} в плазме крови, цитокиновый статус и динамический статус свободных аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови у пациентов с первичной артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением.

Summary: The article is devoted to the study of various types of metabolism in patients with arterial hypertension with concomitant obesity. The paper presents new data on the role of metabolic disorders in the pathogenesis of arterial hypertension. The study evaluated the features of the fatty acid spectrum of phospholipids in blood cell membranes, the content of Mg^{++} in blood plasma, the cytokine status and the dynamic status of free aminoacids and their metabolites in serum in patients with primary hypertension with concomitant obesity.

Одним із найпоширеніших серцево-судинних захворювань вже впродовж багатьох десятиріч залишається артеріальна гіпертензія (АГ). На сучасному етапі найбільш часто АГ перебігає на тлі різних метаболічних захворювань, і насамперед абдомінального ожиріння (АО). Майже у 40% хворих на АГ спостерігається підвищена маса тіла та гіперінсулінемія. Поєднаний перебіг АГ та АО значно підвищує ризик розвитку цілої низки серцево-судинних ускладнень у таких хворих. АГ – це захворювання з багатокомпонентним патогенезом. На даному етапі не вдалося у доступній літературі латиницею й кирилицею знайти роботи зі спробами глобально оцінити напрямки патогенезу АГ. Вивчаються окремі ланки, які не є ведучими. Таким чином, проблема АГ є актуальною, інтенсивно вивчається в різних напрямках та по всьому світу. На сьогодні не існує єдиної теорії АГ, незважаючи на багаторічні дослідження та дебати експертів. Найбільш вірогідно, що патогенез АГ складається з декількох різноспрямованих та рівнозначних ланок. Тому, на превеликий жаль, зростаюча кількість антигіпертензивних препаратів, препаратів, які впливають на асоційовані фактори ризику, а саме на них зараз акцентується увага медичної спільноти (ліпідознижуючі, антитромботичні лікарські

засоби) (Сиренко Ю.Н., 2011), не забезпечує ефективний довготривалий контроль артеріального тиску. Поза сумнівом лишається факт необхідності подальшого вивчення особливостей різних видів метаболізму у хворих на АГ з супутнім ожирінням. Одним із головних патогенетичних механізмів розвитку багатьох захворювань, в тому числі і АГ є структурно-функціональні порушення клітинних мембран. Під впливом гіпоксії, процесів вільнорадикального окислення та імунологічних змін в організмі відбувається жирно-кислотний дисбаланс на рівні мембранних структур, що може мати патогенетичне значення у розвитку АГ. Подібна структура клітинних мембран та їх жирно-кислотний спектр дає можливість ототожнювати ліпідний метаболізм всіх клітин одного організму [1, с. 52].

Відомими прискорювачами атеросклерозу є інсулінорезистентність, дис- і гіперліпідемія, які розвиваються при дефіциті Mg^{++} [2, с. 967]. Проведені епідеміологічні дослідження свідчать про те, що рівень Mg^{++} в сироватці зворотно пов'язаний з факторами серцево-судинних захворювань (ССЗ), таких як АГ, цукровий діабет, метаболічний синдром. Інші дані, отримані впродовж клінічних досліджень, автопсій, свідчать про те, що підвищення рівня Mg^{++} потенційно захищає від ССЗ.

Не дивлячись на важливу роль магнію, його рівень виявляють досить рідко, хоча в одному дослідженні гіпомагніємія виявлена у 42% госпіталізованих пацієнтів, гіпермагніємія у 6%. При цьому рівень Mg^{++} , як і кальцію, в сироватці крові часто залишається нормальним, не дивлячись на зниження його вмісту в організмі. В цілому ні сироватковий рівень Mg^{++} , ні виявлення внутрішньоклітинного вмісту не дає вірного уявлення про його фізіологічну активність, на відміну від виявлення вільного Mg^{++} , що можливо методом магнітно-резонансної томографії. Однак, в клінічній практиці доступним є тільки виявлення сироваткового рівня Mg^{++} . Не дивлячись на те, що майже весь Mg^{++} знаходиться в організмі внутрішньоклітинно, низький рівень його вмісту в сироватці корелює з загальним дефіцитом Mg^{++} .

Mg^{++} приймає участь в активації $Na-K-ATP$ насосу, а також регулює надходження кальцію до клітини. Таким чином, дефіцит Mg^{++} може призводити до зниження внутрішньоклітинного вмісту натрію і кальцію, підвищенню загального периферичного опору і вазоспазму, що було встановлено в експериментальних дослідженнях на тваринах.

Значення Mg^{++} в патогенезі АГ до кінця не є зрозуміле, тому що в різних дослідженнях були отримані суперечливі результати при вивченні взаємозв'язку споживання, екскреції, сироваткового рівня Mg^{++} і ступеню АГ [2, с. 967]. Зокрема, встановлено, що при сімейному анамнезі АГ має місце зниження внутрішньоклітинного вмісту Mg^{++} . Крім того, гіпотензивний ефект додаткового прийому Mg^{++} відзначений у пацієнтів зі зниженою його екскрецією з сечею, на відміну від інших категорій пацієнтів, де гіпотензивний ефект був відсутнім [3, с. 203].

Пацієнти з високим вмістом реніну плазми мали знижений вміст Mg^{++} в плазмі і краще відповідали на додатковий прийом Mg^{++} . Встановлена обернена залежність між рівнем альдостерону і реніну плазми, що свідчить про те, що низький рівень Mg^{++} пов'язаний з підвищенням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що сприяє в свою чергу розвитку та прогресуванню АГ, виникненню серцево-судинних катастроф [3, с. 204; 4, с. 58]. Важливу дію магнію можна об'єднати в такі основні групи: 1) вплив на енергетичні процеси в клітинах, особливо м'язової і нервової систем. Бере участь в регуляції всіх катаболічних і анаболічних шляхів метаболізму, сприяє нормальному перебігу обмінних процесів в окремих клітинах і організмі в цілому. Потрапляючи всередину клітини, магній утворює оборотні хелатоподібні зв'язки з багатьма органічними речовинами, забезпечуючи можливість участі в метаболічних процесах близько 300 ферментів. Серед них, зокрема, креатинкіназа, аденілатциклаза, фосфофруктокінази, NAD^+ -кіназа, K^+-Na^+-ATP аза, Ca^{2+} - ATP аза та багато інших. У вигляді коферменту прямо або опосередковано бере участь в процесах гліколізу, циклі Кребса, окисного фосфорилування, синтезі білка, циклах сечовини, глюкози і лимонної кислоти, об-

міні нуклеїнових кислот, ліпідів і т. д.; 2) зв'язок з синтезом ДНК, РНК і білка з переважним впливом на посилення анаболічних процесів; 3) запобігання токсичним ефектам багатьох ксенобіотиків, в тому числі і більшості фармакологічних засобів (гіпотензивні, діуретики і ін.); 4) посилення метаболізму універсального регулятора тону, спазмолітика судинної стінки – оксиду азоту (NO). За рахунок здатності стимулювати синтез оксиду азоту і участі в агрегації тромбоцитів магній впливає і на функцію ендотелію. Доведено, що дефіцит магнію збільшує активність тромбоксану A_2 , що, як відомо, супроводжується пошкодженням ендотелію і гіперкоагуляцією (Низовцева О.А., 2014). Поряд з цим магній стимулює фібриноліз; 5) природний фізіологічний антагонізм з кальцієм, перш за все в нервовій і м'язовій системах, попереджає активізацію дії кальцію як основного патогенетичного чинника гіпертонії і дисліпідемії, ІХС; запобігає некрозу клітин, контролює нормальне функціонування клітин міокарда, за рахунок участі в регуляції скорочувальної функції міофібрил серця. У м'язевій клітині Mg^{2+} конкурує з Ca^{2+} через Ca^{2+} , Mg^{2+} -залежну АТ Фазу Mg^{2+} знижує вивільнення енергії, необхідної для проникнення і транспорту кальцію в цистерни саркоплазматичного ретикулуму м'язового волокна та безпосередньо витісняє кальцій зі зв'язку з тропоніном С, тому не може відбутися взаємодія скорочувальних білків актину і міозину в міофібрилах, сповільнюється їх ковзання одного вздовж іншого в присутності іонізованого кальцію. Цим досягається розслаблення міозитів судин, знімається спазм, а в кардіоміоцитах збільшується період діастолічного відпочинку. При зміні внутрішньоклітинного співвідношення Ca/Mg при переважанні Ca^{2+} відбувається активація Ca -чутливих протеаз і ліпаз, що призводить до пошкодження мембран. Слід відмітити що магній сприяє фіксації кальцію в клітині що забезпечує поляризацію клітинних мембран, та має важливе значення для функціонування тканин з провідністю здатністю і спонтанною електричною активністю (міокард, та його провідна система). Останні дані експериментальних досліджень свідчать, що дефіцит магнію сприяє вивільненню з нейронів нейропептида – субстанції Р, яка обумовлює розвиток ранніх прооксидантних/прозапальних змін системного характеру. Зазначені зміни призводять до розвитку порушення скоротливості міокарда, ідентичного такому при серцевій недостатності (Weglicki W.B. et al., 2010). Дані клінічних, епідеміологічних і обсервційних досліджень показують, що дієта з високим вмістом магнію (як мінімум 500-1000 мг/добу) може сприяти зниженню артеріального тиску, але ці результати суперечливі.

Цитокіни – це група поліпептидних медіаторів, що приймають участь в регуляції захисних реакцій організму. Захист розвивається шляхом формування типової запальної реакції у відповідь на пошкодження за участі фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкіну 1β (ІЛ- 1β) та інших. ФНП- α та ІЛ- 1β є маркерами гострого запального

процесу, викликають метаболічне виснаження, мікросудинну гіперкоагуляцію та гемодинамічні порушення.

При цереброваскулярній патології є порушення не тільки ліпідного, але і білкового обміну [5, с. 146]. Амінокислоти є найбільш важливими сполуками, які беруть участь у метаболізмі азоту і синтезі більшості ендогенних біологічно активних сполук. Зміни білкового обміну у хворих на АГ характеризуються зниженням вмісту більшості амінокислот. Однією із причин таких порушень є гіпоксія та ацидоз, які особливо посилюються при надлишку катехоламінів. Основним вазодилататором, що продукується ендотелієм, є NO, зниження синтезу якого пов'язують з формуванням АГ. Причинами цього вважають наявність дисфункції ендотелію, пошкодження L-аргінін-транспортних систем, а також низький вміст в крові L-аргініну, який утворюється в орнітиновому циклі і є попередником та активатором синтезу NO.

Зважаючи на вище сказане **метою** дослідження стало вивчення особливостей жирно-кислотного спектру фосфоліпідів мембран клітин крові, оцінка вмісту біометалу Mg^{++} в плазмі крові, цитокинового статусу та динамічного статусу вільних амінокислот і їх метаболітів в сироватці крові у пацієнтів з первинною артеріальною гіпертензією з супутнім ожирінням та уточнення патогенетичного значення обмінних порушень.

Матеріали та методи дослідження. Для здійснення поставленої мети покладено клінічне спостереження 191 хворого на АГ I-II стадій та I-3 ступенів із супутнім ожирінням, які знаходились на стаціонарному лікуванні у кардіологічному та терапевтичному відділеннях КМКЛ № 12. Серед обстежених пацієнтів 170 жінок (89%) та 21 чоловік (11%). Середній вік хворих становив $59,09 \pm 6,25$ років. Отримані результати порівнювали з даними практично здорових осіб (20 чоловік) репрезентативних за віком та статтю, які формували групу контролю. Для контролю маси тіла використовували індекс маси тіла, окружність талії. Із АГ I ступеня тяжкості було 17 хворих (8,7%), II ступеня – 115 (60%) хворих, III ступеня – 59 (31,1%) пацієнтів. Середній вік та тривалість захворювання в роках становили в залежності від ступеня тяжкості АГ $39,8 \pm 2,2$ та $2,4 \pm 0,4$, $48,3 \pm 2,5$ та $10,3 \pm 1,6$, $53,2 \pm 1,9$ та $18,3 \pm 1,6$ відповідно. Показники систолічного та діастолічного артеріального тисків (САГ і ДАГ) були такими: I ступінь АГ – $141,5 \pm 0,58$ мм рт. ст., $89,5 \pm 0,76$; II ступінь АГ – $165,2 \pm 1,38$, $99,2 \pm 0,70$ мм рт. ст.; III ступінь АГ – $182,1 \pm 1,60$, $114,04 \pm 0,16$ мм рт. ст. Маса тіла у хворих на АГ перевищувала масу тіла у групі контролю на 32%, ІМТ – на 32,8%, ОТ – на 14,4%. Пацієнтам був притаманний центральний (абдомінальний) тип ожиріння.

Жирно-кислотний спектр фосфоліпідів мембран клітин крові визначали за допомогою газового хроматографа «Цвет – 500» з іонізаційним детектором в ізометричному режимі в %. Ідентифікували такі жирні кислоти (ЖК): C14:0 – міристинова

кислота, C16:0 – пальмітинова кислота, C18:1 – олеїнова кислота, C18:2 – лінолева кислота. З них міристинова (C14:0), пальмітинова (C16:0) – насичені жирні кислоти (НЖК), олеїнова (C18:1) – ненасичена жирна кислота (ННЖК), лінолева (C18:2) – поліненасичена жирна кислота (ПНЖК) [6, с. 150].

Рівень біометалу Mg^{++} визначали в плазмі крові хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім ожирінням спектрофотометричним методом. Результати обчислювались в ммоль/л. Вміст ФНП- α та ІЛ-1 β визначали імуноферментним методом та обчислювали в пкг/мл. Вміст вільних амінокислот визначали методом іоннообмінної рідинно-колонової хроматографії з використанням автоматичного амінокислотного аналізатора моделі ААА-33 (Mikrotechna, Чехія) за класичною методикою Штейна і Мура в мг/100мл [5, с. 10]. Результати досліджень були оброблені на персональному комп'ютері за допомогою пакету програм Microsoft Office. Для статистичної обробки отриманих даних використовувалась програма Microsoft Excel 2010. Достовірність відмінностей між середніми значеннями показників різних груп виявлялась за допомогою визначення t- критерію Ст'юдента.

Результати дослідження. В порівнянні з групою контролю знайдено підвищення концентрації Mg^{++} в плазмі крові хворих на АГ із супутнім ожирінням з II та III ступенями тяжкості захворювання: $0,95 \pm 1,63$ ммоль/л – рівень Mg^{++} в групі контролю, $2,81 \pm 1,42$ ммоль/л – при I ступені АГ, $4,42 \pm 3,32^*$ ммоль/л – при II ступені АГ, $4,93 \pm 5,14^*$ ммоль/л – при III ступені АГ (* – достовірна різниця з групою контролю ($p < 0,05$). Аналізуючи отримані дані можна сказати, що в гамі метаболічних порушень при АГ порушення в обміні Mg^{++} відводиться чільне місце. Зростання вмісту Mg^{++} залежно від ступеня тяжкості АГ можна розцінювати як низку захисних, пристосувальних реакцій, спрямованих на запобігання розвитку вазоспастичних реакцій з одного боку, з іншого – на зниження прокоагулянтної активності плазми крові, шляхом впливу на синтез тромбосану А2 та активації фібринолізу. Дослідження цитокинового обміну характеризується недостовірним зростанням ФНП- α у хворих на АГ з супутнім ожирінням I ступеня тяжкості ($47,4 \pm 3,53$ пкг/мл проти $43,51 \pm 3,47$ пкг/мл в групі контролю), тоді як при II ступені тяжкості ФНП- α зріс до $117,8 \pm 13,7$ пкг/мл * ($p < 0,05$) в порівнянні з групою контролю та $81,83 \pm 6,43$ пкг/мл становив у хворих на АГ III ступеню тяжкості ($p < 0,05$). Вміст ІЛ-1 узгоджується із вмістом ФНП- α , і при цьому достовірно підвищений рівень спостерігається у всіх групах хворих: $62,63 \pm 3,0$ пкг/мл – I ступінь тяжкості, $99,1 \pm 9,84$ пкг/мл – II ступінь тяжкості, $77,23 \pm 6,48$ пкг/мл – III ступінь тяжкості проти $45,34 \pm 2,54$ пкг/мл в групі контролю. Аналізуючи вміст цитокинів в крові хворих на АГ з супутнім ожирінням враховували факт їх прооксидантного впливу. В дослідженні виявлене достовірне їх зростання в крові хворих на АГ всіх ступенів тяжкості, причому максимальний вміст спостерігався при

II ступені тяжкості, а у хворих III ступеня тяжкості ці показники були вищими, ніж у хворих I ступеня тяжкості. Така різниця, можливо, пов'язана з тим, що у хворих на АГ III ступеня тяжкості підвищені показники прооксидантної активності і пов'язано це з активацією всіх ферментних систем в результаті порушення функції ендотелію [7, с. 27]. Зміни ліпідних показників еритроцитів, тромбоцитів, лімфоцитів крові у хворих на АГ з супутнім ожирінням були такими: I – в еритроцитах C14:0 – 3,5±0,5, C16:0 – 33,4±1,0, C18:1 – 14,5±1,0, C18:2 – 25,8±1,5; II – в тромбоцитах – C14:0 – 3,8±0,5, C16:0 – 30,5±1,5, C18:1 – 24,7±1,5, C18:2 – 26,3±1,5; в лімфоцитах – C 14:0 – 3,8±0,7, C16:0 – 10,6±1,0, C18:1 – 61,2±1,5, C18:2 – 10,6±1,0 проти відповідних показників у групі контролю: I – в еритроцитах C14:0 – 7,2±0,8, C16:0 – 30,6±0,7, C18:1 – 15,8±0,5, C18:2 – 19,2±0,7; II – в тромбоцитах – C 14:0 – 1,1±0,1, C16:0 – 26,0±1,0, C18:1 – 20,2±0,5, C18:2 – 0,7±1,0; в лімфоцитах 1,8±0,3, C16:0 – 30,6±1,0, C18:1 – 20,2±0,8, C18:2 – 12,6±0,5. Із отриманих даних бачимо зростання вмісту міристинової ЖК в тромбоцитах та лімфоцитах хворих, що може бути свідченням порушень в ендокринній системі, зниження пальмітинової ЖК в лімфоцитах хворих вказує на деструкцію фосфоліпідної фракції крові, зростання вмісту олеїнової ЖК в елементах крові хворих та зниження ліноленової ЖК може свідчити про порушення ліпідного метаболізму печінки.

Було ідентифіковано 20 амінокислот у хворих на АГ із супутнім ожирінням, які представлені у вигляді незамінних (есенціальних) та замінних (неесенціальних) амінокислот: лізин – 2,820±1,352; гістидин – 1,236±0,398; аргінін – 1,279±0,433; орнітин – 1,740±0,550; таурин – 0,380±0,086; аспарагінова кислота – 0,149±0,086; треонін – 1,204±0,235; серин – 1,085±0,427; глутамінова кислота – 2,490±1,897; пролін – 0,986±0,347; гліцин – 1,774±0,988; аланін – 4,740±2,495; цистеїн – 2,01±0,765; 60 April 28–29, 2017 валін – 3,150±1,456; метіонін – 0,258±0,077; ізолейцин – 0,673±0,255; лейцин – 1,455±0,474; тирозин – 0,920±0,166; фенілаланін 0,576±0,264; глутамін – 7,148±2,465. Нами встановлено, що у хворих на АГ з супутнім ожирінням спостерігалось достовірно по відношенню до групи контролю підвищення вмісту глутаміну, фенілаланіну, тирозину, валіну; зниження вмісту гліцину, проліну, аргініну, лізину. Так, основний ендогенний вазодилататор NO синтезується в організмі з амінокислоти L-аргініну під впливом

трьох основних ізоформ NO-синтази. Оксид азоту зменшує вміст кальцію в тромбоцитах та гладких м'язах, що призводить до реалізації основних кінцевих ефектів NO — вазодилаторний, антиагрегантний, антикоагулянтний, профібринолітичний. Корекція вмісту аргініну в плазмі крові хворих на АГ з супутнім ожирінням є беззаперечною ще й тому, що дана амінокислота збільшує секрецію інсуліну, який сам промотує вазодилатацію. В експериментальних та клінічних дослідженнях останніх років щодо прогнозування серцево-судинних катастроф, підґрунтям яких є АГ, за вихідним амінокислотним спектром плазми крові показано, що зміни рівня проліну, гліцину, фенілаланіну дають змогу з високою точністю передбачити раннє відторгнення серцевого трансплантату в експериментальних тварин, що може свідчити про наявність патогенетичного взаємозв'язку між змінами амінокислотного спектру крові, метаболічними процесами в міокарді та імунним статусом реципієнта [8, с. 38]. Також встановлено, що розвиток ендотеліальної дисфункції та патологічного ремоделювання лівого шлуночка асоціюється з дефіцитом глутатіону, який синтезується із гліцину (зниження його вмісту спостерігалось у досліджуваній групі хворих на АГ з супутнім ожирінням), серину, глутамінової кислоти.

Висновки.

1. У хворих на АГ з супутнім ожирінням виявлені значні зміни вмісту біометалу Mg⁺⁺ та встановлені особливості цитокинового обміну в залежності від ступеня тяжкості АГ.

2. Найбільш виражені зміни вищих жирних кислот відбуваються в лімфоцитах крові хворих на АГ з супутнім ожирінням, тому можуть слугувати додатковим діагностичним критерієм та критерієм для контролю ефективності лікування, маркерами значимості порушень ліпідного метаболізму.

3. Наявність у хворих есенціальної АГ з супутнім ожирінням призводить до вираженого дисбалансу амінокислотного фонду плазми крові, які виступають метаболічними маркерами, зокрема, запалення, ендотеліальної дисфункції. Це є передумовою патогенетично обґрунтованого призначення до базисної терапії [9, с. 27] хворих на АГ з супутнім ожирінням препаратів які стимулюють синтез, зокрема, аргініну в орнітиновому циклі, наприклад, антиоксидантів та гепатопротекторів, які пригнічують негативний вплив оксидативного стресу, який розвивається на фоні гіпоаргінінемії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Кірсанова М.П. Оцінка жирно-кислотного спектру ліпідів сироватки крові та мембран еритроцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією / М.І. Товт-Коршинська, Т.С. Брюзгіна // Український пульмонологічний журнал. 2001. № 2. С. 52-54.
2. Pearson P. S., Evora P. R., Seccombe S. F., Schaff H. V. Hypomagnesaemia Nitric Oxide Release from Coronary Endothelium: Protective Role of Magnesium Infusion After Cardiac Operation // Ann. Thorac. Surg. 1998; 65: 967-972.
3. Ekmekci O. B., Donma O., Tunckale A. Angiotensin-converting enzyme and metals in untreated essential hypertension. Biol. Trace Elem. Res. 2003. Dec; 95(3):203-210.
4. Громова О.А. Физиологическая роль и значение магния в терапии (обзор) // Тер. архив. 2004. № 10. С. 58-62.
5. Козаренко Т.Д. Ионообменная хроматография аминокислот. – Новосибирск: Наука, 1975. 134 с.

6. Богдан Т.В. Порушення метаболізму міристинової кислоти як можлива патогенетична ланка ішемічної хвороби серця // Український медичний часопис. 2014. № 5(103). IX/X. С. 149-151.
7. Васькина Е.А., Демин А.А. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс при артериальной гипертензии. Новосибирск: Сибмедиздат. 2003. 92 с.
8. Яременко О.Б. Амінокислотний спектр плазми крові хворих з гострим інфарктом міокарда із зубцем Q та фракцією викиду лівого шлуночка >40%, ускладненим стійкою/пізньою лівошлуночковою недостатністю / П.Ф. Дудка, Н.Х. Іорданова, Т.М. Кучмеровська // Серце і судини. 2015. № 1. С. 37–46.
9. Сіренко Ю.М. Досвід лікування ноліпрелом пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу в Україні / О.Л. Рековець // Артеріальна гіпертензія. 2016. № 4(48). С. 27–34.

Погорелов В. В.

кандидат медичних наук,

лікар-нейрохірург нейрохірургічного відділення

Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1

ВПЛИВ ХОЛІНУ АЛЬФОСЦЕРАТУ НА НЕЙРОВАСКУЛЯРНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ КОМПРЕСІЙНІЙ ІШЕМІЧНІЙ РАДИКУЛОМІЕЛОПАТІЇ

Анотація: У 31 хворого з хронічною формою радикуломиєлопатії (РМП) на тлі загальної терапії і у 27 хворих з гострою формою РМП, що додатково отримували холіну альфосцерат був виявлений взаємозв'язок між зміною показників ендотеліну-1, підвищенням рівня металопротеїназ, інформаційних молекул та молекул адгезії, що свідчило про імунно-судинне запалення. Під впливом загальної терапії та в групі з додаванням холіна альфосцерата відмічалось поліпшення стану хворих РМП, зменшення інтенсивності болю та відновлення чутливості, але у другій групі показники були більш вагомими.

Анотация: У 31 больного с хронической формой радикуломиелопатии (РМП) на фоне общепринятой терапии и у 27 больных с острой формой РМП, которые дополнительно получали холина альфосцерат была выявлена взаимосвязь между изменением показателей эндотелина-1, повышением уровня металлопротеиназ, информационных молекул и молекул адгезии, что свидетельствовало об иммунно-сосудистом воспалении. Под влиянием общепринятой терапии и в группе с дополнительным введением холина альфосцерата отмечалось улучшение состояния больных с РМП, уменьшение интенсивности болевого синдрома и восстановление чувствительности, но во второй группе эти показатели были более выраженными.

