ISSN 1998-3719

Медична наука України

Том 14, 2018, № 1–2

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Натрус Л.В., Вєрко Н.П., Рижко І.М., Панова Т.І., Осадчук Ю.С. Динамічні зміни енергетичного метаболізму клітин сполучної тканини шкіри білих щурів в умовах опікової травми та гіперглікемії 3

Зябліцев С.В., Панова Т.І., Стародубська О.О., Дядик О.О. Експериментальне дослідження впливу карбацетаму на стан тканин гіпоталамусу при черепно-мозковій травмі 11

Натрус Л.В., Кривошеєва О.І., Ламазян Г.Р., Брюзгіна Т.С. Вплив модифікації технології екстракції речовини в апараті Сокслета на вміст жирних кислот речовини 18

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Джус М.Б. Асоціації клінічного, психоемоційного стану та характеру патогенетичної терапії з розвитком ремісії у дорослих пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом 24

Зябліцев С.В., Панова Т.І., Чернобривцев О.П. Зв'язок чинників ендотеліальної дисфункції з тяжкістю цукрового діабету 2 типу 34

Теплий В.В., Гребченко К.М. Лікування келоїдних рубців з використанням потрійної терапії 40

Сидоренко Р.А. Використання пункційно-дренуючих втручань під контролем ультразвукового дослідження в абдомінальній хірургії 49

CONTENT

THEORETICAL MEDICINE

Natrus L.V., Verko N.P., Ryzhko I.N., Panova T.I., Osadchuk Yu.S. The dynamic of the energy metabolism of the cells of white rats skin connective tissue under conditions of the burn injury and hyperglycemia 3

Ziablytsev S.V., Panova T.I., Starodubska O.O., Dyadik O.O. Experimental investigation on carbacetam influence on hypothalamus tissue in brain injury 11

Natrus L.V., Kryvosheyeva O.I., Lamazyan G.R., Bruzgina T.S. Effect of modification of the extraction technique of the substance in a Soxhlet for content of fatty acids 18

CLINICAL MEDICINE

Dzhus M.B. Association of clinical, psychoemotional status and the pathogenetic therapy with the development of remission in adult patients with juvenile rheumatoid arthritis 24

Ziablytsev S.V., Panova T.I, Chernobryvtsev O.P. Connection of the endothelial dysfunction factors and diabetes mellitus 2 type severities 34

Teplyi V.V., Grebchenko K.M. Keloids treatment using triple medicine combination 40

Sydorenko R.A. Punctional drainages under ultrasound control in abdominal surgery 49

Глумчер Ф.С., Солярик С.О., Олійник О.В., Колосович А.І. Використання внутрішньочеревного введення бупівакаїну в знеболенні хворих після лапароскопічної холецистектомії 54

Glumcher F.S., Solyaryk S.O., Oliynyk O.V., Kolosovych A.I. Intraperitoneal using of bupivacain for the anesthesia of patients after laparoscopic cholecystectomy

Корольова Х.О., Теплий В.В. Генетичне обстеження хворих з хронічною венозною недостатністю за допомогою клініко-генеалогічного методу 59

Korolova Kh.O., Teplyi V.V. A genetic study of patients with chronic venous insufficiency based on clinical and genealogical method

Михайличенко Б.В., Біляков А.М., Ергард Н.М., Юрченко Б.В. Вплив революційних подій в суспільстві на структуру насильницької смерті 64

Mykhailychenko B.V., Biliakov A.M., Ergard N.N., Yurchenko B.V. Influence of revolutionary events in the society on violent deaths structure

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

PREVENTIVE MEDICINE

Севальнєв А.І., Соколовська І.А., Макуріна Г.І., Цимбал В.А. Соціально-гігієнічний моніторинг захворюваності на псоріаз в умовах Запорізького промислового регіону 70

Sevalnev A.I., Sokolovskaya I.A., Makurina G.I., Tsymbal V.A. Social-hygienic monitoring of morbidity by psoriasis under conditions of the Zaporozhsky industrial region

Савушина І.В. Санітарно-гігієнічна характеристика умов праці та стан здоров'я вчителів 75

Savushina I.V. Sanitary-hygienic characteristic of working conditions and state of health of teachers

Завада М.І. Аналіз умов праці в текстильній промисловості та їх вплив на стан здоров'я працюючих 81

M.I. Zavada. Analysis of working conditions on the state of health workers in the textile industry

ОГЛЯДИ

REVIEW

Мальцев Д.В. Нові відкриття у механізмах інтерферон-залежного контролю над латентними альфа-герпесвірусами у сенсорних нервових гангліях. Огляд 87

Maltsev D.V. New discoveries in the mechanisms of interferon-dependent control of latent alpha-herpesvirus in sensory ganglia. Review

ХРОНІКА

CHRONIC

Михайло Соломонович Каменецький. До 85-річчя з дня народження 96

Mikhail Solomonovich Kamenetsky. To the 85th anniversary of birth

УДК-616-018.2-091-008.9:[616-001.17+616.153.455-008.61]:57.084.1

THE DYNAMIC OF THE ENERGY METABOLISM OF THE CELLS OF WHITE RATS SKIN CONNECTIVE TISSUE UNDER CONDITIONS OF THE BURN INJURY AND HYPERGLYCEMIA

[1]Natrus L.V., [1]Verko N.P., [1]Ryzhko I.N., [2]Panova T.I., [2]Osadchuk Yu.S.

[1]Scientific research institute of experimental and clinical medicine O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

[2]O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Lnatrus777@gmail.com

Рецензент: проф. Гайова Л.В.

Relevance. Macrophages exist in the wound in several phenotypic states, and the effect of these cells on intercellular co-operation at each stage of tissue repair depends on their specific phenotype. Depending on the microenvironment, they can quickly change their functional phenotype from proinflammatory M1 to anti-inflammatory M2, and vice versa. However, the effect of the functional phenotype of macrophages on cellular metabolism is not unilateral, the change in the features of metabolism, especially energy, also significantly affects the phenotype of cells.

Objective. The aim of this work is to analyze the oxidoreductases activity of neutrophils, macrophages and fibroblasts in the connective tissue of the white rats skin under conditions of local thermal damage when there is a carbohydrate metabolism violation to predict the efficiency of the tissue regeneration during the repair process.

Material and methods. There were carried out the histochemical and pathomorphological researches of the skin burn wound healing dynamic (3, 7, 14, 21 days) of the white mature male rats (Wistar line) with the weight of 180-210g without somatic pathology (control group, n=28) and with stable uncorrected hyperglycemia modeled by streptozotocin (n=28). It has been carried out the histochemical study of oxidoreductase enzymes activity on the cryostat sections (10 мм thickness): succinate dehydrogenase (SDH), lactate dehydrogenase (LDH), NADH- dehydrogenase (NADH-DH). The histochemical index of the oxidoreductase enzymes activity was being calculated by the semi-quantitative method.

Results. The study of the cells' quantitative changes in the connective tissue regenerate and the reactions of energy metabolism against the background of hyperglycemia has some features. The consistency of the connective tissue infiltration by the leukocytes of different types during reparative regeneration after burn injury was being happened in a classical scenario with a quantitative predominance of cells in a group of animals without somatic pathology that points to the reduction of blood reactivity under conditions of glycemia. In the dynamics of the healing process the change of the LDH and NADH-DH activity in the macrophages and fibroblasts had a tendency to increase on the 7th and 14th days of the experiment and differed significantly during observation from the parameters in the 3d day ($p<0,05$). The most exemplary for study of the dynamics of the oxidation-reduction enzymes activity in the cells of the regenerate was the ratio of SDH/LDH. Comparing the data of the control group of animals and under conditions of hyperglycemia the most expressed and multidirectional changes of the oxidation-reduction enzymes' activity occurred in macrophages in the different phases of the reparative process.

Conclusions. We believe that such differences can indirectly indicate the untimely change of the macrophages' functional phenotype during restorative processes in the tissues. So as the macrophages are the "main conductor" of intercellular relationships it is suggested that this mechanism may be one of the reasons for the ineffective wound healing under diabetes mellitus.

Key words: cells reactions of connective tissue, burn injury, stable uncorrected hyperglycemia, phenotype of macrophages, enzymes of tissue oxidation.

Relevance. Normally the wound process occurs in three phases: inflammation, proliferation-epithelization (formation of the granulation tissue), contraction (remodeling) [17]. The first polymorphonuclear leukocytes appear in the wound in a few minutes after injury peaking in 24-48 hours and then their number is gradually decreased but even in the later stages of the healing they are found in the inflammatory infiltrate (Fig. 1). The both leukocytes and inflammatory mediators activate the complement system, interact with kallikrein-kinin system, blood coagulation and fibrinolysis systems [1, 5, 8]. A partial lysis of the blood clot, foreign bodies, bacterial microflora occurs with the participation of neutrophils and proteolytic enzymes of macrophages. The monocytes/macrophages interact with the intercellular matrix and other cell populations by the mediators [8, 17, 21]. Through the integrin receptors the macrophages bind to extracellular matrix components activating phagocytosis [1, 9]. In 2 days after the injury under the growth factors influence the epithelial cells located at the wound edges begin to actively proliferate, migrate, fix on the newly formed basal membrane forming normal structural bonds with it and the dermis. At the same time the process of degradation and remodeling of the extracellular matrix takes place that facilitates re-epithelialization and plays

a key role in the transition process from the granulation tissue into a scar [13]. The complex interaction of different cells, mediators and extracellular matrix components leads to wound contraction. The fibroblasts acquire a phenotype of myofibroblasts from the 7th to the 14th day of the wound process that indicates the formation of the full connective tissue [3].

Many studies showed that tissue-resident macrophages play a key role in the tissue repair [1, 4, 21]. In the wound the macrophages are present in the different functional phenotypes that determine their participation in the intercellular cooperation of each stage of the tissue repair. Among cells of the immune system the macrophages are the most plastic [18]. Depending on the microenvironment they can quickly change their functional phenotype from the proinflammatory (M1) to the anti-inflammatory (M2) and vice versa that is the macrophages reprogramming [9, 20, 21]. The phenomenon of the macrophages reprogramming determines the efficiency of the regeneration process of the damaged tissues. For example the anti-inflammatory phenotype of the macrophages promotes a complete restoration of the structure and function of the damaged tissue. On the contrary the macrophages with the proinflammatory phenotypes through the production of TGF repress the realization of a full regeneration effect in the tissues resulting in a scarring and fibrosis (Figure 2) [21]. Hyperglycemia leads to proteins glycation including hemoglobin, collagen that stimulates fibrogenesis [6, 7, 12]. The reprogramming of macrophages leads to both a change of the functional properties and metabolism of these cells. On the other hand a change of the macrophages metabolism, first of all energy, significantly affects the phenotype of these cells too [6].

The aim of this work is to analyze the oxidoreductases activity of neutrophils, macrophages and fibroblasts in the connective tissue of the white rats skin under conditions of local thermal damage when there is a carbohydrate metabolism violation to predict the efficiency of the tissue regeneration during the repair process.

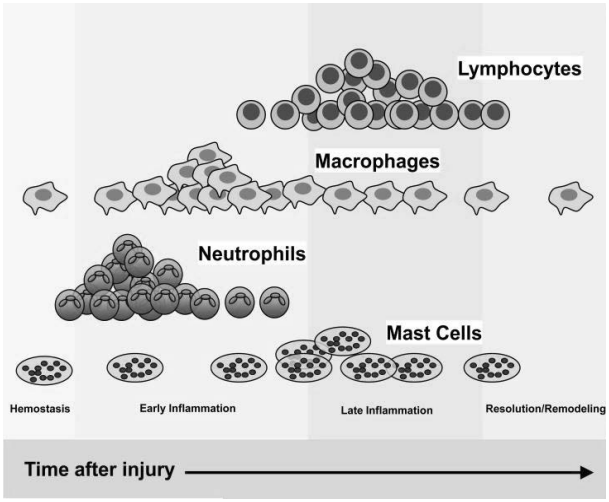


Fig.1. The pattern of leukocyte infiltration into wound (Koh and DiPietro, 2013 [9]).

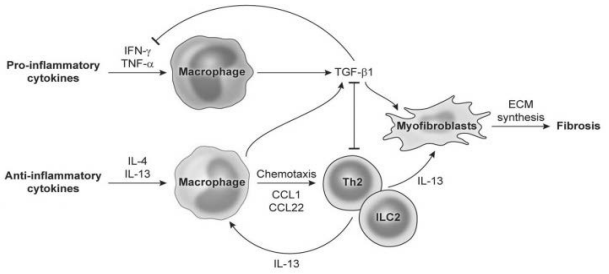


Fig. 2. Interaction of the different macrophages phenotypes with the lymphocytes through the cytokines and macrophages mediators in the implementation of the fibrosis mechanism (Wynn and Vannella, 2016, [21]).

MATERIAL AND METHODS

There were carried out the histochemical and pathomorphological researches of the skin burn wound healing dynamics of the white mature male rats (Wistar line) with the weight of 180-210g without somatic pathology (control group, n=28) and with stable uncorrected hyperglycemia (n=28).

The model of the stable uncorrected hyperglycemia was reproduced by the intraperitoneal injection of streptozotocin into rats once (50 mg/kg) that was previously dissolved in 0,1 M citrate buffer (pH 4.5). An experiment duration was 1 month. As a control of the hyperglycemia development there was the blood glucose level - 24,24 ± 0,79 mmol/l, in the control group 8,03 ± 0,4 mmol/l.

For experimental modeling of the burn on the eve the rectangular area of the rats trunk skin was exposed to simulate a burn under the ketamine anesthesia (75 mg/kg) [10]. Two copper plates with the ellipse form were held at 100°C for 10 min and placed simultaneously symmetrically on the both exposed parts of the rats body with an exposure time of 10 s. The total area of skin burn was 18-20% of the body surface that is quite sufficient for the formation of the second-degree burns (according to the old classification there is the third A degree). On the 3d, 7th, 14th, 21st days the rats were intraperitoneal administered once a lethal dose of thiopental sodium and removed from the experiment by the decapitation.

For the pathomorphological and histochemical studies the skin flaps were taken from the lateral parts of the body. The conventional methods of the pathomorphological analysis were used. The material was fixed in 10% neutral formalin, conducted through a battery of alcohols with an ascending concentration

(70, 80, 96I, 96II, 96II, 100°), alcohol-chloroform, chloroform, chloroform-paraffin (at 37°C), paraffin (at 57°C) and poured in paraffin wax. The serial paraffin sections (7 мм thickness) were stained with hematoxylin and eosin, and van Gieson staining. The content of fibroblasts, macrophages and neutrophils (arbitrary units) was calculated on an area of 130x130 мм of the histological section where each cell type was counted in 20 fields of the vision followed by dividing the number of each cell type by the number of vision fields.

The histochemical studies of the oxidoreductases activity were carried out by the cryostat sections (10 мм), namely, succinate dehydrogenase, SDH (by the method of Nachlas et al., 1957), lactate dehydrogenase, LDH (by the method of Hess, Scarpelli and Pierce, 1960), NADH-dehydrogenases, NADH-DH (by the method of Farber et al., 1956) - based on registration of the diformasan granules that are formed during the reduction of tetrazolium salts. The histochemical index of oxidoreductases activity was calculated by the semi-quantitative method according to the principle of Astaldi (Astaldi et al., 1965) based on detection of the specific staining of the different intensity of the final product of reaction (diformasan) in the 100 cells cytoplasm of a certain type. The staining intensity was assessed as: weakly positive reaction (+), positive reaction (++), sharply positive reaction (+++). The average histochemical index (AHI) of enzyme activity (arbitrary units) was calculated by the Kaplow formula (1979) modified by Astaldi and Verga: AHI=(1a+2b+3c)/100, where the numbers (1, 2, 3) are staining intensity; letters (a, b, c) are amount of counted cells with a certain staining intensity.

The data analysis was performed by the variational statistics methods using the t Student's test. If the p-value was less than 0,05 the results were considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSIONS

The results of our previous studies [10] showed that animals of all groups in the first 3 days after burn had necrotic changes in the epidermis, hair follicles, dermis edema. The stasis and thrombosis were developed in the vessels of hemomicrocyrculatory channel. In the control group of the animals the burn wound infliction has led to the development of a young granulation tissue rich in neutrophilic granulocytes at the bottom of the wound during the first 3 days of the observation. In 3 days of the experiment a large number of the cellular elements has accumulated in the edges and bottom of the wound that form a full granulation tissue by the 7th day. On the 14th day of observation there was a significant amount of collagen fibers the density of which has increased from the surface to the deep layers. The regeneration of the epidermis occured simultaneously with the connective tissue regeneration. The assessment of migratory processes into connective tissue of the skin (Fig. 3, a) revealed the maximum content of the neutrophils on the 3d day (68,8 ± 3,0) with a gradual decrease to 55,4 ± 3,6 ($p<0,05$) by the 7th day, to 30,0 ± 2,5 ($p<0,05$) by the 14th day and on the 21st day 12,8 ± 0,3 ($p<0,05$). The migration of the macrophages into wound tissue had a different dynamics (Fig. 3, b). On the 3d day of observation the content of the cells was 66,5 ± 2,5 then it has reached the maximum value in the tissue (68,5 ± 2,8) by the 7th day decreasing to 51,2 ± 1,7 by the 14th day and to 16,9 ± 0,3 by the 21st day ($p<0,05$). There was maximal content of fibroblasts (60,2 ± 2,8) in the connective tissue of control group animals on the 7th day of wound process current (Fig. 3, c) that is greater 3,6 times than at the beginning of regeneration on the 3d day of experiment. On the 14th and 21st days of the observation the content of fibroblasts in the regenerate connective tissue has decreased to 53,5 ± 1,7 and to 34,7 ± 1,4 ($p<0,05$) respectively.

Thus during the entire period of wound healing the content of the neutrophils has gradually decreased in the newly formed connective tissue but content of the macrophages and fibroblasts has increased by the 7th day decreasing in the following days of observation in the control group of animals.

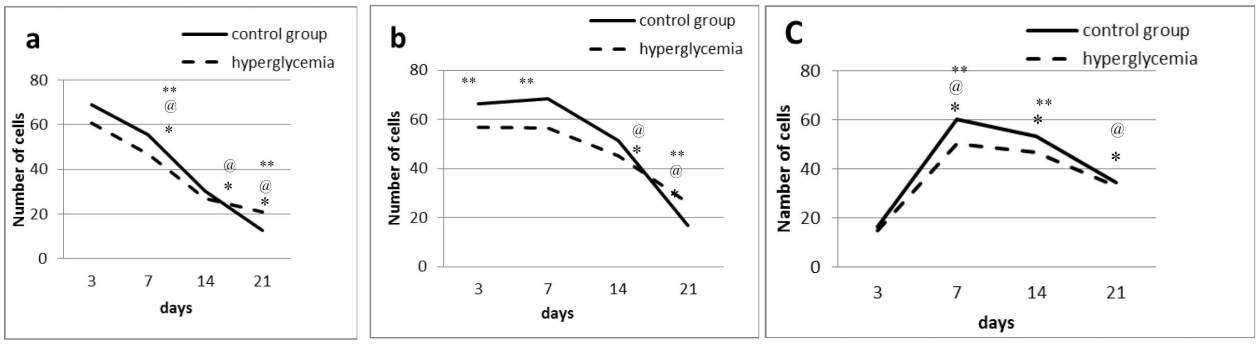


Fig. 3. Content of neutrophilic granulocytes (a), macrophages (b) and fibroblasts (c) (arbitrary units) in the connective tissue regenerate of the derma during the dynamics of the burn wound skin in the rats without somatic pathology – control group (solid line) and with a model of the stable uncorrected hyperglycemia (dotted line), (M±m; p). * - $p<0,05$ in the dynamics of observation in the control group of rats, @ - $p<0,05$ in the dynamics of the observation in the group of rats with hyperglycemia, ** - $p<0,05$ in comparison between groups of rats.

The comparative analysis of the healing dynamics of the burn wound of the rats skin with a model of the stable uncorrected hyperglycemia in comparison with the control studies showed some features of the restoration of injured tissue. In the regenerate there are thin collagen fibers in a smaller amount than in the control group. The granulation tissue that was formed in the wound up to 7th day of the experiment was thinner than in the control group of the animals, it contains less blood vessels (with a smaller diameter), fibroblasts, macrophages and neutrophils. The number of the neutrophils in the wound (Fig. 3, a) was less than in the control group on the 3d day of the observation (60,8±3,2) and gradually decreased to the 21st day (the 7th day - 46,7±2,4; the 14th day – 26,8±1,6; the 21st day – 20,8±0,1, $p<0,05$)) but it remained 1,6 times more compared to the control group ($p<0,05$) by the end of the experiment. Similar changes were observed in the dynamics of the macrophages content in the regenerate of the rats with the hyperglycaemia (the 7th day – 56,6 ± 2,3; the 14th day – 45,3 ± 2,5; and the 21st day – 26,0 ± 0,3, $p<0,05$, Fig. 3, b) but their number was more 1,4 times than in the control group by the end of the study. The dynamics of the fibroblasts content in the regenerate of the rats with the hyperglycemia (Fig. 3, c) was similar to the control group. The differences between groups were significant ($p<0,05$) on the 7th and 14th days of the observation when the fibroblasts content reached a maximum value, namely, 50,4 ± 2,2 and 46,7 ± 1,8 respectively compared with 15,0±0,5 on the 3d day. On the 21st day of observation the fibroblasts content decreased to a level of 33,0 ± 1,5.

The preliminary histochemical study of the enzymes activity in the cellular elements (fibroblasts, macrophages, neutrophil granulocytes) of the granulation tissue [10] of the control group animals showed that AHI of SDH and NADH-DH activity had a tendency to reduce in all cellular elements but AHI of LDH and NADH-DH activity in macrophages and fibroblasts has increased on the 7th and 14th days of the experiment and significantly differed from those in the 3d day of the observation ($p<0,05$). When there was both burn wound of the skin and stable uncorrected hyperglycemia a number of diformasan granules in the cytoplasm of fibroblasts, neutrophils, macrophages has increased upon detection of activity of all oxidoreductases except of LDH whose AHI of enzyme activity had a tendency to decrease in neutrophils. In the dynamics of changes of AHI of enzyme activity the statistically significant differences ($p<0,05$) were registered only for LDH and NADH-DH in the macrophages and fibroblasts of rats skin regenerate with the stable uncorrected hyperglycemia.