Summary: In 31 patients with chronic form of radiculomyelopathy (RMP) on the background of conventional therapy and in 27 patients with acute form of RMP, who additionally received choline alfoscerate, a correlation was found between changes in the indices of endothelin-1, an increase in the level of metalloproteinases, information molecules and adhesion molecules, which indicated an immune-vascular inflammation. Under the influence of conventional therapy and in the group with additional administration of choline alfoscerate, there was an improvement in the state of patients with RMP, a decrease in the intensity of the pain syndrome, and restoration of sensitivity, but in the second group these indicators were more pronounced.

Спонділогенні здавлення епідуральних венозних сплетінь і венул спинномозкових корінців ведуть до нейроваскулярних порушень з формування компресійно-ішемічної радикуломиєлопатія (КІРМП). У цьому процесі велике значення грають ендотелін-1 (ЕТ-1) і оксид азоту, що є одним з механізмів розвитку ішемії [1; 2]. Згідно з сучасними поглядами ішемія і локальне запалення формують ланцюг патогенетичних змін до руйнування позаклітинного матриксу. Матриксна металопротеїназа (ММП) є маркером зміни якої свідчать про перебудову сполученої тканини. Протеолітична активність якої може бути подавлена лише тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП) [3]. Крім цього, інтерлейкін-1β (ІЛ-1β) і фактор некрозу пухлин (ФНП) індуюють синтез ІЛ-6, який ремодельє матрикс шляхом підвищення активності ТІМП та опосередковує катаболічні ефекти ІЛ-1β і ФНП. При взаємодії цих факторів відбуваються структурні та метаболічні зміни у спинномозкових корінцях [4]. В доповнення до пошкодження ендотелію судин діагностичне значення мають розчинні молекули адгезії судинного ендотелію-1 (sVCAM-1) і молекули міжклітинної адгезії-1 (sICAM-1) [5; 6]. Відомо, що під впливом медіаторів запалення, особливо у випадку гострого його прояву, підсилення експресії sVCAM-1 і sICAM-1 на поверхні ендотелію судин та результати цих змін, на наш погляд, мають своє діагностичне значення при КІРМП. Так, sICAM-1 експресіюється на ендотеліальних і гемопоетичних клітинах, фібробластах та індукуюється медіаторами запалення, такими як ІЛ-1β, ФНП [7].

Відомо, що гіперактивність симпатичної нервової системи знижує опірність до стресу, оскільки адреналін здійснює більш сильний вплив на адені-

латциклазну систему, ніж норадреналін, викликає активацію метаболізму і його зсув в бік енергетично менш вигідних реакцій, що веде до пошкодження компенсаторної реакції і може обернутись тяжким загостренням захворювання та порушення нейропровідності [8]. Тобто, такий системний нейромедіаторний дисбаланс є основною причиною формування судинної і нейродегенеративної патології. Відомо, що холін альфосцерат покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах, позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів, покращує кровоток, посилює метаболічні процеси, активує та відновлює структури ретикулярної формації [9; 10; 11]. Таким чином, активація холінергічних процесів у нервовій системі та передача імпульсів, за допомогою холіну альфосцерату має велике значення. Але у літературі на сьогоднішній день при гострій формі КІРМП такої інформації не має.

Мета роботи – вивчити вплив холіну альфосцерату на нейропровідність при гострій формі КІРМП.

Матеріал і методи. У Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центру охорони здоров'я» ПАТ «Українська залізниця» у 2016–2018 рр. в нейрохірургічному відділі під спостереженням перебували 58 хворих, які були поділені на 2-і групи. У 1-у групу увійшли 31 хворий з хронічною, а у 2-у групу 27 хворих з гострою формою КІРМП. У 3-ю, контрольну групу, увійшли 29 практично здорових пацієнтів. Усі хворі і пацієнти контрольної групи були зіставлені за віком, статтю, лабораторними показниками і формою захворювання. Середній вік хворих склав 43±9 років. Усім хворим проводи-

ли рентгенологічне, КТ, МРТ, доплерографічне та електроміографічне дослідження. Визначали маркери фіброзу і запалення: про ММП-1 і ТІМП, ET-1, sVCAM-1, sICAM-1 імуноферментним методом. Рівень ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП реєстрували за допомогою тест-системи для визначення цитокінів. Після обстеження хворим 1-ї групи до загальної терапії включали мельдоній «Вазопр» який вводили в/в крапельно 1000 мг на 200,0 мл 0,9% натрію хлориду, а хворим 2-ї групи включали холіну альфосцерату «Гліятон» 1000 мг/добу розчиненого водою для ін'єкцій, який вводили в/в струйно, повільно 1000 мг/добу. Обидва препарати одного виробника ПАТ «Фармак» і їх вводили на протязі 2-х тижнів. Після закінчення стаціонарного лікування аналізували отримані клінічні та лабораторні показники. Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали за допомогою

дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Excel і Statistica.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведене дослідження показало підвищення концентрації ET-1 та маркерів локального запалення, тобто розчинних молекул судинної адгезії 1-го типу sVCAM-1 і молекул міжклітинної адгезії 1-го типу sICAM-1 порівняно з контролем. Біль та порушення функцій у поперековому відділі хребта були основними проявами нейросудинних порушень, що на наш погляд, пов'язано з індукцією окислювального стресу [8]. Тобто, пригнічення ферментів антиоксидантного захисту і енергетичного обміну супроводжувалось вивільненням вільних радикалів з утворенням пероксинітриду. Тоді як прозапальні інтерлейкіни вивільняють медіатори запалення та підсилюють цитотоксичність у цих процесах. Проведене дослідження показало підвищення рівня ET-1, sVCAM-1, sICAM-1 у хворих з хронічною гострою формою КІРМП у порівнянні з контролем, що представлено на рис. 1, 2.

Проведене дослідження у хворих з хронічною і гострою формою КІРМП показало достовірне підвищення рівня ET-1 і ТІМП-1 та зниження ММП-1 під впливом мельдонію у хворих 1-ої та холіну альфосцерату у хворих 2-ої групи спостереження, що супроводжувалось поліпшення запального стану хворих, зменшення інтенсивності, частоти і тривалості болю переважно у хворих 1-ї групи і як наслідок зниження порога чутливості і відновлення нейропровідності у хворих обох груп. Позитивні клінічні прояви захворювання мали взаємозв'язок зі змінами показників інформаційних молекул, що представлено на рис. 3, 4.

До лікування у хворих з хронічною і гострою формою КІРМП було виявлено підвищення вмісту ІЛ-1 β , ФНП- α порівняно з контролем – $p < 0,05$, що спонукало до підвищення концентрації ІЛ-6, який в свою чергу впливав на підвищення активнос-

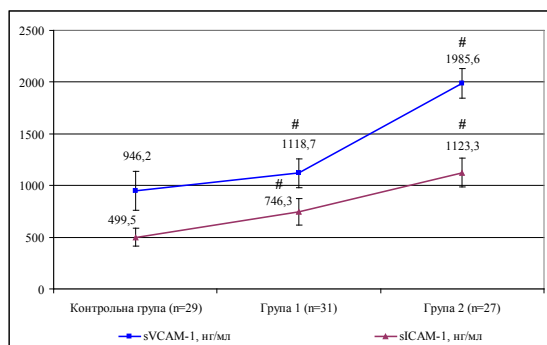


Рис. 1. Зміни показників молекул судинної адгезії – sVCAM-1 і молекул міжклітинної адгезії – sICAM-1 у хворих з хронічною і гострою формою КІРМП

Примітка: # – $p < 0,05$, відмінності достовірні у порівнянні з контролем.

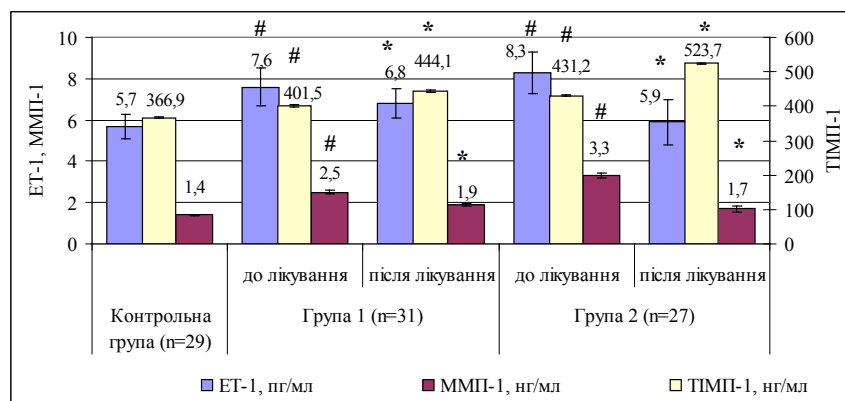


Рис. 2. Зміни показників порушення функції ендотелію судин ET-1 і маркерів фіброзу у сироватці крові хворих КІРМП під впливом мельдонію і холіну альфосцерату

Примітка: # – $p < 0,05$, відмінності достовірні у порівнянні з контролем; * – $p < 0,05$, відмінності достовірні у порівнянні з даними до лікування (тут та на рис. 3–4).

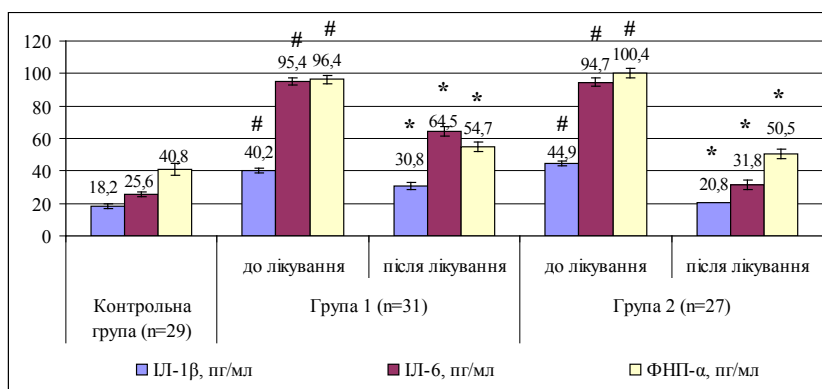


Рис. 3. Зміни показників ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α у сироватці крові хворих з хронічною і гострою формою КІРМП під впливом мельдонію та холіну альфосцерату

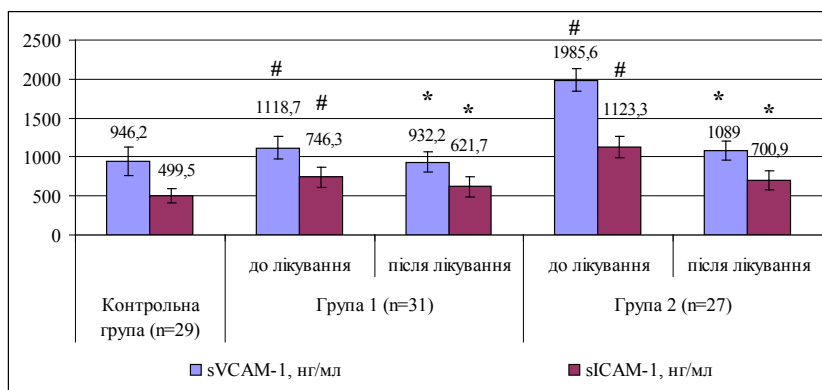


Рис. 4. Зміни показників молекул судинної адгезії – sVCAM-1 і молекул міжклітинної адгезії – sICAM-1 у хворих КІРМП під впливом мельдонію і холіну альфосцерату

ті ТІМП-1 та знижував протеолітичну активність ММП-1 [3; 4]. Підвищення активності ТІМП-1 та зниження ММП-1 в обох групах спостереження представлено на рис. 1. Такі зміни показників до і після лікування у групах спостереження свідчать про взаємозв'язок між медіаторами запалення і маркерами фіброзу, молекулами адгезії направлених на ремоделювання матриксу у зв'язку з завершенням локального запалення під впливом мельдонію та холіну альфосцерату у хворих з хронічною та гострою формою КІРМП, що представлено на рис. 2–4.

Відомо, що порушення у периферичних судинах спонукає до розвитку реактивно-запальних, нейроімунних і дегенеративних процесів у результаті чого клітини ендотелію виділяють розчинні молекули судинної і міжклітинної адгезії. Проведене дослідження з хронічною і гострою формою КІРМП показало достовірне підвищення рівня ЕТ-1 (рис. 1) який впливав на молекули судинної адгезії – sVCAM-1 і молекул міжклітинної

адгезії – sICAM-1 та спонукає до їх підвищення у групах до лікування, що є маркерами судинного запалення і порушення ендотелію судин [1; 7]. У хворих КІРМП під впливом мельдонію і холіну альфосцерату мало місце достовірне підвищення цих показників та мав клінічний взаємозв'язок зі зниженням порога чутливості і відновлення нейропровідності у хворих 1-ої та 2-ої груп спостереження. Такі позитивні зміни свідчать на користь відновлення функції і структури ендотелію судин у хворих КІРМП.

Висновки.

1. При КІРМП відмічалось підвищення ЕТ-1 та експресії молекул адгезії sVCAM-1 і sICAM-1.що необхідно використовувати як додаткові маркери оцінки хронічного і гострого судинного запалення.

2. Отримані клініко-лабораторні показники, тобто зниження ЕТ-1 та підвищення рівня ТІМП-1 свідчать, що призначення холіну альфосцерату при КІРМП спонукає до відновлення нейропровідності, структури і функції корінців спинного мозку.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Goryacheva M. Biochemical characteristics of distal vessels endothelium in patients with syndroms of lumbosacral radiculopathies and others neurological syndroms lumbar osteochondrosis in recrudescence phase / M. Goryacheva, G. Shumacher, L. Kostyuchenko [et al.] // *Advances in Biochemistry*. – 2014. – № 2(6). – P. 95–102.
2. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J. D. Catravas // *Vascul. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 49, № 4–6. – P. 134–140.
3. Woessner J. F. Matrix metalloproteinases and TIMPs / J. F. Woessner, H. Nagase. – London: Oxford University Press, 2000. – 223 p.
4. Погорєлов В. В. Структурно-функціональні та судинні зміни при формуванні компресійно-ішемічної радикуломієлопатії / В. В. Погорєлов, І. Ю. Багмут, В. І. Жуков // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2017. – № 3(76). – С. 47–52.
5. Болевич С. Б. Молекулярные механизмы в патологии человека / С. Б. Болевич, В. А. Войнов. – М.: МИА, 2012. – 208 с.
6. Мельникова Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // *Казанский медицинский журнал*. – 2015. – Том 96, № 4. – С. 659–665.
7. Горячева М. В. Коррекция эндотелиальной дисфункции в комплексной терапии пояснично-крестцовых радикулопатий в стадии обострения / М. В. Горячева, Г. И. Шумахер, Н. А. Сенчева [и др.] // *Мануальная терапия*. – 2013. – № 1(49). – С. 42–48.
8. Andersen J. K. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? / J. K. Andersen // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2004. – № 5. – P. 18–25.
9. Horterer H. Эффективное лечение вертеброгенной периферической невропатии: быстрый регресс симптомов, обусловленный регенерацией нейронов / H. Horterer, S. Seebach // *Міжнародний неврологічний журнал*. – 2010. – № 8(38). – С. 45–47.
10. Бурчинский С. Г. Возможности, цели и задачи комбинированной нейропротекции в неврологии / С. Г. Бурчинский. – Киев, 2017. – 18 с.
11. Саватеева Т. Н. Структура – функция – терапевтический эффект... (к вопросу о лечебных свойствах генериков и инновационных препаратов на примере центральных холинергических веществ) / Т. Н. Саватеева, П. П. Якуцени, И. Ю. Лукьянова [и др.] // *Міжнародний неврологічний журнал*. – 2014. – № 8(70). – С. 47–56.

Попов М. М.

*доктор медичних наук, професор, директор
ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України»*

Перетятко О. Г.

*кандидат медичних наук, завідувач лабораторії загальної
мікробіології з Музеєм мікроорганізмів
ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України»*

Ягнюк Ю. А.

*кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник
лабораторії загальної мікробіології з Музеєм мікроорганізмів
ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України»*

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ БАКТЕРІЙ: ПРИЧИНИ, МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, НАСЛІДКИ

Анотація: Стаття присвячена висвітленню проблеми резистентності мікроорганізмів до антибіотиків, яка у сучасному світі набуває ознак глобальності. Наведено дані щодо причин формування та молекулярно-генетичних механізмів виникнення, збереження та передачі антибіотикорезистентності. Відзначено, що розкриття складних процесів, які відбуваються в популяціях мікроорганізмів під впливом антимікробних сполук, дозволить сформулювати підходи щодо прогнозування, контролю та запобігання стрімкому розповсюдженню стійкості бактерій до антибіотиків.

Анотация: В статье освещена проблема резистентности микроорганизмов к антибиотикам, которая в современном мире становится глобальной. Приведены данные о причинах формирования, молекулярно-генетических механизмах возникновения, сохранения и передачи антибиотикорезистентности. Указано, что раскрытие сложных процессов, происходящих в популяциях микроорганизмов под влиянием противомикробных препаратов, позволит сформулировать подходы к прогнозированию, контролю и предупреждению распространения устойчивости бактерий к антибиотикам.

Summary: The article highlights the problem of resistance of microorganisms to antibiotics, which becomes global in the modern world. The data on the causes of the formation, molecular genetic mechanisms of the origin, preservation and transmission of antibiotic resistance are presented. It is indicated that the disclosure of complex processes occurring in populations of microorganisms under the influence of antimicrobial agents will allow to formulate approaches to forecasting, controlling and preventing the spread of bacterial resistance to antibiotics.

Відкриття пеніциліну та успіхи антибіотикотерапії після його впровадження в клінічну практику сформували у науковій сфері та у суспільстві ілюзорну думку про перемогу над інфекційними захворюваннями. Але, на зміну ейфорії 1940-1950 років прийшов скепсис (1960-2000 рр.), а після – розчарування. На сьогодні в світі настільки гостро стоїть проблема резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів, що ХХІ століття по праву можна назвати «ерою антибіотикорезистентності» [1-5].

Резистентність мікроорганізмів до антибіотиків і, як наслідок, різке зниження ефективності етіотропної терапії інфекційних захворювань є серйозною загрозою благополуччю і здоров'ю людства. У країнах Євросоюзу щорічно реєструється майже 400 тисяч інфекцій, викликаних антибіотикорезистентними збудниками, від яких гинуть близько 25 тисяч чоловік, а фінансові витрати на лікування перевищують 1,5 млрд євро [6]. В США, за даними центру з контролю та профілактики захворювань (CDC), щонайменш 2 мільйони людей щорічно інфікуються стійкими до антибіотиків бактеріями, число летальних випадків внаслідок неефективної антибіотикотерапії наближується до 23 тисяч чоловік, а економічні збитки, пов'язані з цією проблемою, оцінюються у суму від 21 до 32 млрд. доларів на рік [7].

У разі відсутності прогресу у боротьбі з антибіотикорезистентністю мікроорганізмів, втрати працездатного населення в світі до 2050 року будуть сягати 11-14 мільйонів осіб на рік, витрати у грошовому вимірі будуть складати 3 трлн. на рік [8; 9].

Актуальність та серйозність даної проблеми в повній мірі усвідомлена міжнародною медичною спільнотою. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) в 2001 році розробила та опублікувала «Глобальну стратегію ВООЗ зі стримання стійкості до протимікробних препаратів», в якій рекомендовано розглядати вказану проблему як один із пріоритетів системи охорони здоров'я (World Health Organization, 2001). Для консолідації дій у боротьбі з антибіотикорезистентністю у 2009 році створено Трансатлантичну цільову групу по дослідженню антимікробної резистентності (Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance/TATFAR).

В Україні, за офіційною статистикою, щороку реєструється декілька тисяч випадків внутрішньолікарняних інфекцій, викликаних збудниками з високою стійкістю до протимікробних препаратів, проте реальна їх кількість значно більша та може сягати кілька десятків тисяч випадків на рік [10]. Це може бути пов'язано з недосконалою системою моніторингу інфекцій, обумовлених поліантибіотикорезистентними штамми збудників. За ініціа-

тивною Комітету Верховної Ради з питань охорони здоров'я 7 жовтня 2016 р. відбувся круглий стіл «Антибіотикорезистентність та інфекційний контроль», на якому було скоординовано заходи для боротьби з першочерговими причинами розвитку стійкості до антибіотиків відразу в декількох секторах – у сферах охорони здоров'я, тваринництва та сільського господарства. Інфекції, спричинені антибіотикорезистентними штамми збудників, включено до переліку захворювань, що підлягають постійному епідеміологічному нагляду [11].

Таким чином, проблема резистентності мікроорганізмів до антибіотиків набуває ознаки глобальності, потребує всебічного аналізу причин виникнення та пошуку шляхів подолання.

Вважається, що головною причиною формування та швидкого розповсюдження резистентності є селективний тиск на мікроорганізми через неналежне використання антибіотиків у клінічній медицині (безрецептурний продаж, неадекватне дозування, використання антимікробних препаратів при легких формах інфекційного процесу та ін.) [12-14]. Дослідження, проведені CDC (Centers for Disease Control and Prevention), вказують на некоректний вибір препаратів та тривалості терапії у 30-50% випадків призначення антибіотиків, що є наслідком, насамперед, використання емпіричної антибіотикотерапії без урахування мікробіологічної ідентифікації збудників та встановлення профілю чутливості до антибіотиків [7]. Так, за даними Bartlett JG зі співавторами (2013), у США етіологічний збудник встановлюється менш ніж у 10,0% випадків негоспітальної пневмонії [13]. Дослідниками Каролінського інституту (Швеція) встановлено, що від 30,0% до 60,0% антибіотиків, призначених пацієнтам у відділеннях інтенсивної терапії, були непотрібними, недоречними та неоптимальними [14].

Одним з антропогенних факторів розвитку та розповсюдження резистентності до антибіотиків є активне застосування антимікробних препаратів у сільському господарстві. За оцінками деяких дослідників, до 80,0% антибіотиків, що реалізуються у США, застосовуються для стимуляції росту, профілактики і лікування інфекційних захворювань у тварин; у Китаї щорічно в якості ростової добавки у птахівництві та свинарстві використовується близько 8 тисяч тон колістину – препарату, який у більшості країн світу визначається як антибіотик резерву [15-17]. Сільськогосподарське використання антибіотиків також впливає на екологічний мікробіом. Значна кількість антибіотиків, що застосовуються у тваринництві, виділяються з сечею та фекаліями, широко розсіюються через ґрунтові води, поверхневі стоки та органічні добрива [13; 18]. Сукупність перелічених факторів сприяє експонуванню у навколишньому середовищі антибіотикорезистентних мікроорганізмів [19].

Незважаючи на беззаперечний вклад людства в еволюцію антибіотикорезистентності, останніми роками все частіше з'являються повідомлення про те, що виникнення стійкості до антибіотиків є

результатом складних екологічних та еволюційних стосунків між самими бактеріями, що склались задовго до появи людини як біологічного виду. Підтвердженням цьому є чисельні повідомлення про виявлення резистентності до антибіотиків у мікроорганізмів, вилучених із зразків, що не піддавались антропогенному впливу [20-25]. Наприклад, у 2011-2012 роках у печерах Нью-Мексико (США), які були ізольовані від поверхні планети протягом 4 мільйонів років, виявлено бактерії з множинною резистентністю не тільки до природних, але й до синтетичних антибіотиків [23]. Поліантибіотикорезистентність встановлена у майже 65,0% ізолятів *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecium*, *C. albicans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, що вегетували у льодовику Сіачен (Пакистан) [24]. При дослідженні кишкового мікробіому тисячолітніх мумій інків виявлено гени резистентні до ванкоміцину, фосфоміцину, хлорамфеніколу, тетрацикліну, макролідів та аміноглікозидів [25].

Наведені дані свідчать, що антибіотикорезистентність бактерій – феномен набагато давніший, ніж відкриття антибіотиків, і пов'язаний, скоріше, з загальними механізмами стійкості збудників до несприятливих факторів зовнішнього середовища. Проте, надмірний селективний тиск антибіотиків, як результат антропогенної дії, може прискорювати еволюцію захисних механізмів у бактерій, у тому числі – генетичних.

Відомо, що формування антибіотикорезистентності обумовлено двома основоположними механізмами - або надбанням нової генетичної інформації, або зміною власного геному. Набуті детермінанти резистентності бактерії отримують, частіше за все, від мікроорганізмів-продуцентів природних антибіотиків, які за багатовікову історію існування сформували складні механізми самозахисту [26]. Ще у 1973 році було висунуто гіпотезу про можливість горизонтальної передачі резистентності від мікроорганізмів-продуцентів антибіотиків до інших бактерій за допомогою мобільних елементів переносу генетичної інформації – плазмід і транспозонів [27]. Підтвердженням цьому стало виявлення генів, гомологічних генам актиноміцетів, у клінічних штамів бактерій різних таксономічних груп. Зокрема, у грамнегативних патогенів виявлено гени резистентності до аміноглікозидів та β -лактамів, ідентичні генам актиноміцетів, так само як у грампозитивних мікроорганізмів – гени резистентності до еритроміцину та ванкоміцину [28; 29]. Зазвичай, з плазмідами та транспозонами передаються гени, що кодують ферменти інактивації антибіотиків, також до складу мобільних елементів можуть входити кластери генів, що кодують метаболічні шляхи модифікації мішені дії антибіотиків. Горизонтальний перенос генів резистентності створює у прокариотичних спільнотах широку мережу інтенсивних потоків генів у межах однієї екониші мікробіому. Мобільні генетичні елементи окремої мікробної спільноти у вигляді фагів, профагів, плазмід, транспозонів, інтегронів, інерційних кріпичних послідовностей

(ISCR) формують незалежний пул генів резистентності, так званий супергеном, який є легкодоступним для всіх членів мікробіому, причому, головну роль у міжвидовому та міжродовому переносі детермінант резистентності відіграють транспозони, які відрізняються низькою специфічністю та здатні мігрувати з геному в геном [2, с. 30, 31].

Модифікація бактеріальних генів, що спричинена дією факторів зовнішнього впливу, пов'язана з різноманітними хромосомними мутаціями (вирізання, інсерція, рекомбінація, гетерологічна експресія генів тощо). Зміни складу та порядку розташування генів у геномі кодують трансформацію мішені дії антибіотиків, ензими інактивації, системи еффлокса, поринові канали та інші механізми захисту бактеріальної клітини від протимікробних засобів [2]. Транскрипцію генів, відповідальних за той чи інший механізм формування антибіотикорезистентності викликає також співіснування бактерій у природних еконішах з актиноміцетами, що створює умови для постійного контакту з низькими концентраціями антибіотиків, які відіграють роль внутрішньоклітинних сигнальних молекул [32].

Таким чином, формування антибіотикорезистентності у бактерій ґрунтується на складних молекулярно-генетичних процесах, пов'язаних з дією факторів зовнішнього впливу, у тому числі – з селективним тиском антибіотиків, або з видовим чи міжвидовим обміном генетичною інформацією. Для розкриття фундаментальних аспектів формування стійкості мікроорганізмів до антибіотиків останніми роками проводяться дослідження антибіотикочутливості музейних штамів мікроорганізмів, ізольованих як в доантибіотичний період, так і в періоди впровадження та широкого використання різних груп антибіотиків.

Американськими вченими (кафедра екології та еволюційної біології, Аризонський університет, США) проаналізовано рівні антибіотикочутливості *Escherichia coli* та *Salmonella enterica* з трьох колекцій мікроорганізмів: ECOR, SARC та Murray до ампіциліну, канаміцину, тетрацикліну та хлорамфеніколу. Всі штамів доантибіотичного періоду були чутливими до вказаних антибіотиків, тоді як 20,0% сучасних штамів демонстрували високу стійкість хоча б до одного з зазначених препаратів. Крім збільшення частоти стійкості до антимікробних препаратів, в сучасних мікробних популяціях виявлено збільшення фонових рівней стійкості [33].

Співробітниками Wellcome Trust Sanger Institute (Кембридж) та Національної колекції типових культур (National Collection of Type Cultures) також вивчалися штамів доантибіотичного періоду з Murray Collection. Встановлено, що ізоляти *Klebsiella pneumoniae* доантибіотичного періоду були чутливими до цефалоспоринов, карбапенемів, хінолонів та колістину, однак 30,0% ізолятів показали високий рівень резистентності (МІК > 64 мкг/мл) до пеніцилінів (ампіцилін, піперацилін), причому, на присутність β-лактамаз вказувала чутливість до інгібіторозахищених пеніцилінів з додаванням тазобактаму та клавуланової кислоти [34]. Тими ж дослідниками проведено порівняльний аналіз геному *S. flexneri* 2a (NCTC), ізольованої у 1915 році під час Першої світової війни, та музейних штамів *S. flexneri*, що вилучались впродовж 100 наступних років. Штам 1915 року виявився резистентним до пеніциліну та еритромицину, в його геномі виявлено гени хромосомної антибіотикорезистентності, які були аналогічними генам більш пізніх ізолятів [35].

Британські вчені разом з австралійськими колегами (University of Queensland, Australia), які вивчали історичні ізоляти Murray Collection, провели генотипування штамів родини *Enterobacteriaceae* доантибіотичного періоду та виявили ген *tetC*, що кодує резистентність до тетрацикліну, майже в усіх досліджених ізолятах мікроорганізмів роду *Klebsiella* та у декількох ізолятів родів *Escherichia*, *Shigella* та *Salmonella*. Також ними встановлено у більшості штамів колекції наявність генів, які можуть забезпечити резистентність до антибіотиків, що підкреслює значний потенціал колекцій штамів мікроорганізмів для вивчення ранньої горизонтальної передачі антибіотикорезистентності [36].

Ретельне вивчення колекційних штамів, вилучених у преантибіотичний період та у різні періоди впровадження антибіотикотерапії, на наш погляд, дозволить усвідомити закономірності формування та еволюції резистентності бактерій до антибіотиків. Дослідження на фенотиповому та молекулярно-генетичному рівні складних процесів, що відбуваються в популяції мікроорганізмів у різні історичні періоди під впливом антимікробних сполук, надасть інструменти для прогнозування, контролю та запобігання стрімкого розповсюдження антибіотикорезистентності.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Ширококов В. П. Антибіотики в медицині: вчора, сьогодні і завтра [Текст] / В. П. Ширококов, В. Г. Войцеховський, А. І. Якименко // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, 29 січня 2018. – Чернівці. – С. 102-103.
2. Дьяченко П. А. Антибіотики. Кінець епохи? [Текст] / П. А. Дьяченко // Вісник Сум ДУ, Серія «Медицина». – 2012. – № 2. – С. 5-19.
3. Салманов А. Г. Антибіотикорезистентність глобальна проблема [Текст] / А. Г. Салманов, В. Ф. Мариевский, А. В. Руденко // Актуальні проблеми внутрішньолікарняних інфекцій: антибіотикорезистентність, дезінфекція та стерилізація: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, 18 квітня 2014. – Київ. – С. 18-20.
4. Салманов А. Г. Резистентність до антибіотиків та біоцидів [Текст] / Салманов А. Г. // International Journal of Antibiotics and Probiotics. – 2017. – Vol. 1(2). – P. 92-125.
5. Антибіотикорезистентність MRSA в Російській Федерації [Текст] / Гостев В. В [та ін.] // Антибіотики и Химиотерапия. – 2015. – Т. 60, № (1-2). – С. 3-9.

6. European Medicine Agency. The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. – 2013. Accessed:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. – 2015. Accessed: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
8. Estimating the economic costs of antimicrobial resistance: model and results / J. Taylor, M. Hafner, E. Yerushalmi [et al.] // Accessed:<http://www.rand.org/ranurope/research/projects/antimicrobial-resistance-costs.html> Date: 2015.
9. Fitchett J. R. Antimicrobial resistance: opportunity for Europe to establish global leadership [Text] / Joseph Robert Fitchett // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 388-389.
10. Ширококов В. П. Сучасні уявлення про формування механізмів та поширення резистентності мікроорганізмів до антибіотиків [Текст] / В. П. Ширококов, В. Г. Войцеховський, Л. В. Авдєєва, А. І. Якименко // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, 29 січня 2018. – Чернівці. – С. 103-108.
11. Наказ МОЗ України від 13.04.2016 № 362 «Про затвердження Переліку інфекційних захворювань», 3 с.
12. Viswanathan V. K. Off-label abuse of antibiotics by bacteria [Text] / Viswanathan V. K. // *Gut Microbes*. – 2014. – Vol. 5(1). – P. 3-4.
13. Bartlett J. G. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics [Text] / J.G. Bartlett, D. N. Gilbert, B. Spellberg // *Clin Infect Dis*. – 2013. – Vol. 56(10). – P. 1445-1450.
14. Luyt C. E. Antibiotic stewardship in the intensive care unit [Text] / C. E. Luyt, N. Brechot, J. L. Trouillet, J. Chastre // *Crit Care*. – 2014. – Vol. 18(5). – P. 480.
15. The antibiotic alarm [Electronic resource] / [No authors listed] // *Nature*. – 2013. – 495(7440):141. [PubMed]. <http://dx.doi.org/10.1038/495141a>.
16. Spellberg B. The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett [Text] / B. Spellberg, D. N. Gilbert // *Clin Infect Dis*. – 2014. – Vol. 59. – P. 71-75.
17. Gross M. Antibiotics in crisis [Text] / M. Gross // *Curr Biol*. – 2013. – Vol. 23(24). – P. – 1063-1065.
18. Microbial assessment and prevalence of antibiotic resistance in polluted Oluwa River, Nigeria [Text] / T. A. Ayandiran, A. A. Ayandele, S. O. Dahunsi, O. O. Ajala // *The Egyptian Journal of Aquatic Research*. – 2014. – Vol. 40, Issue 3. – P. 291-299.
19. Golkar Z. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis [Text] / Z. Golkar, O. Bagazra, D. G. Pace // *J Infect Dev Ctries*. – 2014. – Vol. 8(2). – P. 129-136. 13.
20. Wright G. D. Antibiotic Resistance is Ancient: Implications for Drug Discovery [Text] / G. D. Wright, H. Poinar // *Trends in Microbiol*. – 2012. – Vol. 20(4). –P. 157-159.
21. Davies J. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance [Text] / J. Davies, D. Davies // *Microbiol Mol Biol Rev*. – 2010. Vol. 74(3) – P. 417-433.
22. Antibiotic Resistance is Ancient [Text] / V. M. D'Costa, C. E., King, L. Kalan [et al.] // *Nature*. – 2011. – Vol. 477(7365). – P. 457-461.
23. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome [Electronic resource] / K. Bhullar, N. Waglechner, A. Pawlowski, K. Koteva [et al.] // *PLoS One*, 7:e34953. doi:10.1371/journal.pone.0034953. Epub 2012.
24. Recovery of metallo-tolerant and antibiotic resistant psychrophilic bacteria from Siachen glacier, Pakistan [Electronic resource] / M. Rafiq, M. Hayat, A. M. Anesio [et al.] // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12(7): e0178180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178180>.
25. Gut Microbiome and Putative Resistome of Inca and Italian Nobility Mummies [Electronic resource] / Tasha Marie Santiago-Rodriguez, Gino Fornaciari, Stefania Luciani, Raul J. Cano // *Genes*. – 2017. Vol.– 8(11). P. 310; doi:10.3390/genes8110310.
26. Dissemination of antibiotic resistance genes from antibiotic producers to pathogens [Electronic resource] / Xinglin Jiang,¹ Mostafa M. Hashim Ellabaan, Pep Charusanti [et al.] // *Nature Communications*. – 2017. – Vol. 8.
27. Benveniste R. Aminoglycoside antibiotic-inactivating enzymes in actinomycetes similar to those present in clinical isolates of antibiotic-resistant bacteria [Text] / R. Benveniste, J. Davies // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. – 1973. Vol. 70. – P. 2276–2280.
28. Inferring horizontal gene transfer [Electronic resource] / M. Ravenhall, N. Skunca, F. Lassalle, C. Dessimoz // *PLoS Comput. Biol*. – 2015. – Vol. 11 (5)11:e1004095. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004095. eCollection 2015 May.
29. Wright G. Antibiotic Resistance [Text] / G. Wright // –*Handbook of Experimental Pharmacology*. – 2012. – Vol. 211. – P. 13-30.
30. Norman A. Conjugative plasmids: vessels of the communal gene pool [Text] / A. Norman, L. H. Hansen, S. J. Sorensen // *Trans R Soc. Lond B Biol. Sci*. – 2009. – Vol. 364(1527). – P. 2275-2289.
31. Bennett P. M. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria [Text] / Bennett P. M. // *Brit. J. Pharmacol*. – 2008. – Vol. 153. – P. 347-357.
32. Супотницький М. В. Механізми розвитку резистентності к антибіотикам у бактерій [Текст] / М. В. Супотницький // *Биопрепараты*. – 2011. – № 2. – С. 4-44.
33. Houndt T. Long-Term Shifts in Patterns of Antibiotic Resistance in Enteric Bacteria [Text] / T. Houndt, H. Ochman // *Applied and environmental microbiology*. – 2000. – Vol. 66. – № 12. – P. 5406-5409.
34. Characterization of pre-antibiotic era *Klebsiella pneumoniae* isolates with respect to antibiotic/disinfectant susceptibility and virulence in *Galleria mellonella* [Text] / M. E. Wand, K. S. Baker, G. Benthall [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2015. –Vol. 59(7). – P. 3966-3972.
35. The extant World War 1 dysentery bacillus NCTC1: a genomic analysis [Electronic resource] / K. S. Baker, A. E. Mather, H. McGregor [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384. – P. 1691–1697.
36. Intercontinental dissemination of azithromycin-resistant shigellosis through sexual transmission: a cross-sectional study [Electronic resource] / K. S. Baker, T. J. Dallman, P. M. Ashton [et al.] *The Lancet Infectious Diseases*. – 2015. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00002-X.

Романуха В. В.

кандидат медичних наук, асистент

кафедри терапії та сімейної медицини ННІПО

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ОЦІНКА ТА ПЕРСПЕКТИВИ КОРЕКЦІЇ АНТИОКСИДАНТНОГО ДИСБАЛАНСУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ПРИ ПОЄДНАННІ ЙОГО З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Анотація: З метою вивчення перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та системи антиоксидантного захисту (АОЗ) у хворих на хронічний панкреатит (ХП) та в поєднанні його з метаболічним синдромом (МС) і визначення ефективності застосування омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) обстежено 129 хворих. Встановлено інтенсифікацію процесів ПОЛ, недостатність АОС більш виражену у хворих із супутнім МС. Використання омега-3 ПНЖК у лікуванні пацієнтів із виявленими порушеннями сприяло ефективнішому встановленню показників системи ПОЛ-АОЗ. Даною роботою пропонується новий спосіб корекції антиоксидантного дисбалансу у хворих з ХП при поєднанні його з МС.

Анотация: С целью изучения перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у больных хроническим панкреатитом (ХП) и в сочетании с метаболическим синдромом (МС) и определения эффективности применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) обследовано 129 больных. Установлено интенсификацию процессов ПОЛ, недостаточность АОС более выраженную у больных с сопутствующим МС. Использование омега-3 ПНЖК в лечении пациентов с выявленными нарушениями способствовало эффективному нормированию показателей системы ПОЛ-АОЗ. Данной работой предлагается новый способ коррекции антиоксидантной дисбаланса у больных с ХП при сочетании его с МС.

Summary: We have examined 129 patients with the aim to study the lipid peroxidation (LPO) and the antioxidant defense system (ADS) in patients with chronic pancreatitis (CP) and combined with the metabolic syndrome (MS) and determine the efficacy of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PFA). The intensification of LPO, lack ADS more pronounced in patients with concomitant MS was established. The use of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with diagnosed disabilities contributed regimentation efficient performance of LPO-ADS system. That is a new method for correcting antioxidant imbalance in patients with chronic pancreatitis in combination with MS.

Постановка проблеми. Неухильне зростання захворюваності та поширеності патології підшлункової залози (ПЗ) в усьому світі, у тому числі в Україні, робить проблему хронічного панкреатиту (ХП) однією з найважливіших проблем внутрішніх хвороб і, зокрема, гастроентерології [3; 7]. Так, в Україні за останні 7 років поширеність захворювань ПЗ зросла на 118%, а захворюваність – на 91,5%, що представляє собою найвищий приріст серед усіх захворювань органів травлення. Окрім того, перебіг ХП в більшості випадків не є ізольованим, що потребує поглиблення знань стосовно патогенетичних ланок при поєднаній патології та розробки ефективних лікувальних та профілактичних заходів [4].

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Одним з основних механізмів розвитку запалення ПЗ при ХП є окисний стрес [3]. Захисні окисні реакції, що відбуваються на даному етапі, супроводжуються утворенням токсичних метаболітів, в тому числі продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), які в фізіологічних умовах нейтралізуються багатокомпонентною антиоксидантною системою організму (АОС) [6]. Вважається, що при активації ПОЛ, відбувається накопичення його продуктів, депресія АОС, що, у свою чергу, сприяє збільшенню ферментно-інгібіторного дисбалансу, включаючи його в хибне коло патогенезу панкреатиту. Інтенсифікація процесів ПОЛ при ХП приводить до підтримання запалення, некрозу тканини залози. Має місце також пригнічення процесів тканинного дихання, що зумовлює прогресування запальних і дистрофічних змін ПЗ [3; 6; 8].

Окисновідновна клітинна сигнальна система відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні пошкоджуючого ефекту на β -клітини ПЗ. Крім того, окисний стрес відіграє важливу роль у розвитку вогнищового переродження клітин острівців, що призводить до порушення інкреторної та ескреторної функцій ПЗ. За даними багатьох авторів, дисбаланс секреторних та інкреторних речовин підшлункової залози може бути однією із ймовірних патогенетичних компонентів формування та прогресування метаболічного синдрому [3; 4; 10].

В літературі є дані про участь перекисного окислення ліпідів у виникненні і прогресуванні ряду захворювань (хронічного панкреатиту, виразкової хвороби, запальних захворювань кишечника та ін.) [3]. На наш погляд, важливим є вивчення особливостей змін даної системи при наявності супутньої патології, зокрема, при поєднанні хронічного панкреатиту з метаболічним синдромом.

Корекція дисбалансу ПОЛ – АОЗ полягає в регуляції активності не тільки за участю антиоксидантів, але і шляхом зміни складу жирних кислот мембран [6; 8; 9]. Окислюючи фосфоліпіди, які містять ПНЖК і білки клітинних мембран, вільні радикали порушують їх проникність та еластичні властивості. На сьогоднішній день є переконливі докази застосування препаратів омега-3 ПНЖК в різних галузях медицини [5]. Нами запропоновано новий спосіб корекції дисбалансу системи ПОЛ-АОЗ у хворих на ХП в поєднанні з МС.

Ціль роботи – оцінити ефективність метаболічної корекції антиоксидантного дисбалансу із за-

Таблиця 1
Характеристика показників ПОЛ та системи АОЗ у сироватці крові хворих на ізольований хронічний панкреатит та при поєднанні його з метаболічним синдромом

Групи хворих	Малоновий альдегід, (мкмоль/мл)	Дієнові кон'югати (мг/мг білка)	Церулоплазмін (ум.од)	Трансферин (ум.од)
I група (n=45)	98,3±3,75* э	0,251±0,01* э	15,14±0,27* э	0,127±0,007* э
II група (n=42)	112,21±2,54*	0,298±0,01*	12,22±0,27* ● э	0,100±0,007* ●
III група (n=42)	123,11±4,42* ● э	0,313±0,01* ● э	11,71±0,13* ●	0,094±0,006* ●
Здорові (n=30)	4,13±0,20	0,084±0,01	20,61±0,83 ● э	0,146±0,005 ● э

Примітки: * – вірогідність різниці показників у порівнянні зі здоровими особами ($p < 0,05$); ● – вірогідність різниці показників у порівнянні з I групою ($p < 0,05$); э – вірогідність різниці показників у порівнянні з III групою ($p < 0,05$).

стосуванням омега-3 ПНЖК у комплексному лікуванні хворих на ХП в поєднанні МС.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 129 хворих на ХП, з них 84 хворих на ХП в поєднанні з МС. Обстежені хворі були пацієнтами спеціалізованого гастроентерологічного відділення МКЛ № 1 м. Івано-Франківська. Серед обстежених пацієнтів переважали жінки (72 особи; 55,8% випадків). Чоловіків відповідно було 57 осіб (44,2%). Вік обстежених коливався від 20 до 61 року і в середньому становив $48,3 \pm 4,1$ роки. Всім хворим, включеним у дослідження, після ознайомлення і підписання ними інформованої згоди проводилося загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження.

Діагноз ХП верифіковано згідно наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005р. В основі розмежування форм ХП використовувалась Міжнародна класифікація хвороб та причин смерті 10-го перегляду. Діагноз МС верифіковано згідно рекомендацій Всесвітньої федерації по вивченню цукрового діабету (IDF) [10].

Всіх обстежених було розподілено на 3 групи. В I групу увійшли 45 хворих на ХП без інших фонівих захворювань, в II групу – 42 хворих на ХП в поєднанні з МС, компонентами якого було абдомінальне ожиріння (АО), підвищення артеріального тиску (АТ) вище 130/85 мм. рт. ст. (або наявність діагностованої артеріальної гіпертензії (АГ)), гіперглікемія натще більше 5,6 ммоль/л (або верифікований цукровий діабет (ЦД)). У пацієнтів III групи (42 хворих) ХП поєднувався з МС, як і в II групі. Крім того у всіх хворих даної групи визначалася дисліпідемія. Контрольну групу складала 30 практично здорових осіб.

Вміст ліпідів у крові оцінювали на основі визначення рівня у сироватці крові ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ фотоколориметричним способом за допомогою набору реактивів фірми «LACHEMA» (Чехія) методом Ілка.

Стан перекисного окислення ліпідів оцінювали за показниками вмісту в плазмі крові малонового альдегіду (МА) та дієнових кон'югатів (ДК) [1]. Для вивчення стану системи антиоксидантного захисту (АОЗ) організму визначали активність церулоплазміну (ЦП) і насиченість трансферину (ТФ) залізом методом Г.О. Бабенка [2]. Усі отримані протягом досліджень дані оброблені за допомогою програм «Statistica for Windows v. 7.1». Обраховувались середні арифметичні значення М, стандартні відхилення середньої (m) та відносні величини. Вірогідність різниці кількісних показників визначалися за допомогою t критерія Стьюдента. Розбіжності між порівнюваними показниками вірогідні, якщо значення вірогідності більше або дорівнює 95% ($p < 0,05$). Для дослідження взаємозв'язків між показниками, що аналізуються, проведено кореляційний аналіз з розрахунком парних коефіцієнтів кореляції Пірсона (r).

Результати досліджень та їх обговорення. Характеристику показників ПОЛ та системи АОЗ, у сироватці крові хворих на ХП та при поєднанні його з МС, представлено в табл. 1.

Як видно у табл. 1. показники окисно-відновної системи у хворих мали односпрямовані зміни і вірогідно відрізнялись від контрольних. Однак при поєднаному перебігу ХП та МС дані показники перевищували аналогічні у хворих з ізольованим ХП. Поряд із цим існувала вірогідна відмінність між групами: у хворих III групи спостерігався достовірно вищий ($p < 0,05$) рівень МА та ДК у порівнянні з аналогічними показниками у пацієнтів I та II групи.

При вивченні функціонування системи АОЗ у хворих були отримані результати, згідно яких можна говорити про більш виражене пригнічення її активності у хворих з поєднаною патологією, що вказувало на зменшення її резервів та неспроможність адекватного реагування даної системи.

Як видно з даних, наведених в табл. 1., спостерігалось вірогідне зниження ($p < 0,05$) активності ЦП у всіх випадках загострення ХП у порівнянні зі здоровими особами. Насиченість ТФ залізом у здорових осіб, також, істотно відрізнялась від такої у всіх випадках захворювання ХП, у яких відмічалось вірогідне зменшення цього показника ($p < 0,05$). Поряд із цим існувала вірогідна відмінність між групами: у хворих II та III груп спостерігався достовірно нижчий ($p < 0,05$) рівень ЦП та ТФ у порівнянні з аналогічними показниками пацієнтів I групи та групою здорових осіб. При порівнянні показників II та III груп відмічалось достовірно ($p < 0,05$) зниження рівня ЦП у пацієнтів III групи. У 6 хворих на ХП ці показники були дещо підвищені, що було розцінено нами як прояв компенсаторно-адаптаційних процесів на ранніх етапах розвитку захворювання. Можна припустити, що зрив адаптаційних реакцій по мірі розвитку патологічного процесу посилює пошкоджуючі ефекти ПОЛ і сприяє прогресуванню захворювання. Причому в більшості характер і вираженість змін активності даних ферментів залежали від тривалості захворювання і частоти рецидивів. Відомо, що патогенетичним чинником оксидативного стресу у хворих з МС є порушення ліпідного та вуглеводного обміну, зокрема гіперглікемія та дисліпопротеїдемія [3]. Внаслідок гіпертриацилгліцеридемії посилюються реакції ПОЛ, оскільки є доступним субстрат окиснення. Враховуючи повідомлення про роль ПОЛ в посиленні фібротичних процесів у підшлунковій залозі та активації фіброгенезу, можна припустити патогенетичну роль у прогресуванні ХП із погіршенням фіброзу [3; 6].

За даними кореляційного аналізу виявлялись статистично значущий прямий кореляційний взаємозв'язок переважно середньої сили між ступенем між рівнем ТГ та МА ($r = 0,34$, $p = 0,007$)

та зворотній – між ХС ЛПВЩ і МА ($r = -0,467$, $p = 0,007$). У хворих на ізольований хронічний панкреатит кореляційний зв'язок ліпідів і показників ПОЛ-АОЗ відсутній. Отже, наявність метаболічного синдрому призводить до посилення процесів ліпопероксидації, тим самим поглиблюючи патологічні зміни у тканині підшлункової залози.

Динаміку показників ПОЛ та системи АОЗ після проведення курсу лікування із застосуванням омега-3 ПНЖК представлені у таблиці 1.

Як видно, з наведених в табл.1. даних, стан ПОЛ та системи АОЗ у всіх групах хворих через 3 тижні після застосованої терапії не змінювався, що підтверджувалось відсутністю вірогідних змін у порівнянні з показниками до початку лікування рівнів ДК та МА, ЦП та ТФ ($p > 0,05$).