Thus the results of oxidoreductases activity in the cells of regenerate of both experimental groups animals showed mainly a slight variation of these parameters and taking into account the method of enzymatic activity evaluation we can interpret the absolute data as a tendency to increase or decrease of enzyme activity in the dynamics of observation. Therefore we analyzed the ratio of AHI of SDH and LDH activity (SDH/LDH) in the cells of connective tissue regenerate in dynamics (Fig. 4).

Almost all values of SDH/LDH ratio were<1 that can indicate the predominance of glycolytic pathway energy synthesis. According to the literature the transition to a fast way of energy obtaining - anaerobic oxidation with accumulation of lactate - is inherent in actively proliferating cells and it takes place during the reparative regeneration [2, 15, 19]. The oxygen deficiency in the tissues causes the accumulation of pyruvate and nicotinamide coenzymes in the cells that are converted into lactate and NAD under the action of the LDH [19].

The comparative analysis (Fig. 4, a) showed that in the group of the animals with hyperglycaemia the value of SDH/LDH ratio in the neutrophils was lower the same parameter in the group of the animals without somatic pathology during all periods of the observation. In the macrophages of connective tissue regenerate of the animals group without somatic pathology (Fig. 4, b) the value of SDH/LDH had a relatively constant level during the period of 3-7 days of the observation. On the14th day the value of this parameter has changed due to an increase of SDH activity followed by reduction of SDH/LDH value by the 21st day of the experiment. Considering the fact that the macrophages are present in the tissue for 20-21 days and this time we have found the decrease of the macrophages content in the regenerate, it is likely, such an oscillation of oxidoreductases activity there is a feature of repair processes optimization. On the background of hyperglycemia there was other dynamics of the changes of SDH/LDH value in the macrophages. Unlike the control group of the study the SDH/LDH ratio had a minimal value on the 14th day ($p<0,05$) with a subsequent increase to 1 by the 21st day that indicates the same activity of enzymes in the regenerate of this observation period. In the fibroblasts of the skin regenerate of the animals without somatic pathology the value of SDH/LDH was maximally reduced by the 7th day and then it has gradually increased to 21st day. Against the background of hyperglycemia these processes were delayed in time, exactly, the minimal value of SDH/LDH was fixed on the 14th day.

Considering the fact that, firstly, we used the semi-quantitative visual evaluation of enzyme activity and, secondly, LDH is only one of the enzymes that is activated during the substrate level phosphorylation in the cytoplasm of the cells in the first stage of the glucose oxidation [11]. Therefore we can only assume or lactate will be accumulated in the cell under conditions of the hypoxia deepening either cell will

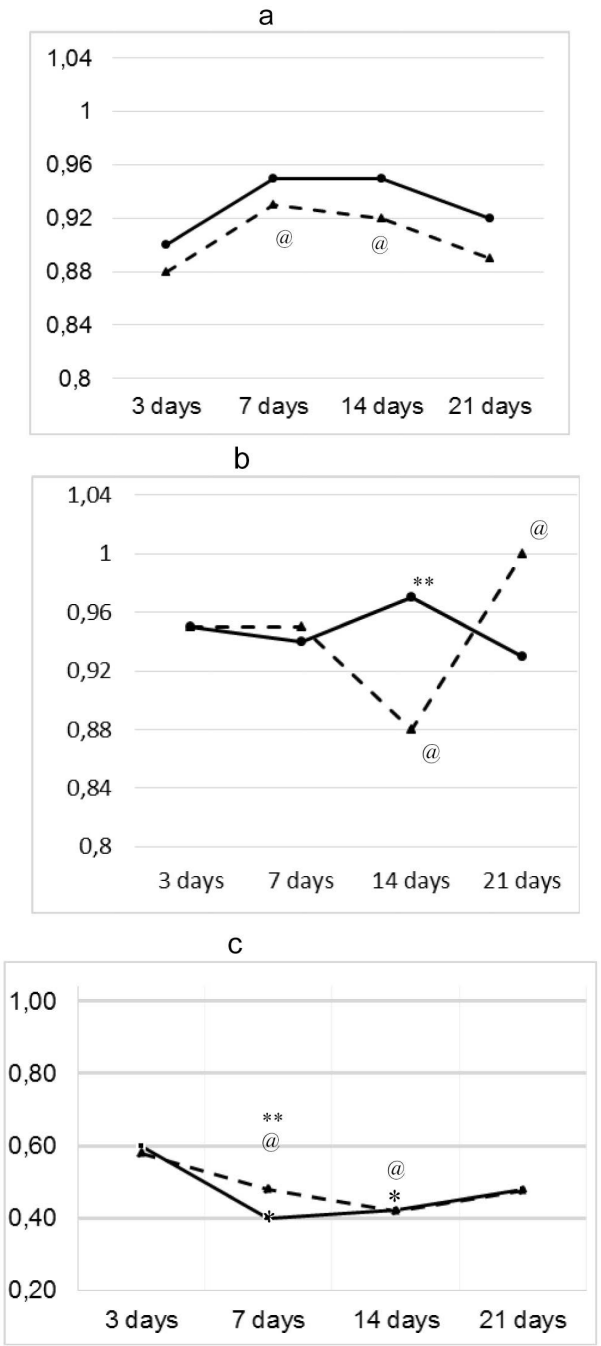


Fig.4. The value of SDH/LDH ratio in the neutrophilic granulocytes (a), macrophages (b), fibroblasts (c) of the connective tissue regenerate during the wound healing in the rats without somatic pathology (solid line) and with a model of the stable uncorrected hyperglycemia (dotted line) (M±m; p). Notation as Fig. 3.

continue the way of ATP synthesis in the cycle of tricarboxylic acids under conditions of intake of sufficient oxygen that will be reflected by the increase of SDH activity - mitochondrial oxidation enzyme. However we believe that such an oscillation of SDH/ LDH ratio in the regenerate cells of the control group and the animals with the stable uncorrected hyperglycemia in the dynamics of wound healing allows us to think about the features of the functional transformation of cells in the wound especially the change in the macrophages phenotype.

Based on the literature data we believe that the results of the study of the macrophage enzymes activity can reflect the changes of their energy metabolism associated with a change in the phenotype of these cells during the wound healing. Nowdays the functional plasticity of macrophages is actively discussed depending on the changes in the environment they are located. In the activated proinflammatory macrophages (M1 phenotype) the expression of the NO synthase is increased in the response to hypoxia. This enzyme catalyzes the formation of the nitric oxide (NO) from L-arginine [12, 13]. We assume that M1 macrophages prevail in the wound for 3-7 days so as the formation of the M1 phenotype is accompanied by the increase in NO production that enhances the contribution of glycolysis to ATP production [12].

On the 14th day of the wound process the value of SDH/LDH varied due to an increase of SDH activity, compared to the 7th day, that can indicate the activation of aerobic process. According to our point of view this period is characterized by the cells differentiation and the conversion of the macrophages phenotype from the M1 to the M2. This is known that the creation of the anti-inflammatory macrophages pool (M2 phenotype), that takes part in the formation of myofibroblasts and effective tissue regeneration, is accompanied by the shift in the arginine metabolism towards to activation of arginase-1 and the increase of ATP synthesis due to mitochondrial oxidation [12, 13, 16]. On the 21st day of the wound process monitoring the both content of macrophages in the regenerate and oxidoreductases activity have decreased that probably testifies to reparation process optimization.

The dynamics of enzymes activity against the background of the stable uncorrected hyperglycemia had other scenario. There was significant prevalence of LDH activity in the macrophages on the 14th day that can indicate the predominance of anaerobic process of ATP synthesis over aerobic oxidation. We believe this can characterize the presence of active proliferation of M1 macrophages and their functional activation in the wound that can be considered as one of the cell's mechanisms of the wound healing inhibition.

On the 21st day of the wound process against the background of prolonged hyperglycemia there was an increase of SDH activity in the macrophages to the level of LDH that reflects the activation of mitochondrial oxidation that is the change in the metabolic conditions of the tissue regenerate [14]. So as the change of the metabolism affects the reprogramming of the macrophages functional phenotype (conversion from the M1 to the M2

phenotype) [12, 13] likely there will be predominance of M2 macrophages in the wound this time. It is known that the function of M2 macrophages is to remove the toxic products from the environment due to the action of their lytic enzymes. However the extra activity of metalloproteinases and other lytic enzymes of the macrophages on the products of the extracellular matrix is inexpedient in this stage that leads to chronic inflammation [9, 16, 21].

Thus the results of the study of the oxidoreductases activity in the cells of the burn wound regenerate allows to assume that the change of the macrophages functional phenotype occurs not in time against the background of the hyperglycemia. So as macrophages play an important role in the intercellular interactions this mechanism can be one of the causes of the impaired wound healing in the diabetes mellitus. These assumptions require the detailed studies of the specific cells' markers and tissues cytokines as mediators of the interaction between cells that allows to get the confirmation of the hypothesis about possible cellular mechanism of the wound healing inhibition in the hyperglycemia.

CONCLUSIONS

The study of the quantitative changes of the cells in the connective tissue regenerate and also the enzymes activity of the energy metabolism in these cells against the background of hyperglycemia had certain features. The consistency of infiltration of the burn wound by the different types of leukocytes during the reparative regeneration occurred according to the classical scenario with a quantitative predominance of the cells in the group of animals without somatic pathology that indicates the decrease of the blood reactivity in the glycemia. In the dynamics of the enzymatic activity changes there was an increase of the both LDH and NADH-DH AHI in the macrophages and fibroblasts on the 7th and 14th days that significantly differed from those on the 3d day of experiment ($p<0,05$).

The most significant parameter for study of the dynamics of the oxidoreductases activity in the cells of the regenerate there was the SDH/LDH ratio. The multidirectional changes of the SDH/LDH ratio took place in the macrophages of the regenerate of the both rats groups in the different phases of the repair process. We believe that such differences can indirectly indicate the changes in the functional phenotype of macrophages during the wound healing.

Further we believe it will be expedient to study the cell differentiation markers of the macrophages for a clear understanding of the intercellular interactions in the damage area against the background of the hyperglycemia as a mediator of the fibrogenic signaling pathways activation to clarify the pathogenesis of disturbed remodeling of the tissues and the ways of its elimination in the diabetes mellitus.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

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

REFERENCES

1. Anghelina M., KrishnanP., Moldovan L. et al. Monocytes and macrophages form branched cell columns in matrigel: implications for a role in neovascularization // Stem Cells Dev. 2004. 13 (6). 665-676. doi: 10.1089/scd.2004.13.665
2. Chen L., Xu Y., Zhao J., et al. Conditioned medium from hypoxic bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhances wound healing in mice // PLoS One. 2014. 9 (4). 342-350. doi: 10.1371/journal.pone. 0096161. eCollection 2014.
3. Danilov R. Wound process: histogenetic basis. – St. Petersburg: named after Kirov VMedA., 2008. – 380 p. (in Russian).
4. Eming S., Martin P., Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation // Sci Transl Med. 2014. 2 (6). 265-273. doi: 10.1126/scitranslmed.3009337.
5. Fadini G., Ferraro F., Quaini F., et al. Concise review: diabetes, the bone marrow niche, and impaired vascular regeneration // Stem Cells Transl Med. 2014. 3 (8). 949-957. doi: 10.5966/sctm.2014-0052.
6. Galvбn-Peca S, O'Neill L. Metabolic reprograming in macrophage polarization // Front Immunol. 2014. 2 (5). 420-425. doi: 10.3389/fimmu.2014.00420. eCollection 2014
7. Hu S. Lan C.High-glucose environment disturbs the physiologic functions of keratinocytes: Focusing on diabetic wound healing // J DermatolSci. 2016. 84 (2). 121-127. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.07.008.
8. Kasama T., Miwa Y., Isozaki T. et al. Neutrophil-derived cytokines: potential therapeutic targets in inflammation // Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2005. 4 (3). 273-279.
9. Koh T, DiPietro L. Inflammation and wound healing: The role of the macrophage // Expert Rev Mol Med. 2013. 1-14. doi: 10.1017/S1462399411001943
10. Kolesova N., Natrus L., Litvinenko V. et al. Dynamic of connective-tissue cell reactions of the skin of white rats with burn injury and persistent uncorrected hyperglycemia // Medichna nauka Ukraini. 2016. 12 (3-4), 4-11(in Ukrainian).
11. Meshcheryakova O., Churova M., Nemova N. Mitokhondrial'nyy laktat-okislyayushchiy kompleks i yego znacheniye dlya podderzhaniya energe-ticheskogo gomeostaza kletok // Sovr.prob.fiziol. 2010. (1). 163-171 (in Russian).
12. Modolell M., Corraliza I., Link F., et al. Reciprocal regulation of the nitric oxide synthase/arginase balance in mouse bone marrow-derived macrophages

by TH1 and TH2 cytokines // Eur J Immunol. 1995. 25 (4). 1101-1104.
13. Recalcati S., Locati M., Marini A., et al. Differential regulation of iron homeostasis during human macrophage polarized activation // Eur J Immunol. 2010. 40 (3). 824-835. doi: 10.1002/eji.200939889
14. Rodriguez P., Felix F., Woodley D., et al. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature // Dermatol Surg. 2008. 34 (9). 1159-1169. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34254.x.
15. Schreml S., Szeimies R., Prantl L., et al. Oxygen in acute and chronic wound healing // Br J Dermatol. 2010. 163 (2). 257-268. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09804.x
16. Sharda D., Yu S., Ray M., al. Regulation of macrophage arginase expression and tumor growth by the Ron receptor tyrosinekinase // J Immunol. 2011. 187 (5). 2181-2192.
17. Shekhter A., Serov V. Inflammation, adaptive regeneration and dysregeneration (intercellular interaction analysis) // ArkhPatol. 1991. 53 (7). 7-14 (in Russian).
18. Sindrilaru A., Peters T., Wieschalka S. et al. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice // J Clin Invest. 2011. 121 (3). 985-997. doi: 10.1172/JCI44490.
19. Trabold O, Wagner S, Wicke C. et al. Lactate and oxygen constitute a fundamental regulatory mechanism in wound healing // Wound Repair Regen. 2003. 11 (6). 504-509.
20. Vogl T,Tenbrock K,Ludwig S, et al.Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock // Nat Med. 2007. 13 (9). 1042-1049. doi: 10.1038/nm1638
21. Wynn T., Vannella K. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis // Immunity. 2016. 44 (3). 450-462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015.

Отримано: 18.10.2017

ДИНАМІЧНІ ЗМІНИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО МЕТАБОЛІЗМУ КЛІТИН СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ШКІРИ БІЛИХ ЩУРІВ В УМОВАХ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ ТА ГІПЕРГЛІКЕМІЇ

[1]Натрус Л.В., [1]Вєрко Н.П., [1]Рижко І.М., [2]Панова Т.І., [2]Осадчук Ю.С.

[1]Науково-дослідний інститут експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

[2]Національний медичий університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Актуальність. Макрофаги існують у рані в декількох фенотипічних станах, і вплив цих клітин на міжклітинну кооперацію кожного етапу тканинної репарації залежить від їх конкретного фенотипу. Залежно від мікрооточення, вони можуть швидко змінювати свій функціональний фенотип з прозапального М1 на протизапальний М2, і навпаки. Однак вплив функціонального фенотипу макрофагів на клітинний метаболізм не є одностороннім, зміна особливостей метаболізму, перш за все енергетичного, також істотно впливає на фенотип клітин.

Метою роботи було проаналізувати активність окисно-відновних ферментів нейтрофілів, макрофагів і фібробластів сполучної тканини шкіри білих щурів, які приймають участь в процесах тканинного дихання за локального термічного ушкодження при порушенні вуглеводного обміну в експерименті для прогнозування ефективності тканинної регенерації в ході репараційного процесу.

Матеріали та методи. Проведені патоморфологічні та гістохімічні дослідження динаміки (3, 7, 14, 21 доба) гоєння опікової рани шкіри білих статевозрілих щурів-самців лінії Вістар масою 180-210 г без соматичної патології (контроль) (n=28) та за стійкої не корегованої стрептозотоцин-індукованої гіперглікемії (n=28). На кріостатних зрізах (10 мкм) проводили гістохімічне вивчення активності оксидоредуктаз: сукцинатдегідрогенази (СДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), НАДН-дегідрогенази (НАДН-ДГ). Гістохімічний показник активності ферментів обчислювали напівкількісним методом.

Результати. Дослідження кількісних змін клітин у сполучнотканинному регенераті та реакцій енергетичного метаболізму на тлі гіперглікемії має ряд особливостей. Послідовність інфільтрації сполучної тканини різними видами лейкоцитів під час репаративної регенерації після термічної травми відбувалася за класичним сценарієм з кількісним переважанням клітин у групі тварин без соматичної патології, що вказує на зменшення реактивності крові за умов глікемії.

У динаміці перебігу загоєння зміна активності ЛДГ і НАДН-ДГ в макрофагах та фібробластах мала тенденцію до посилення на 7 та 14 добу експерименту і достовірно відрізнялась у ході спостереження від показників на 3 добу ($p < 0,05$).

Найбільш показовим для вивчення динаміки активності окисно-відновних ферментів в клітинах регенерату виявилося співвідношення СДГ/ЛДГ. У порівнянні даних контрольної групи тварин та за умов гіперглікемії найбільш виражені і різноспрямовані зміни активності окисно-відновних ферментів відбувалися у макрофагах в різні фази репараційного процесу.

Висновки. Ми вважаємо, що такі відмінності можуть опосередковано вказувати на несвоєчасну зміну функціонального фенотипу макрофагів в ході відновних процесів у тканинах. Оскільки, макрофаги є «головним диригентом» міжклітинних взаємовідносин, припускається, що цей механізм може бути однією з причин неефективного загоєння ран при цукровому діабеті.

Ключові слова: клітинні реакції сполучної тканини, опікова травма, стійка некорегована гіперглікемія, фенотип макрофагів, ферменти тканинного окиснення.

ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА КЛЕТОК СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КОЖИ БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ И ГИПЕРГЛИКЕМИИ

[1]Натрус Л.В., [1]Верко Н.П., [1]Рижко И.М., [2]Панова Т.И., [2]Осадчук Ю.С.

[1]Науково-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени Богомольца, Киев, Украина

[2]Национальний медичий университет имени Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Макрофаги существуют в ране в нескольких фенотипических состояниях, и влияние этих клеток на межклеточную кооперацию каждого этапа тканевой репарации зависит от их конкретного фенотипа. В зависимости от микроокружения, они могут быстро менять свой функциональный фенотип с провоспалительного М1 на противовоспалительный М2, и наоборот. Однако влияние функционального фенотипа макрофагов на клеточный метаболизм не является односторонним, изменение особенностей метаболизма, прежде всего энергетического, также существенно влияет на фенотип клеток.

Целью работы было проанализировать активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов, макрофагов и фибробластов соединительной ткани кожи белых крыс, участвующих в процессах тканевого дыхания с локального термического повреждения при нарушении углеводного обмена в эксперименте для прогнозирования эффективности тканевой регенерации в ходе репарационного процесса.

Материалы и методы. Проведенные патоморфологические и гистохимические исследования динамики (3, 7, 14, 21 сутки) заживления ожоговой раны кожи белых половозрелых крыс-самцов линии Вистар массой 180-210 г без соматической патологии (контроль) (n=28) и при стойкой не корректированной стрептозотоцин- индуцированной гипергликемии (n=28). На криостатных срезах (10 мкм) проводили гистохимическое изучение активности оксидоредуктаз: сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАДН-дегидрогеназы (НАДН-ДГ). Гистохимический показатель активности ферментов вычисляли полуколичественным методом.

Результаты. Исследование количественных изменений клеток в соединительнотканном регенерате и реакций энергетического метаболизма на фоне гипергликемии имеет ряд особенностей. Последовательность инфильтрации соединительной ткани различными видами лейкоцитов при репаративной регенерации после термической травмы проходила по классическому сценарию с количественным преобладанием клеток в группе животных без соматической патологии, указывает на уменьшение реактивности крови в условиях гликемии.

В динамике течения заживления изменение активности ЛДГ и НАДН-ДГ в макрофагах и фибробластах имело тенденцию к усилению на 7 и 14 сутки эксперимента и достоверно отличалось в ходе наблюдения показателей на 3 сутки ($p < 0,05$).

Наиболее показательным для изучения динамики активности окислительно-восстановительных ферментов в клетках регенерата оказалось соотношение СДГ / ЛДГ. В сравнении данных контрольной группы животных и в условиях гипергликемии наиболее выражены и разнонаправленные изменения активности окислительно-восстановительных ферментов происходили в макрофагах в различные фазы репарационного процесса.

Выводы. Мы считаем, что такие различия могут косвенно указывать на несвоевременное изменение функционального фенотипа макрофагов в ходе восстановительных процессов в тканях. Поскольку макрофаги являются «главным дирижером» межклеточных взаимоотношений, предполагается, что этот механизм может быть одной из причин неэффективного заживления ран при сахарном диабете.

Ключевые слова: клеточные реакции соединительной ткани, ожоговая травма, стойкая некоррегированная гипергликемия, фенотип макрофагов, ферменты тканевого окисления.

УДК 616.831-001-097.3+543.635.4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КАРБАЦЕТАМУ НА СТАН ТКАНИН ГІПОТАЛАМУСУ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

[1]Зябліцев С.В., [1]Панова Т.І., [1]Стародубська О.О., [2]Дядик О.О.

[1]Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

[2]Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

zsv1965@gmail.com

Рецензент: проф. Івнєв Б.Б.

Актуальність. Ключову роль у патогенезі черепно-мозкової травми (ЧМТ) відіграють деструктивні зміни нейроендокринних клітин гіпоталамусу. Для корекції таких порушень перспективним є карбацетам, який має антигіпоксичний, протинабряковий та протишоковий ефекти.