Через 3 місяці після проведеного лікування нами відмічено в нормування процесів ПОЛ та системи АОЗ у ІА та ІІА підгрупах, що проявлялось у достовірному зниженні рівня МА та ДК та підвищенні рівня ЦП та ТФ. Проте отримані показники вірогідно відрізнялись від показників здорових осіб. Отримані нами дані свідчать про недостатню ефективність впливу базисної терапії на стан системи ПОЛ – АОЗ у хворих на ХП в поєднанні з МС.

При аналізі показників ПОЛ у ІІБ та ІІІБ підгрупі ми констатували вірогідне ($p < 0,05$) зниження рівня МА на 67% і 66,4% і ДК 66% і 64,21% відповідно та наближення його до показника у здорових осіб. Також, у хворих даних підгруп ми спостерігали достовірно ($p < 0,05$) зростання рівня насиченості ТФ на 31,5% і 36,06% залізом у та активності ЦП на 42% і 41,8% відповідно. Отримані результати вказують на позитивний вплив комплексного лікування з включенням омега-3 ПНЖК на показники ПОЛ-АОЗ у хворих на ХП в поєднанні з МС.

Висновки. У хворих на хронічний панкреатит в поєднанні з метаболічним синдромом відмічається виражений дисбаланс у системі ПОЛ-АОЗ у порівнянні з ізольованим хронічним панкреатитом, що визначає протікання коморбідної патології. Дисбаланс у системі окислювального гомеостазу та накопичення вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів зумовлює розвиток метаболічних порушень.

Застосування запропонованого методу лікування із включенням в комплексну терапію омега-3 ПНЖК призводить до більш ефективної корекції порушень системи ПОЛ-АОЗ, що полягає у достовірному зниженні рівня малонового альдегіду і дієнових кон'югат, підвищення рівнів церулоплазміну і насиченості трансферину залізом та засвідчує клініко-лабораторну ефективність лікувальної програми у хворих на хронічний панкреатит при поєднанні його з метаболічним синдромом.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41 – 43.
2. Бабенко Г.О. Визначення активності церулоплазміну у сироватці крові / Г.О.Бабенко // Біосфера, антропогенез і здоров'я. – 1999. – С. 160 – 162.
3. Губергриц Н. Б. Метаболическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, А. Н. Казюлин. – Донецк: ООО «Лебедь», 2011. – 464 с.
4. Самсонова Н.Г. Поджелудочная железа и метаболический синдром / Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология // Н. Г. Самсонова, Л.А. Звенигородская. – 2011. – №11. – С. 68-72.
5. Федорців О. Є. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти і процеси перекисного окислення ліпідів у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит / О. Є Федорців, Н. М. Ярема // Актуальные вопросы педиатрии – 2010. – № 4(32). – С. 90 – 93.
6. Grisby B. Antioxidants and Chronic Pancreatitis: Theory of Oxidative Stress and Trials of Antioxidant Therapy / B. Grisby , H. Rodriguez-Rilo, K. Khan // Digestive Diseases and Sciences. – 2012.- – Vol. 57. – P. 835–841.
7. Conti Bellocchi M. C., Amodio A. La pancreatite cronica: nuova definizione e prospettive / M. C. Conti Bellocchi, A. Amodio et al. // Recenti Prog Med. – 2018. – Vol. 109(1). – P. 69-72.
8. Domínguez-Muñoz J. Nutritional Therapy in Chronic Pancreatitis / J. Domínguez-Muñoz, M. Phillips // Gastroenterol. Clin. North Am.- 2018. –Vol. 47(1). – P. 95-106.
9. Karalis D.G. A Review of Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertriglyceridemia: A Focus on High Dose Omega-3 Fatty Acids / D. G. Karalis //Advances in Therapy. – 2017. – Vol. 34(2), P. 300–323.
10. Simmons R.K. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool / R. K. Simmons, K. G. Alberti, E. A. Gale et al. // Report of a WHO Expert Consultation. Diabetologia. – 2010. – Vol. 4(53). – P. 600–605.

Роша Л. Г.

кандидат медичних наук,
доцент кафедри патологічної анатомії з секційним курсом
Одеський національний медичний університет

ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЯК ОДИН З ПОКАЗНИКІВ РОБОТИ ПАТОЛОГОАНАТОМІЧНОЇ СЛУЖБИ УКРАЇНИ

Анотація: Стаття присвячена вивченню одного з основних показників роботи патологоанатомічної служби України, патогістологічних досліджень, з 2007 по 2016 роки. Встановлено, що кількість патогістологічних досліджень операційного та біопсійного матеріалу чітко повторює тенденції до зменшення загальної кількості патогістологічних досліджень у цілому. Причому кількість патогістологічних досліджень секційного матеріалу зменшується більш високими темпами, ніж кількість розтинів. Патогістологічні дослідження операційного та біопсійного матеріалу залишаються на однаковому рівні у цілому та в амбулаторно-поліклінічних закладах. Співвідношення патогістологічних досліджень секційного та операційного/біопсійного матеріалу залишається стабільним протягом останніх 10 років.

Анотация: Статья посвящена изучению одного из основных показателей работы патологоанатомической службы Украины, патогистологических исследований, с 2007 по 2016 годы. Установлено, что количество патогистологических исследований операционного и биопсийного материала четко повторяет тенденции к уменьшению общего количества патогистологических исследований в целом. Причем количество патогистологических исследований секционного материала уменьшается более высокими темпами, чем количество вскрытий. Патогистологические исследования операционного и биопсийного материала остаются на одинаковом уровне в целом и в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Соотношение патогистологических исследований секционного и операционного / биопсийного материала остается стабильным в течение последних 10 лет.

Summary: The article is devoted to the study of one of the main indicators of the pathoanatomical service of Ukraine, pathohistological research, from 2007 to 2016. It was established that the number of pathologist studies of surgical and biopsy material clearly repeats the tendency towards a decrease in the total number of pathologist studies in general. Moreover, the number of pathologist studies of sectional material decreases at a higher pace than the number of openings. Pathohistological investigations of surgical and biopsy material remain at the same level in general and in outpatient clinics. The proportion of pathological findings of sectional and surgical / biopsy material remains stable over the past 10 years.

Патологоанатомічна служба є важливим підрозділом медичної галузі прижиттєвої діагностики захворювань, особливо новоутворень, і експертно-діагностичної оцінки лікування за результатами аутопсії. За результатами звітів обласних спеціалістів-патологоанатомів та зведених звітів головного позаштатного патологоанатома Міністерства охорони здоров'я України, даними довідника [1] було досліджено кількість проведених патогістологічних досліджень операційного, біопсійного та аутопсійного матеріалів в Україні з 2007 по 2016 роки у абсолютних цифрах. Загальна кількість патогістологічних досліджень (рис. 1) у період 2007-

2013 роки мала чіткий висхідний тренд. Проте у 2014 році відбулось різке зниження кількості досліджень: з 7873,4 тисяч у 2013 році до 6337,9 тисяч у 2014 році (зменшення на 19,5%). У період 2014-2016 роки кількість досліджень залишається стабільною.

Кількість патогістологічних досліджень операційного та біопсійного матеріалу чітко повторює тенденції змін загальної кількості патогістологічних досліджень у цілому, коефіцієнт кореляції становить 0,9986, статистична значущість $p < 0,001$.

Розподіл проведених патогістологічних досліджень по регіонам (табл. 1) вказує на лідерство по

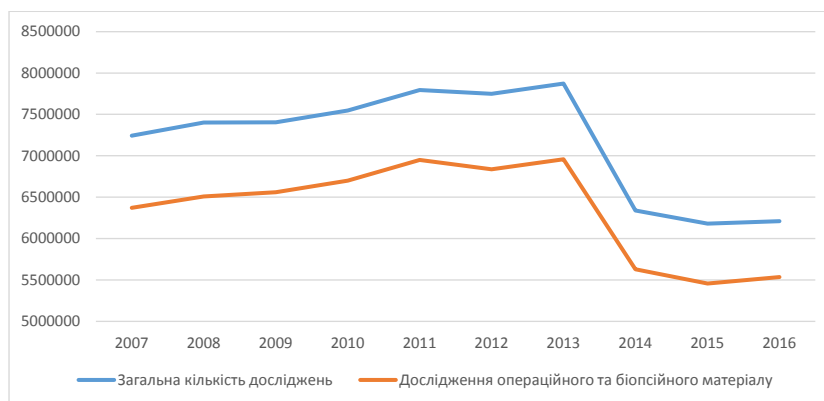


Рис. 1. Кількість патогістологічних досліджень в Україні, 2007-2016 роки, абсолютні дані

Кількість проведених патогістологічних досліджень операційного та біопсійного матеріалу – всього за 2007-2016 роки

Адміністративні території	(Абсолютні дані)				
	2007	2010	2013	2015	2016
Україна	6371320	6 698 511	6 956 813	5 456 276	5 533 595
Авт. Республіка Крим	276833	284 893	319 847	0	0
Вінницька	186045	185 858	196 923	195 337	196 569
Волинська	171665	194 918	223 819	219 606	232 062
Дніпропетровська	669834	681 683	695 153	613 500	600 965
Донецька	752187	791 663	821 625	224 307	245 367
Житомирська	112638	104 985	115 730	110 712	105 794
Закарпатська	107191	120 238	142 154	131 652	131 878
Запорізька	430332	466 000	492 837	377 761	410 614
Івано-Франківська	128867	162 043	168 444	150 562	149 806
Київська	178782	190 513	192 922	193 962	192 555
Кіровоградська	155562	144 168	161 145	163 886	162 202
Луганська	216299	195 271	230 483	40 680	37 331
Львівська	276242	284 172	290 593	285 154	276 352
Миколаївська	110953	108 471	136 675	124 103	114 536
Одеська	405465	487 292	399 086	383 345	379 762
Полтавська	117920	113 721	103 467	104 907	109 776
Рівненська	182157	184 924	198 227	202 355	208 550
Сумська	162437	152 516	167 414	164 391	169 435
Тернопільська	82250	81 382	101 048	104 034	116 171
Харківська	293943	332 945	335 818	336 736	324 678
Херсонська	132539	126 540	119 720	126 990	137 022
Хмельницька	194173	211 977	218 897	188 943	189 895
Черкаська	226384	243 881	245 957	257 534	251 680
Чернівецька	161276	180 801	191 544	120 544	146 958
Чернігівська	195305	206 261	209 329	191 435	190 995
м.Київ	403428	415 065	429 746	443 840	452 642
м.Севастополь	40613	46 330	48 210	0	0

Патологоанатомічні дослідження операційного та біопсійного матеріалу в Україні, 2007-2016 роки

Роки	Кількість патологоанатомічних досліджень операційного та біопсійного матеріалу на 1 хворого		Питома вага хворих, яким проведено патогістологічне дослідження операційного та біопсійного матеріалу з поліклінік, %
	усього	в т. ч. з поліклінік	
2007	4,1	2,8	21,4
2008	4,1	2,9	20,3
2009	4,0	2,5	20,7
2010	4,1	2,6	20,1
2011	4,1	2,5	20,3
2012	4,2	2,5	20,6
2013	4,2	2,4	20,8
2014	4,2	2,5	20,1
2015	4,1	2,4	20,1
2016	4,1	2,5	20,3

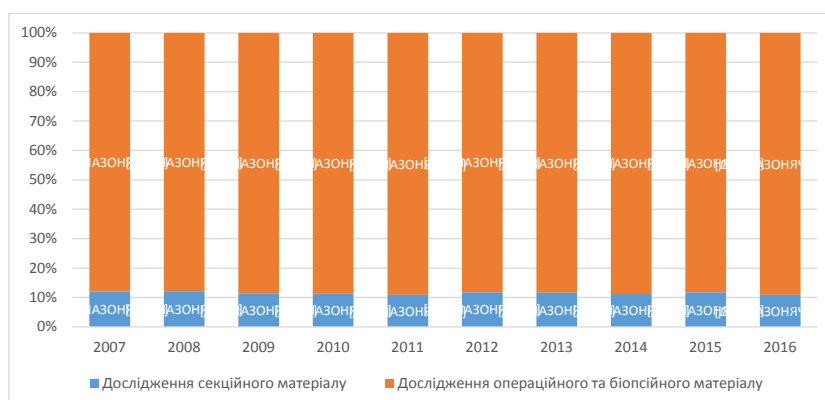


Рис. 3. Структура патогістологічних досліджень за типом досліджуваного матеріалу в Україні, 2007-2016 роки, (%)

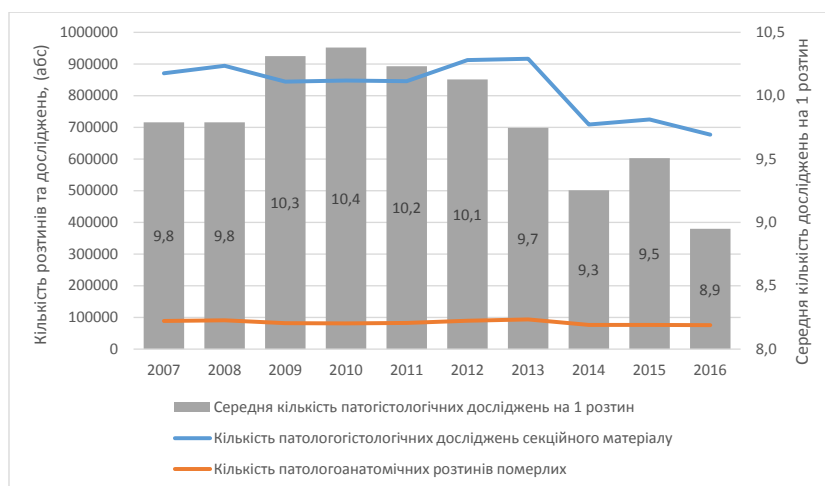


Рис. 2. Кількість розтинів та патогістологічних досліджень секційного матеріалу в Україні, 2007-2016 роки

кількості вказаних досліджень Дніпропетровської, Запорізької Одеської областей та м.Київ. Дані Донецької та Луганської областей з 2014 року відображають передбачувані зміни через наявність окупованих територій. Не зважаючи на загальну тенденцію до зменшення досліджень, у Вінницькій, Волинській, Київській, Закарпатській, Рівненській та Тернопільській областях документоване стабільне поступове збільшення досліджень операційного та біопсійного матеріалу.

Загальна кількість патогістологічних досліджень секційного матеріалу (рис. 2) за період 2007-2016 роки зменшилась з 870 774 у 2007 році до 676 870 у 2016 році (зменшення на 22,27%). Таке зменшення кількості досліджень відбувалось на фоні зниження кількості розтинів, проте більш швидкими темпами: середньорічний темп зменшення кількості патогістологічних досліджень склав 2,49%, а кількості розтинів –

1,61% на рік. Таким чином, середня кількість патогістологічних досліджень в перерахунку на один розтин зменшилась з 9,8 у 2007 році до 8,9 у 2016 році або на 8,57%.

Співвідношення патогістологічних досліджень секційного матеріалу та операційного й біопсійного матеріалу залишається стабільним протягом усіх десяти років спостереження (рис. 3).

Статистика патологоанатомічних досліджень операційного та біопсійного матеріалу (табл. 2) демонструє, що кількість досліджень на одного хворого в цілому залишається незмінною, а в амбулаторно-поліклінічних закладах у 2009 році відбулось зменшення (2,5 у 2009 році проти 2,9 у 2008 році, зниження на 13,8%). Після 2009 року рівень обстежень залишається стабільним на рівні 2,4-2,5 обстежень на одного хворого. Протягом останніх десяти років незмінною залишається питома вага хворих, яким проведено патогістологічне

дослідження операційного та біопсійного матеріалу в амбулаторно-поліклінічних закладах.

Узагальнені дані про кількість патогістологічних досліджень біопсійного та операційного матеріалів наведено у таблиці 2.

Висновки. Кількість патогістологічних досліджень секційного матеріалу зменшується більш високими темпами, ніж кількість розтинів. Внаслідок цього, середня кількість патогістологіч-

них досліджень на один розтин зменшилась з 9,8 у 2007 році до 8,9 у 2016 році.

Патогістологічні дослідження операційного та біопсійного матеріалу залишаються на однаковому рівні у цілому та в амбулаторно-поліклінічних закладах.

Співвідношення патогістологічних досліджень секційного та операційного/біопсійного матеріалу залишається стабільним протягом останніх 10 років.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Діяльність патологоанатомічної служби в Україні – Довідник: головний редактор Вороненко Ю.В. : Київ. – 2017. – 47с.

Сауляк А. А.
студентка IV курсу

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

Кравчук Ю. Б.
студент IV курсу

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

Боднарюк О. І.
кандидат медичних наук,

асистент кафедри акушерства та гінекології
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕСТЕТИЧНОЇ ГІНЕКОЛОГІЇ

Анотація: Стаття присвячена проблематиці застосування інтимної контурної пластики в естетичній медицині. В роботі наведені дані стосовно причин, переваг порівняно з хірургічними методами корекції, етапів, різновидів процедури та варіантів філерів, що застосовуються на сьогоднішній день.

Аннотация: Статья посвящена вопросам применения интимной контурной пластики в эстетической медицине. В работе приведены данные относительно причин, преимуществ сравнительно с хирургическими методами коррекции, этапов, разновидностей процедуры и вариантов филлеров, что применяются на сегодняшний день.

Summary: The article is devoted to the problems of the use of intimate contour plastic in aesthetic medicine. The work presents data about the causes, benefits compared to the surgical methods of correction, stages, varieties of procedure and variants of fillers currently used.

На сьогоднішній день інтимна контурна пластика стає все популярнішою. В усьому світі цей метод користується попитом та з кожним роком він набирає обертів і серед українок. Це – альтернатива хірургічному втручанню, але безпечна і з таким же відмінним ефектом.

Мало хто зважиться на пластичну операцію, так як не всі вважають обґрунтованим в даній ситуації хірургічне втручання, все-таки інтимна зона – це не ніс, не вуха, які видно всім. Проблема полягає в тому, що багато жінок через власну нерішучість та сором'язливість не наважуються навіть говорити про свою проблему, хоча вона криє за собою якщо не дискомфорт в повсякденному житті, то веде за собою порушення статевої функції та психологічні проблеми. Зовсім інша справа – контурна пластика. Це ін'єкційна методика, що дозволяє малотравматично скорегувати різні зони обличчя і тіла. Згідно з останніми дослідженнями, публікаціями і спостереженнями щодо цієї проблематики, косметологічні клініки успішно просувають контурну пластику обличчя, носогубних складок, губ. Контурна пластика ж інтимних зон порівняно не настільки популярна: якщо вже для того, щоб зважитися на епіляцію зони бікіні в салоні багатьом жінкам часто доводиться переступати через своє збентеження, то корекція форм в інтимній зоні дається їм ще складніше. Однак час та медичний прогрес роблять свою справу і інтимна контурна пластика поступово стає все більш звичайним заходом. До прикладу, аналізуючи статистичні дані, отримані від Американської Спільноти Естетичної Пластичної Хірургії (ASAPS) за 2017 рік, виявлено, що попит на нехірургічні процедури зріс на 4,2% порівняно з попереднім роком та складає 23% усіх звернень до профільного лікаря. 26,3% пластичних операцій складають інтимні процедури (як нехірургічні, так і хірургічні). Операції

з приводу лабіопластики (хірургічна процедура) збільшилися на 217,3% за останні п'ять років, але ми спостерігаємо зменшення кількості таких процедур, виконаних в 2017 році, на 10,7% на користь збільшення випадків нехірургічних маніпуляцій (інтимна контурна пластика гіалуроновою кислотою та її аналогами) [1; 2] (рис. 1, 2).

Відповідно до опитувань, більшість жінок, які звертаються по медичну допомогу, незадоволені зовнішнім виглядом та станом (еластичністю, пружністю) своїх зовнішніх статевих органів та в більшості випадків це поєднується зі слабкістю м'язового апарату піхви та нетриманням сечі [3]. Безперечно, важливим аспектом є психологічний дискомфорт та незадоволення своїм тілом, що веде до невпевненості та подальших проблем у статевому житті [4]. Ефект від такої процедури тривалий (до року) та в цілому задовольняє клієнтів. Тобто на меті у жінок, що звертаються по допомогу – покращити естетичний вигляд своїх зовнішніх статевих органів та усунути дискомфорт фізичний та психологічний, що заважає їм [5].

Метою інтимної контурної пластики є:

- Корекція форми і об'єму великих і малих статевих губ, у тому числі усунення набуті або вродженої асиметрії.

- Відновлення пружності тканин, що втратили еластичність через різке схуднення, пологів, гормональних або вікових змін.

- Зволоження і живлення шкіри і слизової за рахунок нормалізації місцевих обмінних процесів і водного балансу.

- Поліпшення доступності клітора для вирішення проблеми відсутності або зниження яскравості оргазму.

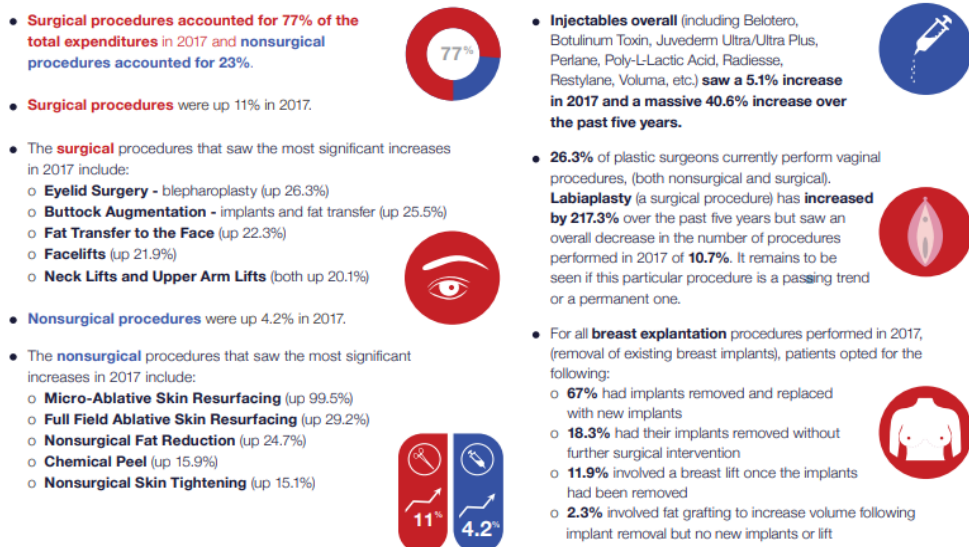
- Лікування мимовільного сечовипускання внаслідок гіперрухливості уретри.

- Усунення атрофії (крауроза) вульви.

Quick Facts: **Highlights** of the 2017 Stats



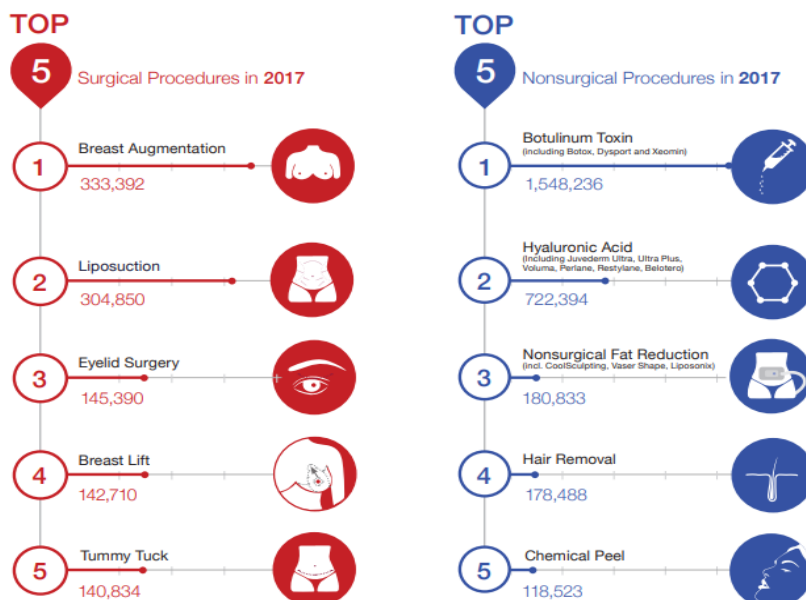
HIGHLIGHTS



Source: American Society for Aesthetic Plastic Surgery

Рис. 1. Статистичні дані від American Society for Aesthetic Plastic Surgery за 2017 рік

Top 5 Procedures: **Surgical & Nonsurgical**



Source: American Society for Aesthetic Plastic Surgery

Рис. 2. Порівняльна характеристика частоти використання хірургічних та нехірургічних маніпуляцій, в тому числі частота використання гіалуронової кислоти в інтимній контурній пластиці за даними від American Society for Aesthetic Plastic Surgery за 2017 рік

Крім того процедура може доповнювати класичну пластику, покращує загоєння тканин і забезпечує більш тонку корекцію.

Препарати інтимної контурної пластики

Філери інтимної контурної пластики – це частіше за все спеціальні наповнювачі, що містять високомолекулярну гіалуронову кислоту (філери на основі гіалуронової кислоти).

Гіалуронова кислота – незамінний тканинний компонент, який є головним компонентом міжклітинної речовини, що зв'язує воду, утворюючи щільні гідратовані полімери, складові внутрішньоклітинного простору. Заповнюючи цей простір шкіри, вони забезпечують її пружність і еластичність. Вікові зміни характеризуються зменшенням кількості гіалуронової кислоти в тканинах, що призводить до того, що з часом зовнішні статеві органи втрачають свою пружність, піддаються процесу дегідратації (морщенню). Саме тому, будучи природним компонентом шкіри, гіалуронова кислота так широко застосовується в естетичній медицині. Також важливим аспектом є те, що вона не викликає алергію. Так як гіалуронова кислота з часом засвоюється організмом, то інтимна контурна пластика з її застосуванням дає лише тимчасовий результат, який після закінчення певного періоду (від 6-ти місяців до року) вимагає додаткової корекції [6; 7]. Власна жирова тканина пацієнта також може виступати в ролі наповнювача, що використовується для корекції форм і обсягів в інтимній зоні. До переваг ліпофілінга відноситься гіпоалергенність, відмінна приживлюваність жирового наповнювача і тривалість результату (близько 2-х років проти 6-12 місяців для філерів на основі гіалуронової кислоти). Також для виконання контурної пластики в інтимній зоні можуть використовуватися біополімерні або силіконові гелі, що не розсмоктуються. Вони, навпаки, мають більше недоліків, ніж переваг, а тому поступово відходять в історію і практично не використовуються в даний час. По-перше, введення біополімерів нерідко супроводжується утворенням у місці введення фіброзних капсул. По-друге, незадовільний результат дуже складно коригується, гель неможливо витягнути з тканин. І по-третє, при використанні гелю висока ймовірність його міграції, а для інтимної зони на увазі фізіологічних особливостей (рух, тертя) цей ризик особливо великий. Ну і крім того, біогель не надає омолоджуючого впливу на тканини на відміну від жирової емульсії і препаратів на основі гіалуронової кислоти.

Інтимна контурна пластика: етапи

Перед проведенням контурної пластики рекомендується здати ряд основних аналізів, щоб звести до мінімуму ймовірність розвитку побічних ефектів і ускладнень.

Жінкам не рекомендується планувати процедуру напередодні, під час і відразу після менструації, коли тканини мають характерне набухання.

Напередодні, перед процедурою необхідно видалити все волосся в інтимній області і прийняти душ.

Процедура проводиться в стерильних умовах медичного кабінету з використанням одноразових інструментів (шприців).

Перед постановкою ін'єкцій спеціаліст обробляє шкіру антисептиком з метою знезараження шкіри і анестетиком для знеболювання. Препарат може вводитися у великі і малі статеві губи, клітор, в точку G.

Реабілітація. Перші пару днів пацієнт може спостерігати дискомфорт в зоні введення препарату, можлива поява набряку слизової і шкіри. Подібні неприємності зберігаються не більше чотирьох днів.

Через сім днів оцінюється результат і за необхідності проводиться додаткова корекція [7; 8; 9].

Протягом двох тижнів після процедури необхідне статеве утримання, виключення прийому гарячих ванн, переохолодження, відвідування сауни, солярію, басейну. Також у цей період не рекомендуються фізичні навантаження, особливо верхова їзда, їзда на велотренажері або велосипеді. Всі ці заходи спрямовані на попередження транслокації та передчасного розсмоктування матеріалу в тканинах [9]. Результативність процедури забезпечується тільки завдяки точному виконанню всіх маніпуляцій [9; 10].

Ускладнення розвиваються вкрай рідко. До них належать: ризик занесення інфекції під час ін'єкцій та ймовірність утворення фіброзних ділянок. Щоб їх уникнути, необхідно уважно вибирати клініку і фахівця, що проводить процедуру [11]. Потрібно звернути увагу, що існують протипокази до проведення даної процедури [11; 12] (табл. 1).

Побічні ефекти зазвичай не доставляють значного дискомфорту і минають самі по собі через кілька днів (таб.1).

Види інтимної контурної пластики

Пластика статевих губ (лабіопластика)

Даний вид контурної пластики використовується для корекції об'єму і форми статевих губ. Найчастіше з допомогою філерів збільшується обсяг підшкірно-жирової клітковини в зоні великих статевих губ. У нормі вони повинні закривати малі статеві губи, забезпечуючи тим самим бар'єрну і терморегулюючу функцію присінка піхви. Додатково відбувається усунення дефектів статевих губ, їх омолодження [5].

Кліторопластика

Філлер вводять не сам клітор, а в препуціальну область. Ін'єкційна корекція клітора покращує якість інтимного життя.

Аугментація (збільшення) точки G

Ін'єкції філерів в зону точки Грефенберга, одну з основних ерогенних зон у жінок, посилює її чутливість. В додаток до того частково зменшується діаметр піхви [5; 7].

Корекція нетримання сечі

З віком і після пологів слабшають м'язи піхви, зменшується обсяг оточуючих уретру м'яких тканин, і, як підсумок, зменшується тиск в уретрі. В результаті, при сміху, кашлі, фізичних навантаженнях і інших ситуаціях, що викликають напру-

Протипокази та можливі побічні ефекти контурної пластики

Протипокази:	Побічні ефекти:
індивідуальна непереносимість компонентів наповнювача;	невеликий свербіж в зоні ін'єкцій;
інфекції сечостатевої системи;	набряклість;
запалення та травми шкіри в зоні впливу;	почервоніння;
онкологічні захворювання;	дрібні гематоми.
схильність до утворення келоїдних рубців;	
лихоманка;	
порушення згортання крові;	
аутоімунні захворювання;	
психічні захворювання;	
вік менше 18-ти років;	
вагітність та лактація.	

ження черевних м'язів, відбувається нетримання сечі. Інтимний філінг дозволяє відновити м'язовий тонус, підвищуючи тим самим тиск в уретрі і відновлюючи функцію сфінктера.

Суть перінеопластики полягає в ін'єкційній корекції стінок і присінка піхви з метою звузнення діаметра. Процедура дуже актуальна для жінок, що вже народжували і потрібна для покращення якості інтимного життя.

Корекція вікових інволюційних змін

Вік, схуднення і набір ваги, вагітність, хірургічні втручання і травми ведуть до ослаблення м'язів і опущення стінок піхви. Проведення інтимної контурної пластики дозволяє домогтися ліфтингового ефекту і збільшити пружність піхви, зменшуючи ризик розвитку атрофічного вагініту.

Висновки. Контурна корекція стала справжньою революцією в сфері косметології, тому відгуки про контурну пластику найчастіше не просто позитивні, а здебільшого захоплені. До переваг методу інтимної контурної пластики можна віднести органічність компонентів, що вводяться,

що забезпечує відсутність алергічних реакцій, відторгнення та токсичного впливу на організм, безпечність та безболісність процедури, досягнення швидкого косметичного і функціонального ефекту. Статистика та аналіз зворотного зв'язку в багатьох клініках ведеться за допомогою анкетування або періодичних особистих опитувань в телефонному режимі. Крім того, професійні салони, медичні центри, що поважають себе і підтримують репутацію регулярно проводять моніторинг результатів після серії омолоджуючих процедур. Оцінюючи факти, можна зробити висновки, що в 85% випадків відгуки щодо контурної пластики у переважній більшості жінок (95%) і чоловіків (78%) позитивні [1; 2]. Крім того, розвиток фармацевтичних інновацій, поява нових удосконалених філерів, волюмайзерів робить майже всі процедури більш доступними в сенсі цінової політики. Якщо десять років тому контурну корекцію могла дозволити собі тільки заможна пані, то сьогодні ефект омолодження і покращення зовнішності доступний практично будь-якій жінці.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Cosmetic Surgery National Data Bank Statistics for 2017. New York: ASAPS; 2017.
2. Clyde H. Ishii, MD, President of ASAPS. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery Reports That Modern Cosmetic Procedures are on the Rise. Press Release ASAPS, 2017.
3. Sharp, Gemma M.Sc.; Tiggemann, Marika Ph.D.; Mattiske, Julie Ph.D. Psychological Outcomes of Labiaplasty: A Prospective Study. *Plastic and Reconstructive Surgery*: December 2016. Volume 138. Issue 6. P. 1202–1209.
4. Buck J, Zelen SL, Terino EO. Morethenskindeep. A self-consistency approach to the psychology of cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 1985;76:270.
5. Пластична та реконструктивна хірургія. За редакцією професора Д.С. Аветікова. Аветіков Д.С., Соколов В.М., Ставицький, С.О. Ахмеров, В.Д. Буханченко О.П. : Полтава, 2013.
6. All about Injectable Filler. Press article in Smart beauty guide, 2018.
7. Gary D. Monheit Kyle M. Coleman. Hyaluronic acid fillers. *Dermatologic therapy*, 2006.
8. Юцковская Яна Александровна, д.м.н., проф.; Коган Евгения Александровна, д.м.н. проф.. Сравнительное рандомизированное исследование процесс активного ремоделирования внеклеточного матрикса после введения внеклеточного матрикса после введения филлера на основе кальций гидроксипатита и филлера на основе гиалуроновой кислоты. Журнал «Интъекционные методы в косметологии», № 1. 2017. С. 46-54.
9. Marina Romagnoli, MD; Magda Belmontesi, MD. Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice. *Clinics in Dermatology, Official Publication of The International Academy of Cosmetic Dermatology*. March–April, 2008. Volume 26. Issue 2. P. 123–159.
10. Biophysical Characteristics of Hyaluronic Acid Soft-Tissue Fillers and Their Relevance to Aesthetic Applications: Correction. *Plastic and Reconstructive Surgery*: November 2013. Volume 132. Issue 5. P. 1378.
11. Sundaram, Hema M.D.; Liew, Steven F.R.A.C.S.; Signorini, Massimo M.D.; VieiraBraz, André M.D.; Fagien, Steven M.D.; Swift, Arthur M.D.; C.M.; DeBouille, Koenraad L. M.D.; Raspaldo, Hervé M.D.; Trindadede Almeida, Ada R. M.D.; Monheit, Gary M.D. Global Aesthetics Consensus Group. Global Aesthetics Consensus: Hyaluronic Acid Fillers and Botulinum Toxin Type A-Recommendations for Combined Treatment and Optimizing Outcomes in Diverse Patient Populations. *Plastic and Reconstructive Surgery*: May 2016. Volume 13.7. Issue 5. P. 1410–1423.

12. Signorini, Massimo M.D.; Liew, Steven F.R.A.C.S.; Sundaram, Hema M.D.; DeBouille, Koenraad L. M.D.; Goodman, Greg J. M.D.; Monheit, Gary M.D.; Wu, Yan M.D.; Trindade de Almeida, Ada R. M.D.; Swift, Arthur M.D., C.M.; Vieira Braz, André M.D. Global Aesthetics Consensus Group. Global Aesthetics Consensus: Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers – Evidence and Opinion Based Review and Consensus Recommendations. *Plastic and Reconstructive Surgery*: June 2016. Volume 137. Issue 6. P. 961e–971e.

Синяченко О. В.
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой внутренней медицины № 1
Донецкого национального медицинского университета
Федоров Д. М.
ассистент кафедры анатомии № 1
Донецкого национального медицинского университета

ПОДАГРИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Аннотация: При экспериментальной подагрической нефропатии наблюдается повреждение всех структур почек (клубочков, канальцев, стромы, сосудов). В процессе сравнительной оценки урикодепрессантов аллопуринола и фебуксостата в отношении функции почек у больных подагрической нефропатией предпочтение следует отдать второму препарату, хотя гипоурикемическое действие обоих средств примерно одинаково, а прогностическими критериями эффективности аллопуринол- и фебуксостаттерапии соответственно являются исходные показатели вязкоэластичности мочи и β 2-микροглобулинурии.

Анотація: При експериментальній подагричній нефропатії спостерігається ушкодження усіх структур нирок (клубочків, канальців, строми, судин). В процесі порівняльної оцінки урикодепресантів алопуринолу і фебуксостату відносно функції нирок у хворих на подагричну нефропатію перевагу слід віддати другому препарату, хоча гіпоурикемічна дія обох засобів приблизно однакова, а прогностичними критеріями ефективності алопуринол- та фебуксостаттерапії відповідно є початкові показники в'язкоеластичності сечі й β 2-мікроглобулінурії.

Summary: In cases of gouty nephropathy damage of all the kidney structures (glomeruli, tubules, stroma, vessels) is observed. In the process of comparative evaluation of uricodepressants allopurinol and febuxostat referring to kidney function among patients with gouty nephropathy the preference should be given to the second medicine, though the hypouricemic effect of both agents is approximately the same, but the prognostic criteria for the effectiveness of allopurinol- and febuxostattherapy are, correspondingly, initial data of urine viscoelasticity and β 2-microglobulinuria.

Введение. Подагра относится к наиболее частым ревматическим заболеваниям и занимает лидирующую позицию среди всех артритов у мужчин [1], причем, распространенность ее повсеместно растет (за 20-25 лет на 30-50% [2]), достигая сейчас в популяции 6% и более [3]. Практически постоянным проявлением подагры является поражение почек, которое определяет прогноз болезни [4-6]. Гиперурикемия при подагрической нефропатии относится к независимым факторам риска снижения азото- и электролитовыделительной функции почек, а урикодепрессивная терапия может в этих ситуациях быть весьма успешной [7; 8]. Лечение подагрической нефропатии вызывает немалые трудности [9-11], при этом, к сожалению, за последние годы наметилась резистентность многих больных к применению уриконормализующих препаратов [12].

Цель и задачи исследования: оценить морфологические признаки поражения почек у животных с моделью заболевания, а также клинико-лабораторные проявления течения подагрической нефропатии у больных в процессе лечения урикодепрессантами (аллопуринолом и фебуксостатом).

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на 70 самцах белых нелинейных крыс (масса ~230 г). Животным в корень хвоста однократно вводили полный адьювант Фрейнда с селезеночной дезоксирибонуклеиновой кислотой крупного рогатого скота (по 5 мг/кг массы животного) и в последующем ежедневно давали пищевой рацион, состоящий из аутолизата дрожжей (источник нуклеиновых кислот) с молибдатом аммония (стимулятор ксантиноксидазы) и инозином (пред-

шественник мочевой кислоты). Аутолизат получали из пекарских дрожжей путем инкубации их на протяжении двух суток при 60°C, добавляли 0,3 мг молибдата аммония и 100 мг инозина из расчета на одно животное в сутки. Каждые 10 дней (всего 5 раз) в брюшную полость животных вводили по 1 мл 10% стерильной суспензии мочевой кислоты на физиологическом растворе. Спустя 60 суток живыми остались 65 крыс, которые и стали объектом дальнейшего анализа полученных результатов. Под ингаляционным эфирным и внутрибрюшным нембуталовым (50 мг/кг) наркозом крыс выводили из эксперимента. Исследование одобрено этическим комитетом Донецкого национального медицинского университета.

Под наблюдением находились 73 больные первичной подагрой (мужчины со средним возрастом $49,4 \pm 0,86$ лет и длительностью заболевания $10,3 \pm 0,92$ лет). Хроническая форма артрита установлена в 71,2% от числа больных, интермиттирующая – в 28,8%, периферические тофусы обнаружены в 53,4% случаев. Хроническая болезнь почек I, II, III и IV стадии выявлена в соотношении 56:12:2:1 или соответственно в 78,1%, 16,4%, 2,7% и 1,4% наблюдений, латентный, уролитиазный и протеинурический тип подагрической нефропатии – в 53,4%, 37,0%, 9,6%, артериальная гипертензия (среднее давление >115 ммHg) – в 46,6%.

Гиперурикемия (>420 мкмоль/л) на момент обследования констатирована у 83,6% больных, гиперурикемия (>800 мг/сут) – у 52,1%, метаболический, почечный и смешанный типы гиперурикемии имели место соответственно в 57,5%, 2,7% и 39,7%. Исходный уровень мочевой кислоты в

крови составил 590,6±17,37 мкмоль/л, в моче – 873,2±44,60 мг/сут, клиренс мочево́й кислоты – 8,4±0,49 мл/мин, показатели сывороточного оксипуринола – 56,8±7,94 мкмоль/л, активности ксантинооксидазы – 7,7±0,21 нмоль/мл/мин, аденозиндезаминазы – 9,1±0,28 нмоль/мл/мин, 5-нуклеотидазы – 8,8±0,30 нмоль/мл/мин.

С помощью световой микроскопии у животных с моделью подагрической нефропатии проводили исследование тканей почек. Морфологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону и альциановым синим, ставили PAS-реакцию. Подсчитывали средний показатель повреждений (СПП) отдельных почечных структур по формуле: $СПП = (a+2b+3c):(a+b+c+d)$, где a, b, c – число животных соответственно с 1, 2 и 3 баллами, a d – число животных с отсутствием данного признака.

Используя спектрофотометр «СФ46» (Россия), биоанализаторы «BS200» (Китай) и «Olympus-AU640» (Япония), определяли в сыворотке крови и/или в моче биохимические показатели, а физико-химические параметры мочи исследовали методом межфазной тензиометрии («ПАГ2-Sinterface», Германия). Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, непараметрического, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения, их стандартные отклонения и ошибки, коэффициенты параметрической корреляции Пирсона и непараметрической Кендалла, критерии дисперсии Брауна-Форсайта и Уилкоксона-Рао, различий Стьюдента и Макнемара-Фишера, а также достоверность статистических показателей.

Результаты и их обсуждение. При морфологическом исследовании тканей почек всех крыс установлены (в убывающем порядке по частоте) дистрофия и слущивание эпителия канальцев в 90,8% случаев, изменения сосочков – в 87,7%, увеличение мезангиального матрикса клубочков – в 84,6%, лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы – в 80,0%, пролиферация эндотелия капилляров – в 69,2%, склероз стромы – в 66,2%, гломерулосклероз – в 58,5%, склероз сосудов – в 58,5%, пролиферация мезангиоцитов – в 55,3%, пролиферация эндотелия артериол – в 53,9%, изменения щеточной каемки – в 32,3%, пролиферация эпителия капсулы – в 15,4%. СПП у всех животных составил 1,58±0,083 о.е., содержание в крови мочево́й кислоты – 159,5±12,3 мкмоль/л, мочевины – 254,7±18,46 мкмоль/л, креатинина – 10,2±1,20 мкмоль/л. Уровни мочевины и креатинина в крови прямо коррелируют со степенью клеточной инфильтрации стромы и выраженностью пролиферации эндотелия капилляров.

Протеинурия обнаружена у 38,4% от числа больных подагрой (в 4,1% случаев был нефротический синдром), лейкоцитурия ($>2 \times 10^3$ /мкл) – у 26,0%, эритроцитурия ($>1 \times 10^3$ /

мкл) – у 35,6%, уратурия – у 19,2%, оксалатурия – у 27,4%. Показатели фибронектинурии составили 527,1±13,47 мг/л, β2-микроглобулинурии – 51,3±2,26 мг/л, нитритурии – 5,7±0,17 мкмоль/л, поверхностного натяжения мочи – 51,1±0,35 мН/м, ее вязкоэластичности – 16,9±0,68 мН/м, релаксации – 170,6±5,82 сек. Уровень креатинина крови был равен 110,9±6,55 мкмоль/л, мочевины – 8,2±0,37 ммоль/л, клиренса креатинина – 101,1±2,71 мл/мин, калия – 21,9±0,40 мл/мин, натрия – 2,4±0,05 мл/мин, кальция – 3,9±0,06 мл/мин, магния – 2,9±0,04 мл/мин, хлора – 3,4±0,07 мл/мин, фосфора – 28,4±0,22 мл/мин.

Методом слепого отбора больные были распределены на две группы: 1-ю составили 45 (61,6%) пациентов, которым назначали урикодепрессор аллопуринол (200-700 мг/сут), во 2-ю группу вошли 28 (38,4%) человек, у которых применяли фебуксостат (80-200 мг/сут). Дозы препаратов определялись уровнем урикемии. Представители 1-й и 2-й групп не отличались между собой по возрасту, длительности и характеру течения заболевания. Необходимо отметить, что если в 1-й группе исходный показатель скорости клубочковой фильтрации составил 107,0±4,37 мл/мин, то во 2-й он был достоверно меньшим (на 13,6%), составляя 92,4±5,40 мл/мин. При этом соотношение клиренсов мочево́й кислоты к эндогенному креатинину в 1-й и 2-й группах оказалось примерно одинаковым (соответственно 10,1±2,96% и 11,5±2,64%).

По данным критерия Уилкоксона-Рао, характер урикодепрессивной терапии влияет на интегральную динамику показателей функции почек. Спустя 2-3 месяца от начала применения аллопуринола констатировано улучшение почечной функции в 33,3% случаев, а восстановление – в 6,7%, тогда как на фоне фебуксостата эти показатели соответственно составили по 35,3%. Если в 1-й группе значения скорости клубочковой фильтрации до и после лечения аллопуринолом мало отличались, составляя 75,5±6,51 мл/мин и 74,1±7,88 мл/мин, то во 2-й группе констатировано достоверное увеличение показателя на 1/4, соответственно с 76,1±6,23 мл/мин до 94,5±5,50 мл/мин.

Мы выделили факторы, обладающие определенной прогностической значимостью при подагрической нефропатии. Для этого отобрали средние значения показателей и их стандартные отклонения, которые одновременно имели дисперсионные связи Брауна-Форсайта и корреляционные Кендалла с динамикой функции почек. Оказалось, что при использовании аллопуринола такие связи налицо в отношении модуля вязкоэластичности мочи, а при назначении фебуксостата – показателя β2-микроглобулинурии.

Выводы:

1. При экспериментальной подагрической нефропатии наблюдается повреждение всех структур почек (клубочков, канальцев, стромы, сосудов).

2. В процессе сравнительной оценки ингибиторов ксантинооксидазы аллопуринола и ксантиноксиредуктазы фебуксостата в отношении функ-

ции почек у больных подагрической нефропатией предпочтение следует отдать второму препарату, хотя гипоурикемическое действие обоих урикодепрессантов одинаково.

3. Прогностическими критериями эффективности аллопуринол- и фебуксостаттерапии соответственно являются исходные показатели вязкоэластичности мочи и β 2-микроглобулинурии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40(2): 155-75.
2. Kiadaliri AA, Uhlig T, Englund M. Burden of gout in the Nordic region, 1990-2015: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Scand J Rheumatol* 2018; 29(1): 1-8.
3. Kuo CF, Grainge MJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Zhang W, Doherty M. Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther* 2016; 23(17): 13-9.
4. Humbert A, Stucker F. Acid uric: key player in a recently recognized devastating nephropathy and in the development of chronic kidney disease. *Rev Med Suisse* 2018; 14(595): 414-7.
5. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, Gelber AC. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42(6): 551-61.
6. Ruilope LM, Pontremoli R. Serum uric acid and cardio-renal diseases. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(3): 25-31.
7. Pascual E, Sivera F, Andrés M. Managing gout in the patient with renal impairment. *Drugs Aging* 2018; 13(2).
8. Treviño-Becerra A. Uric Acid: The unknown uremic toxin. *Contrib Nephrol* 2018; 192(1): 25-33.
9. Crittenden DB, Pillinger MH. New therapies for gout. *Ann Rev Med* 2013; 64(1): 325-37.
10. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40(2): 155-75.
11. Sivera F, Andres M, Carmona L, Kydd AS, Moi J, Seth R, Sriranganathan M. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(2): 328-35.
12. Richette P, Garay R. Novel drug discovery strategies for gout. *Expert Opin Drug Discov* 2013; 8(2): 183-9.

Степанчук В. В.,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри фармацевтичної ботаніки та фармакогнозії
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

ЦИРКАДІАННІ ЗМІНИ ФУНКЦІОНУВАННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ В БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ НОРМИ ТА ПРИ ОТРУЄННІ КАДМІЙ ХЛОРИДОМ

Анотація: У статті проаналізовано наслідки впливу кадмію хлориду на циркадіанні хроноритми гормонів надниркових залоз білих щурів. Встановлено, що отруєння кадмієм призводить до порушення гормональної активності наднирників та розвитку десинхронозу їхньої діяльності.

Анотация: В статье проанализированы последствия воздействия хлорида кадмия на циркадианные хроноритмы гормонов надпочечников белых крыс. Установлено, что отравление кадмием приводит к нарушению гормональной активности надпочечников и развитию десинхроноза их деятельности.

Summary: The effects of the action of cadmium chloride on the circadian chronorhythms of albino rats adrenal hormones was analyzed. Found that cadmium poisoning leads to violation of adrenal gland hormonal activity and development of desynchronization of their activities.

Вступ. Солі кадмію належать до найбільш небезпечних забруднювачів довкілля [1; 2]. Надходячи в організм, вони накопичуються переважно в нирках і печінці, викликають нефро- та гепатотоксичну дію. Це доведено багатьма експериментальними дослідженнями і клінічними спостереженнями [3]. Солі цього металу також активують вільнорадикальні механізми, що супроводжується підвищенням в організмі рівня активних форм кисню.

Внаслідок дії на людину шкідливих чинників довкілля в неї можуть порушуватися пристосувальні реакції, що призводить до патологічних процесів. Зокрема, встановлено, що внаслідок впливу на організм різних патогенних чинників виникають порушення мембранного апарату його клітин. Така дестабілізація призводить до функціональних порушень як самих клітин, так і організму в цілому.

У зв'язку з цим вивчення дії ксенобіотиків, зокрема, важких металів, у хронобіологічному контексті є актуальним питанням сучасної біології та медицини. Доведено, що циркадіанні ритми виконують важливу функцію синхронізації фізіологічних процесів. Їхні параметри можуть бути самостійною характеристикою фізіологічного стану організму [4].