Мета: дослідити вплив карбацетаму на процеси нейродеструкції у паравентрикулярному і супраоптичному ядрах гіпоталамуса при експериментальній ЧМТ.

Матеріали та методи. ЧМТ моделювали, за моделлю В.М. Єльського, С.В. Зябліцева, на білих безпородних щурах-самцях масою 200±10 г. Тварини дослідної групи (n=10) отримували внутрішньочеревні ін'єкції карбацетаму у дозі 5 мг/кг у 1 мл фізіологічного розчину протягом 7 діб після травми. У контрольній групі (n=10) вводили 1 мл фізіологічного розчину. На мікропрепаратах тканин гіпоталамусу здійснювали морфологічну та імуногістохімічну оцінку нейродегенеративних змін при забарвленні гематоксиліном та еозином та імуногістохімічно для виявлення нейромаркерів NSE, S-100 і GFAP.

Результати. Карбацетам зменшував дегенеративні процеси у нервовій тканині паравентрикулярного і супраоптичного ядер гіпоталамуса, що проявлялося відновленням нормальних морфологічних ознак, на відміну від щурів, які не отримували препарату. Імуногістохімічно спостерігалося зниження рівня експресії гліальних маркерів GFAP та S-100, що відбивало зменшення дегенеративних змін у нервовій тканині. Експресії маркера нейронів NSE зростала, що відбивало високу метаболічну активність нейронів.

Висновки. Виявлені зміни експресії маркерів нейронів і глії свідчили про відновлення нормальної нейрональної активності внаслідок введення карбацетаму.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, карбацетам, нейроспецифічні білки S-100B, NSE, GFAP.

Актуальність. Проблема лікування наслідків черепно-мозкової травми (ЧМТ) представляє високу актуальність у сучасній медицині, тому що цей тип пошкодження головного мозку характеризується високою летальністю та виступає причиною інвалідизації осіб працездатного віку серед усіх інших травматичних пошкоджень. Особливо небезпечні травми середнього та важкого ступеня. Крім того, навіть після травми легкого ступеня можуть формуватися остаточні явища. Небезпечність ЧМТ проявляється в широкому діапазоні негативних наслідків – від фізичного пошкодження тканин до психологічних і когнітивних проблем [5].

Ключову роль у патогенезі ЧМТ відіграють деструктивні зміни нервової тканини головного мозку, які полягають у пошкодженні нервових та гліальних клітин. Морфологічні порушення елементів нервової тканини спряжені з функціональними порушеннями, зокрема, з дисфункцією міжклітинних взаємодій, що лежить в основі різних захворювань [6]. Зважаючи на високу небезпечність наслідків ЧМТ, на сьогоднішній день інтенсивно розробляються і досліджуються різноманітні лікарські препарати, які розглядаються в перспективі корекції та відновлення функціонального стану мозку.

Одним з таких препаратів є карбацетам, який чинить антиамнестичний, антигіпоксичний, анксіолітичний та антишоковий ефекти, тому цей препарат розглядається як перспективний засіб для попередження нейрогенної дисфункції при ЧМТ [4].

У зв'язку з цим викликає інтерес вивчення впливу карбацетаму на морфологічні та імуногістохімічні особливості нервової тканини різних ділянок ушкодженого внаслідок ЧМТ мозку. Тому представляє важливість вивчення морфології нервової тканини та експресії маркерів нейронів (NSE) та астроцитів (GFAP І S-100) у гіпоталамічних ядрах щурів з ЧМТ при введенні карбацетаму. Варто зауважити, що досліджувані нейромаркери є досить інформативними при дослідженні захворювань, що супроводжуються нейродегенеративними процесами, що має місце при ЧМТ. Крім того, вказані маркери нейронів і астроцитів дозволяють об'єктивно оцінити терапевтичний ефект досліджуваного препарату і виявити функціональні зміни в нервовій тканині [10].

Мета: дослідити вплив карбацетаму на процеси нейродеструкції у паравентрикулярному і супраоптичному ядрах гіпоталамуса при експериментальній черепно-мозковій травмі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експерименти здійснені на 20 білих безпородних щурах-самцях, яким наносили ЧМТ середньоважкого ступеня, за моделлю В.М. Єльського, С.В. Зябліцева [3]. Під час патологоанатомічного макроскопічного дослідження було встановлено, що ЧМТ характеризувалася наявністю шкірної та «оболонкової» гематом у зоні удару; переломами кісток склепіння черепа без зсуву середньоважкого ступеня; розтрощенням кори тім'яних і скроневих часток (у зоні удару) й основи лобових і скроневих часток (у зоні протиудару). У тканині головного мозку були наявні дифузні дрібноточкові крововиливи.

Тваринам дослідної групи (n=10) щодобово, починаючи з першої доби після травми, внутрішньочеревно вводили карбацетам у дозі 5 мг/кг у 1 мл фізіологічного розчину протягом 7 діб після травми. У контрольній групі (хибнотравмовані щурі, n=10) при тих самих умовах вводили 1 мл фізіологічного розчину. Вітчизняний препарат карбацетам був розроблений в Інституті фізико-органічної хімії та вуглехімії НАН України (м. Донецьк) [2]. Карбацетам належить до ендогенних модуляторів ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу, похідних β-карболіну та представляє собою карболіновий ізостер (1-оксо-3,3,6-триметил-1,2,3,4-тетрагідроіндоло[2,3-c]хінолін); β-карболінова структура є основою для алкалоїдів (β-карболінів), які виділені з квітки – гармали звичайної (*Peganum harmala*).

На 7 добу головний мозок, який отримали при декапітації під загальною анестезією, поміщали в нейтральний забуферений розчин формальдегіду (pH 7,4) і фіксували протягом 24 годин. Після дегідратації шматочки заливали в парафін за стандартною методикою. Зрізи завтовшки 3-4 мікрони отримували на ротаційних мікротомах МПС-2 та Microm HM 335 E. Надалі зрізи досліджували за допомогою світлової мікроскопії. Використовували світлооптичний мікроскоп «Olimpus BX 40» із цифровою камерою «Olimpus C3030-ADU» та C200o ZOOM, «Olimpus BX 43» з цифровою камерою «Olimpus SC100» та програмним забезпеченням «Olimpus DP-Soft» і світлооптичний мікроскоп Axio Imager.A2 «Carl Zeiss» (ФРН) із системою опрацювання даних «Axiovision» при збільшенні об'єктива Ч5, Ч10, Ч20, Ч40, бінокулярної насадки Ч1,5 та окуляра Ч10. Зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Для імуногістохімічного дослідження зрізи розміщували на покритих адгезивом скельця Super Frost Plus (Menzel, ФРН). Для «демаскування» антигенів регідратовані зрізи термічно обробляли в розчині Target Retrieval Solution (DAKO, Данія), із використанням мікрохвильової печі. Потім зрізи ферментативно обробляли протеїназою К (DAKO) протягом 5 хвилин. Надалі здійснювали блокування ендогенної пероксидазної активності пероксидазним блоком і блоком неспецифічного зв'язування – протеїновим блоком (DAKO). Після цього наносили первинні антитіла – білок S-100 (багатофункціональний, code z0311), нейроспецифічну енолазу (NSE; code N1557), гліальний фібрилярний кислий протеїн (GFAP; code IS 524). Візуалізацію первинних антитіл виконували за допомогою високочутливої полімерної системи детекції DAKO Poly Vue HRP/DAB.

РЕЗУЛЬТАТ И ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Паравентрикулярне ядро гіпоталамуса. Паравентрикулярне ядро (ПВЯ) гіпоталамуса належить до крупноклітинних ядер гіпоталамуса. У щурів контрольної групи ПВЯ представлене нейронами та гліальними клітинами, які тісно контактують між собою. Нейронам притаманні крупні світлі ядра круглої чи овальної форми. В деяких ядрах помітні невеликі глибки хроматину, які розподілені дифузно з певною концентрацією під ядерною мембраною. Гліальні клітини характеризуються меншим розміром, порівняно з нейронами. Вони розташовані навколо нейронів та суттєво переважають їх за

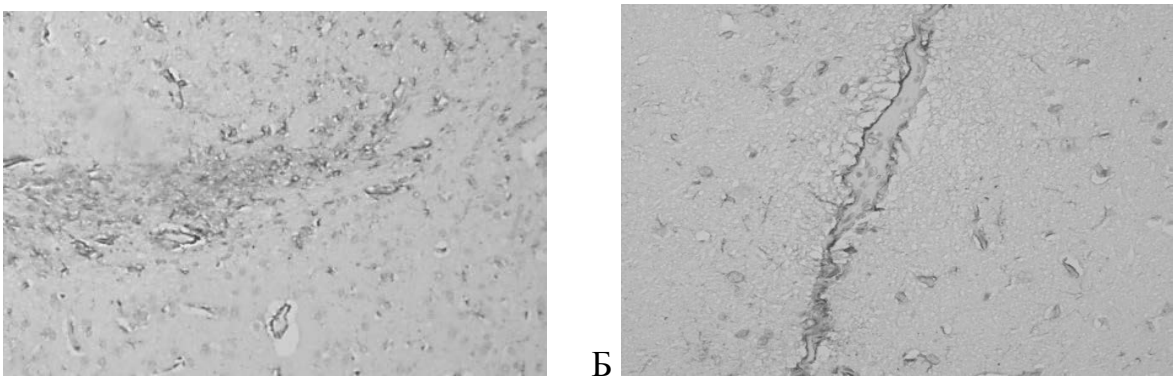


Рис. 1. Мікрофотографія ПВЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення GFAP. Ч400. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму

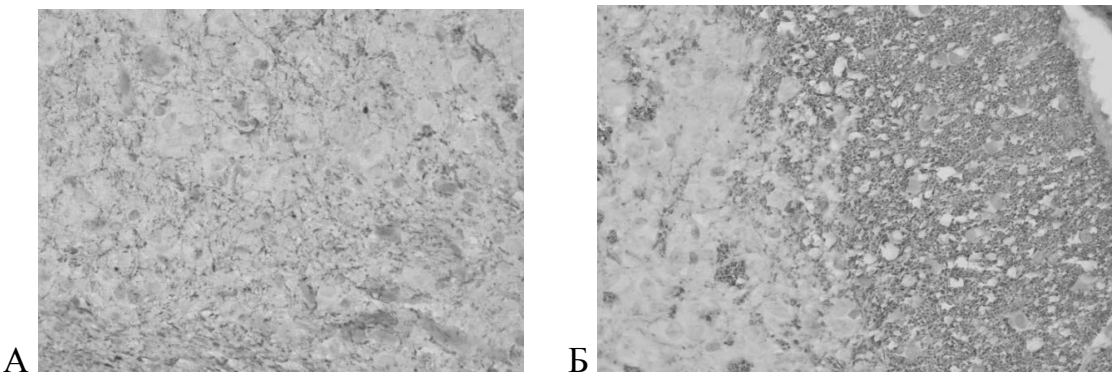


Рис. 2. Мікрофотографія ПВЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення NSE. Ч400. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму

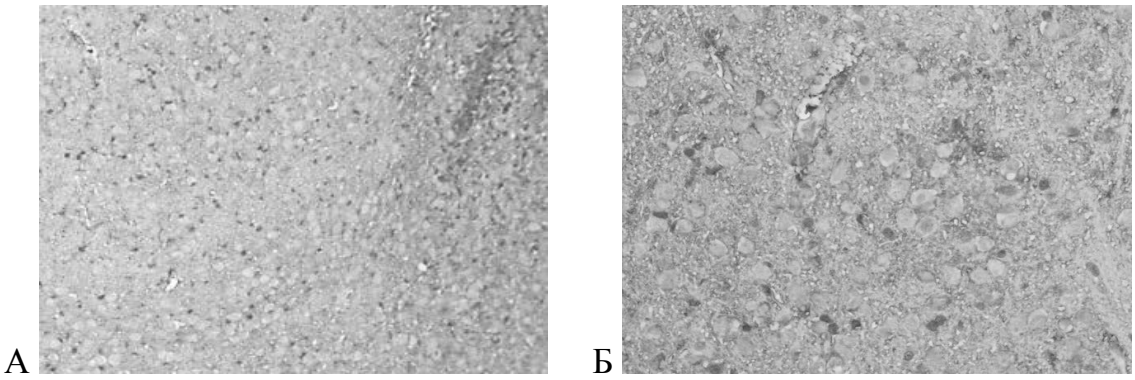


Рис. 3. Мікрофотографія ПВЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення S-100. Ч400. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму

кількістю (рис. 1А). Аналогічні морфологічні характеристики ПВЯ зустрічаються в інших авторів [7].

Найбільш поширеним типом гліальних клітин є астроцити, які добре виявляються імуногістохімічними методами, оскільки маркером цих клітин виступає GFAP. У даній групі тварин ступінь експресії GFAP не досить виражений, що свідчить про наявність нетяжкого ушкодження нервової тканини. Морфологічно це підтверджується переважною кількістю нормальних нейронів, без дегенеративних ознак. Лише незначна частина нервових клітин має гіперхромні ядра неправильної форми (рис. 1А), що відображає порушення функціональної активності аж до повної втрати функцій. В цілому в ПВЯ щурів контрольної груп спостерігаються морфологічні та імуногістохімічні ознаки деструктивних змін нервової тканини.

ПВЯ щурів з ЧМТ при введенні карбацетаму загалом зберігає ті ж морфологічні риси, як і у тварин контрольної групи. В даній групі щурів зустрічаються гетерогенні нейрони: як овальні зі світлими ядрами, так і клітини неправильної форми з гіперхромними ядрами. Показовою ознакою астроцитів щурів даної групи є значно менший ступінь експресії GFAP, ніж у тварин контрольної групи (рис. 1Б). Такі зміни можуть бути пов'язані з коригуючим впливом карбацетаму на деструкційні зміни нервової тканини внаслідок ЧМТ, зокрема, на гліальний компонент [12].

При дослідженні експресії NSE в ПВЯ гіпоталамуса щурів спостерігається невисокий рівень експресії даного нейромаркера в контрольній групі (рис. 2А). Оскільки NSE вважається маркером метаболічно активних нейронів, незначний рівень його експресії можна розглядати як ознаку низького енергообміну в нервовій тканині [11].

Після введення карбацетаму в ПВЯ гіпоталамуса щурів спостерігається високий рівень експресії NSE, порівняно з контрольною групою (рис. 2Б), що ілюструє підвищення метаболічної активності нейронів у результаті дії даного препарату.

При імуногістохімічному дослідженні експресії S-100 в ПВЯ гіпоталамуса щурів контрольної групи були виявлені астроцити, які виділяють цей білок (рис. 3А). Порівняно невелика кількість таких клітин свідчить про незначний ступінь ураження нервової тканини після ЧМТ та збереження здатності нейронів та глії до регенерації.

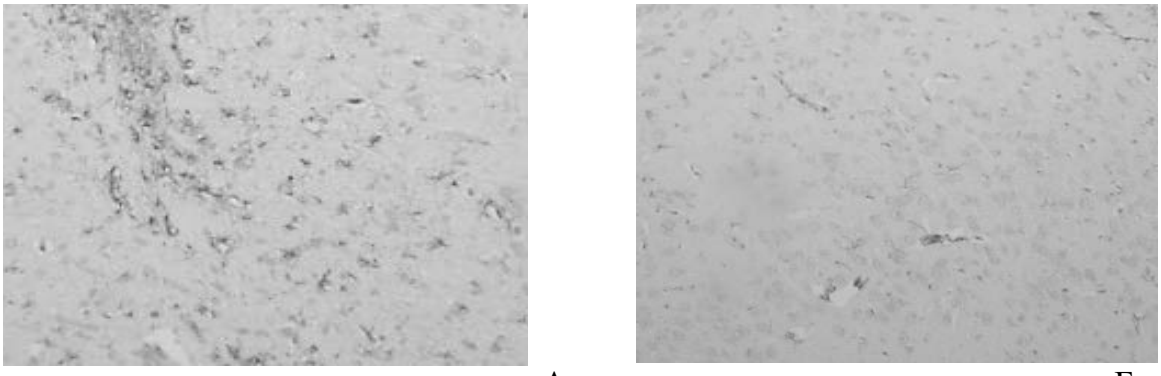
У щурів, які отримували карбацетам, у ПВЯ гіпоталамуса також виявлялися клітини, що експресують білок S-100 (рис. 3Б). Ступінь експресії S-100 в даній групі щурів незначно зменшується порівня-

но з контролем, тобто карбацетам спричинив певне зниження експресії цього нейромаркеру. Відповідно, під впливом карбацетаму відбулося відновлення астроцитарної функції внаслідок ЧМТ.

Супраоптичне ядро гіпоталамуса. Супраоптичне ядро (СОЯ) гіпоталамуса, як і ПВЯ, належить до крупноклітинних ядер гіпоталамуса. В контрольній групі щурів СОЯ представлене нейронами та більш дрібними гліальними клітинами, що оточують нейрони. Такий опис узгоджується з даними інших дослідників [7]. У частини нейронів відмічаються крупні округлі світлі ядра з невеликими глибками хроматину, які зміщені переважно на периферію ядра, що відображає високу функціональну активність клітин. Але у значної частини нервових клітин переважає гетерохроматин, через що ядра набувають темного забарвлення (рис. 4А). Так проявляється низька функціональна активність клітин. Крім того, ядрам нейронів притаманна певна зморшкуватість (відхилення від характерної круглої чи овальної форми), що вказує на дегенеративні процеси в клітині. Крім того, в даній групі щурів навколо нейронів помітний високий рівень експресії GFAP, що притаманне для загибелі клітин і підтверджується морфологічними даними. Інтенсивне виділення GFAP пояснюється тим, що у випадку пошкодження нейронів астроцити максимально підсилюють свою функціональну активність для компенсації частини втрачених нейрональних функцій, що необхідно для забезпечення нормальної життєдіяльності клітин ураженої ділянки мозку.

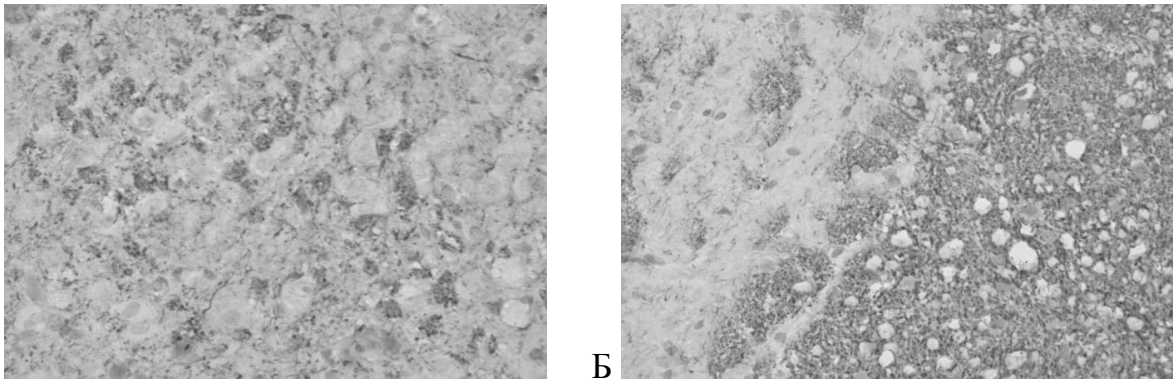
Після введення карбацетаму в СОЯ гіпоталамуса щурів спостерігається зниження експресії GFAP порівняно з контролем, що свідчить про зменшення дегенеративних уражень нервової тканини внаслідок ЧМТ. Крім того, нормальний функціональний стан нейронів тварин цієї групи тварин підтверджується морфологічно – більшості нервових клітин притаманна округла форма ядер та велика кількість еухроматину (ознака інтенсивності синтетичних процесів) (рис. 4Б). Таким чином, в СОЯ гіпоталамуса щурів під впливом карбацетаму спостерігалося відновлення дегенеративних змін нервової тканини, причинених ЧМТ, що проявлялося як морфологічно, так і в зміні рівня експресії GFAP.

Результати дослідження експресії NSE в СОЯ гіпоталамуса щурів контрольної групи показали невисокий рівень експресії даного нейромаркера (рис. 5А), що можна пов’язати з низькою метаболічною активністю більшості нейронів.



А Б

Рис. 4. Мікрофотографія СОЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення GFAP. Ч400. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму



А Б

Рис. 5. Мікрофотографія СОЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення NSE. Ч400. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму

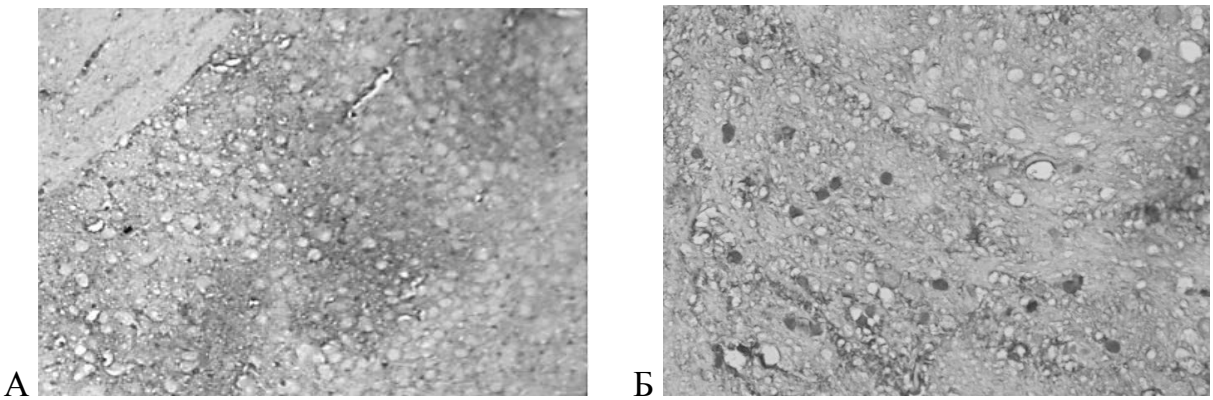


Рис. 6. Мікрофотографія СОЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення S-100. Ч400. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму

У щурів, яким вводили карбацетам, спостерігається експресія NSE в усіх нейронах даної ділянки мозку. Тобто введення цього препарату спричинило зростання рівня експресії NSE в СОЯ гіпоталамуса щурів, порівняно з контролем (рис. 5Б). Такі зміни в рівні експресії даного нейромаркера можна пояснити підсилюючим впливом карбацетаму на метаболізм у нейронах [8].

Імуногістохімічне виявлення S-100 в СОЯ гіпоталамуса щурів контрольної групи показало, що даний нейромаркер експресується в багатьох астроцитах цієї ділянки гіпоталамуса (рис. 6А), що вказує на значний рівень пошкодження нервової тканини внаслідок ЧМТ.

У щурів, яким вводили карбацетам, ступінь експресії S-100 в СОЯ гіпоталамуса незначно відрізняється від контрольної групи в бік зменшення (рис. 6Б). Тому можна зазначити, що препарат у певній мірі пригнічує інтенсивність дегенеративних процесів у даній ділянці гіпоталамуса після ЧМТ.

В цілому дослідження морфології нервової тканини СОЯ і ПВЯ гіпоталамуса показало, що при ЧМТ частина нейронів даних ділянок мозку має виражені в різній ознаки пошкодження: неправильну форму та темний колір ядер, скупчення гетерохроматину тощо. Імуногістохімічне виявлення неймаркерів GFAP, NSE та S-100 підтверджує наявність дегенеративних змін у нервової тканині при ЧМТ. В нервовій тканині GFAP та S-100 експресуються астроцитами, а S-100 – нейронами. В свою чергу, в СОЯ та ПВЯ гіпоталамуса тварин з ЧМТ спостерігалися високі рівні експресії GFAP та S-100, що свідчить про порушення нейрон-гліальних взаємодій та всіх процесів, які залежать від скоординованої роботи нейронів і астроцитів. А експресія NSE була незначна, що пов'язано з порушенням метаболізму в нейронах внаслідок ЧМТ. Тобто в досліджуваних гіпоталамічних ділянках щурів з ЧМТ прослідковуються морфологічні та імуногістохімічні ознаки пошкодження нервової тканини, що відображається у порушенні функціональних можливостей нервових і гліальних клітин.

У щурів, які отримували карбацетам, нейрони СОЯ і ПВЯ гіпоталамуса мали морфологічні ознаки клітин з нормальними функціональними можливостями: округла чи овальна форма ядер, високий вміст еухроматину, відсутність дистрофічних ознак. При дослідженні експресії нейромаркерів спостерігається зниження рівня експресії GFAP та S-100, що ілюструє зменшення/зникнення дегенеративних змін у нервовій тканині. Крім того, зростання рівня експресії цих маркерів, особливо GFAP, відображає активацію астроцитів, які виконують ряд важливих функцій, пов'язаних з забезпеченням нейрональної активності. Зростання рівня експресії маркерів астроцитів пов'язане з певними порушеннями в нервовій тканині, в даному дослідженні з ЧМТ, внаслідок чого порушується нейрональна функція. Астроцити, в свою чергу, активуються для максимальної компенсації функцій пошкоджених нейронів, що має місце при ЧМТ [1]. Експресія нейромаркера NSE, в свою чергу, спостерігалася в усіх нейронах СОЯ і ПВЯ гіпоталамуса щурів, що демонструє високу метаболічну активність у нервових клітинах [9].

ВИСНОВКИ

Комплексне морфологічне та імуногістохімічне дослідження СОЯ і ПВЯ гіпоталамуса щурів при ЧМТ показало, що карбацетам корегує дегенеративні зміни в нервовій тканині внаслідок ушкодження мозку. Причому препарат діє як на нейрони, так і на глію, покращуючи метаболізм нейронів та активуючи астроцитарну функцію, що має ключову роль у підтриманні нормального функціонального стану нервової тканини. Вплив карбацетаму проявляється як в морфологічних змінах нейронів, так і в імуногістохімічних показниках експресії нейромаркерів, які відображають стан нервової тканини. В

цілому даний препарат зменшує дегенеративні зміни в нервовій тканині тварин з ЧМТ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Робота виконана у рамках держбюджетної НДР кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Механізми нейрогормональних та імунних порушень при черепно-мозковій травмі і шляхи їх патогенетичної корекції», № держреєстрації 0116U004319, строки виконання:2016–2017 р.р.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chvatal A., Anderova M., Neprasova H. Pathological Potential of Astroglia // Physiol. Res. 2008. Vol. 57, Suppl. 3. P. 101-110.
2. Dulenko, V.I., Komissarov, I.V., Doljenko, A.T., & Nikolukin, U.A. в-Carbolini. Himia i neirobiologia [в-Carbolines. Chemistry and Neurobiology]. Kiev: Nauk. Dumka. 1992. [in Russian].
3. Elskyy, V.N., & Ziablitsev, S.V. Modelirovanie cherepno-mozgovoj travmy [Design of brain injury]. Donetsk: Publishing by “New World”. 2008. [in Russian].
4. Kibalny A.V., Dulenko V.I., Khabarov K.M. New high-effective neuroprotector – carbacetam // Drugs of the future. Brussel. Suppl. A. 2010. Vol. 35. P. 198.
5. Li M., Zhao Z., Yu G., Zhang J. Epidemiology of Traumatic Brain Injury over the World: A Systematic Review // Gen. Med. (Los Angel). 2016. Vol. 4, № 5. P. 1-13.
6. Maia P.D., KutzJ.N. Reaction time impairments in decision-making networks as a diagnostic marker for traumatic brain injuries and neurological diseases / / J. Comput. Neurosci. 2017. Vol. 42, № 3. P. 323-347. doi: 10.1007/s10827-017-0643-y.
7. Semenov S.N., Polyakova N.D., Dolgopolova T.V. Ultrastrukturnaya harakteristika krupnokletochnyih yader gipotalamusa i neyrogipofiza kryis pri prolongirovannoy alkogolnoy intoksikatsii i vvedenii б-tokoferola // Zhurnal anatomii i gistopatologi. 2012. T. 1, № 1. S. 65-73 [in Russian].
8. Singh H.V., Singh H.V., Pandey A., Shrivastava A.K. et al. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit // Clin. Chim. Acta. 2013. Vol. 419. P. 136-138. doi: 10.1016/ j.cca.2013.02.014.
9. Vedunova M.V., Terentieva K.A., Shchelchkova N.A. et al. Determining Concentration of Neurotrophic Factors and Neuron specific Enolase in the blood of Newborns with Central Nervous system Damages as a New Approach in Clinical Diagnostics // CTM. 2015. Vol. 7, № 2. P. 25-30.
10. Wolf H., Frantal S., Pajenda G.S. et al. Predictive value of neuromarkers supported by a set of clinical criteria in patients with mild traumatic brain injury: S100B protein and neuron-specific enolase on trial: clinical article // J. Neurosurg. 2013. Vol. 118, № 6. P. 1298-1303. doi: 10.3171/2013.1.JNS121181.
11. Yardimoglu M., Ilbay G., Dalcik C. et al. Immunocytochemistry of neuron specific enolase (NSE) in the rat brain after single and repeated epileptic seizures // Int. J. Neurosci. 2008. Vol. 118, № 7. P. 981-993. doi: 10.1080/00207450701769232.
12. Ziablitsev S.V., Starodubska O.O. Condition of neurohormonal systems in traumatic brain injury and influence of Carbacetam // Kiev: Pathology, 2017 [in Ukrainian].

Отримано: 05.12.2017

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КАРБАЦЕТАМА НА СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ГИПОТАЛАМУСА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

[1]Зяблицев С.В., [1]Панова Т.И., [1]Стародубская А.А., [2]Дядык Е.А.

[1]Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

[2]Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

Актуальность. Ключевую роль в патогенезе черепно-мозговой травмы (ЧМТ) играют деструктивные изменения нейроэндокринных клеток гипоталамуса. Для коррекции таких нарушений перспективным является карбацетам, который имеет антигипоксический, противоотечный и противошоковый эффекты.

Цель: исследовать влияние карбацетама на процессы нейродеструкции в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса при экспериментальной ЧМТ.

Материал и методы. ЧМТ моделировали по В.Н. Ельскому, С.В. Зяблицеву, на белых беспородных крысах-самцах массой 200±10 г. Животные опытной группы (n=10) получали внутрибрюшные инъекции карбацетама в дозе 5 мг/кг в 1 мл физиологического раствора в течение 7 суток после травмы. В контрольной группе (n=10) вводили 1 мл физиологического раствора. На микропрепаратах тканей гипоталамуса осуществляли морфологическую и иммуногистохимическую оценку нейродегенеративных изменений при окраске гематоксилином и эозином и иммуногистохимическом для выявлении нейромаркеров NSE, S-100 і GFAP.

Результаты. Карбацетам уменьшал дегенеративные процессы в нервной ткани паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, что проявлялось восстановлением нормальных морфологических признаков, в отличие от крыс, не

получавших препарата. Иммуногистохимически наблюдалось снижение уровня экспрессии глиальных маркеров GFAP и S-100, что отражало уменьшение дегенеративных изменений в нервной ткани. Экспрессия маркера нейронов NSE возрастала, что отражало высокую метаболическую активность нейронов.

Выводы. Выявленные изменения экспрессии маркеров не йронов и глии свидетельствовали о восстановлении нормальной нейрональной активности вследствие воздействия карбацетама.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, карбацетам, нейроспецифические белки S-100B, NSE, GFAP.

EXPERIMENTAL INVESTIGATION ON CARBACETAM INFLUENCE ON HYPOTHALAMUS TISSUE IN BRAIN INJURY

[1]Ziablytsev S.V., [1]Panova T.I., [1]Starodubska O.O., [2]Dyadik O.O.

[1]O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
[2]P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Relevance. A key role in the pathogenesis of the brain injury is played by destructive changes in the hypothalamus neuroendocrine cells. For the correction of such disorders, promising is carbacetam, which has antihypoxic, anti-edema and anti-shock effects.

Objective: to investigate the effect of carbacetam on the processes of neurodegeneration in the paraventricular and supraoptical nuclei of the hypothalamus in the experimental brain injury.

Material and methods. Brain injury were modeled on the V.M. Elskyy &S.V. Ziablitsev model on white non-breeding male rats weighing 200±10 g. Experimental animals (n=10) received intraabdominal injection of carbacetam at a dose of 5 mg/kg in 1 ml of physiological saline during the seven days after injury. In the control group (n=10), 1 ml of physiological saline was injected. Hypothalamic tissue microparticles performed a morphological and immunohistochemical evaluation of neurodegenerative changes when stained with hematoxylin and eosin and immunohistochemically to detect NSE, S-100 and GFAP neuromarkers.

Results. Carbacetam reduced the degenerative processes in the nervous tissue of the paraventricular and supraoptical nuclei of the hypothalamus, which was manifested by the restoration of normal morphological features, in contrast to rats that did not receive the drug. Immunohistochemically, GFAP and S-100 glial markers exhibited reduced, reflecting a reduction in degenerative changes in the nerve tissue. Expressions of the neurons marker NSE increased, reflecting high metabolic activity of the neurons.

Conclusions. Revealed changes in the expression of markers of neurons and glia showed a restoration of normal neuronal activity due to the introduction of carbacetam.

Key words: brain injury, carbacetam, neurospecific proteins S-100B, NSE, GFAP.

УДК 577.112 .856:616.379-008.64:57.084:635.615:581.192.2

ВПЛИВ МОДИФІКАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТРАКЦІЇ РЕЧОВИНИ В АПАРАТІ СОКСЛЕТА НА ВМІСТ ЖИРНИХ КИСЛОТ

Натрус Л.В., Кривошеєва О.І., Ламазян Г.Р., Брюзгіна Т.С.

Науково дослідний інститут експериментальної та клінічної медицини

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

lnatrus777@gmail.com

Рецензент: проф. Хайтович М.В.

Актуальність. Пошук нових форм рослинних препаратів є важливим напрямком сучасної біотехнології, фармакології та фармації. Все більше уваги приділяється розробці екстракційних форм із рослинної сировини, оскільки в екстракційних препаратах забезпечується максимальний вихід біологічно активних речовин, підвищується терапевтичний ефект за рахунок точності дозування, забезпечується раціональність їх використання, продовження терміну і оптимізація умов зберігання. Екстракція суміші *Citrullus colocynthis* в апараті Сокслета була модифікована за рахунок скорочення часу екстракції в 5-10 разів та вдосконалення ефективності обробки шляхом використання пресу та підвищення температури або шляхом модифікації апарата.

Мета: вивчити склад ЖК у водному розчині сухого екстракту *Citrullus colocynthis* при модифікації екстракції суміші в апараті Сокслета за рахунок підвищення температури і технологічного скорочення часу обробки.

Матеріали та методи. Ми провели визначення та порівняння складу ЖК методом газово-рідинної хроматографії усіх частин плоду *Citrullus colocynthis* та у водному розчині його сухого екстракту із різними концентраціями.

Результати. Хроматографічний аналіз показав, що усі частини плоду *Citrullus colocynthis* є перспективними джерелами насичених та ненасичених ЖК. В усіх частинах плодів *Citrullus colocynthis* за кількісним вмістом переважає лінолева кислота. Модифікація екстракції суміші в апараті Сокслета за рахунок підвищення температури і технологічного скорочення часу обробки сировини привела до отримання речовини із новим складом та вмістом ЖК. Співвідношення ненасичених/насичених ЖК в сухому екстракті в 5 разів більшим, ніж аналогічне співвідношення окремо в насінні, пульпі й оболонці. При цьому розподіл окремих ненасичених та поліненасичених ЖК у розчині сухого екстракту є досить рівномірним. Відносна кількість лінолевої ЖК в сухому екстракті є значно меншою, а ліноленової ЖК значно більше, ніж в насінні та пульпі плоду.

Висновки. Модифікація екстракції суміші в апараті Сокслета за рахунок підвищення температури і технологічного скорочення часу обробки не призвела до повного знежирення субстрату і дозволила отримати сухий екстракт *Citrullus colocynthis* із вмістом мікродоз ЖК та їх збалансованим (рівномірним) за кількістю складом, і переважанням в 5 разів суми ненасичених та поліненасичених ЖК над сумою насичених. Ми припускаємо, що такий перерозподіл ЖК, а особливо їх мікродози, можуть бути основою створення лікарських засобів із більш ефективним впливом на організм.

Ключові слова: *Citrullus colocynthis*, насичені, ненасичені, поліненасичені, жирні кислоти, лінолева, ліноленова.

Актуальність. Комплексні дослідження лікарських рослин, пошук нових форм рослинних препаратів є важливим напрямком сучасної біотехнології, фармакології та фармації [7, 9, 13]. Все більше уваги в усьому світі приділяється розробці екстракційних форм із рослинної сировини, оскільки в екстракційних препаратах забезпечується максимальний вихід біологічно активних речовин, підвищується терапевтичний ефект за рахунок точності дозування, забезпечується раціональність їх використання, продовження терміну і оптимізація умов зберігання [2, 4].

Citrullus colocynthis з родини Гарбузові (*Cucurbitaceae)* – багаторічна трав'яниста рослина, поширена в африканських та арабських країнах, а також Індії і країнах Середземномор'я, адаптована і до клімату України. У деяких регіонах Африки її культивують з метою збільшення ресурсів цінного насіння – джерела олії з високим вмістом лінолевої жирної кислоти та білків. Широкий діапазон фармакологічної та біологічної активності зумовлений різними класами хімічних сполук та біологічно активних речовин. Рослинну сировину застосовують як протидіабетичний, послаблюючий, інсектицидний засіб, як антидот при укусах змій, в терапії едеми, бактеріальної інфекції, раку [6, 8]. Екстракти *Citrullus colocynthis* проявляють антибактеріальну та фунгіцидну активність [10].

Сировина *Citrullus colocynthis* використовується в світі як джерело лінолевої жирної кислоти, тому що вона значно переважає інші жирні кислоти (ЖК) у відсотковому співвідношенні в насінні і пульпі рослини. В той же час ліноленова кислота, яку відносять до класу омега-3-поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), в складових частинах плоду практично не визначалася.

У пошуку найбільш ефективної форми застосування *Citrullus colocynthis* дослідники пропонують використовувати різні види екстрактів [11, 12, 17]. Але немає єдиної думки про те, який екстракт є найбільш ефективним та безпечним.

Автори надають дуже суперечливі дані щодо переваг різних видів екстрактів, їх безпечності та ефективності. Так, було зроблено огляд літературних джерел, у яких автори висвітлюють позитивну дію різних екстрактів насіння колоцинту (водний екстракт, знежирений водний екстракт, водно-метанольний екстракт, етилацетатний та n-бутанольний ектсракти) на наступні показники: глюкозотолерантність, збільшення ваги тіла, масу підшлункової залози, печінки, нирок, яєчок, епідидимального жиру (жир придатків яєчка), м'язової тканини діафрагми, сироватковий холестерин, тригліцериди, сечовину, креатинін, трансамінази та лужну фосфатазу у тварин з першим типом цукрового діабету – стрептозотицин-індукованим діабетом. Дослідники приходять висновку, що найбільш виражений ефект у діабетичних щурів мали звичайний водний та n-бутанольний екстракти, найнижчий – знежирений водний екстракт [17]. Існує і протилежна думка: що позитивний інсулінотропний ефект мають більшість екстрактів, окрім n-бутанольного [11]. Отже, важливе значення в реалізації фармакологічної дії має технологія отримання лікарського засобу.

Екстракція Сокслета визнана стандартним і еталонним методом для досягнення повної екстракції ліпідів [15]. Цей метод має багато переваг, але головним його недоліком є тривалий час екстракції – 16-24 годин. Тому ця процедура була модифікована за рахунок скорочення часу екстракції в 5-10 разів та вдосконалення ефективності обробки шляхом використання пресу та підвищення температури або шляхом модифікації апарата Сокслета, що дає можливість поміщати зразок у киплячий розчинник [16].

В експерименті для дослідження впливу *Citrullus colocynthis* на органи та системи піддослідних щурів нами використовувався водний розчин сухого екстракту в різних концентраціях [14], який отримували в лабораторії кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету імені О.О. Богомольця при модифікації екстракції. Тому важливим кроком дослідження ефекту речовини стало вивчення його складу та визначення вмісту ЖК в окремих частинах плоду [1] і в знежиреному екстракті.

Мета: вивчити склад ЖК у водному розчині сухого екстракту *Citrullus colocynthis* при модифікації екстракції суміші в апараті Сокслета за рахунок підвищення температури і технологічного скорочення часу обробки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Сухі плоди *Citrullus colocynthis (L.) Shrad.* були привезені з Єгипту (м. Каїр). Оболонку, пульпу й насіння плодів *Citrullus colocynthis (L.) Shrad*. окремо подрібнювали в ступці до розміру 0,5 мм із метою полегшити проникнення розчинника в товщу рослинного матеріалу та прискорити процес екстракції [5]. Подрібнені частини плоду (оболонка, пульпа, насіння) змішували один з одним для подальшої екстракції в апараті Сокслета. Аналіз отриманих ліпофільних фракцій проводили згідно методики [3].

Дослідження складу ЖК проводили методом газової хроматографії в лабораторії експериментальних досліджень НДІ ЕКМ НМУ імені О.О. Богомольця. Досліджувану рідину поміщали в мірну пробірку об'ємом 10 мл із притертою пробкою та заливали хлороформ-метаноловою сумішшю (у співвідношенні 2:1) на основі методу Фолча і витримували протягом 30 хв у холодильнику. Піпеткою Пастера відбирали нижню хлороформну фазу, етап екстракції повторювали двічі. Об'єднані хлороформні екстракти концентрували випаровуванням до об'єму однієї краплі під струменем газоподібного азоту за температури 45°С на водяній бані. До сухого осаду ліпідів додавали 5 мл 1% розчину сірчаної кислоти H_2SO_4 у метанолі та переносили розчин у скляну ампулу ємністю 15 мл. Після запалювання ампули проводили гідроліз та метилування (на основі методу Синяка) у термостаті при температурі 85°С протягом 20 хвилин. Екстракцію етильованих ЖК проводили двічі гексан-ефірною сумішшю (у співвідношенні 1:1) у кількості 5 мл. Для розподілу фаз додавали 1 мл дистильованої води. Верхню фазу відбирали піпеткою Пастера. Об'єднані екстракти випарювали досуха в потоці газоподібного азоту при температурі 45°С на водяній бані. Сухий осад розчиняли в 40-50 мкл чистого гексану та вносили у випарювач хроматографа в кількості 5 мкл. Газохроматографічний аналіз спектра ЖК ліпідів здійснювали на газовому хроматографі «Цвет-500» (Росія) з полум'яно-іонізаційним детектором в ізотермічному режимі за таких умов: скляна колонка (розміром 3 м х 0,3 см), заповнена фазою 5% поліетиленгліколю сукцинату на хроматоні N-AW-HMDS (зернистість – 0,125-0,160 мм), температура колонки +180°С, температура випарювача +250°С, витрати азоту та водню – 35 мл/хв., повітря – 300 мл/хв., швидкість діаграмної стрічки – 200 мм/год, чутливість шкали – 10-9А, об'єм проби, яку вносили – 5 мкл, тривалість аналізу – 20 хв. Ідентифікували ЖК за піками на газовій хроматографі, порівнюючи час їх утримання з часом утримання піків стандартних чистих речовин з відомим якісним та кількісним складом. Кількісну оцінку спектра ЖК проводили методом нормування площин піків метильованих похідних ЖК та визначали їхній склад у відсотках.

Отримані результати представлено у вигляді середньоарифметичного (M) і стандартної похибки (m), з урахуванням кількісної вибірки (n). Отримані результати обробляли за допомогою t-критерію

Стьюдента. Відмінності вважали достовірними при $P<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У досліджуваних зразках ідентифіковано 8 ЖК, із яких 4 належать до ненасичених ЖК (ННЖК): олеїнова, лінолева, ліноленова, арахідонова і 4 – до насичених (НЖК): лауринова, міристинова, пальмітинова, стеаринова. Результати газохроматографічного аналізу жирнокислотного складу оболонки, пульпи, насіння плодів *Citrullus colocynthis* наведені в таблиці (табл. 1, рис. 1).