Відомо, що механізми неспецифічного імунного захисту організму з'явилися у процесі еволюції значно раніше, ніж інші. Вони є досить чутливими до змін внутрішнього і зовнішнього середовища [2]. При дії на людину шкідливих чинників довкілля в неї можуть порушуватися пристосувальні реакції, що призводить до імунопатологічного процесу [1; 3].

Імунна система людини при контакті з різними інфекційними агентами (бактеріями, вірусами) виробляє захисні білки (антитіла), так звані імуноглобуліни, які специфічно взаємодіють із мікроорганізмами і допомагають клітинам крові швидше впоратися з інфекцією.

Найбільші молекули – імуноглобуліни класу М, вони першими виробляються при контакті з мікроорганізмами, тому їх називають імуноглобулінами первинної імунної відповіді. Наявність у крові іму-

ноглобулінів М (IgM) говорить про гостру стадію інфекційного процесу в організмі людини. Цей клас імуноглобулінів починає вироблятися ще до народження, а ось через плаценту IgM не проникають через свій розмір, тому наявність IgM у пуповинній крові новонародженого свідчить про внутрішньоутробні інфекції [5; 6].

Імуноглобуліни класу G виробляються на більш пізніх стадіях захворювання, а також при загостренні хронічних інфекцій. Вони менші за розміром, ніж IgM; виділяють чотири субкласи IgG. Наявність у крові IgG говорить про тривалість патологічного процесу. До речі, цей клас імуноглобулінів проникає через плаценту, забезпечуючи імунітет дитини в перші місяці життя (до 3-6 міс). А от сам малюк починає виробляти антитіла цього класу в достатній кількості ближче до року, тому наявність у крові немовляти імуноглобулінів класу G говорить лише про можливість внутрішньоутробного інфікування, оскільки мати малюка має ці антитіла. Дитина потребує подальшого обстеження для визначення його статусу.

Імуноглобуліни класу A переважно знаходяться у слизових оболонках та захищають організм на першому етапі контакту з інфекцією, з молоком матері малюк отримує саме ці імуноглобуліни. Ці імуноглобуліни забезпечують захист від найрізноманітніших інфекцій, за наявності у крові таких антитіл можна судити про наявність або відсутність інфекції та її активність [7; 8].

Останнім часом предметом активного вивчення є участь гормонів надниркових залоз у реакції організму на різні несприятливі впливи. Зокрема, досліджуються добові, сезонні та інші хроноритми фізіологічних функцій в адреналектомованих тварин [4]. Водночас відомості щодо циркадіанних змін функціонування надниркових залоз мають фрагментарний та суперечливий характер.

Матеріал і методи досліджень. Дослідження виконані на 96 статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях масою тіла 0,20-0,25 кг. Утримували тварин за звичайних умов виварію на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води та їжі, при температурі приміщення 20-22°C.

Під час досліджень дотримувалися Директиви ЄЕС №609 (1986) та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. «Про заходи щодо подальшого вдосконалення організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин». Досліди проведені відповідно до вимог комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 3 від 16.02.2005 р.).

Проведено дві серії експериментів: I серія – визначення показників цирка-діанних ритмів функціонального стану надниркових залоз в інтактних щурів; II серія – визначення показників циркадіанних ритмів функціонального стану надниркових залоз в умовах отруєння кадмієм хлоридом. Тварини обох серій розподіляли на шість груп по вісім щурів у кожній. Для встановлення циркадіанних особливостей функціонування надниркових залоз у кожній з серій експериментів проводили дослідження о 08.00, 12.00, 16.00, 20.00, 24.00 та 04.00 год.

Кадмієве отруєння моделювали шляхом внутрішньошлункового введення впродовж семи діб тваринам дослідної групи водного розчину кадмієвого хлориду в дозі 2,5 мг/кг, тоді як щурам контрольної групи вводили водопровідну воду.

Дослідження вмісту адреналіну та норадреналіну в плазмі крові виконували за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору реагентів «CatCombi ELISA» фірми IBL (Hamburg); рівень кортикостерону в плазмі крові щурів встановлювали за допомогою радіоімунного методу з використанням набору реагентів «Corticosterone RIA (for rats and mice)» фірми IBL (Hamburg).

Отримані цифрові дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою пакету програм «Biostat» та «Excel» з використанням для оцінки вірогідності різниць окремих груп даних критерію Стьюдента. За статистично вірогідні вважали зміни при $p < 0,05$.

Отримані результати. Внаслідок проведених досліджень встановлено, що катехоламінам та кортикостероїдам характерна добова секреторна динаміка, причому фазова структура циркадіанних ритмів адреналіну та норадреналіну виявилася однаковою. Пік секреції катехоламінів припадає на денні години доби: о 12.00 год концентрація адреналіну в плазмі крові була рівною 16,5±0,74 нмоль/л, а норадреналіну – 55,8±1,03 нмоль/л. Батифазу вмісту цих гормонів у плазмі крові спостерігали о 04.00 год, у цей час рівень адреналіну становив 11,1±0,20 нмоль/л, норадреналіну – 33,8±1,10 нмоль/л. Амплітуда секреції норадреналіну склала 43,1±3,17%, адреналіну – 17,5±4,35%.

Отримані нами дані збігаються з відомостями літератури щодо добових ритмів секреції катехоламінів [9; 10; 11], а також корелюють з морфометричними дослідженнями. В останніх саме в нічних серіях дослідів відмічено посилення обмінних та синтетичних процесів у тканині, що проявлялося збільшенням розмірів ядер, виявленням великої кількості еухроматину в них, розширенням ядерних пор, збільшенням числа мітохондрій та

рибосом. У цей час реєстрували різке зростання в цитоплазмі числа та розмірів секреторних гранул, наповнених катехоламінами [12; 13; 14].

У результаті проведених експериментів нами встановлено, що чіткі циркадіанні характеристики має й концентрація у плазмі крові основного гормону пучкової зони кори надниркових залоз щурів – кортикостерону. Але його добова динаміка має інші характеристики, ніж циркадіанні хроноритми катехоламінів. Так, його максимальна концентрація у плазмі крові контрольних тварин спостерігалася в ранковий період доби й о 08.00 год дорівнювала 119,2±9,70 нмоль/л. Батифаза ритму припадала на 20.00 год (42,3±3,84 нмоль/л). Амплітуда секреції кортикостерону склала 43,5±3,17%.

Уведення щурам дослідної групи розчину кадмієвого хлориду призводило до активації секреторної діяльності клітин мозкової речовини надниркових залоз у всіх досліджених часових проміжках доби, що супроводжувалося збільшенням викиду катехоламінів у кров.

Акрофазу концентрації адреналіну у плазмі крові реєстрували, як і у групі інтактних тварин, о 12.00 год (28,2±0,72 нмоль/л, $p < 0,001$), батифазу – о 04.00 год (13,4±0,27 нмоль/л, $p < 0,001$). Максимальну величину норадреналіну зафіксовано також о 12.00 год – 78,2±1,16 нмоль/л, $p < 0,001$; мінімальну – в нічні години (29,4±0,82 нмоль/л, $p < 0,01$).

Амплітуда ритму секреції адреналіну в щурів дослідної групи знизилася з 17,5% до 12,4%, норадреналіну – з 43,1% до 35,2%. Хоча такі зміни не мали вірогідного характеру, вони є свідченням певного функціонального виснаження клітин, відповідальних за секрецію катехоламінів.

Кадмієве отруєння тварин викликало й підвищення концентрації кортикостерону в плазмі крові впродовж доби. Разом з цим архітектоніка ритму цього показника в щурів дослідної групи не відрізнялася від інтактних – акрофаза припадала на 08.00 год, батифаза – на 20.00 год.

О 08.00 год концентрація кортикостерону в плазмі крові складала 191,5±5,48 нмоль/л ($p < 0,001$). О 20.00 год цей показник у дослідних тварин суттєво зменшувався і складав 82,8±4,55 нмоль/л ($p < 0,001$). Амплітуда секреції кортикостерону знижувалася з 43,5% до 34,8%, що вказує на напружене функціонування відповідної тканини надниркових залоз в умовах шкідливого екологічного навантаження.

Висновки.

1. Кадмієве отруєння призводить до порушення гормональної активності надниркових залоз та розвитку десинхронозу їхньої діяльності.

2. Ступінь дисбалансу в діяльності наднирників залежить від періоду доби, в якому організм піддається шкідливому екологічному впливу.

3. Зрушення у функціонуванні надниркових залоз у нічний період менш виражені, що пояснюється, ймовірно, збільшенням у цей час доби концентрації мелатоніну в плазмі крові.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Забродский П.Ф. Механизмы токсического действия металлов и их влияние на иммунную систему / П.Ф. Забродский // Токсикол. вестн. – 1998. – № 6. – С. 9-15.
2. Стежка В.А. К вопросу об иммунотоксическом действии соединений тяжелых металлов / В.А. Стежка, Н.Н. Дмитруха, Т.Н. Покровская и др. // Современные проблемы токсикологии. – 2003. – №1. – С. 22-28.
3. Гонський Я.І. Вікові зміни імунного статусу у щурів за дії хлориду кадмію / Я.І. Гонський, О.М. Матолінець // Бук. мед. вісник. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 166-169.
4. Алпатов А.М. Циркадный осциллятор // Хронобиология и хрономедицина / А.М. Алпатов / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М. : Триада-Х, 2000. – С. 65-81.
5. Пастер Е.У. Иммунология / Е.У. Пастер, В.В. Овод, В.К. Позур. – К. : Вища шк., 1989. – 284 с.
6. Хаитов Р.М. Иммунитет и стресс / Р.М. Хаитов, В.П. Лесков // Рос. физиол. ж. – 2001. – т. 87, № 8. – С. 1060-1072.
7. Сепиашвили Р.И. Введение в иммунологию / Р.И. Сепиашвили. – Цхалтубо-Кутаиси, 1987. – 230 с.
8. Ярилин Я.Я. Основы иммунологии / Я.Я. Ярилин. – М. : Медицина, 1999. – 370 с.
9. Бейер Э.В. Суточные колебания концентрации кортикостерона в плазме крови и локомоции у крыс при локальном разрушении гиппокампа / Э.В. Бейер, Е.В. Белик, Э.Б. Арушунян // Рус. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. – 1999. – Т. 85, № 5. – С. 616-620.
10. Illnerova H. Hormones, subjective night and season of the year / H. Illnerova, A. Sumova, Z. Travnickova et al. // *Physiol. Res.* – 2000. – № 8. – P. 1-10.
11. Дедов И.И. Биоритмы гормонов / И.И. Дедов, В.И. Дедов. – М.: Медицина, 1992. – 256 с.
12. Vollmer R. R. Adrenal medullary catecholamine secretion patterns in rats evoked by reflex and direct neural stimulation // R. R. Vollmer, J.J. Baltita-Pedicino, A.J. Debnam / *Clin. and Exp. Hypertens.* – 2000. – Vol. 22, № 7-8. – P. 705-715.
13. Качур І.В. Функціональні і морфологічні зміни в наднирниках та гіпофізарно-тиреоїдній системі при травматичному стресі: Автореф. дис. ... канд. біол. наук: 14.03.04. – 2003. – Київ, 2003. – 18 с.
14. Каширина Н.К. Ультрамикроскопическая и морфофункциональная основы новой теории регенерации коры надпочечников / Н.К. Каширина // Таврич. мед.-биол. вестн. – 2002. – Т. 5, № 3. – С. 93-97.

Ткач Ю. І.
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики
Харківської медичної академії післядипломної освіти

РАННЯ ДІАГНОСТИКА ГОСТРИХ МІЕЛОМОНОБЛАСТНИХ ЛЕЙКЕМІЙ ПРИ ПЕРВИННІЙ МЕДИЧНІЙ ДОПОМОЗІ

Анотація: Робота присвячена пошуку можливостей раннього виявлення гострих мієломобластних лейкемій при первинній медичній допомозі. Щоб найраніше і найшвидше виявляти гострі мієломобластні лейкемії, потрібно мати в сімейній амбулаторії найпростіший гематологічний аналізатор, з допомогою якого у хворих визначаються анемія, тромбоцитопенія і лейкоцитоз (ці показники майже завжди супроводжують перебіг гострих лейкемій). Оскільки аналізатори не розпізнають бласти, за рахунок яких виникає лейкоцитоз, то паралельно лаборант повинен мікроскопічно в мазках крові визначити мієлобласти, промієлоцити, монобласти, промоноцити і моноцити та за співвідношенням їх кількостей припустити варіант лейкемії. Сімейний лікар на основі симптомів і лабораторних показників може припустити наявність гострої мієломобластної лейкемії і, затративши в цілому на діагностику тільки 1-2 години, сьогодні ж направити пацієнта до спеціалізованої онкологічної установи, яка має право на діагностику і лікування пухлин.

Анотация: Работа посвящена поиску возможностей раннего выявления острых миеломонобластных лейкемий при первичной медицинской помощи. Чтобы наиболее рано и быстро выявлять острые миеломонобластные лейкемии, нужно иметь в семейной амбулатории самый простой гематологический анализатор, с помощью которого у больных определяются анемия, тромбоцитопения и лейкоцитоз (эти показатели почти всегда сопровождают течение острых лейкемий). Поскольку анализаторы не определяют бласты, за счет которых возникает лейкоцитоз, то параллельно лаборант должен микроскопически в мазках крови определить миелобласты, промиелоциты, монобласты, промоноциты и моноциты и по соотношению их количеств предположить вариант лейкемии. Семейный врач на основе симптомов и лабораторных показателей может предположить наличие острой миеломонобластной лейкемии и, использовав в целом на диагностику только 1-2 часа, сегодня же направить пациента в специализированное онкологическое учреждение, которое имеет право на диагностику и лечение опухолей.

Summary: The work is devoted to the search for the possibilities of early detection of acute myelomonoblastic leukemias in primary medical care. In order to detect acute myelomonoblastic leukemia very early and quickly, you need to have the simplest hematological analyzer in your family ambulance, with which anemia, thrombocytopenia and leukocytosis are determined in patients (these indicators almost always accompany acute leukemia). Since the analyzers do not determine the blasts that give rise to leukocytosis, the lab technician should microscopically identify the myeloblasts, promyelocytes, monoblasts, promonocytes and monocytes in blood smears and, on the basis of the ratio of their numbers, suggest a variant of leukemia. A family physician based on symptoms and laboratory indicators may presume the presence of acute myelomonoblastic leukemia and, on the whole, used only 1-2 hours for diagnosis, today he must refer the patient to a specialized oncological institution that has the right to diagnose and treat tumors.

Вступ. Гострі мієлоїдні лейкемії відносяться до тяжких злоякісних пухлин, перебіг яких скорочує життя пацієнтів при пізній діагностиці. А тому є нагальна потреба впроваджувати раннє виявлення таких хвороб уже при первинній медичній допомозі. Гострі мієломобластні лейкемії (M4, M4e, M5a, M5b) реєструються найчастіше у порівнянні з іншими мієлоїдними варіантами [1; 2], і тому потребують необхідної професійної підготовки для ранньої діагностики. Але чи можливо це під час перебудови всієї організації охорони здоров'я і при корекції відносно нової ланки сімейної медицини?

Метою роботи являвся пошук необхідних патологічних лабораторних показників, які викладені у клінічних протоколах України та в інших джерелах інформації і практична оцінка складності визначення їх доступними лабораторними аналізами та можливості використання лабораторних критеріїв для обґрунтування припущення про перебіг гострих мієломобластних лейкемій при первинній медичній допомозі.

Результати пошуку свідчать про те, що при гострій мієломобластній лейкемії (M4) у дітей і дорослих у кістковому мозку нерегульовано розмножуються пухлинні стовбурові клітини, які можуть диференціюватися до монобластів, промоноцитів і моноцитів, а також одночасно до мієлобластів та

промієлоцитів, кількість яких нестримно зростає у мієлограмі і крові. Якщо при першому зверненні пацієнтів до сімейних лікарів або до інших спеціалістів буде можливість застосувати гематологічні аналізатори для одночасного визначення у крові кількостей еритроцитів, тромбоцитів і лейкоцитів, то можна скоротити час на діагностику лейкемій до 1-2 годин (замість декількох діб). З допомогою аналізатора відносно швидко і точно виявляються анемія, тромбоцитопенія і лейкоцитоз, які регулярно реєструються при перебігу гострих лейкемій [7; 9]: гіпогемоглобінемія від 25 до 110 г/л (не менше 90% випадків, а у 50% хворих концентрація гемоглобіну менше 100 г/л), гіпоеритроцитемія від 0,9 до 3,0 Т/л, знижений гематокрит до 13-35%, тромбоцитопенія від 0,3 до 50 Г/л (можливо з гіпокоагуляцією, у 50% випадків число тромбоцитів менше 50 Г/л), лейкоцитоз від 10 до 440 Г/л (у 85% хворих, а середня кількість лейкоцитів біля 46 Г/л) [3; 4; 5]. Але аналізатор не визначає ступінь зрілості лейкоцитарних клітин, за рахунок яких реєструється лейкоцитоз.

Лікар-лаборант одночасно при мікроскопії мазків крові повинен визначити, що при M4 у лейкоцитарній формулі серед мієлокаріоцитів сума мієлобластів і монобластів перевищує 30% і виявляються також промієлоцити (10-15%), про-

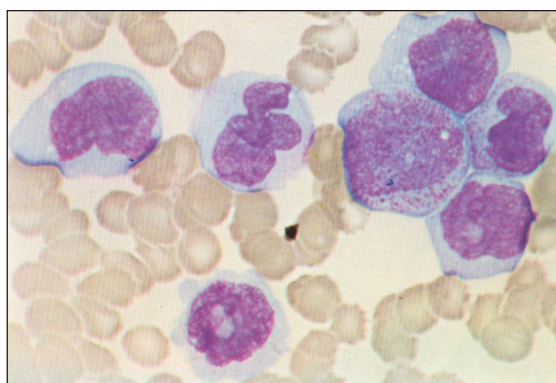
моноцити та моноцити (15-20%), а кількість усіх пухлинних моноцитарних клітин більше 5 Г/л. Лейкемічні нейтрофільні мієлобласти можуть мати коливання середніх діаметрів від 15 до 22 мкм, з великими круглими, полігональними або продовгуватими ядрами з дрібно-зернистим хроматином з одним або декількома округлими ядерець (частіше тільки їх нечітко візуалізовані «сліди» помірних або малих діаметрів). Завдяки великим розмірам ядра у клітинах на цитоплазму припадає менше площі (об'єму). Цитоплазма мієлобластів світло-або середньо-синя і часто її видно не навколо усього ядра. В 10-15% клітин у цитоплазмі видно від 1 до 10 рожево-червоних гранул середніх величин (0,2-0,5 мкм) (Рис. 1а), а інколи і по одній рожево-червоної тонкої палички Ауера довжиною 3-4 мкм (які реєструються тільки в лейкемічних клітинах) (рис. 1б).

У інших лейкемічних мієлобластах у цитоплазмі можуть бути відсутні гранули і палички Ауера. Для сімейних лікарів важливо знати професійну інформацію про діагностичне значення цитохімічних та імуноферментних даних (оскільки ці дорогі спеціальні методики найімовірніше будуть недоступні для сімейних амбулаторій і повинні визначатися в онкологічних диспансерах). У цитоплазмі інколи в десятках відсотків пухлинних мієлобластів цитохімічно визначаються ознаки гранулоцитарних клітин: наявність активності мієлопероксидази, вміст глікогену (PAS-позитивні молекули у дифузній формі) і ліпідів, та найчастіше відсутня активність неспецифічної естерази. Імуноферментно у мієлобластах виявляються кластери диференціювання гранулоцитарного ряду (CD13, CD33, CD11b, CD15, CD65), а також і деякі інші (CD34, HLA-DR, CD10), що дає можливість підтверджувати приналежність клітин до лейкемічних клонів стовбурових пухлинних кровотворних клітин, що важливо для діагностики). При полімеразно-ланцюговій реакції виявляються деякі аберації хромосом t(9;11)(p22;q23) [4; 5; 8].

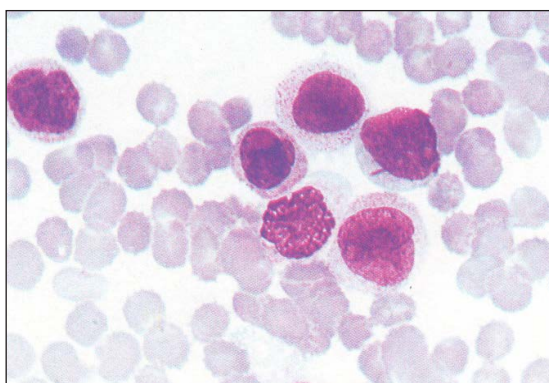
Лейкемічні нейтрофільні промієлоцити (при М4) представлені молодими клітинами з середніми

діаметрами від 17 до 30 мкм, в яких є великі округлі чи продовгуваті, або полігональні ядра, котрі інколи мають по 2-3 великі фрагменти. Хроматин в ядрах дрібно-зернистий і найчастіше фарбований інтенсивно, та серед якого знаходяться одно чи декілька малих ядерець (а найчастіше видно тільки їх «сліди»). У блакитній чи синій цитоплазмі майже в половині клітин виявляються по декілька десятків рожево-червоних гранул різних розмірів (інколи від малих до великих) овальних чи продовгуватих (рис. 1а). У інших промієлоцитах у цитоплазмі гранули не реєструються. При цитохімічних дослідженнях у багатьох лейкемічних промієлоцитах виявляються позитивні реакції на мієлопероксидазу, ліпіди і глікоген (PAS-позитивні молекули з дифузним розташуванням). При імуноферментному визначенні в представлених промієлоцитах визначаються фіксовані кластери диференціювання (CD13, CD33, CD65, CD34 (рідко), а інколи також CD2, CD118, CD15), що дозволяє підтвердити пухлинні клітини.

Лейкемічні монобласти (при М4) мають середні діаметри від 16 до 30 мкм (інколи > 35 мкм). В кожній клітині є одно відносно велике ядро округлої, продовгуватої, ниркоподібної чи полігональної форми з дрібно-зернистим хроматином, який частіше інтенсивно фарбований і в ньому видно одно або декілька ядерець округло-овальної форми (найчастіше тільки їх «сліди»). У клітинах вузька світло чи помірно синя цитоплазма без гранул. Інколи мієлобласти без гранул і монобласти можуть мати майже однакові мікроскопічні (і навіть цитохімічні) мієломоноцитарні ознаки, що ускладнює їх точне визначення. Проте присутність бластів у крові завжди вказує на наявність гострої мієлолейкемії (рис. 1а). Завдяки цитохімічним дослідженням у переважаючій кількості монобластів у цитоплазмі виявляються висока активність неспецифічної естерази, яка інгібована фторидом натрію, у 20% є PAS-позитивні молекули, а активність мієлопероксидази практично не виявляється, що неодмінно підтверджує моноцитарні клітини. Імуноферментно підтверджується приналежність монобластів до



а)



б)

Рис. 1. а) Мієлобласт, промієлоцит, монобласт, промоноцит, моноцит при М4 [6]; б) Мієлобласт з паличкою Ауера, монобласти і промоноцити з дрібними азурофільними гранулами при М4 [3]

пухлинних клітин при визначенні переліку кластерів диференціювання (HLA-DR, CD4, CD11b, CD11c, CD33, CD65, CD117, CD34, CD15, CD36, CD56, CD14). Хоча не всі вони можуть виявлятися одночасно у кожного пацієнта.

Округлі лейкоцитні промоноцити мають відносно великі середні діаметри (18-30 мкм), по одному ядру (нерідко з великими фрагментами)

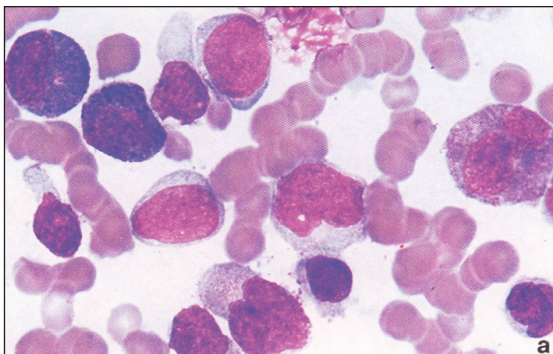


Рис. 2. Мієлобласт і монобласт та 3 еозинофіли з еозинофільними і базофільними гранулами при M4e [3]

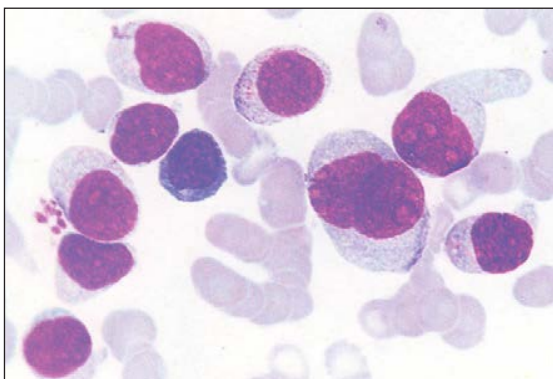


Рис. 3. Монобласти при M5a [3]

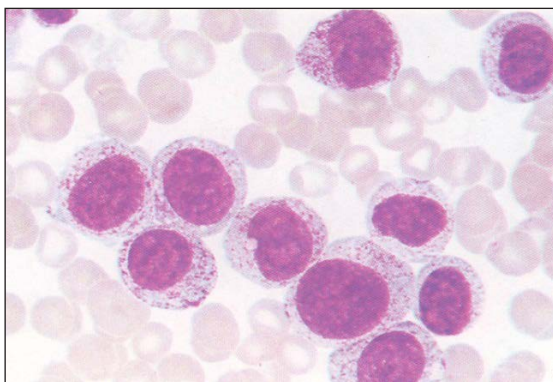


Рис. 4. Монобласти і промоноцити з азурофільними гранулами середніх розмірів при M5b [3]

помірних розмірів, в якому дрібнозернистий хроматин, серед якого є 1-2 невеликі ядерець (частіше їх «сліди»). Цитоплазма відносно широка світло-синя із пиловидними чи середніх розмірів азурофільними гранулами, кількість яких коливається від 5 до 20 штук (рис. 1а).