Ми виявили, що сумарний відсотковий вміст ненасичених та поліненасичених ЖК в насінні, пульпі, оболонці *Citrullus colocynthis* переважає над сумарним вмістом насичених ЖК.

Серед ненасичених ЖК в усіх частинах плоду *Citrullus colocynthis* домінуючою у кількісному співвідношенні є лінолева кислота, причому її вміст майже однаковий у насінні й пульпі (62,3% і 58,6%, відповідно). За вмістом олеїнової кислоти, насіння, пульпа й оболонка плоду *Citrullus colocynthis* практично не відрізняються (12,9%, 13,2%, 15,1%, відповідно). Але є деякі відмінності у якісному складі ЖК: пульпа й насіння *Citrullus colocynthis* не містять арахідонової та ліноленової кислоти, а лауринова кислота є лише в насінні колоцинту.

Порівняльне дослідження окремих частин плоду було проведено нами вперше. Хроматографічний аналіз ліпідного складу пульпи й оболонки колоцинту показав, що зазначені частини плоду не поступаються, а щодо пульпи – практично не відрізняються за вмістом ЖК від насіння.

Ми виявили, що усі частини плоду *Citrullus colocynthis* є перспективними джерелами насичених та ненасичених ЖК. В усіх частинах плодів *Citrullus colocynthis* за кількісним вмістом переважає лінолева кислота.

Після екстракції на тлі модифікації процедури ми повторили хроматографічний аналіз отриманого субстрату.

Сухий екстракт перед використанням ми розводили водою для ін'єкцій із розрахунку доз екстракту у 200 мг/кг та 400 мг/кг. За допомогою хроматографічного аналізу був встановлений вміст кожної ЖК в екстракті (табл. 2, рис 1).

Насичені ЖК були представлені в основному стеариновою та пальмітиновою кислотами з відсотковим вмістом 11,1%: 11,2% та 8,4%: 8,4% у водному розчині сухого екстракту в дозі 200 мг/кг та 400 мг/кг, відповідно. Сума насичених ЖК відповідно складала 22,3% і 16,8%.

В екстракті значно переважали ненасичені ЖК, їх загальна сума становила 77,7% та 82,3%, а сума поліненасичених ЖК – 55,6% та 65,7%, відповідно в розчині з дозою 200 мг/кг та 400 мг/кг. При цьому, у розчині з більшою дозою (400 мг/кг) вміст арахідонової та ліноленової ЖК був більшим і складав 33,4% та 16,6%, відповідно, а у розчині з меншою дозою (200 мг/кг) більшим був вміст олеїнової та лінолевої ЖК – 22,1% та 22,1%.

Таким чином, модифікація екстракції суміші в апараті Сокслета за рахунок підвищення температури і технологічного скорочення часу обробки сировини привела до отримання нами речовини, яку можна охарактеризувати як «неповністю знежире-

Таблиця 1

Жирнокислотний склад оболонки, пульпи, насіння *Citrullus colocynthis* (у %) M±m

Жирна кислота	Насіння	Пульпа	Оболонка
C12:0 Лауринова	0,6±0,05	-	-
C14:0 Міристинова	1,5±0,01	1,2±0,01	9,4±0,01
C16:0 Пальмітинова	17,5±0,1	21,1±0,1	37,7±1,0
C18:0 Стеаринова	5,3±0,05	5,9±0,05	5,7±0,1
C18:1 Олеїнова	12,9±0,1	13,2±0,1	15,1±0,5
C18:2 Лінолева	62,3±1,0	58,6±1,0	28,3±1,0
C18:3 Ліноленова	След.	След.	1,9±0,1
C20:4 Арахідонова	След.	След.	1,9±0,1
∑нас	24,9±1,3	28,2	52,8±1,2
∑ненас	75,1±1,3	71,8±1,1	47,2±1,2
∑пнжк	62,3±1,0	58,6±1,0	32,1±1,0

Таблиця 2

Жирнокислотний склад сухого екстракту *Citrullus colocynthis* (у %) M±m

Жирна кислота	Сухий екстракт в концентрації 400 мг/кг	Сухий екстракт в концентрації 200 мг/кг
C14:0 Міристинова	Слідові концентрації	Слідові концентрації
C16:0 Пальмітинова	8,4±0,8	11,21±1,0
C18:0 Стеаринова	8,4±0,7	11,1±1,0
C18:1 Олеїнова	16,6±1,0	22,1±1,5
C18:2 Лінолева	16,6±1,3	22,1±1,5
C18:3 Ліноленова	16,6±1,3	11,1±1,0
C20:4 Арахідонова	33,4±1,5	22,4±1,3
∑нас	16,8±1,5	22,3±1,5
∑ненас	82,3±1,5	77,7±1,5
∑пнжк	65,7±1,3	55,6±1,3

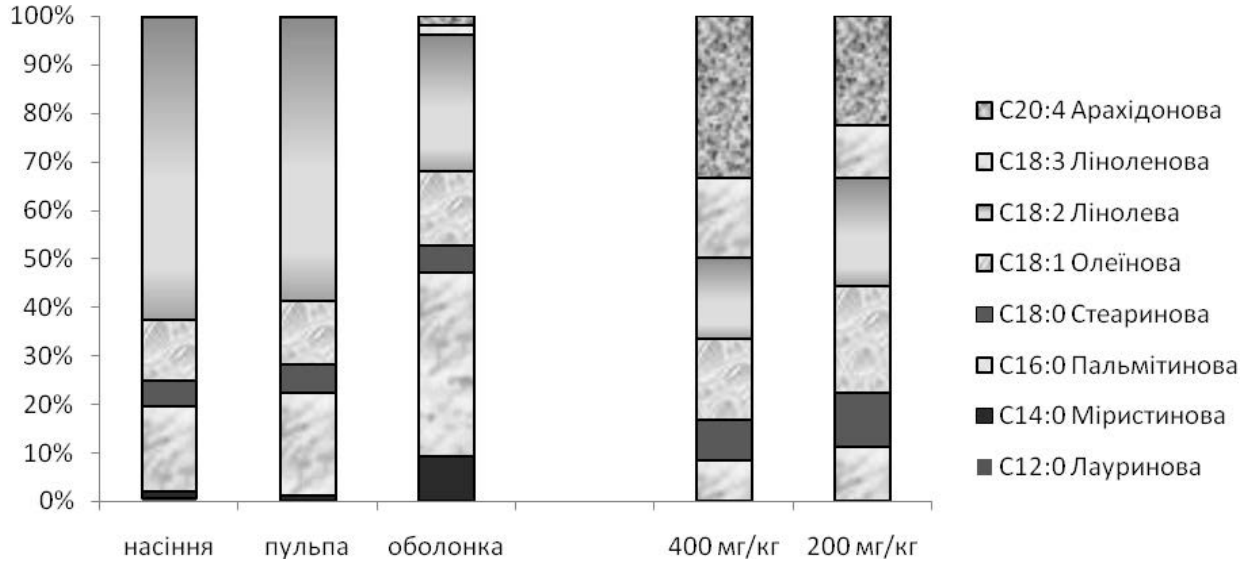


Рис. 1. Співвідношення (%) жирних кислот у різних частинах плоду *Citrullus colocynthis* та водних розчинах сухого екстракту в дозах 200 мг/кг та 400 мг/кг

ний» екстракт із новим складом жирних кислот. В складі отриманого сухого екстракту, по-перше, залишалися мікродози ЖК, а по-друге, їх розподіл був іншим, ніж у складових частинах плоду.

Відомо, що ненасичені ЖК мають більшу молекулярну масу і більш довгий атомарний ланцюг (кількість атомів вуглецю) у порівнянні з ненасиченими. Вірогідно, їх «важкість» за рахунок хімічної будови визначила слабку здатність випаровуватися при знежирюванні. Таким чином, ми отримали сухий екстракт, в якому ЖК були присутні, але сума ненасичених ЖК в 5 разів переважала. Серед насичених ЖК визначалися тільки дві основні – пальмітинова і стеаринова. Практично у рівних дозах. А біля 80 % складали ненасичені ЖК у рівномірному розподілі.

Як ми вже казали, сировина *Citrullus colocynthis* використовується в світі як джерело лінолевої ЖК (С18:2), тому що вона значно переважає в насінні, пульпі рослини. В той же час ліноленова ЖК (С18:3), яку відносять до класу омега-3, в складових частинах плоду практично не визначалася. В складі сухого екстракту ми спостерігали зменшення частки лінолевої і підвищення ліноленової ЖК. Такий перерозподіл може виявитися вкрай корисним. Оскільки усі поради нутрицевтиків підкреслюють важливість отримання в раціоні харчування переважно продуктів, із вмістом ненасичених ЖК і зменшення вмісту насичених ЖК. Особливу роль призначають позитивному впливу на організм поліненасичених ЖК (класу омега-3). Але для забезпечення потреб організму ці ЖК повинні надходити у невеликих дозах.

Одже, в отриманому екстракті співвідношення ненасичених/насичених ЖК є значно більшим, ніж аналогічний показник в насінні, пульпі й оболонці. При цьому розподіл ненасичених та поліненасичених ЖК у розчині сухого екстракту є досить рівномірним. Відносна кількість лінолевої ЖК в сухому екстракті є значно меншою, а вміст ліноленової ЖК більшим, ніж в насінні та пульпі плоду.

ВИСНОВКИ

Модифікація екстракції суміші в апараті Сокслета за рахунок підвищення температури і технологічного скорочення часу обробки не призвела до повного знежирення субстрату і дозволила отримати сухий екстракт *Citrullus colocynthis* із вмістом мікродоз ЖК та їх збалансованим (рівномірним) за кількістю складом, і переважанням в 5 разів суми ненасичених та поліненасичених ЖК над сумою насичених. Ми припускаємо, що такий перерозподіл ЖК, а особливо їх мікродози, можуть бути основою створення лікарських засобів із більш ефективним впливом на організм.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Дослідження жирнокислотного складу ліпідного комплексу *Citrullus Colocynthis (L.) Shrad* / П. І. Середа та ін. // Фітотерапія. Часопис. 2012. № 4. С. 49-51.
2. Дубашинская Н.В., Хишова О.М., Шимко О.М. Характеристика способов получения экстрактов и

их стандартизация (часть 2) // Вестн. фармациии. 2007. № 2. С. 70-79.
3. Оцінка жирнокислотного складу ліпідів крові у хворих на ревматоїдний артрит / О.Б. Яременко та ін. // Мед. хімія. 2005. № 2. С. 86-88.
4. Разработка способа получения сухого экстракта / Е.Д. Югдурова и др. // Сиб. мед. журнал. 2004. № 5. С. 52-54.
5. Технология лекарств: учебник / под ред. А.И. Тихонова. Харьков: Золотые страницы, 2002. 704 с.
6. A review on antidiabetic activity of Citrullus colocynthis Schrad / C. Shi at al. // Acta Pol. Pharm. 2014. 3 (71). P. 363-367.
7. Babu P. V., Liu D., Gilbert E. R. Recent advances in understanding the anti-diabetic actions of dietary flavonoids // J. Nutr. Biochem. 2013. 11 (24). P. 1777-1789. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.06.003.
8. Dallak M. In vivo, hypolipidemic and antioxidant effects of Citrullus colocynthis pulp extract in alloxan-induced diabetic rats // Afr. J. Biotechnol. 2011. 48 (10). P. 9898-9903.
9. Diabetes mellitus and its management with medicinal plants: A perspective based on Iranian research / A. Rezaei at al. // J. Ethnopharmacol. 2015. Vol. 175. P. 567-616. doi: 10.1016/j.jep.2015.08.010.
10. Genus Ruellia: pharmacological and phytochemical importance in ethnopharmacology / K. Afzal at al. // Acta Pol. Pharm. 2015. 5 (72). P. 821-827.
11. Hii C. S., Howell S. L. Effects of flavonoids on insulin secretion and 45Ca2+ handling in rat islets of Langerhans // J. Endocrinol. 1985. 1 (107). P. 1-8.
12. Insulinotropic action of Citrullus colocynthis seed extracts in rat pancreatic islets / N. Benariba at al. // Mol. Med. Rep. 2013. 1 (7). P. 233-236. doi: 10.3892/mmr.2012.1151.
13. Iranian medicinal plants for diabetes mellitus: a systematic review / A.A. Rashidi at al. // Pak. J. Biol. Sci. 2013. 9 (16). P. 401-411.
14. Kryvosheyeva O., Garkava K., Natrus L. Influence of microdose of fatty acids of citrullus colocynthis extract on lipoproteids of rat blood with diabetes mellitus type 1 // Proceedings of National Aviation University. 2017. 4 (73). P. 74-80.
15. New microwave-integrated Soxhlet extraction. An advantageous tool for the extraction of lipids from food products / M. Virot at al. // J. Chromatogr. A. 2007. N 1/2 (1174). P. 138-144. DOI: 10.1016/j.chroma.2007.09.067
16. Priego-Capote F., Ruiz-Mimenez J., Luque de Castro M. D. Identification and quantification of trans fatty acids in bakery products by gas chromatography-mass spectrometry after focused microwave Soxhlet extraction // Food Chem. 2007. Vol. 100. P. 859-867.
17. Useful ethnophytomedicinal recipes of angiosperms used against diabetes in South East Asian Countries (India, Pakistan & Sri Lanka) / S. K. Marwat at al. // Pak. J. Pharm. Sci. 2014. 5 (27). P. 1333-1358.

Отримано: 28.12.2017

ВЛИЯНИЕ МОДИФИКАЦИИ ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАКЦИИ ВЕЩЕСТВА В АППАРАТЕ СОКСЛЕТА НА СОДЕРЖАНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Натрус Л.В., Кривошеева О.И., Ламазян Г.Р., Брюзгина Т.С.

Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Поиск новых форм растительных препаратов является важным направлением современной биотехнологии, фармакологии и фармации. Все больше внимания уделяется разработке экстрактов из растительного сырья, поскольку в экстракционных препаратах обеспечивается максимальное содержание биологически активных веществ, что увеличивает рациональность их использования, повышается терапевтический эффект за счет точности дозирования, увеличивается срок годности и упрощаются условия хранения. Экстракция смеси плодов *Citrullus colocynthis* в аппарате Сокслета была модифицирована за счет сокращения времени процедуры в 5-10 раз и усовершенствования обработки сырья путем одновременного использования пресса и повышения температуры или же вообще путем модификации аппарата.

Цель: изучить состав ЖК в водном растворе сухого экстракта *Citrullus colocynthis* при модификации экстракции смеси в аппарате Сокслета за счет повышения температуры и технологического сокращения времени обработки.

Материалы и методы. Мы провели определение и сравнение состава ЖК методом газо-жидкостной хроматографии всех частей плода *Citrullus colocynthis* и в водном растворе его сухого экстракта с различными концентрациями вещества.

Результаты. Хроматографический анализ показал, что все части плода *Citrullus colocynthis* являются перспективными источниками насыщенных и ненасыщенных ЖК. Во всех частях плодов *Citrullus colocynthis* по количественному содержанию преобладает линолевая кислота. Модификация экстракции смеси в аппарате Сокслета за счет повышения температуры и технологического сокращения времени обработки сырья привела к получению вещества с новым составом и содержанием ЖК. Соотношение ненасыщенных/насыщенных ЖК в полученном сухом экстракте в 5 раз больше, чем аналогичное соотношение отдельно в семенах, пульпе и оболочке. При этом распределение отдельных ненасыщенных и полиненасыщенных ЖК в растворе сухого экстракта достаточно равномерное. Относительное количество линолевой ЖК в сухом экстракте оказалось меньшим, а линоленовой ЖК большим, чем в семенах и пульпе плода.

Выводы. Модификация экстракции смеси в аппарате Сокслета за счет повышения температуры и технологического сокращения времени обработки *не привела* к полному обезжиривания субстрата и позволила получить сухой экстракт *Citrullus colocynthis* с содержанием микродоз ЖК, их сбалансированным (равномерным) по количеству составом, и преобладанием в 5 раз суммы ненасыщенных и полиненасыщенных ЖК над суммой насыщенных. Мы предполагаем, что такое перераспределение ЖК, а особенно их микродозы могут быть основой для создания лекарственных средств с более эффективным воздействием на организм.

Ключевые слова: *Citrullus colocynthis*, насыщенные, ненасыщенные, полиненасыщенные, жирные кислоты, линолевая, линоленовая.

EFFECT OF MODIFICATION OF THE EXTRACTION TECHNIQUE OF THE SUBSTANCE IN A SOXHLET FOR CONTENT OF FATTY ACIDS

Natrus L.V., Kryvosheyeva O.I., Lamazyan G.R., Bruzgina T.S.

Scientific-Research Institute of Experimental and Clinical Medicine
O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. The search for new forms of herbal medicine is an important area of modern biotechnology, pharmacology and pharmacy. More and more attention is paid to the development of extracts from plant materials, since the extraction products provide the maximum content of biologically active substances, which increases the rationality of their use, due to the accuracy of dosing, the therapeutic effect is increased, the period of use increases and storage conditions are simplified. The extraction of the fruit mixture of *Citrullus colocynthis* in the Soxhlet apparatus was modified by reducing the procedure time 5-10 times and improving the processing of raw materials by using a press at the same time and increasing the temperature, or even by modifying the apparatus.

Objective: to study the composition of FA in an aqueous solution of the dry extract of *Citrullus colocynthis* when modifying the extraction mixture in the Soxhlet apparatus by increasing the temperature and technological reduction of processing time.

Materials and methods. We carried out the determination and comparison of the composition of FA's by gas-liquid chromatography of all parts of the fruit of *Citrullus colocynthis* and in an aqueous solution of its dry extract with various concentrations of the substance.

Results. Chromatographic analysis showed that all parts of the fetus *Citrullus colocynthis* are promising sources of saturated and unsaturated FA. In all parts of the fruit of *Citrullus colocynthis*, linoleic acid prevails in quantitative content. The modification of the extraction of the mixture in the Soxhlet apparatus by increasing the temperature and technological reduction in the processing time of the raw materials led to the production of a substance with a new composition and FA content. The ratio of unsaturated / saturated FA in the resulting dry extract is 5 times greater than the similar ratio separately in seeds, pulp and shell. At the same time, the distribution of separate unsaturated and polyunsaturated FA's in the dry extract solution is fairly uniform. The relative amount of linoleic FA in the dry extract was smaller, and the linolenic FA was greater than in the seeds and pulp of the fruit.

Conclusions. Modifying the extraction of the mixture in the Soxhlet apparatus by increasing the temperature and technological reduction of the processing time *did not lead* to complete degreasing of the substrate and allowed to obtain a dry extract of *Citrullus* solvent with content of microdoses of the FA, their balanced (uniform) in amount, and predominance of 5 times the amount of unsaturated polyunsaturated FA over the amount of saturated. We assume that such a redistribution of FA, and especially their micro doses, can be the basis for creating medicines with more effective effects on the body.

Key words: *Citrullus colocynthis*, saturated, unsaturated, polyunsaturated, fatty acids, linoleic, linolenic.

УДК: 616.72-002-031.13-053.2-036.8-037

АСОЦІАЦІЇ КЛІНІЧНОГО, ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ТА ХАРАКТЕРУ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ З РОЗВИТКОМ РЕМІСІЇ У ДОРОСЛИХ ПАЦІЄНТІВ З ЮВЕНІЛЬНИМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

Джус М.Б.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
dzhusm@yahoo.co.uk

Рецензент: проф. Кондратюк В.Є.

Актуальність. Оскільки ефективність терапії оцінюється частотою досягнення ремісії, тому вивчення частоти досягнення ремісії ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА) на фоні терапії згідно "Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний ревматоїдний артрит" у дорослому віці, є актуальним.

Метою дослідження було дослідження асоціації клінічного, психоемоційного стану та характеру патогенетичної терапії з розвитком ремісії у дорослих пацієнтів з ЮРА.

Матеріали та методи. Обстежено 168 дорослих пацієнтів з ЮРА на етапі переходу від дитячої до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці. Проводили ретроспективний аналіз медичної документації з оцінкою клінічної симптоматики та лабораторних даних в дитячому віці та оцінювали клінічний стан, тривалість захворювання, активність за шкалами JADAS та DAS-28, якість життя за SF-36, наявність депресії за PHQ-9, алекситемії за TAS-20, мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) та проведене лікування в дитинстві і в дорослому віці.

Результати. Усіх пацієнтів розділено на 2 групи: I група – 138 пацієнтів (82,1%), які на момент огляду мали активне захворювання, та II група – 30 пацієнтів (17,9%), які досягли ремісії. Пацієнти, що досягли ремісію, не відрізнялися за віком на момент проведення дослідження, хоча за статтю виявлено переважання жінок (58,1%) в групі активного захворювання, порівняно з групою пацієнтів, що досягли ремісію (31,0%). Пацієнти обох груп не відрізнялися за ростом, однак, пацієнти в ремісії мали більшу масу тіла ($p < 0,01$) та відповідно ІМТ ($p < 0,01$), хоча він не перевищував норми. За рівнем ревматоїдного фактору (РФ) та А-ЦЦП, АНА та за наявністю HLA-B27 відмінностей між групами не виявлено (всі $p>0,05$). Також відмінностей за рівнем загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності, глюкози, як факторів ризику розвитку атеросклерозу, не виявлено (всі $p>0,05$). У пацієнтів з активним захворюванням встановлено гірші показники стану кісткової тканини за Z-показником в ділянці поперекового відділу хребта, МЩКТ та Z-показником – в ділянці шийки стегнової кістки (ШСК) і за МЩКТ – в ультрадистальному відділі кісток передпліччя (УВКП) (усі $p < 0,05$). При аналізі проведеної медикаментозної терапії у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісію та з активним захворюванням, встановлено, що вони не відрізнялися за частотою призначення імунобіологічної терапії. Однак, пацієнти з ЮРА, що досягли ремісії, частіше не отримували глюкокортикоїдів як в анамнезі ($p < 0,001$), так і на момент огляду ($p < 0,001$), що пояснюється меншою активністю в дебюті захворювання ($p < 0,05$). Обидві групи не відрізнялися ні за тривалістю прийому базисної терапії хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами, ні за дозами метотрексату та сульфосалазину. З 53 пацієнтів з найбільш прогностично несприятливим варіантом ЮРА – РФ (+)/(-) поліартикулярними, частіше мали артрит > 3 суглобів ($p < 0,01$), симетричний артрит ($p < 0,05$), вище швидкість осідання еритроцитів на фоні лікування ($p < 0,05$), за відсутності відмінностей рівнів С-реактивного білку і JADAS, ніж пацієнти з ремісією.