Лейкемічні моноцити також можуть мати пиловидні гранули, а за різноманітністю розмірів та форм ядра з петлистим хроматином і блакитною цитоплазмою можуть не відрізнятися від нормальних (рис. 1а).

У мазках крові мікроскопічно визначаються зменшені кількості паличкоядерних нейтрофілів до 0,5-3%, сегментоядерних нейтрофілів – до 1-20% (нейтрофілопенія, а інколи є поодинокі метамієлоцити і мієлоцити), еозинофілопенія – до 0%, базофілопенія – до 0%, лімфоцитопенія – до 1-18% (з коливаннями кількості ретикулоцитів від 0,1 до 7,0%, збільшення яких виявляється при легшому перебігу, а зменшення до 0,1-1,0% – при тяжкому), збільшення швидкості осідання еритроцитів до 13-80 мм/год з наявністю супутньої інтоксикації і інфекції.

При гострій мієломонобластній лейкемії з еозинофілією (M4e), яка реєструється нечасто, а головною відмінністю її є наявність збільшеної кількості еозинофілів сегментоядерних у крові (5-16%) і в мієлограмі. При M4e мієлобласти і монобласти не мають особливих ознак будови ядер і цитоплазми. Імуноферментно виявляються кластери диференціювання (CD13, CD34, CD36, а також CD2, CD19). Генетично визначаються аберації хромосом в blastax inv(16)(p13;q22) і t(16;16)(p13;q22). В еозинофілах сегментоядерних видно гіпосегментацію, велике і стовщене ядро (іноді без сегментів), а в цитоплазмі виявляється велика кількість крупних еозинофільних і базофільних гранул (рис. 2).

Гостра монобластна лейкемія без дозрівання (M5a) виявляється у 5-8% від усіх випадків гострих мієлоїдних лейкемій, а серед хворих 75% складають дівчата і хлопці до 25 років. Анемія при першому визначенні реєструється у 80% пацієнтів, а тромбоцитопенія – у 70%. У крові і мієлограмі виявляється монобластів більше 80% з поодинокими відсотками промоноцитів і моноцитів. Лейкемічні монобласти мають збільшені розміри до 40 мкм з великим ядром, овальним або круглим, з дрібнозернистим хроматином, серед якого одно чи декілька ядерець, але і цитоплазма відносно широка з різною базофілією. Визначаються також монобласти менших розмірів з вузькою синьою цитоплазмою, схожих навіть на лімфобласти (рис. 3).

У цитоплазмі більшості монобластів виявляється велика чітка активність альфа-неспецифічної естерази і кислої неспецифічної естерази з інгібіцією фторидом натрію. PAS-реакція часто позитивна, активність мієлопероксидази або відсутня або слаба. Імуноферментно визначаються кластери диференціювання (CD14, CD15, CD11b, CD11c, CD4, CD7, CD13, CD33, HLA-DR). Генетично у монобластах найчастіше визначаються аберації хромосом t(9;11)(p21-22;q23), t(4; 1)(q21;23).

При перебігу гострої монобластної лейкемії з ознаками дозрівання (M5b) в лейкоцитарній формулі крові (і мієлограмі) кількість монобластів менше 30% (часто тільки 10-15%), а число промоноцитів найбільше 35-45% та біля 10% моноцитів. В синій цитоплазмі моноцитарних пухлинних клітин виявляються пілоподібні азурофільні гранули або середніх розмірів (0,2-0,5 мкм) в кількості біля 4-10 штук або дещо більше (рис. 4).

У цитоплазмі монобластів, промоноцитів і моноцитів при M5b виявляються виразна активність неспецифічної хлорацетатестерази при інгібіції фторидом натрію, α -1-антитрипсину, α -1-антихімотрипсину та лізоциму, а на мембранах імуноферментно визначаються кластери диференціювання (CD14, CD11b, CD11c, CD13, CD15, CD33, HLA-DR) та з допомогою полімеразно-ланцюгової реакції виявляються аберації хромосом t(9;11)(p21-22;q23), t(4;11)(q21;23). У мієлограмі кількісно переважають промоноцити, моноцити і монобласти, які можуть бути при метастазах у складі клітин лімфатичних вузлів і селезінки, у лікворі та в інших органах і біорідинах.

Гострі мієлоїдні лейкемії потрібно диференціювати з хронічною мієломоноцитарною лейкемією (ХММЛ), яка в поодиноких випадках виявляється у пенсіонерів-чоловіків (а у жінок менше). При визначенні анемії чи тромбоцитопенії ХММЛ відносять до мієлодиспластичної форми, а при нормальних кількостях еритроцитів і тромбоцитів – до мієлопроліферативного типу. У крові хворих найчастіше реєструється помірний лейкоцитоз (15-30 Г/л) за рахунок нейтрофілозу (більше 13 Г/л) і моноцитозу (більше 1,0 Г/л). При мікроскопії мазків крові серед переважаючої кількості нейтрофілів сегментоядерних є паличкоядерні (5-10%) та поодинокі (менше 5%) метамієлоцити, мієлоцити (інколи і промієлоцити і мієлобласти), а також моноцити (6-15%) і іноді поодинокі промоноцити. Серед зрілих нейтрофілів інколи виявляються клітини з двома сегментами або з овальним безсегментним ядром, а у деяких у цитоплазмі немає гранул. Часто в моноцитах видно ядро великих розмірів з крупними фрагментами, з інтенсивною базофілією ци-

топлазми, з азурофільними пілоподібними гранулами (рис. 5).

При дослідженні кісткового мозку кількість мієлобластів і монобластів не більше 5%, число нейтрофілів переважає, а моноцитів – не більше 20%. У нейтрофільних клітинах ген BCR-ABL відсутній, що дозволяє відрізнити ХММЛ від хронічної нейтрофільної лейкемії. У моноцитах виявляється активність неспецифічної α -нафтилацетатестерази і хлорацетатестерази [4; 5; 8].

Варіанти гострих лейкемій потрібно диференціювати також з хронічною моноцитарною лейкемією, яка частіше виникає у людей 50 років і більше і характеризується тим, що роками протікає без ускладнень і при цьому навіть не потребує лікування. У кістковому мозку лейкемічні стовбурові кровотворні клітини розмножуються не дуже інтенсивно, а тому у крові реєструються: моноцитоз біля 15-50% (1,35 – 7,5 Г/л), при коливаннях кількості лейкоцитів від 9 до 15 Г/л, з одночасним збільшенням швидкості осідання еритроцитів до 30-60 мм/год, та зростанням у сироватці крові концентрації лізоциму до 40-150 мкг/мл (норма 4-7 мкг/мл) і у сечі до 24-420 мкг/мл. Лейкемічні моноцити можуть не мати відхилень в будові ядра і цитоплазми від нормальних клітин, маючи розміри до 20 мкм, велике продовгуватої форми ядро іноді з крупними фрагментами (2-4 шт.) з відносно виразним петлистим хроматином та блакитною цитоплазмою (інколи вузькою) навколо ядра, у якій видно пілоподібні азурофільні гранули або поодинокі рожево-червоні гранули (0,2-0,5 мкм). У деяких хворих форми клітини і ядра круглі, хроматин також інтенсивно фарбований, а цитоплазма і гранули подібні до інших моноцитів (рис. 6).

Перебіг хронічної моноцитарної лейкемії нерідко ускладнюється анемією з низькою концентрацією гемоглобіну (70-90 г/л і менше), що може супроводжуватись появою поодиноких нормобластів у крові. У кістковому мозку виявляється збільшена кількість клітин за рахунок моноцитів (іноді поодиноких промоноцитів), у моноцитах визначається висока активність неспецифічної α -нафтилацетатестерази, яка інгібується фторидом натрію [5; 6; 8].

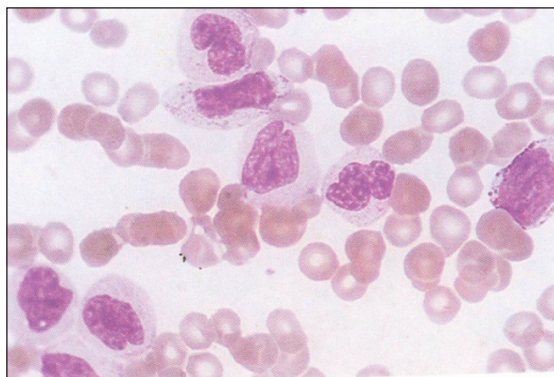


Рис. 5. Нейтрофільні метамієлоцити і мієлоцити та моноцити при ХММЛ [3]

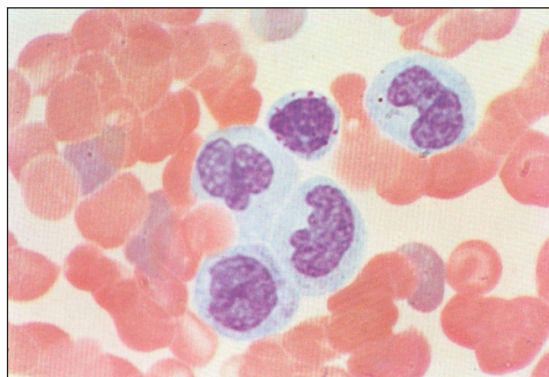


Рис. 6. Моноцити при хронічній моноцитарній лейкемії [6]

Висновок. Якщо у розпорядженні сімейних лікарів буде найпростіший (найдешевший) гематологічний аналізатор, який визначає анемію, тромбоцитопенію і лейкоцитоз за 1-5 хвилин, то це значно прискорить виявлення лейкемії. Оскільки бластні клітини у крові аналізатор не ідентифікує, то лаборант при невідкладній мікроскопії мазків крові повинен знайти мієлобласти і промі-

слоцити та монобласти, промоноцити і моноцити (у більшості випадків це нескладно), що з урахуванням інших показників і симптомів дасть вагомі дані сімейному лікарю для формулювання попереднього діагнозу будь-якої гострої мієлоїдної лейкемії при першій зустрічі з хворим. Рання діагностика завжди буде сприяти збереженню життів дітей і дорослих.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Глузман Д.Ф. Діагностика пухлинних захворювань кровотворної і лімфоїдної тканин (результати роботи відділу імуноцитохімії та онкогематології, 2011-2013 рр.) / Д.Ф. Глузман, Л.М. Складенко, Т.С. Іванівська і ін. // Лабораторна діагностика, 2014. – № (69). – С. 21-25.
2. Глузман Д.Ф. Современные международные классификации опухолей лимфоидной и кроветворной тканей / Д.Ф. Глузман, Л.М. Складенко, С.В. Коваль і ін. // Лабораторна діагностика, 2016. – № 4(78). – С. 44-49.
3. Діагностика лейкозов. Атлас і практичне керівництво / Под ред. Д.Ф. Глузмана. – Київ: МОРИОН, 2000. – 224 с. (С. 6-15).
4. Діагностична онкогематологія / Под ред. Д.Ф. Глузмана. – Київ: ДІА, 2011. – 256 с. (С. 112-124).
5. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас (2-е издание, исправленное и дополненное). – М.-Тверь, Триада, 2008. – 296с., 923 иллюстраций.
6. Международная гистологическая классификация опухолей № 14. Гистологическая и цитологическая классификация опухолевых болезней кроветворной и лимфоидной тканей / Дж. Мате, Г. Раппапорт в сотрудничестве с Дж. Т. О. Коноур, Г. Торлони. – Женева: ВОЗ, 1981. – 116 с. (С. 27-28).
7. Наказ МОЗУ № 647 від 30.07.2010 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на гостру мієлоїдну лейкемію».
8. Козинец Г.И., Сарычева Т.Г., Луговская С.А. Гематологический атлас: настольное руководство врача-лаборанта. – Москва, Практическая медицина, 2015. – 192 с.
9. M. Fey & C. Buske, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi138–vi143, 2013/ doi:10.1093/annonc/mdt320 Published online 22 August 2013.

Федорова Н. С.
кандидат медичних наук, асистент кафедри сімейної медицини
факультету післядипломної освіти
ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія»
Міністерства охорони здоров'я України

ПРОБЛЕМИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКУ

Анотація: Стаття присвячена проблемі пошуку та впровадження новітніх методів діагностики патології кишечника, які прості у проведенні, мають високу інформативність та дають можливість скоротити терміни діагностики на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах. Наведені дані власного дослідження рівнів фекального кальпротектину у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника та його функціональну патологію.

Анотація: Стаття посвячена проблеме поиска и внедрения новейших методов диагностики патологии кишечника, которые просты в применении, имеют высокую информативность и дают возможность сократить сроки диагностики на догоспитальном и раннем госпитальном этапах. Приведены данные собственного исследования уровней фекального кальпротектина у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и его функциональной патологией.

Summary: The article is dedicated to the problem of finding and introducing the latest diagnostic methods of intestinal pathology, which are easy to carry out, have high informative character and allow to reduce the diagnostic period at the prehospital and early hospital stages. The data of the own study of fecal calprotectin levels in patients with chronic inflammatory bowel disease and its functional pathology are presented.

Незважаючи на появу нових можливостей діагностики хронічних запальних захворювань кишечника (ХЗК), а також розширення спектру препаратів, що застосовуються для їх лікування, захворюваність на неспецифічний виразковий коліт (НВК) повсюдно і неухильно зростає, і відповідно, зростає непрацездатність і інвалідизація пацієнтів. Тому проблемі діагностики НВК приділяється все більше уваги.

Неспецифічний виразковий коліт – хронічне захворювання товстої кишки, що характеризується імунним запаленням її слизової оболонки. При НВК уражається товста кишка з обов'язковим залученням прямої кишки. При цьому запалення, як правило, обмежується слизовою оболонкою (за винятком фульмінантного коліту) і носить дифузний характер. Етіологія НВК і досі повністю нез'ясована. На даний момент, найбільш об'єктивною є імунологічна концепція, згідно з якою патогенетичний каскад запалення починається з проникнення в кишечник антигену, яким можуть бути як харчові компоненти, так і інфекційні агенти. У пацієнтів з ХЗК первинною є стимуляція IgG-продукуючих імунних клітин, в свою чергу, IgG-антитіла запускають вторинні фактори запалення, що призводить до деструкції кишкової стінки. На додаток до цього порушується баланс між запальними та протизапальними цитокінами, а дисрегуляція імунних реакцій служить причиною надмірної активації запальних цитокінів. Також серед патогенетичних механізмів НВК істотну роль відіграє порушення серотонінового, гепарінового і гістамінового обмінів в слизовій оболонці кишки [1; 2].

Основними клінічними симптомами НВК є виділення крові з калом, діарея, лихоманка, слабкість і втрата маси тіла. Хворих з НВК також турбують біль в животі, частіше в лівій здухвинній ділянці, відчуття неповного випорожнення кишечника, метеоризм, помилкові позиви до дефекації [3]. Клі-

нічні прояви НВК варіюються від помірних в період ремісії до різко виражених в період загострення. Тяжкість загострення захворювання (легку, середньотяжку і тяжку) визначають за критеріями Truelove – Witts, запропонованими ще в 1955 році [4]. До основних клінічних симптомів загострення НВК високого ступеня активності відносять кал з кров'ю частіше шести разів на добу, частоту пульсу більше 90 уд/хв, і/або температуру тіла вище 37,8°C, і/або рівень гемоглобіну нижче $105 \cdot 10^{12}$ г/л, і/або швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) більш 30 мм/год.

У багатьох країнах для визначення активності запалення при НВК досить широко поширене дослідження крові на С-реактивний білок (СРБ) [4]. До недавнього моменту СРБ вважався самим чутливим і специфічним клініко-лабораторним індикатором запалення і некрозу. Однак, не дивлячись на все вищезгадане, головним недоліком цього методу є те, що рівень СРБ, як і такого маркера, як ШОЕ, вказує лише на наявність запального процесу, але не на його локалізацію. Високі концентрації СРБ можуть спостерігатися не тільки при НВК, а й при вірусних і бактеріальних інфекціях, при системних ревматичних захворюваннях, при наявності в організмі новоутворень, а також при багатьох інших патологіях, не пов'язаних з шлунково-кишковим трактом [5].

У відповідності до сучасних загальноприйнятих стандартів, для постановки діагнозу НВК, а також для оцінки активності запалення, пацієнти повинні проходити ендоскопічне обстеження (колоноскопія або сігмоскопія) з подальшою морфологічною діагностикою взятих біоптатів, що дозволяє отримати досить високу ступінь достовірності в постановці діагнозу НВК. Індекс активності НВК (індекс Мейо), включає клінічну і ендоскопічну оцінку: 0 – норма або неактивна стадія захворювання; 1 (мінімальна активність) – гіперемія, змаче-

ний судинний малюнок, контактна ранимисть відсутня; 2 (помірна активність) – виражена гіперемія, відсутність судинного малюнка, наявність контактної вразливості, ерозій; 3 (виражена активність) – спонтанна вразливість, виразки [3].

Щодня лікарі в своїй практиці стикаються з проблемою постановки точного діагнозу у хворих, що пред'являють скарги кишкового характеру. Диференціювати симптоми функціонального захворювання кишечника від симптомів хронічного запалення складно, вважаючи їх схожість і відсутність специфічності. Основні клінічні ознаки, такі як біль в животі, метеоризм, порушення частоти дефекації і консистенції калу зустрічається як при ХЗЗК, так і при функціональній патології, зокрема при синдромі подразненого кишечника (СПК).

Під нашим наглядом знаходились 160 пацієнтів, які були розділені на 3 групи. В першу групу увійшло 80 пацієнтів з ХЗЗК (у 48 був діагностований НВК, у 32 була виявлена хвороба Крона), що мали різну ступінь активності запалення в кишечнику, яка була попередньо встановлена клінічно і ендоскопічно. Другу групу склали 49 пацієнтів з діагнозом СПК. 31 пацієнт, який не мав будь-яких захворювань кишечника, склали третю (контрольну) групу. Залежно від тяжкості перебігу НВК, хворі у цій групі були розподілені наступним чином: 17 осіб (35,4%) мали легкий перебіг НВК, 20 осіб (41,6%) – середній перебіг, 11 осіб (23%) – тяжкий перебіг. Тривалість НВК коливалась від 1 до 22 років, в середньому складала 7,3 років (+ 1,8 років). Середні строки діагностики для НВК були 1,4 + 0,9 років. Проаналізувавши хворих за віком, було встановлено, що переважна більшість з ХЗЗК були особи середнього, тобто працездатного віку (52,5%). Серед обстежених пацієнтів клінічна картина уражень кишечника була представлена синдромом порушення дефекації, больовим синдромом у чревної порожнині, астеничним синдромом.

Клінічний приклад. Пацієнтка С., 48 років, працює формувальником на сільсько-господарському підприємстві, була ургентно госпіталізована до терапевтичного відділення клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. На момент госпіталізації скаржилась на підвищення температури тіла до 38,7 С, озноб, виражену слабкість, запаморочення, часті рідкі випорожнення зі слизом та домішками крові до 16 разів на добу, переймоподібний біль у лівій здухвинній ділянці та лівому фланку живота, втрату ваги за останнє півріччя та відсутність апетиту. З анамнезу: вперше рідкі випорожнення зі слизом та домішками крові з'явилися півроки тому. Пацієнтка не звернулася до лікаря, вважаючи це загостренням хронічного геморою. Поступово частота дефекацій збільшувалась. За медичною допомогою не зверталась, зв'язуючи це явище з порушенням дієти. Коли почалося різке погіршення стану (з'явилися лихоманка та запаморочення), викликала бригаду швидкої медичної допомоги, якою була доставлена на приймальню

відділення клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. На догоспітальному етапі була оглянута лікарем-інфекціоністом, згідно з висновком котрого, у хворой дані за інфекційну патологію відсутні, має місце хронічний геморою у стадії загострення; хронічний панкреатит, ферментативна ентеропатія, анемічний синдром. Рекомендовано огляд хірурга, гастроентеролога, проведення аналізу крові на антитіла до ВІЛ. Після огляду, лікарем-хірургом гостра хірургічна патологія була виключена, виказано припущення, що у хворой синдром подразненого кишечника, рекомендовано дообстеження та лікування у терапевтичному відділенні.

Дані фізикального огляду: стан важкий, хвора стривожена. Пересувається за допомогою медичного персоналу. Температура тіла 38 С. Пастозність обличчя, гомілок, стоп. Шкіра та слизові оболонки бліді, вологі. Живіт м'який, пальпація болісна у лівій здухвинній та лівій боковій ділянках.

При проведенні додаткових обстежень виявлені наступні патологічні зміни: у загальному аналізі крові (ЗАК) рівень гемоглобіну 64 г/л, виражений анізоцитоз та гіпохромія еритроцитів, лейкоцити $9,2 \cdot 10^9/\text{л}$, паличкоядерні 9%, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ-28 мм/годину). При ультразвуковому дослідженні органів чревної порожнини виявлені ознаки хронічного холециститу, спленомегалія, сольовий діатез. Результат аналізу крові на антитіла до ВІЛ-негативний.

Проведення фіброколоноскопії (ФКС) з подальшою гістологією для визначення стану кишечника на момент надходження хворой у стаціонар було неможливим, вважаючи важкий стан жінки. Базуючись, здебільшого, на клінічній картині, було встановлено попередній діагноз: НВК, вперше виявлений, тяжкого ступеню? Анемічний синдром III ступеню. Призначена терапія: салофальк, альфанормікс, креон, пробіс, суфер, гепаргін, лактовіт форте, розчин Рінгера, реосорбілакт. Вважаючи анемію III ступеню, с замісною метою, двічі було проведено переливання еритроцитарної маси. Після покращення стану хворой, через 4 доби від моменту надходження до стаціонару, була виконана ФКС, діагностовано запалення та набряк слизової оболонки лівої половини ободової кишки, починаючи з прямої кишки. Також виявлені множинні ерозії та виразки цих відділів кишечника, контактна кровоточивість, хронічний комбінований геморою II типу. При проведенні гістологічного дослідження біоптатів виявлені щільний запальний інфільтрат, представлений плазматичними клітинами, лімфоцитами, макрофагами, захоплюючий велику частину кишкової стінки, місцями доходючи до м'язового шару.

Після отримання результатів ендоскопічного та гістологічного досліджень, хворій встановлено клінічний діагноз: НВК, вперше виявлений, тяжкого ступеню, з ураженням лівої половини товстого кишечника, ерозивно-геморагічна форма, стадія загострення. Анемічний синдром III ступеню. Хронічний комбінований геморою II типу. До терапії

добавлено преднізолон згідно загально прийнятним протоколам. На 8-у добу перебування у відділенні частота дефекацій зменшилась до 6-8 разів на добу, домішки крові та слизу у калі з'являлись з кожним другим випорожненням, температура тіла знизилась до 37,4-37,8 С. Після проведених гемотрансфузій рівень гемоглобіна піднявся до 81 г/л. Подалі стан хворої покращувався, температура нормалізувалась, частота стула досягла 4 рази на добу, неоформленої консистенції, але без крові та слизу і вона була виписана з терапевтичного відділення через 23 доби від дня надходження. Рекомендовано подальше лікування у лікаря-гастроентеролога за місцем мешкання.

Приведений клінічний випадок демонструє наявність проблематичності у постановці діагнозу НВК на догоспітальному та госпітальному етапах, що доказує необхідність впровадження у діагностику швидких, неінвазивних та високоінформативних тестів діагностики стану кишечника.

Останнім часом увага дослідників спрямована на впровадження в практику методів діагностики, заснованих на визначенні, так званих біологічних маркерів запалення, одним з яких є фекальний кальпротектін (ФК). [6] Отриманий безпосередньо з кишечника, ФК об'єктивно вказує на наявність або відсутність запалення, а також, по його рівню можна судити про ступінь вираженості запального процесу.

Оскільки мета і завдання дослідницької роботи були спрямовані на удосконалення диференційної діагностики між ХЗЗК та СПК, при обстеженні 160 пацієнтів були використані методи, затверджені стандартами обстеження хворих з вищезазначеними захворюваннями, а також були оцінені рівні кальпротектину у калі шляхом проведення імуноферментного аналізу. Визначення рівнів ФК у досліджених пацієнтів проводилась методом іму-

ноферментного аналізу з використанням тест-наборів фірми BUHLMANN (Швейцарія) на приборі Humanrider (Німеччина).