Висновки: Пацієнти з ЮРА в дорослому віці у 82,1% продовжують мати активне захворювання різного ступеня. Встановлено негативний вплив активного захворювання на стан мінеральної щільності кісткової тканини переважно в ділянці ШСК та УВКП у дорослих пацієнтів з активним ЮРА, порівняно з пацієнтами в ремісії. Встановлено значний вплив активного захворювання в дорослому віці на фізичне благополуччя пацієнтів, а також фізичне, рольове та соціальне функціонування, біль у тілі, загальне здоров'я, психічне здоров'я, за результатами анкетування SF-36, порівняно з групою пацієнтів у ремісії. Виявлено підвищення рівня депресії, за результатами анкетування PHQ-9, у групі активного захворювання, порівняно з групою пацієнтів у ремісії, хоча за рівнем алекситимії вони не відрізнялися. Пацієнти, що досягли ремісії, порівняно з пацієнтами з активним поліартритом, рідше приймали ГК в дорослому віці та мали вищу дозу метотрексату.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, дорослі, активне захворювання, ремісія, лікування

Актуальність. Вибір лікувальних заходів при ювенільному ревматоїдному артриті (ЮРА) в дорослому віці залежить від клінічного варіанту за ILAR-класифікацією та активності захворювання. Згідно наказу №832 МОЗ України, в 2012 році затверджено «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний ревматоїдний артрит», в якому представлено підходи до діагностики та вибору терапевтичних заходів залежно від клінічного варіанту. Однак у цей протокол не входять рекомендації щодо ведення пацієнтів після досягнення 18-річного віку. Тому часто в дорослій ревматологічній службі лікарі-ревматологи продовжують ті схеми лікування, які були

розроблені в дитячому віці, або ж користуються рекомендаціями щодо лікування тих нозологій, які найбільше клінічно нагадують відповідні варіанти ЮРА в дорослому віці, а саме: ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозивний сподиліт та ін. Тому дослідження частоти досягнення ремісії на фоні терапії ЮРА у дорослому віці, як показника її ефективності, є актуальним.

Метою нашого дослідження було вивчення асоціації клінічного, психоемоційного стану та характеру патогенетичної терапії з розвитком ремісії у дорослих пацієнтів з ЮРА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження включено 168 молодих дорослих пацієнтів з ЮРА на етапі переходу від дитячої до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці. При включенні в дослідження діагноз ЮРА ставили відповідно до критеріїв Міжнародної ліги асоціації ревматологів (International League of Associations for Rheumatology – ILAR), Durban 1997, Edmonton 2001 (ILAR) [5]. В групу хворих увійшли пацієнти з різних регіонів Украэ□ни, віком понад 18 років, яким у дитинстві встановлено діагноз ЮРА, в період між 1984 та 2014 роками. Всі пацієнти з ЮРА обстежені дорослим ревматологом амбулаторно або стаціонарно на базі Олександрівськоэ□ клінічноэ□ лікарні міста Києва у період між квітнем 2015 року та груднем 2017 року. Проводили ретроспективний аналіз медичної документації з оцінкою віку дебюту захворювання, часу відтермінування діагнозу, віку менархе, локалізації суглобового синдрому, наявності ентезитів, сакроіліїту, болю в спині, увеїту, інших клінічних проявів та лабораторної активності як в дебюті захворювання, так і на фоні лікування дитячим ревматологом, з врахуванням візуальної аналогової шкали (ВАШ) у дитинстві на початку захворювання, активності захворювання за JADAS, наявності ревматоїдного фактору (РФ), HLA-B27, АНА. На момент огляду в дорослому віці оцінювали клінічний стан з визначенням зросту, маси, ІМТ, тривалість захворювання, кількість припухлих суглобів, обмеження рухливості у суглобах, наявності ентезитів, сакроіліїту, болю в спині, увеїту, активності захворювання, за шкалою JADAS та DAS-28, оцінку загального стану пацієнтом та лікарем, за ВАШ, якість життя, за SF-36, наявність депресії, за анкетою PHQ-9, алекситемії, за анкетою TAS-20, та рівень порушення функціональної активності, за HAQ, кількісну оцінку віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень ЮРА, за індексами JADI-A та JADI-E [2], мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ). Оцінювали дані поточноэ□ терапіэ□ та отриманої в дитинстві: нестероэ□дні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикоїди (ГК), хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (ХМПРП), імунобіологічна терапія (ІБТ): метотрексат, лефлуномід, гідроксихлорохін, азатіоприн та ІБТ: етанерцепт, адалімумаб, голімумаб, абатацепт, ритуксимаб і тоцилізумаб.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед пацієнтів з ЮРА переважали хворі з олігоартритом персистивним (n = 44, або 26,2 %), РФ (–) поліартритом (n = 42, або 25 %), ентезит-асоційованим артритом (n = 28, або 16,7 %), системним артритом (n = 22, або 13,1 %), олігоартритом поши-

Таблиця 1

Характеристика молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісію, та з активним захворюванням

Клінічні прояви		З активним захворюванням (n = 136)	В ремісії (n = 29)	P
Вік на момент огляду, роки		23,3±7,5	20,7±3,2	>0,05
Вік дебюту ЮРА, роки		9,0±4,9	10,2±4,9	>0,05
Стать (ж/ч)		79 (58,1%) / 57 (41,9%)	9 (31,0%) / 20 (69,0%)	< 0,01
Зріст, м		1,7±0,1	1,7±0,1	>0,05
Маса, кг		61,5±13,8	68,9±12,0	< 0,01
ІМТ, кг/м^2		21,1±3,7	22,9±2,7	< 0,01
Тривалість захворювання, роки		13,5 [7; 18,2]	7,5 [4,2; 12,7]	< 0,01
Варіант ЮРА, за ILAR класифікацією	Поліартит РФ(+)	12 (8,8%)	(0%)	>0,05
	Олігоартрит персистивний	31 (22,8%)	11 (39,3%)	
	Олігоартрит поширений	17 (12,5%)	4 (14,3%)	
	Поліартрит РФ(–)	35 (25,7%)	4 (14,3%)	
	Системний артрит	19 (14%)	3 (10,7%)	
	Ентезит-асоційований артрит	21 (15,4%)	6 (21,4%)	
	Псоріатичний артрит	1 (0,7%)	0 (0%)	

Таблиця 2

Клінічні прояви у дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісії, та з активним захворюванням

Клінічні прояви		З активним захворюванням (n = 136)	В ремісії (n = 29)	p
Ранкова скутість, хв		10 (5; 30) [0; 240]	5 (0; 7,5) [0; 30]	< 0,01
Системні прояви		24 (17,6%)	2 (6,9%)	>0,05
Артрит > 3 суглобів		68 (50%)	1 (3,4%)	< 0,01
Артрит кистей		49 (36%)	1 (3,4%)	< 0,01
Симетричний артрит		47 (34,6%)	1 (3,4%)	< 0,01
Лімфаденопатія		11 (8,1%)	1 (3,4%)	>0,05
Увеїт		19 (14%)	3 (10,3%)	>0,05
Ентероколіт		2 (1,5%)	0 (0%)	>0,05
Наявність артриту	Олігоартрит	75 (55,1%)	10 (34,5%)	< 0,01
	Моноартрит	3 (2,2%)	4 (13,8%)	
	Поліартрит	43 (31,6%)	0 (0%)	
	Відсутній артрит	15 (11%)	15 (51,7%)	
Ентезит		31 (22,8%)	0 (0%)	< 0,01
Дактиліти		6 (4,4%)	0 (0%)	>0,05
Сакроіліїт		32 (23,5%)	4 (13,8%)	>0,05
Біль у хребті		74 (54,4%)	5 (17,2%)	< 0,01
Потреба в протезуванні		41 (30,1%)	1 (3,4%)	< 0,01
Болючі суглоби (кількість)		2 (1; 5) [0; 22]	0 (0; 0) [0; 3]	< 0,01
Деформовані суглоби, анкілози/протези (кількість)		0 (0; 1) [0; 11]	0 (0; 0) [0; 4]	< 0,05
Припухлі суглоби (кількість)		1 (0; 2) [0; 16]	0 (0; 0) [0; 1]	< 0,01
Рентгенологічна стадія		1 (1; 3) [0; 4]	1 (0; 1) [0; 2]	< 0,01
Функціональна недостатність суглобів	0	10 (7,4%)	14 (48,3%)	< 0,01
	1	51 (37,5%)	15 (51,7%)	
	2	65 (47,8%)	0 (0%)	
	3	10 (7,4%)	0 (0%)	

реним (n = 20, або 11,9 %), РФ(+) поліартритом (n = 11 або 6,5 %), псоріатичним артритом (n = 1, або 0,6 %).

Усіх пацієнтів розділено на 2 групи: I група – 138 пацієнтів (82,1 %), які на момент огляду ревматологом дорослої служби охорони здоров'я мали активне захворювання, та II група – складалася з 30 пацієнтів (17,9 %), які досягли ремісії. Оцінку активного захворювання чи розвитку ремісії проводили залежно від варіанту ЮРА, за DAS-28 та/чи JADAS-10, згідно наших попередніх досліджень [1].

В таблиці 1 представлено характеристику молодих дорослих пацієнтів з ЮРА. Так, пацієнти, що досягли ремісію, не відрізнялися за віком на момент проведення дослідження, хоча за статтю виявлено переважання жінок (58,1 %) в групі активного захворювання, порівняно з групою пацієнтів, що досягли ремісію (31,0 %). Пацієнти обох груп не відрізнялися за ростом, однак пацієнти в ремісії, порівняно з пацієнтами з активним захворюванням, мали більшу масу тіла ($p < 0,01$) та, відповідно, ІМТ ($p < 0,01$), хоча він не перевищував норми. Пацієнти I групи мали більшу тривалість захворювання ($p < 0,01$), хоча не відрізнялися від II групи за віком дебюту захворювання та за ILAR варіантами ЮРА.

При аналізі клінічних проявів (табл. 2) встановлено, що у пацієнтів II групи рідше спостерігалось ураження більше 3 суглобів ($p < 0,01$), артрит кистей ($p < 0,01$), симетричний артрит ($p < 0,01$), ентезити ($p < 0,01$), біль у хребті ($p < 0,01$). В них рідше була потреба в протезуванні суглобів ($p < 0,01$), менше деформованих та болючих суглобів ($p < 0,05$, $p < 0,001$ відповідно). У пацієнтів II групи частіше діагностували відсутність рентгенологічних змін чи I рентгенологічну стадію, за критеріями Штейнброкера ($p < 0,001$).

Логічно, що пацієнти обох груп відрізнялися за DAS-28, JADAS, загальною оцінкою здоров'я за ВАШ пацієнтом та лікарем, С-реактивним білком (С-РБ) та швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ) (всі $p < 0,01$), які відповідають за активність процесу (табл. 3). Однак за рівнем РФ та А-ЦЦП, АНА та за наявністю HLA-B27 відмінностей між групами не виявлено (всі $p>0,05$). Також відмінностей за рівнем загального холестерину (ХС) та ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), глюкози, як фак-

Таблиця 3

Показники активності та деякі лабораторні показники молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісії, та з активним захворюванням

Показник		З активним захворюванням (n = 136)	В ремісії (n = 29)	P
DAS28, бали		3,4±1,4	1,6±0,7	< 0,01
JADAS, бали		8 (5; 15) [1; 34]	1 (0; 3,5) [0; 13]	< 0,01
ВАШ, мм	Пацієнт	40 (30; 60) [0; 90]	10 (2,5; 20) [0; 40]	< 0,01
	Лікар	40 (20; 50) [0; 90]	0 (0; 10) [0; 30]	< 0,01
С-РБ, мг/л		6 (4; 24) [0; 284]	4 (4; 4) [0; 4]	< 0,01
ШОЕ, мм/год		14 (6; 30) [2; 70]	5 (3; 7) [1; 17]	< 0,01
РФ, МО/мл		0 (0; 0) [0; 64]	0 (0; 0) [0; 1]	>0,05
А-ЦЦП, Од/мл		2 (2; 2) [1; 7,1]	2 (2; 2) [1; 2]	>0,05
АНА		16 (11,7%)	3 (10,3%)	>0,05
HLA-B27		41 (30,1%)	6 (20,7%)	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		2,6±1,1	2,2±0,8	>0,05
Загальний ХС, ммоль/л		4,6±1,1	4,1±1,1	>0,05
Глюкоза, ммоль/л		4,8±0,6	4,7±0,7	>0,05
Вітамін 25-(OH)D, нг/мл		18 (14,2; 23,1) [6,1; 48,5]	22,8 (20; 23) [20; 28,3]	>0,05
Альбумін, г/л		39,1 (36; 46) [2,5; 49,3]	46 (39,3; 58) [39,3; 50,3]	>0,05
Кальцій загальний, ммоль/л		2,4 (2,3; 2,4) [1,3; 2,5]	2,3 (1,4; 2,7) [1,2; 2,9]	>0,05
Кальцій іонізований, ммоль/л		2,5 (2,3; 2,5) [2,3; 2,5]	—	—

торів ризику розвитку атеросклерозу, не виявлено (всі p>0,05).

В таблиці 4 представлено результати обстеження стану МЩКТ молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісії, та з активним захворюванням. Встановлено гірші показники стану кісткової тканини, за Z-показником, в ділянці поперекового відділу хребта (ПВХ), за МЩКТ та Z-показником – в ділянці шийки стегнової кістки (ШСК), і за МЩКТ – в ультрадистальному відділі кісток передпліччя (УВКП) (усі p < 0,05) у пацієнтів з активним захворюванням.

Аналіз показників якості життя, алекситимії та депресії у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісію, та з активним захворюванням (табл. 5) показав значний вплив на них активного захворювання. Так, при досягненні ремісії покращується фізичне благополуччя пацієнтів (PCS p < 0,001), хоча загальне психічне благополуччя (MCS) не змінюється. У пацієнтів з ремісією покращуються, за результатами опитувальника якості життя SF-36, такі показники, як фізичне, рольове та соціальне функціонування (PF p < 0,001, RF p < 0,001, SF p < 0,001), біль у тілі (BP p < 0,001), загальне здоров'я (GH p < 0,001), психічне здоров'я (MH p < 0,001). Також виявлено зменшення до нормальних показників рівня депресії, за результатами анкетування PHQ-9 (p < 0,05), хоча в обох групах виявлено підвищені рівні алекситимії (TAS > 60), і за цим показником вони не відрізнялися.

При аналізі проведеної медикаментозної терапії у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісію, та з активним захворюванням (табл. 6), встановлено, що вони не відрізнялися за частотою призначення ІБТ, хоча ці результати потрібно трактувати з обережністю, оскільки в групі пацієнтів, що досягли ремісію, лише 5 (17,1 %) пацієнтів отримували раніше чи на момент огляду ІБТ. Однак, виявлено, що пацієнти з ЮРА, що досягли ремісії, частіше не отримували ГК в анамнезі (p < 0,001), так і на момент огляду (p < 0,001), що пояснюється меншою активністю в дебюті захворювання (p < 0,05). Обидві групи не відрізнялися ні за тривалістю прийому базисної терапії ХМПРП, ні за дозами метотрексату та сульфосалазину.

З усіх хворих з ЮРА, ми виділили групу з 53 пацієнтів з найбільш прогностично несприятливим варіантом ЮРА – РФ (+)/(-) поліартикулярними варіантами ЮРА.

Таблиця 4

Показники стану МЩКТ молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісію, та з активним захворюванням

Показники	З активним захворюванням (n = 52)	В ремісії (n = 13)	P
МЩКТ ПВХ, г/см2	1,04 (0,9; 1,21) [0,36; 1,39]	1,13 (1; 1,28) [0,98; 1,7]	>0,05
Т-показник в ділянці ПВХ	-1,02 (-1,5; 0,72) [-3; 1,8]	—	—
Z-показник в ділянці ПВХ	-0,9 (-1,9; 0,32) [-6,3; 2,3]	-0,09 (-0,65; 0,84) [-0,8; 3,5]	< 0,05
МЩКТ ШСК, г/см^2	0,91 (0,8; 1,03) [0,24; 1,32]	0,99 (0,95; 1,31) [0,86; 1,35]	< 0,05
Т-показник в ділянці ШСК	-0,8 (-1,6; -0,3) [-3,1; 1,14]	—	—
Z-показник в ділянці ШСК	-0,8 (-1,38; -0,1) [-5,3; 1,97]	0,35 (0,15; 0,63) [0,1; 0,7]	< 0,05
МЩКТ ВС г/см^2	0,81 (0,66; 0,89) [0,43; 1,06]	0,9 (0,77; 1,04) [0,75; 1,06]	>0,05
Т-показник в ділянці ВС	-0,35 (-1,83; 0,18) [-2,4; 1,83]	—	—
Z-показник в ділянці ВС	-0,35 (-1,5; 0,19) [-2,9; 2,38]	-0,2 (-0,2; -0,2) [-0,2; -0,2]	>0,05
МЩКТ УВКП, г/см^2	1,02 (0,88; 1,11) [0,66; 1,29]	1,14 (0,97; 1,28) [0,93; 1,29]	< 0,05
Т-показник в ділянці УВКП	-0,45 (-1,58; 0,32) [-2,3; 2,26]	-0,4 (-0,4; -0,4) [-0,4; -0,4]	>0,05
Z-показник в ділянці УВКП	-0,5 (-1,25; 0,39) [-4,8; 2,76]	-0,3 (-0,6;) [-0,6; 0,3]	>0,05

Примітки: ВС – весь скелет; ШСК – шийка стегнової кістки; ПВХ – поперековий віділ хребта; УВКП – ультрадистальний відділ кісток передпліччя.

Встановлено, що за клінічними та лабораторними проявами в дитячому віці, пацієнти, що досягли ремісії в дорослому віці, мали меншу тривалість ранкової скутості ($p < 0,01$), рідше мали артрит більше 3 суглобів ($p < 0,01$), симетричний артрит ($p < 0,05$), нижче ШОЕ на фоні лікування ($p < 0,05$), за відсутності відмінностей рівнів СРБ і JADAS, ніж пацієнти з активним РФ(+)/(–) поліартритом (табл. 7 та табл. 8).

Пацієнти, що досягли ремісії, порівняно з пацієнтами з активним поліартритом, рідше приймали ГК на момент огляду (3,4 % проти 29,6 %; $p<0,05$) та мали вищу дозу метотрексату (15 [8,7; 15] проти 10 [7,5; 15]; $p<0,05$).

Отже, ЮРА в дитячому віці має як моноциклічний, так і поліциклічний перебіг та може характеризуватися довготривалими ремісіями. Однак, перебіг ЮРА в дорослому віці, та особливості розвитку і діагностики ремісії в дорослому віці у пацієнтів з ЮРА є недостатньо вивченими. Найбільш сприятливим за прогнозом варіантом ЮРА, при якому найчастіше розвивається ремісія в дитинстві, є олігоартикулярний варіант, тоді як найгірший прогноз спостерігається у пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮРА [3]. В 2006 р. було запропоновано [7] розрізняти поняття неактивної хвороби та клінічної ремісії. Однак, питання ремісії при ЮРА теж є суперечливими та недостатньо вивченими, так само, як і недостатньо вивчені є фактори, з якими асоціюється розвиток ремісії в дорослому віці. В нашій роботі встановлено, що 82,1 % пацієнтів з ЮРА в дорослому віці продовжують мати активне захворювання різного ступеня. Це перевищує дані інших дослідників, які повідомили, що 41 % пацієнтів з ЮРА мають активне захворювання через 30 років спостереження, та з іншим дослідженням [7], в яко-

Таблиця 5

Показники якості життя, алекситимії та депресії у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісію, та з активним захворюванням

Показники	Активне захворювання (n = 104)	Ремісія (n = 28)	p
Оцінка якості життя, за SF-36 фізичне благополуччя (PCS)	43,1±9,6	53±7,3	< 0,01
Оцінка якості життя, за SF-36 психологічне благополуччя (MCS)	44,7±11,2	49,3±9,7	>0,05
Фізичне функціонування (PF)	67,2±25,4	87,6±14,7	< 0,01
Рольове функціонування (RF)	56,4±33	77,4±27,9	< 0,01
Інтенсивність болю (BP)	50,5±24,4	79,9±22,4	< 0,01
Загальний стан здоров'я (GH)	48,1±21,6	68,7±19,1	< 0,01
Життєва активність (VT)	52,4±21,1	65,8±16,7	< 0,01
Соціальне функціонування (SF)	68,8±23,7	85,3±17,1	< 0,01
Рольове функціонування (RE)	64±33,7	77,5±30,2	>0,05
Психічне здоров'я (MH)	64,1±20,2	74,2±17,1	< 0,05
TAS-20, бали	67,1±11,2	64±8,5	>0,05
PHQ-9, бали	8,6 (6,8; 9,9)	4,9 (3,6; 6,8)	< 0,05

Таблиця 6

Проведена медикаментозна терапія у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісію, та з активним захворюванням

Показники		Активне захворювання (n = 136)	З ремісією (n = 29)	p
ІБТ	прийом на даний момент	21 (15,4%)	3 (10,3%)	>0,05
	прийом в анамнезі	10 (7,3%)	2 (6,9%)	
	не приймав раніше	105 (77,2%)	24 (82,8%)	
ГК	прийом в анамнезі	94 (69,1%)	16 (55,2%)	< 0,01
	прийом на даний момент	41 (30,1%)	1 (3,4%)	< 0,01
	середня доза, мг	4 (2,5; 8) [0; 28]	5 (3; 8) [0; 10]	>0,05
ХМПРП	тривалість терапії, роки	4 (1; 9,7) [0; 30]	3 (2; 6) [0; 12]	>0,05
	Метотрексат, мг/тиж	10 (0; 15) [0; 25]	0 (0; 15) [0; 25]	< 0,05
	Сульфасалазин, г/д	2 (0,6; 2) [0; 3]	2 (2; 2,5) [0; 3]	>0,05

му задокументовано 37-43 % пацієнтів з активним захворюванням, але співпадає з іншим дослідженням [6], де виявлено 67 % пацієнтів з активним захворюванням у дорослому віці. Автори пояснюють отриманий вищий відсоток тим, що вони використовували для оцінки активності захворювання шкали, які запроваджені при відповідних ревматологічних захворюваннях в дорослому віці. Хоча, на відміну від нашої роботи, вони не проводили спостереження за пацієнтами з більш сприятливим прогнозом ЮРА – персистивним олігоартритом, при якому часто розвивається ремісія [6]. Крім того, в наше спостереження включено 16,1 % пацієнтів, які знаходяться в ремісії.

Таблиця 7

Відмінність у клінічних проявах в дитинстві у пацієнтів з активним поліартикулярним варіантом ЮРА та з ремісією в дорослому віці

Показники		Ремісія (n = 29)	Поліартрит активний (n = 54)	p
Клінічні прояви	Ранкова скутість, хв	25 [0; 40] (0; 180)	40 [30; 90] (0; 300)	< 0,05
	Артрит > 3 суглобів	16 (55,2%)	45 (83,3%)	< 0,01
	Артрит суглобів кистей	10 (34,5%)	38 (70,4%)	< 0,01
	Симетричний артрит	7 (24,1%)	29 (53,7%)	< 0,05
	Рентгенологічні зміни	2 (6,9%)	7 (13%)	>0,05
	Наявність ентезитів	3 (10,3%)	3 (5,6%)	>0,05
	Наявність дактилітів	6 (20,7%)	6 (11,1%)	>0,05
Наявність сакроіліїту в дитинстві	Клінічно	0 (0%)	2 (3,7%)	>0,05
	За результатами МРТ	3 (10,3%)	1 (1,9%)	
	Нема	26 (89,7%)	48 (88,9%)	
Біль у хребті в дитинстві		3 (10,3%)	7 (13%)	>0,05
Тип артриту	Олігоартрит	20 (69%)	16 (29,6%)	< 0,01
	Моноартрит	2 (6,9%)	0 (0%)	
	Поліартрит	7 (24,1%)	35 (64,8%)	
Позасуглобові прояви	Наявність лімфаденопатії, спленомегалії	12 (23,5%)	4 (7,4%)	>0,05
	Наявність висипу	2 (6,9%)	1 (1,9%)	>0,05
	Наявність гарячки	13 (44,8%)	24 (44,4%)	>0,05
	Наявність увеїту	3 (10,3%)	4 (7,4%)	>0,05
	Наявність болю у шийному відділі	1 (3,4%)	11 (20,4%)	< 0,05
	Наявність гепатомегалії	0 (0%)	9 (16,7%)	< 0,05

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з ЮРА у дорослому віці у 82,1 % продовжують мати активне захворювання різного ступеня.

2. Встановлено негативний вплив активного захворювання на стан мінеральної щільності кісткової тканини переважно в ділянці ШСК та УВКП (усі $p < 0,05$) у дорослих пацієнтів з активним ЮРА порівняно з пацієнтами в ремісії.

3. Встановлено значний вплив активного захворювання в дорослому віці на фізичне благополуччя пацієнтів (PCS $p < 0,001$), а також фізичне, рольове та соціальне функціонування (PF $p < 0,001$, RF $p < 0,001$, SF $p < 0,001$), біль у тілі (BP $p < 0,001$), загальне здоров'я (GH $p < 0,001$), психічне здоров'я (MH $p < 0,001$), за результатами анкетування SF-36, порівняно з групою пацієнтів у ремісії. Виявлено підвищення рівня депресії, за результатами анкетування PHQ-9 ($p < 0,05$), у групі активного захворювання порівняно з групою пацієнтів у ремісії, хоча за рівнем алекситимії вони не відрізнялися.

4. Пацієнти, що досягли ремісії, порівняно з пацієнтами з активним поліартритом, рідше приймали ГК в дорослому віці (3,4 % проти 29,6 %; $p<0,05$) та мали вищу дозу метотрексату (15 [8,7; 15] проти 10 [7,5; 15]; $p<0,05$).

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

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

Таблиця 8

Відмінність лабораторних показників у дитинстві та отриманого лікування у пацієнтів з активним поліартикулярним варіантом ЮРА та з ремісією в дорослому віці

Показники		Ремісія (n = 29)	Поліартрит (n = 54)	p
HLA-B27 у дитинстві		5 (17,2%)	7 (12,9%)	>0,05
РФ	В дебюті, МО/мл	0 (0%)	6 (11,1%)	>0,05
	На тлі лікування в дитинстві, МО/мл	0 (0%)	3 (5,6%)	>0,05
А-ЦЦП	В дебюті, Од/мл	0 (0%)	2 (3,7%)	>0,05
	На тлі лікування в дитинстві, ОД/мл	0 (0%)	1 (1,9%)	>0,05
АНА в дитинстві позитивні		1 (3,4%)	1 (1,9%)	>0,05
ШОЕ	В дебюті, мм/год	13 (9; 42,5) [3; 55]	30 (14,5; 49,8) [2; 100]	>0,05
	На тлі лікування в дитинстві, мм/год	7 (4; 20) [1; 43]	16 (9,8; 24,3) [4; 80]	< 0,05
С-РБ	В дебюті, мг/л	12 (5; 64) [4; 72]	24 (6; 63,5) [2; 128]	>0,05
	На тлі лікування в дитинстві, мг/л	6 (6; 12) [6; 24]	12 (6; 24) [4; 42]	>0,05
ВАШ	Пацієнт, мм	71,4±18,8	62,2±22,1	>0,05
	В дитинстві лікар, мм	53,6±21,3	52,6±18,3	>0,05
JADAS в дитинстві, бали		14,1±7,1	15,9±7,1	>0,05
Чи приймав ГК раніше		16 (55,2%)	38 (70,4%)	< 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		—	2,4±1,2	—
Загальний ХС, ммоль/л		4,5±1,4	4,4±1,2	>0,05
Глюкоза, ммоль/л		4,8±0,8	4,7±0,6	>0,05
Вітамін 25-(OH)D, нг/мл		46,8 (22,8; 52,3) [22,8; 70,7]	17 (12,5; 21,5) [6,8; 121]	>0,05
Альбумін, г/л		44,8±7,8	25,2±16,9	>0,05
Кальцій загальний, ммоль/л		—	2,3 (2,3; 2,4) [2,3; 2,4]	—
Отримане лікування:				
ІБТ	прийом на даний момент	2 (6,9%)	11 (20,4%)	>0,05
	прийом в анамнезі	4 (13,8%)	8 (14,8%)	
	не приймав раніше	23 (79,3%)	35 (64,8%)	
ГК	прийом в анамнезі	12 (41,4%)	32 (59,3%)	>0,05
	прийом на даний момент	1 (3,4%)	16 (29,6%)	< 0,05
	середня доза, мг	5 [4; 8]	6 [4; 11,2]	>0,05
ХМПРП	тривалість терапії, роки	5 [2; 8]	5 [2; 11]	>0,05
	Метотрексат, мг/тиж	15 [8,7; 15]	10 [7,5; 15]	< 0,05
	Сульфасалазин, г/д	2 [2; 2]	2 [0,5; 2]	>0,05

ЛІТЕРАТУРА

1. Джус М.Б. Ремісія та активне захворювання у молодих дорослих пацієнтів на етапі переходу з дитячої до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці розвитку // Галицький лікарський вісник. 2018. Т. 25, №3. С 7-10.
2. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis / S. Viola, E. Felici, S. Magni-Manzoni [et al.] // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. P. 2092-2102.
3. Disease Course, Outcome, and Predictors of Outcome in a Population-based Juvenile Chronic Arthritis Cohort Followed for 17 Years / L. Bertilsson, B. Andersson-Gare, A. Fasth [et al.] // The Journal of Rheumatology. 2013. Vol. 40 (5). P. 715-724. DOI : 10.3899/jrheum.120602
4. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis / A. Selvaag, H. Aullie, V. Lilleby [et al.] // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75, No. 1. P. 190-195. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206034.
5. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 / R.E. Petty, T.R. Southwood, P. Manners [et al.] // J. Rheumatol. 2004. Vol. 31 (2). P. 390-392.
6. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood: fulfilment of classification criteria for adult rheumatic diseases, long-term outcomes and predictors of inactive disease, fun ctional status and damage / F. Oliveira-Ramos, M. Eusembio, F. Martins [et al.] // RMD Open. 2016. Vol. 2. e000304.
7. Ravelli A., Martini A. Remission in juvenile idiopathic arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2006. Vol. 24 (Suppl. 43). P. 105-110.

Отримано: 24.11.2017

АССОЦИАЦИИ КЛИНИЧЕСКОГО, ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И ХАРАКТЕРА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С РАЗВИТИЕМ РЕМИССИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНАЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Джус М.Б.

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

Актуальность. Эффективность терапии оценивается частотой достижения ремиссии. Изучение ремиссии ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) на фоне терапии, согласно "Унифицированного клинического протокола медицинской помощи детям, больным ювенильным ревматоидным артритом" во взрослом возрасте, является актуальным.

Целью исследования было изучение ассоциации клинического, психоэмоционального состояния и характера патогенетической терапии с развитием ремиссии у взрослых пациентов с ЮРА.

Материалы и методы. Обследовано 168 взрослых пациентов с ЮРА на этапе перехода от детской к взрослой службе здравоохранения и во взрослом возрасте. Проводили ретроспективный анализ медицинской документации с оценкой клинической симптоматики и лабораторных данных в детском возрасте и оценивали клиническое состояние, длительность заболевания, активность по шкалам JADAS и DAS-28, качество жизни – по SF-36, наличие депрессии – по PHQ-9, алекситемии – по TAS-20, минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и проведенное лечение в детстве и во взрослом возрасте.

Результаты. Всех пациентов разделили на 2 группы: I группа – 138 пациентов (82,1%), которые на момент осмотра имели активное заболевание и II группа – 30 пациентов (17,9 %), которые достигли ремиссии. Пациенты, достигшие ремиссии, не отличались по возрасту на момент проведения исследования, хотя по полу обнаружено преобладание женщин (58,1 %) в группе активного заболевания, по сравнению с группой пациентов, достигших ремиссии (31,0 %). Пациенты обеих групп не отличались по росту, однако, пациенты в ремиссии имели большую массу тела ($p < 0,01$) и ИМТ ($p < 0,01$), хотя он не превышал нормы. По уровню ревматоидного фактора (РФ) и А-ЦЦП, АНА и по наличию HLA-B27 различий между группами не выявлено (все $p > 0,05$). Также различий по уровню общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности, глюкозы, как факторов риска развития атеросклероза, не обнаружено (все $p > 0,05$). У пациентов с активным заболеванием установлены худшие показатели состояния костной ткани по Z-показателю – в области поясничного отдела позвоночника, по МПКТ и Z-показателю – в области шейки бедренной кости (ШБК), и по МПКТ – в ультрадистальном отделе костей предплечья (УОКП) (все $p < 0,05$). При анализе проведенной медикаментозной терапии у молодых взрослых пациентов с ЮРА, достигших ремиссии и с активным заболеванием, установлено, что они не отличались по частоте назначения иммунобиологической терапии. Однако, пациенты с ЮРА, достигшие ремиссии, чаще не получали глюкокортикоиды (ГК) как в анамнезе ($p < 0,001$), так и на момент осмотра ($p < 0,001$), что объясняется меньшей активностью в дебюте заболевания ($p < 0,05$). Обе группы не отличались ни по продолжительности приёма базисной терапии болезнемодифицирующими противоревматическими препаратами, ни по дозам метотрексата и сульфосалазина. Из 53 пациентов с наиболее прогностически неблагоприятным вариантом ЮРА – РФ (+)/(-) полиартикулярными, чаще имели артрит > 3 суставов ($p < 0,01$), симметричный артрит ($p < 0,05$), выше СОЭ на фоне лечения ($p < 0,05$), при отсутствии различий уровней С-реактивного белка и JADAS, чем пациенты с ремиссией.

Выводы. Пациенты с ЮРА во взрослом возрасте в 82,1 % продолжают иметь активное заболевание различной степени. Установлено негативное влияние активного заболевания на состояние минеральной плотности костной ткани преимущественно в области ШБК и УОКП у взрослых пациентов с активным ЮРА по сравнению с пациентами в ремиссии. Установлено значительное влияние активного заболевания во взрослом возрасте на физическое благополучие пациентов, а также физическое, ролевое и социальное функционирование, боль в теле, общее здоровье, психическое здоровье, по результатам анкетирования SF-36, по сравнению с группой пациентов в ремиссии. Выявлено повышение уровня депрессии, по результатам анкетирования PHQ-9, в группе активного заболевания, по сравнению с группой пациентов в ремиссии, хотя по уровню алекситимии они не отличались. Пациенты, достигшие ремиссии, по сравнению с пациентами с активным полиартритом, реже принимали ГК во взрослом возрасте и имели высокую дозу метотрексата.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, взрослые, активное заболевание, ремиссия, лечение

ASSOCIATION OF CLINICAL, PSYCHOEMOTIONAL STATUS AND THE PATHOGENETIC THERAPY WITH THE DEVELOPMENT OF REMISSION IN ADULT PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

Dzhus M.B.

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. The study of the frequency of remission in adult patients with JRA treated in accordance with the "Unified clinical protocol for medical care for patients with juvenile rheumatoid arthritis" is relevant.

Objective. The aim of our study was to evaluate the association of the clinical, psycho-emotional state and the pathogenetic therapy with the development of remission in adult patients with JRA.

Materials and methods. 168 adult patients with JRA were examined at the transition period of the health care and adolescents. A retrospective analysis of medical records was performed to evaluate clinical symptoms and laboratory data in childhood and evaluated the clinical status, duration of the disease, activity on the JADAS and DAS-28 scales, quality of life, depression and alexithymia by scales SF-36, PHQ-9, TAS- 20, bone mineral density and methods of treatment in childhood and in adulthood.

Results. All patients were divided into 2 groups: Group I - 138 patients (82.1%) with active disease at the time of examination, and II group - 30 patients (17.9%) who achieved remission. Patients who achieved remission did not differ by age at the time of the study, although the prevalence of women (58.1%) in the I group was determined, compared with 31.0% in the II group. Patients in both groups did not differ in height, however, patients with remission had a greater body weight ($p < 0.01$) and BMI ($p < 0.01$). There were no differences between the groups in the level of RF and A-CCP, ANA and the presence of HLA-B27, as well as in total cholesterol, LDL-cholesterol, glucose as risk factors for atherosclerosis (all $p > 0.05$). Patients with active disease had lower BMD in femoral neck and in ultradistal forearm area (all $p < 0.05$). There were no difference in the the appointment of the IBT in doth groups. However, patients with remission more often did not receive GC in history ($p < 0.001$) and at the time of examination ($p < 0.001$), which is explained by less activity in the onset of the disease ($p < 0.05$). Both groups did not differ in either the duration of the DMARD therapy, nor on the doses of methotrexate and sulfosalazine. Of the 53 patients with RF(+)/RF(-) polyarthritis - the most prognostically unfavorable variant of JRA, had arthritis > 3 joints ($p < 0.01$), symmetrical arthritis ($p < 0.05$), higher ESR ($p < 0,05$) compared patients with remission, and the absence of differences in the levels of CRP and JADAS.

Conclusions. Patients with JRA in adulthood in 82.1% continue to have an active disease of varying degrees. The negative influence of the active disease on the BMD is found, mainly in the area of femoral neck and ultradistal forearm in adult patients with active JRA compared with patients in remission. The significant influence of active disease in adulthood on the quality of life according to the SF-36 questionnaire was determined such as physical well-being, physical, role and social functioning, bodily pain, general health, and mental health compared with the group of patients in remission. An increase level of depression was found by PHQ-9 questionnaire in the I group compared to II group, although they did not differ in the level of Alexithymia. Patients who achieved remission compared with patients with active polyarthritis, were less likely to take GC in adulthood and reseived a higher dose of methotrexate.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, adults, active disease, remission, treatment

УДК 616.379-008.64-036.1:616-018.74-008

ЗВ'ЯЗОК ЧИННИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ З ТЯЖКІСТЮ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Зябліцев С.В., Панова Т.І., Чернобривцев О.П.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
zsv1965@gmail.com

Рецензент: проф. Натрус Л.В.

Актуальність. При цукровому діабеті (ЦД) цілий каскад патологічних реакцій розгортається в ендотелії судин, які потерпають від глюкозотоксичності, надмірної дії стимулюючих гіпертензивних та запальних факторів, активаторів тромбоутворення, інтенсифікації окисного стресу, що призводе до формування ендотеліальної дисфункції (ЕДФ). З іншого боку, сам пошкоджений ендотелій включається в патогенез ЦД і обумовлює розвиток подальших порушень.

Мета: дослідити зв'язок чинників ЕДФ: ендотеліну 1 (ЕТ1), ендотеліальної NO-синтази (eNOS), оксиду азоту (NO), фактору некрозу пухлин (TNFб) та дієнових кон'югатів (ДК) з тяжкістю ЦД 2типу.

Матеріали і методи. Використано дані 152 стаціонарних хворих з ЦД 2 типу у віці від 34 до 80 років (53,9±8,4 років). Жінок було 95 (62,5 %), чоловіків – 57 (37,5 %). Згідно до ступені тяжкості, хворих було розподілено на три групи: 1 (37,5 % хворих) – середня ступень в стадії компенсації (HbA1c 7-9 %), 2 (41,4 %) – середня ступень в стадії декомпенсації (HbA1c більше 9 %), 3 (21,1 %) – тяжка ступінь у стадії декомпенсації. Контрольна група включала 95 практично здорових осіб. У плазмі крові імуноферментним методом визначали вміст чинників ЕДФ: ЕТ1 (Biomedica Immunoassays, Австрія), eNOS (BCM Diagnostics, США) і TNFб (Bender Medsystems, Австрія). Рівень у крові NO та ДК визначали біохімічно (спектрофотометр Specord, Німеччина). Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Результати. Рівні чинників ЕДФ залежали від тяжкості ЦД 2 типу. Так, рівень ЕТ1 у хворих перевищував контроль у 3,7-4,7 рази ($p<0,001$), з максимальними значеннями у 2-й і 3-й групах; також зростав рівень у крові NO (у 1,4-1,5 рази; $p<0,001$); найбільшого приросту сягали рівні TNFб (у 4,2-6,5 рази; $p<0,001$) і ДК (у 2,3-2,7 рази; $p<0,001$). Вміст у крові eNOS у групах хворих був нижчим при порівнянні з контролем (у 1,3-1,9 рази; $p<0,001$). Однофакторний регресійний аналіз показав, що ЕТ1 обумовлював високу глікемію, альбумінурію, підвищував ступінь декомпенсації ЦД 2 типу і ступінь діабетичної нефропатії. Накопичення у крові NO впливало на зниження швидкості клубочкової фільтрації та погіршення функції нирок. TNFб і ДК комплексно впливали на майже всі ключові показники ЦД 2 типу, що мало синергічну дію з іншими чинниками ЕДФ.

Висновок. Чинники ЕДФ тісно зв'язані з клініко-лабораторними показниками тяжкості ЦД 2 типа, що висвітлює їх у патогенезі захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, тяжкість, ендотелін 1, оксид азоту, eNOS, TNFб, дієнові кон'югати.

Актуальність. На даний час цукровий діабет (ЦД) і діабетичні судинні ускладнення мають найвагомий вплив на медико-демографічні показники, що пов'язано з ранньою інвалідизацією і передчасною смертністю населення в працездатному віці [8, 14, 16].

З'ясування ролі судинного ендотелію розвивалося протягом останніх двох десятиліть та дійшло до розуміння того, що він є динамічною регулюючою системою та відіграє ключову роль як у фізіологічних, так при патологічних процесах [9, 12]. Ендотеліальні клітини виконують бар'єрну роль та активно регулюють тонус судин, кровообіг і функцію тромбоцитів [1, 4, 9]. Ендотеліальна дисфункція (ЕДФ) формується при запаленні судин, атеросклерозі, гіпертонії, кардіоміопатії, ретинопатії, нейропатії [5, 13]. Гіперліпідемія, гіперглікемія та інші метаболічні чинники призводять до розвитку ЕДФ і судинних ускладнень [2, 10].

При ЦД цілий каскад патологічних реакцій розгортається в ендотелії судин, які потерпають від глюкозотоксичності, надмірної дії стимулюючих гіпертензивних та запальних факторів, активаторів тромбоутворення, інтенсифікації окисного стресу [1, 8, 11]. Вважається, що до розвитку ЕДФ призводять такі чинники: 1) підвищений окислювальний стрес і системне запалення; 2) деградація і проліферація глікокаліксу; 3) порушення міжклітинних контактів ендотеліоцитів та гемато-тканинного бар'єру; 4) посилення адгезії лейкоцитів і екстравазація; 5) індукція прокоагулянтів і антіфібрінолітічних систем [3]. З іншого боку, сам пошкоджений ендотелій включається в патогенез ЦД і обумовлює розвиток подальших порушень [9]. Основними чинниками ЕДФ є гормон ендотелію – ендотелін (ЕТ1), окис азоту (NO), ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), а також фактор некрозу пухлин (TNFб) і маркер окісного стресу – дієнові кон'югати (ДК), які накопичуються у крові та викликають ЕДФ [6, 12, 15].