При дослідженні концентрацій ФК у групі хворих на НВК, як і очікувалось, середні концентрації ФК у хворих з НВК ($69,78 \pm 8,23$ мкг/г), були значно вищими за середні показники контрольної групи ($13,72 \pm 2,02$ мкг/г) ($p < 0,001$). Залежно від ступеню важкості ХЗЗК була виявлена пряма залежність між середнім та важким ступенем захворювання ($p < 0,001$) та рівнем ФК. [5] Аналіз середніх показників ФК хворих ХЗЗК ($65,75 \pm 7,44$ мкг/г) і середніх показників хворих на СПК ($16,18 \pm 1,82$ мкг/г) було встановлено, що при ХЗЗК рівень ФК значно відрізнявся від тих даних, котрі були виявлені у осіб, які страждали СПК ($p < 0,01$). Концентрації ФК пацієнтів з СПК достовірно не відрізнялись від показників ФК осіб контрольної групи ($p > 0,05$) [7]. У ході дослідження ми довели, що відсутність розбіжностей у концентраціях ФК здорових осіб і пацієнтів, страждаючих на СПК підтверджує той факт, що функціональні захворювання кишечника, не вважаючи на наявність спільних скарг і схожість з ХЗЗК, не мають у своїй основі запального компонента. Була встановлена статистично достовірна перевага рівнів ФК при ХЗЗК з вираженою активністю запального процесу над значеннями ФК пацієнтів з СПК. Тобто, базуючись на цих даних, можна впевнено стверджувати, що концентрація ФК може служити достовірним критерієм у диференційній діагностиці функціональних та запальних захворюваннях товстого кишечника.

Таким чином, у практику охорони здоров'я є доцільним впровадження валідних та високоінформативних тестів, а саме визначення в калі рівня кальпротектина з метою проведення диференційної діагностики між ХЗЗК та функціональних захворювань кишечника.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Kronborg O. Faecal calprotectin levels in a high risk population for colorectal neoplasia / O. Kronborg, M. Ugstad, P. Fuglerud et al // Gut . – 2000. – № 46(6):795-800.
2. Степанов Ю.М. Реалии и перспективы в диагностике заболеваний кишечника / Ю.М. Степанов, Н.С. Фёдорова // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 1(51). – С. 109-113.
3. Шарапова Л.П. Клинический случай наблюдения пациентки с язвенным колитом, осложненным гнойным парапроктитом / Л.П. Шарапова, К.А. Ростовщикова // Вестник Южно-Уральского научного центра Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 7. – С. 79-80.
4. Tibble J. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease / J. Tibble, G. Sigthorsson, S. Bridger // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119: 15-22.
5. Степанов Ю.М. Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника/ Ю.М. Степанов, Н.С. Фёдорова // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2(52). – С. 44-48.
6. Carroccio A. Diagnostic Accuracy of Fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children / A.Carroccio, G.Jacono, M.Cottone // Clinical Chemistry. – 2003. – № 49:861-867.
7. Степанов Ю.М. Сравнительное содержание фекального кальпротектина у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и функциональной патологией толстой кишки / Ю.М. Степанов, Н.С. Фёдорова // Гастроентерологія: міжвід. збірник. – 2010. – № 44. – С. 401-406.

Шурко Н. О.

молодий науковий співробітник лабораторії біохімії крові
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України України»

Даниш Т. В.

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник,
завідувач лабораторії біохімії крові
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України України»

БАРВНИК-ЛІГАНДНА ХРОМАТОГРАФІЯ У ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ БІЛКОВИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ З ПЛАЗМИ КРОВІ

Анотація: У статті представлені результати дослідження використання методу барвник-лігандної хроматографії у процесі фракціонування плазми крові. Описано основні переваги даного типу сорбентів та відібрано основні, що можуть бути використані у процесі очищення білків плазми крові, зокрема факторів зсідання.

Аннотация: В статье представлены результаты исследования использования метода краситель-лигандной хроматографии в процессе фракционирования плазмы крови. Описаны основные преимущества данного типа сорбентов и отобраны основные, которые могут быть использованы в процессе очистки белков плазмы крови, в частности факторов свертывания.

Summary: The article presents the results of the study of the use of the method of dye-ligand chromatography in the process of fractionation plasma of blood. The main advantages of this type of sorbents are described and the main ones that can be used in the purification of blood plasma proteins, including factors coagulation, are selected.

Актуальність. На сьогоднішній час фракціонування плазми є найбільшим сегментом промисловості виробництва білків для терапевтичного застосування [9]. Фракціонування плазми крові є складною технологією, в якій тісно інтегровані різні виробничі процеси [3; 10]. Традиційним методом переробки плазми є етанольне фракціонування за Конном, хоча все частіше в технологічні процеси включають і хроматографічні стадії [5; 14].

Барвник-лігандна хроматографія сформувалася як важливий метод для великомасштабного очищення білків з 1968 р. [7; 13]. Значимість активних барвників в ролі афінних лігандів є результатом їх хімічної будови, що дозволяє їм взаємодіяти з великою кількістю білків. Крім того, вони легко піддаються іммобілізації на типових хроматографічних матрицях. Активні барвники зв'язують білки завдяки специфічним взаємодіям за участі активного центру ферменту або неспецифічним взаємодіям (іонна, гідрофобна). Двовалентні метали, що входять в структуру барвника, беруть участь у ще одному типі взаємодії тріазинових барвників з білками (метал-хелатна). Всі ці типи взаємодій використовуються в технологічних схемах очищення білків [11; 13].

Синтетичні ліганди, що включають молекулу барвника, були відомі протягом тривалого часу і вважаються однією з важливих альтернатив до біологічних лігандів для афінної хроматографії. Барвник-лігандна біоспецифічна хроматографія (відомо також як «псевдо-афінна») розроблена в якості важливого способу очищення білка, оскільки має ряд переваг над іншими типами афінної хроматографії: дешевизна; доступність; легкість іммобілізації; відносна стабільність сорбентів щодо дії хімічних і біологічних чинників; тривале зберігання сорбенту без втрати зв'язувальних властивостей; багаторазове використання (легкість регенерації);

можливість стерилізації; простота використання; висока адсорбційна ємність [10].

Основним недоліком барвників є їх помірна селективність при білок-зв'язуючому процесі. Крім того, дисоціація білкового комплексу від барвника часто досягається специфікою конкуруючих лігандів, припускаючи взаємодію з білком в дискретних ділянках [13].

Останнім часом у літературі з'явився новий підхід до вирішення проблеми селективності барвника, так звана «ера біоспецифічності». Цей підхід заснований на генерації біоімітуючих барвників. При використанні методів молекулярного моделювання, можна переробити батьківський прототип (наприклад, Cibacron Blue F3GA) або конструкцією De Novo створити новий барвник, що імітує природній біо-ліганд з підвищеною селективністю до цільового ферменту [6].

Хлортріазинові полісульфатні ароматичні молекули (тріазинові барвники) використовували для очищення альбуміну, оксидоредуктаз, декарбоксілази, гліколітичних ферментів, нуклеаз, гідролаз, ліаз, синтетази і трансферази [15].

Біоімітуючі моно- чи дихлортріазинові барвники здатні зв'язувати більшість типів білків, особливо ферментів, в деяких випадках дивним специфічним чином [4]. Згідно з іншими дослідженнями [2] таке зв'язування має змішаний характер (біоспецифічна, гідрофобна та іонна взаємодія). Ця специфічність зумовлена присутністю різноманітних за властивостями замісників у барвників-лігандів і здійснюється, очевидно, за змішаним типом за участі каталітичного активного центру ферменту та центрів зв'язування субстратів (інгібіторів), гідروفобної та іонної взаємодії.

Більшість активних барвників відносяться до імпілітів, лігандів із змішаною іонно-гідрофобною функцією, для яких біоспецифічність здійснюється

в результаті випадкової просторової орієнтації його структури з відповідною ділянкою білка, що відповідає за певні функції [4; 10; 13]. Якщо ця ділянка включає в себе один з активних центрів ферменту, або якщо в результаті взаємодії з коферментом, субстратом чи інгібітором просторова конфігурація його суттєво порушується, то стає можливою конкурентна афінна елюція білка з колонки. Вище сказане обумовлює широку специфічність зв'язування білків даною групою лігандів [4]. Звуження специфічності зв'язування досягається підбором умов проведення відповідного хроматографічного процесу.

Мета дослідження: визначення можливості використання методу барвник-лігандної хроматографії у процесі очищення білків плазми крові.

Матеріали та методи. Сировиною для одержання терапевтичних ілкових препаратів плазми крові використовували свіжозаморожену плазму (СЗП).

Синтез сорбентів з іммобілізованими активними барвниками проводили методикою «з включенням солі» при лужних значеннях рН [2]. Як матрицю використали Діасорб-амінопропіловий (кремнеземна матриця модифікована γ -амінопропілтриетокси-силаном), до якої додали водний розчин (10 мг/мл) барвника. Синтез проводили в присутності розчинів натрію хлориду та карбонату калію. Інкубували при +45°C 48 год. Сорбенти послідовно відмивали: дистильованою водою, 4 М розчином калію хлориду, 25% розчином ізопропанолу, 6 М розчином сечовини, дистильованою водою. Одержані сорбенти зберігали в розчині 25% ізопропанолу.

Синтезовано 16 біоспецифічних кремнеземних сорбентів з наступними активними барвниками в ролі лігандів: 7 монохлор-тріазинових (Діасорб-Procion Blue HB, Діасорб-Reactive Red 120, Діасорб-Reactive Green 5, Діасорб-Reactive Green 19, Діасорб-Активний фіолетовий 4К, Діасорб-Procion Yellow HE3G, Діасорб-Cibacron Brilliant Yellow 3GP), 7 дихлор-тріазинових (Діасорб-Procion Blue MXR, Діасорб-Procion Red MX5B, Діасорб-Procion Gelb M4R, Діасорб-Reactive Brown 10, Діасорб-Активний яскраво-голубий К, Діасорб-Активний яскраво-червоний 5СХ, Діасорб-Активний яскраво-оранжевий КХ) та 2 вінілсульфонові (Діасорб-Активний бордо 4СГ; Діасорб-Активний пурпуровий 4ЖТ).

Хімічну стійкість синтезованих сорбентів оцінено за умов високої іонної сили розчину, наявності полярних розчинників, зміни рН середовища та температури. Оцінку міцності зв'язку здійснювали шляхом виявлення вільного барвника в розчині (пооява поглинання при відповідній довжині хвилі для кожного барвника). Вимірювання проводили експрес-методом на спектрофотометрі DS-11FX («DeNovix», Англія).

Сорбцію-десорбцію білків здійснювали batch-методом: до 2 мл сорбенту, врівноваженого 0,05М Тріс-НСІ буферним розчином з рН 7,4 або 8,0, додавали по 2 мл розчину досліджуваного зразка.

Суміш інкубували 2 год при періодичному перемішуванні. В супернатанті визначали: коагулологічну активність факторів зсідання крові VIII (FVIII), IX (FIX), фактора фон Віллебранда (vWF), тромбіну, концентрацію фібриногену [1], альбуміну [12] та сумарного білка [8]. Відібрано оптимальні сорбенти для очищення FVIII.

У роботі використовували референтні нормальну та дефіцитну по факторах VIII та IX плазми («Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH», Німеччина, «Helena Biosciences Europe», Великобританія), набори реагентів для визначення прокоагулянтної активності факторів (АПТЧ-тест «Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH», Німеччина та «Helena Biosciences Europe», Великобританія), набір для визначення рістоміцин-кофакторної активності фактора фон Віллебранда («Ренам», Росія).

Результати дослідження та обговорення. Сучасні дослідження спрямовані на стандартизацію хроматографічного процесу з точки зору селективності, специфічності, можливості багаторазового використання, зменшення собівартості, простоти регенерації сорбенту. Це досягається шляхом створення нових підходів у виборі лігандів (як природних так і синтетичних) та матриць [11].

Основними перевагами використання барвник-лігандів і біоімітуючих барвників є їх низька вартість і стійкість до хімічного і біологічного розкладу. Основний недолік використання цих синтетичних лігандів полягає в тому, що процес вибору конкретної біомолекули є емпіричним і вимагає прецизійного скринінгу при розробці методу [6; 11].

Відомо, що є три типи афінної хроматографії – негативна, позитивна і тандем-хроматографія [16]. При позитивній хроматографії, іммобілізовані барвники використовують для утримання цільового білка, а також деяких домішкових білків. Досліджуваний білок потім селективно елююють з використанням неспецифічного реагенту (нейтральної солі) або конкретного реагенту (субстрату, кофактора або конкуруючого інгібітора).

При тандем-хроматографії (найбільш технологічно складна з трьох процедур) використовують послідовне поєднання негативної і позитивної хроматографії. Суміш білків спочатку пропускають через колонку, що містить іммобілізований барвник, підібраний для негативної хроматографії. Наступним кроком є використання позитивної хроматографії. Цільовий білок, який зв'язується із специфічним лігандом, елююють. Тандем-хроматографія особливо корисна у тих ситуаціях, коли іммобілізований барвник використовується для позитивної хроматографії, зв'язує занадто багато небажаних білків, що утруднює селективне елювання цільового білка [16].

Негативна хроматографія – найпростіша із трьох методів за виконанням. Суть її полягає в тому, що ряд певних нецільових білків утримується іммобілізованим барвником, а інші, в тому числі й цільовий білок, проходять крізь колонку зі сорбентом. Вона особливо зручна для швидкого

видалення фрагментів деградації, протеаз і нуклеаз, а також для видалення білків, які наявні у великих кількостях (наприклад, альбумін сироватки крові, фібриноген у криопреципітаті). Крім того, на відміну від позитивної чи тандем-хроматографії, при проведенні негативної сорбції вихід продукту становить майже 100% від нанесеного.

Дослідження сорбційно-десорбційних властивостей синтезованих сорбентів показали, що всі сорбенти в тій чи іншій мірі здатні зворотно зв'язувати білки плазми крові, зокрема альбумін, тромбін, фібриноген, FIX (позитивна сорбція). Встановлено, що FVIII та vWF за різних умов дослідження (рН 7,4 та 8,0) не зв'язувався з жодним із сорбентів (явище негативної сорбції).

В результаті проведених досліджень відібрано 5 сорбентів, які забезпечили найкращий ступінь очищення досліджуваних білків, зокрема: Діасорб-Активний пурпуровий 4ЖТ, Діасорб-Procion Gelb M4R, Діасорб-Procion Blue HB, Діасорб-Procion Blue MXR і Діасорб-Активний яскраво-голубий К (рис. 1). З наведеного ряду тільки Діасорб-Активний пурпуровий 4ЖТ є сорбентом з вініл-сульфоновим барвником в якості ліганду. Всі інші в ролі ліганду містять тріазиновий барвник, в складі якого присутній бензамідиновий залишок – сполуки, похідні якої є ефективними інгібіторами протеїназ трипсинового типу (факторів II, VII, IX і X, та є складовими комплексу ППСБ), що може свідчити про їх можливу афінність в якості лігандів для виділення цього класу ферментів.

Альбумін – це основний білок плазми крові [11; 13]. Відомо, що для його очищення використовується барвник-лігандна афінна хроматографія з лігандом Cibacron Blue F3GA [14], аналогом

якого є Procion Blue HB. Серед обраних сорбентів найближчим за структурою до Procion Blue HB є Procion Blue MXR, а, відповідно, і Активний яскраво-голубий К (Рис. 1).

У літературі не зустрічали даних щодо використання сорбенту Діасорб-Активний пурпуровий 4ЖТ у технологіях очищення білків. Проте, описано використання вініл-сульфонових барвників у технології одержання альбуміну [17]. Провести аналогію у структурній будові його молекули та інших чотирьох обраних сорбентів складно. Барвник Активний пурпуровий 4ЖТ не містить бензамідинового залишку і, відповідно, не можемо стверджувати, що він проявляє спорідненість до протеїназ серинового типу. Проте, аналогічно попереднім сорбентам, активність факторів ППСБ, а саме тромбіну та FIX, у супернатанті після інкубації з Діасорб-Активний пурпуровий 4ЖТ не виявлялась. Отже, тут також мало явище сорбції цих білків, яке може відбуватись і завдяки іншим, не афінним, взаємодіям (іонним, гідрофобним, тощо).

Зв'язування фібриногену на досліджуваних сорбентах відбувалось, очевидно, завдяки іонним і гідрофобним взаємодіям. Оскільки, фібриноген належить до класу глобулінів – слабокислих чи нейтральних білків, ізоелектрична точка яких лежить в межах 6,0-7,3 [1], кращої його сорбції досягали при рН 7,4, близько до його рI.

Вважаємо, що завдяки сорбції вище перерахованих білків відбувалося зростання питомої активності фактора FVIII і, відповідно, процес його очищення.

Дослідження рiстомiцин-кофакторної активності vWF продемонстрували, що відібрані сорбенти не сорбують цього фактора, внаслідок чого

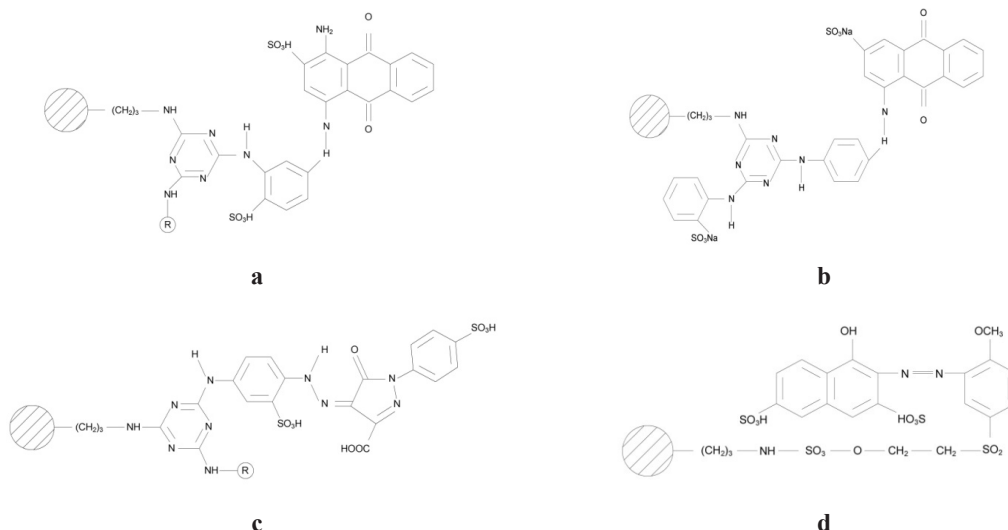


Рис. 1. Кремнеземні матриці з активними барвниками в ролі лігандів:
a – Діасорб-Procion Blue MXR (Активний яскраво-голубий К); b – Діасорб-Procion Blue HB;
c – Діасорб-Procion Gelb M4R; d – Діасорб-Активний пурпуровий 4ЖТ

Примітка: R – похідне Трис(гідроксиметил)аміном етану.

Таблиця 1

Порівняння ступеня очищення FVIII залежно від методів отримання

Сорбенти	Дослід I	Дослід II	Дослід III	Дослід IV
	Ступінь очищення, раз			
Діасорб-Активний пурпуровий 4ЖТ	5,78	110,59	242,10	702,05
Діасорб-Procion Blue HB	3,92	100,59	129,44	343,06
Діасорб-Procion Gelb M4R	6,28	93,35	166,52	499,44
Діасорб-Procion Blue MXR	8,33	не проводили	154,60	612,92
Діасорб-Активний яскраво-голубий К	5,92	97,05	179,54	609,02

Примітка: Дослід I – афінна сорбція білків; Дослід II – попереднє фракціонування + афінна хроматографія; Дослід III – іонообмінна + афінна хроматографія; Дослід IV – попереднє фракціонування + іонообмінна хроматографія + афінна хроматографія.

забезпечується збереження вихідного рівня співвідношення FVIII/vWF.

Вміст різноманітних білків у біологічних рідинах, зокрема в плазмі, знаходиться у дуже широких межах. Так, одні білки присутні в високих концентраціях і складають до 90 % від загального вмісту (альбумін, IgG, IgA, фібриноген, антитрипсин, трансферин, транстиретин, гемопексин або гаптоглобулін) [9]. Ці білки заважають виділенню інших, що є в значно нижчих концентраціях. Тому процес отримання факторів зсідання крові, зокрема FVIII, вміст якого в плазмі становить лише 1-2 мг/мл [1], вимагає попередніх етапів видалення цих білків: криопреципітації, переосадження неорганічними солями та розчинниками, різні види хроматографічних процесів, тощо [6, 14].

Проведені дослідження поєднання різних методів попереднього осадження з барвник-лігандною афінною хроматографією дозволяють досягнути значно вищого рівня очищення.

У таблиці 1 представлені порівняльні результати досліджень при поєднанні різних етапів очищення FVIII. Зокрема, застосування безпосереднього етапу афінної хроматографії (Дослід I) дозволило досягнути максимального ступеня очищення

8,33 рази; при проведенні етапів попереднього фракціонування з негативною афінною сорбцією ступінь очищення FVIII становив приблизно 100 раз (Дослід II). Поєднання іонообмінної хроматографії з афінною забезпечило зростання ступеня очищення в 242 рази максимально. Включення у технологічну схему всіх цих етапів, а саме попереднього фракціонування, іонообмінної та афінної хроматографії, дозволяє отримати препарат FVIII із ступенем очищення до 700 раз.

Висновки. Синтезовано 16 біоспецифічних кремнеземних сорбентів з активними барвниками в ролі лігандів (7 моно-, 7 дихлор-тріазинових та 2 вініл-сульфонові барвники) та відібрано наступні п'ять, що можуть бути використанні у технології очищення альбуміну, тромбіну, фібриногену, FIX (явище позитивної сорбції) та FVIII та vWF (явище негативної сорбції): Діасорб-Активний пурпуровий 4ЖТ, Діасорб-Procion Gelb M-4R, Діасорб-Procion Blue HB, Діасорб-Procion Blue MXR і Діасорб-Активний яскраво-голубий К.

Встановлено, що поєднання етапів попереднього фракціонування білків з методом барвник-лігандної хроматографії дозволяє отримати вищий ступінь очищення FVIII.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Баркаган З. С. Основы диагностики нарушений системы гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот // М.: Ньамед-АО. – 1991. – 213 с.
2. Застосування біоспецифічної хроматографії для виділення високоочищених білків з плазми крові / [Т. В. Даниш, М. І. Вороняк, Н. О. Шурко та ін.] // – Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2009. – Вип. 18, кн. 2. – С. 148–151.
3. Любчак В. В. Проект щодо реорганізації переробки плазми крові / В. В. Любчак // Здоров'я нації. – 2012. – 2(22). – С. 48–50.
4. Синтез кремнеземних сорбентів із лігандами – активними барвниками тріазинового ряду / [Т. В. Даниш, М. І. Вороняк, Н. А. Дупцева та ін.] // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2008. – 47. – С. 63–69.
5. Сучасні тенденції у фракціонуванні плазми крові / [Н. О. Шурко, Т. В. Даниш, В. Л. Новак та ін.] // Медичний форум. – 2017. – 10(10). – С. 140–144.
6. Affinity separation: dye–ligands. Encyclopedia of separation science / Cloniss Y. D.: Academic Press Ltd, London, 2000. – P. 259–265.
7. Boyer P. M. Protein purification by dye–ligand chromatography/ P. M. Boyer, J. T. Hsu //Advances in Biochemical Engineering, Biotechnology. – 1993. – 49. – P. 1– 44.
8. Bradford M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein–dye binding / M. M. Bradford // Anal. Biochem. – 1976. – 72. – P. 248–254.
9. Burnouf T. New developments in the production of plasma derivatives / [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1751-2824](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1751-2824). 2016.
10. Curling J. The plasma fractionation industry: new opportunities to move forward / J. Curling, C. Bryant // Bioprocess Int. – 2005. – P. 18–27.
11. Denizli A. Plasma fractionation: conventional and chromatographic methods for albumin purification / A. Denizli // Hacettepe Journal of Biology and Chemistry. – 2011. – 39(4). – P. 315–341.
12. Dumas B. T. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green / B. T. Dumas, W. A. Watson, H. G. Biggs // ClinChim Acta. – 1997. – 3; 258(1). – P. 21–30.

13. Dye-ligand column chromatography: albumin adsorption from aqueous media and human plasma with dye-affinity microbeads / [A. Denizli, G. Kokturk, H. Yavuz et al.] // *Journal of Applied Polymer Science*. – 1999. – 74. – P. 2803–2810.
14. Hosseini K. M. Implementation of plasma fractionation in biological medicines production / K. M. Hosseini, M. Ghasemzadeh // *Iran J Biotech*. – 2016. – 14(4). – P. 213–220.
15. Labrou N. E. Design and selection of ligands for affinity chromatography / N. E. Labrou // *J. Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. – 2003. – 25; 790(1-2). – P. 67–78.
16. Scups K. P. *Current protocol in protein Science* / K. P. Scups // – 1995. – 3800 p.
17. Sereikaite J. Interaction of serum albumin with vinyl sulfonate azo dye / J. Sereikaite, V.-A. Bumelis // *Cent. Eur. J. Chem*. – 2008. – 6(4). – P. 509–512.

НОТАТКИ

Наукове періодичне видання

Південноукраїнський медичний науковий журнал

20 (20) травень 2018

Підписано до друку 10.10.2018 р. Формат 70x108/16.
Папір офсетний. Цифровий друк. Ум. друк. арк. 10,69.
Тираж 300 прим. Зам. 2805-18.

Видавник – ГО «Південна фундація медицини»
65001, м. Одеса, а/с 307
www.medfoundation.od.ua
E-mail: info@medfoundation.od.ua
Телефон: +38 066 555 39 74