Мета: дослідити зв'язок чинників ЕДФ (ЕТ1, eNOS, NO, TNFб, ДК) з тяжкістю ЦД 2типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До дослідження залучено дані 152 хворих з ЦД 2 типу, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні ендокринології Донецького обласного

клінічного територіального медичного об'єднання у 2013-2014 р.р. та на базі Українського науково-дослідного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України у 2015-2016 р.р. Вік пацієнтів склав від 34 до 80 років, у середньому 53,9±8,4 років. Жінок було 95 (62,5 %), чоловіків – 57 (37,5 %). За тривалістю захворювання пацієнти розподілилися таким чином: до 1 року – 5 (3,3 %), від 1 до 3 років – 40 (26,3 %), від 4 до 5 років – 23 (15,1 %), від 6 до 7 років – 12 (7,9 %), від 8 до 10 років – 31 (20,4 %), від 11 до 15 років – 26 (17,1 %) і більше 15 років – 15 (9,9 %) хворих. У близьких родичів ЦД 2 типу було виявлено у 35 (23,0 %) хворих. Згідно до клінічних рекомендацій [8, 14], за результатами клініко-лабораторних обстежень визначали наявність ретинопатії, нефропатії за рівнями альбумінурії та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), сенсорної полінейропатії, ангіопатії нижніх кінцівок, та артеріальної гіпертензії.

Згідно до клінічної класифікації [8, 14], 1 ступінь тяжкості не була виявлена у жодного пацієнта, 2 ступінь – у 120 (78,9 %) та 3 ступінь – у 32 (21,1 %) хворих. Хворих із 2 ступенем тяжкості було розподілено на 2 групи: 1 – 57 (37,5 %) хворих та 2 – 63 (41,4 %) хворих. Критерієм для їх розподілу було обрано ступінь компенсації ЦД 2 типу за рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c): в 1 групу були залучені хворі в стані компенсації або задовільної компенсації рівня гіперглікемії (HbA1c на рівні 7-9%); до 2 – з низькою якістю глікемічного контролю у стані декомпенсації (HbA1c більше 9 %). Хворі з 3 ступенем тяжкості склали 3 групу. До контрольної групи було залучено 95 практично здорових чоловіків і жінок відповідного вікового та гендерного розподілу, які не малі порушень вуглеводного обміну і клінічної маніфестації відповідних симптомів, схожих з мікро- і макросудинними ускладненнями ЦД.

У плазмі крові імуноферментним методом визначали вміст чинників ЕДФ: ЕТ1 (Biomedica Immunoassays, Австрія), eNOS (BCM Diagnostics, США) і TNFб (Bender Medsystems, Австрія). Інтенсивність забарвлення продукту ферментативної реакції кількісно вимірювали на фотометрі PR2100 SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR (Франція). Рівень у крові NO визначали по його кінцевому метаболіту нітриту у реакції Гриса спектрофометрично (спектрофометр Specord, Німеччіна) при довжині хвилі 546 нм. Рівень ДК ненасичених жирних кислот визначали методом Z. Placer у модифікації В.Б. Гаврилова (1983).

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Після проведення тестів Колмогорова-Смірнова, Андерсона-Дарлінга і *ч*-квадрат був встановлений відмінний від нормального характер розподілу варіаційних рядів ($p<0,05$). У зв'язку з цим для описової статистики кількісних даних використовували медіану (Me) та перший і третій квартілі (Q1; Q3) варіаційних рядів. Парні незалежні вибірки порівнювали із застосуванням критерію Манна-Уїтні (U) і Краскела-Уолліса (H). Для порівняння категоріальних змінних використовували таблиці сполучення і непараметричні критерії ксі-квадрат ($ч^2$) Pearson у модифікації Yates. У всіх випадках статистичного оцінювання значущість відмінностей враховували при значенні $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Узагальнені дані показників ЕДФ в залежності від тяжкості захворювання наведено у таблиці 1.

За рівнем у крові ЕТ1 спостерігалася чітка тенденція до його збільшення по групам: з 0,55 фмоль/мл у контролі до 2,61 фмоль/мл у 3-й групі (рис. 1).

Статистичний аналіз за критерієм U (Mann-Whitney U Test) показав, що всі відмінності були статистично значущими ($p<0,001$), крім різниці рівнів ЕТ1 у 2-й та 3-й групах ($p=0,206$). Отже, було встановлено, що рівень ЕТ1 у групах хворих на ЦД

Таблиця 1

Відмінності між показниками ЕДФ (Me; Q1; Q3) у групах пацієнтів

Показники	Групи порівнянь				$p_{(H)}$
	Контроль (n=95)	1 (n=57)	2 (n=63)	3 (n=32)	
ЕТ1, фмоль/мл	0,55 (0,40; 0,75)	2,01 (1,87; 2,29)	2,44 (2,10; 2,80)	2,61 (2,09; 3,05)	<0,001
NO, мкмоль/л	4,35 (4,08; 4,61)	6,00 (5,69; 6,34)	6,69 (6,29; 7,10)	6,06 (5,99; 6,71)	<0,001
eNOS, пг/мл	364 (333; 390)	288 (232; 358)	231 (185; 254)	193 (166; 239)	<0,001
TNFα, пг/мл	22,3 (16,2; 29,0)	93,3 (70,1; 104,7)	113,0 (90,5; 124,0)	145,0 (102; 230)	<0,001
ДК, Е/мл	2,06 (1,67; 2,24)	4,70 (4,39; 5,17)	5,62 (5,48; 5,87)	4,77 (4,05; 5,24)	<0,001

Примітки: $p_{(H)}$ – статистична значущість розбіжностей між групами за критерієм H (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks test)

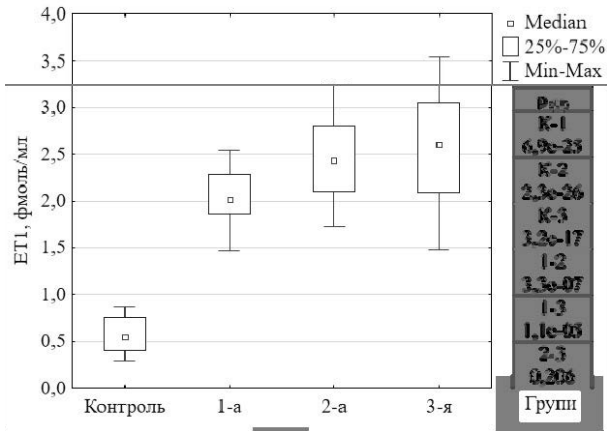


Рис. 1. Рівень у крові ЕТ1 (фмоль/мл) по групам; $p_{(U)}$ – статистична значущість розбіжностей між групами за критерієм U (Mann-Whitney U Test)

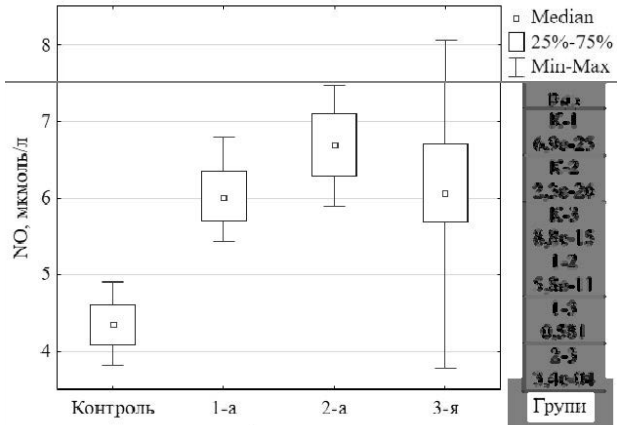


Рис. 2. Рівень у крові NO (мкмоль/л) по групам; $p_{(U)}$ – статистична значущість розбіжностей між групами за критерієм U (Mann-Whitney U Test)

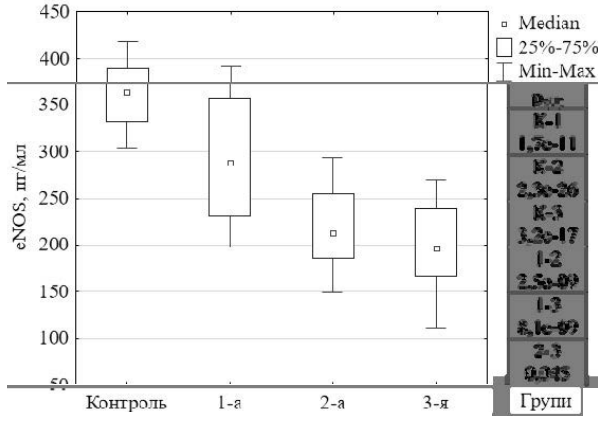


Рис. 3. Рівень у крові eNOS (пг/мл) по групам. $p_{(U)}$ – статистична значущість розбіжностей між групами за критерієм U (Mann-Whitney U Test)

2 типу статистично значуще перевищував контроль (у 3,7-4,7 рази). З розвитком захворювання, в цілому, відмічена тенденція до більш високих значень ЕТ1, але для ЦД 2 типу середнього та важкого ступенів достеменної різниці встановити не вдалося.

Рівень у крові NO (табл. 1 та рис. 2) зростав у групах хворих у порівнянні з контролем (у 1,4-1,5 рази), що, в цілому, мало високу статистичну значущість ($p<0,001$).

Найбільшого рівня він сягав у 2-й групі – у 1,5 рази ($p=2,3e-26$). Разом із тим, між 1-ю та 3-ю групами достеменна різниця не виявлена ($p=0,581$). Отже можна було вважати, що рівень NO за наявності ЦД 2 типу збільшується, що може не залежати від тяжкості захворювання.

Як свідчили дані таблиці 1, рівень у крові eNOS був нижчим по групах хворих у порівнянні з контролем (у 1,3-1,9 рази; $p<0,001$), причому найнижчим він був у третій групі (рис. 3).

Наявність статистично значущої різниці між всіма групами підтвердило зв'язок між розвитком ЦД 2 типу і рівнем у крові eNOS. Вочевидь, що із збільшенням тяжкості діабету відбувалося наростаюче гальмування експресії eNOS та прогресивне зниження її рівня у крові, що співпадало з даними [7].

Рівень у крові одного з основних прозапальних інтерлейкінів – TNFa багаторазово підвищувався, особливу у 3-й групі (у 6,5 рази), також була наявною і досить висока статистична значущість розбіжностей між групами (рис. 4).

Рівень TNFб перевищав контроль у 1-й і 2-й групах, відповідно, у 4,2 і 5,1 рази. Переважно високі значення TNFб згрупувалися у 3-й групі, що показувало залежність активації цитокінового каскаду від тяжкості ЦД 2 типу, та узгоджувалося з літературними даними [4, 6, 12].

Останнім показником, обраним для характеристики ЕДФ, був загальний рівень у крові ДК. Роль цього показника, як ключового параметру інтенсифікації ПОЛ при ЦД 2 типу, була показна і в наших попередніх публікаціях [15]. Причому, ДК, як і малоновий діальдегід, прогресивно накопичувався у крові протягом перших п'яті років, після чого лишався на стабільно високому рівні. Аналогічну тенденцію ми бачимо і у даному дослідженні (табл. 1 та рис. 5): у всіх групах рівень ДК був суттєво збільшеним (у 2,3-2,7 рази; $p<0,001$).

При порівнянні між групами, було встановлено відсутність статистично значущої різниці між 1-ю і 3-ю групами ($p=0,385$), тоді як рівень ДК був значуще більшим у 2-й групі ($p<0,001$).

Таким чином, були встановлені певні закономірності розвитку ЕДФ при збільшенні тяжкості ЦД 2 типу. Рівні у крові ЕТ1, TNFб, NO та ДК багаторазово достеменно збільшувалися, що, в цілому, відповідало ступеню тяжкості патологічного проце-

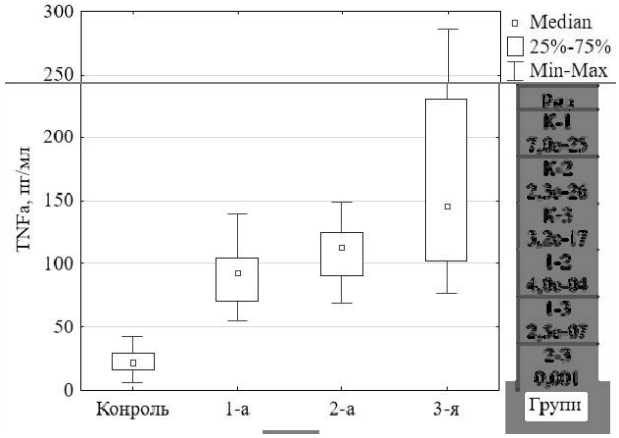


Рис. 4. Рівень у крові TNFб (пг/мл) по групам; $p_{(U)}$ – статистична значущість розбіжностей між групами за критерієм U (Mann-Whitney U Test)

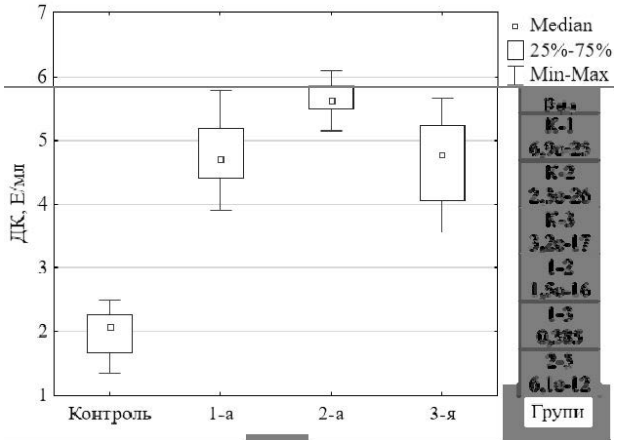


Рис. 5. Рівень ДК у крові (Е/мл) по групам; $p_{(U)}$ – статистична значущість розбіжностей між групами за критерієм U (Mann-Whitney U Test)

су, особливо для TNFб. Вміст у крові eNOS – знижувалися згідно до тяжкості патологічного процесу.

Для з'ясування впливу чинників ЕДФ на клініколабораторні показники ЦД 2 типу виконано серію однофакторних регресійних аналізів із застосуванням пакета GRM (програма Statistica 10; StatSoft, Inc., USA). У якості предикторів були обрані показники ЕДФ (перелік дивись у таблиці 1), у якості залежних змінних – якісні та кількісні клініко-лабораторні показники хворих (вік, стать, ступінь компенсації, тяжкість, наявність, вид та ступень ускладнень, вид терапії, результати біохімічних досліджень; загалом 51 показник).

Для ЕТ1 найбільший вплив виявлено у відношенні глікемії (F=8,43; p=0,008) і ступеню компенсації ЦД по HbA1c (F=8,32; p=0,008). Також виявлений досить сильний вплив на ступінь компенсації ЦД по глікемії (F=4,83; p=0,037). Відмічений вплив ЕТ1 на ступінь нефропатії, за альбумінурією (F=7,01; p=0,014), та рівень самої мікроальбумінурії (F=5,52; p=0,027). З інших показників ЕДФ, ЕТ1 мав зворотній зв'язок з eNOS (F=17,33; p=0,001) та прямий – з ДК (F=11,93; p=7,2E-04). Отже приріст рівню у крові ЕТ1 обумовлював високу глікемію, альбумінурію та підвищував ступінь декомпенсації ЦД і ступінь діабетичної нефропатії.

Для NO прослідковано зв'язки з віком хворих (F=7,01; p=0,014) та ступенем нефропатії за ШКФ (F=5,67; p=0,025), а також – з низкою біохімічних показників: рівнями у крові тригліцеридів (F=10,44; p=0,003), сечовини (F=5,81; p=0,024) та креатиніну (F=4,36; p=0,047). Те, що NO зворотно був пов'язаний з ШКФ (F=4,54; p=0,043), пояснює такі зв'язки. З показників ЕДФ, NO був сильно пов'язаний з TNFб (F=30,15; p=1,67E-07) і ДК (F=34,08; p=3,16E-08). Отже, можна вважати, що накопичення у крові NO, в першу чергу, пов'язане із зниженням ШКФ та погіршенням функції нирок.

Для eNOS вагомий вплив виявлено у відношенні рівню HbA1c (F=8,95; p=0,006), ступеню компенсації ЦД по HbA1c (F=17,57; p<0,001), ступеню нефропатії за рівнем альбумінурії (F=5,75; p<0,024) і ступенем діабетичної полінейропатії (F=5,50; p<0,027). З інших показників ЕДФ, від'ємний зв'язок відмічено для ЕТ1 (F=17,33; p=5,3E-05). Отже, вплив зниження рівню eNOS відображався у зниженні компенсації ЦД за HbA1c, прогресуванні нефро- і полінейропатії.

Для TNFб виявлено вплив на давність захворювання, ступень тяжкості ЦД 2 типу (F=14,03; p=0,001), ступені нефропатії (F=11,30; p=0,002), ангіопатії нижніх кінцівок (F=14,03; p=0,001), ретинопатії (F=7,55; p=0,011), ШКФ (F=9,61; p=0,005), низку метаболічних показників (HbA1c, тригліцериди, сечовина, креатинін; для всіх p<0,001) та рівень мікроальбумінурії (F=4,61; p=0,042). З інших показників ЕДФ, TNFб мав зв'язок з NO (F=30,15; p=1,67E-07) та ДК (F=19,33; p=2,08E-05) і, зворотній, – з eNOS (F=4,00; p=0,047). Отже, TNFб комплексно впливав на майже всі ключові показники ЦД 2 типу, що проявлялось синергічно з іншими показниками ЕДФ.

Для ДК були виявлені зв'язки із ступенем тяжкості ЦД 2 типу (F=9,89; p=0,004), тривалістю хвороби (F=9,16; p=0,006), швидкістю її прогресування (F=6,37; p=0,017) та розвитку ускладнень (F=8,81; p=0,007), наявністю ангіопатії нижніх кінцівок (F=9,89; p=0,004). Цікавим було виявлення впливу на рівень у крові інсуліну (F=9,36; p=0,005) та рівень інсулінорезистентності (індекс HOMA-IP; F=9,37; p=0,005). Синергізм патологічного впливу з іншими показниками ЕДФ підтвердило наявність позитивного зв'язку з ЕТ1 (F=11,94; p=7,16E-04), NO (F=34,08; p=3,16E-08) та TNFб (F=19,33; p=2,08E-05). Отже, як і TNFб, ДК визначав тяжкість

та ускладнення ЦД 2 типу та мав синергічну дію з іншими чинниками ЕДФ.

ВИСНОВКИ

1. Рівні чинників ЕДФ залежали від тяжкості ЦД 2 типу. Так, рівень ЕТ1 у хворих перевищував контроль у 3,7-4,7 рази ($p<0,001$) з максимальними значеннями у 2-й і 3-й групах; також зростав рівень у крові NO (у 1,4-1,5 рази; $p<0,001$). Найбільшого приросту сягали рівні TNFб (у 4,2-6,5 рази; $p<0,001$) і ДК (у 2,3-2,7 рази; $p<0,001$). Вміст у крові eNOS у групах хворих був нижчим при порівнянні з контролем (у 1,3-1,9 рази; $p<0,001$).

2. Однофакторний регресійний аналіз показав, що ЕТ1 обумовлював високу глікемію, альбумінурію, підвищував ступінь декомпенсації ЦД 2 типу і ступінь діабетичної нефропатії. Накопичення у крові NO впливало на зниження ШКФ та погіршення функції нирок. TNFб і ДК комплексно впливали на майже всі ключові показники ЦД 2 типу, що мало синергічну дію з іншими чинниками ЕДФ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Робота виконана у рамках держбюджетної НДР кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Роль генетичних поліморфізмів у патогенезі метаболічних порушень при цукровому діабеті 2 типу», № держреєстрації 0115U005799, строки виконання 2016-2017 р.р.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cutiongco M.F.A., Chua B.M.X., Neo D.J.H., Rizwan M., Yim E.K.F. Functional differences between healthy and diabetic endothelial cells on topographical cues // Biomaterials. 2018. 153. 70-84. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.10.037.
2. Babik B., Petбk F., Agycs S., Blaskovics I., Albcs E., Body K., Sьdy R. [Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis] // Orv Hetil. 2018. 159 (33). 1335-1345. doi: 10.1556/650.2018.31130. [In Hungarian].
3. Bermejo-Martin J.F., Martнn-Fernandez M., Lypez-Mestanza C., Duque P., Almansa R. Shared Features of Endothelial Dysfunction between Sepsis and Its Preceding Risk Factors (Aging and Chronic Disease) // J Clin Med. 2018. 30. 7 (11). pii: E400. doi: 10.3390/jcm7110400.
4. Blum A., Socea D., Sirchan R. Vascular responsiveness in type 2 diabetes mellitus (T2DM) // QJM. 2016. 109 (12). 791-796. doi: 10.1093/qjmed/hcw081.
5. Carrizzo A., Izzo C., Oliveti M., Alfano A., Virtuoso N., Capunzo M., Di Pietro P., Calabrese M., De Simone E., Sciarretta S., Frati G., Migliarino S., Damato A., Ambrosio M., De Caro F., Vecchione C. The Main Determinants of Diabetes Mellitus Vascular Complications: Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperaggregation // Int J Mol Sci. 2018. 28. 19 (10). pii: E2968. doi: 10.3390/ijms19102968.
6. Knapp M, Tu X, Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy // Acta Pharmacol Sin. 2018. 4. doi: 10.1038/s41401-018-0042-6.
7. Lian K., Guo X., Huang Q., Tan Z., Xia C., Wang R., Yi F., Li W., Liu J., Li Y., Guo S., Wang H., Ji Q., Tao L. Reduction Levels and the Effects of High-Molecular-Weight Adiponectin via AMPK/eNOS in Chinese Type 2 Diabetes // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2016. 124 (9). 541-547. doi: 10.1055/s-0042-109262.
8. Pankiv V.I. [Diabetes mellitus: diagnostic criteria, etiology and pathogenesis] // International Endocrinology Journal. 2013. 8 (56). 53-64. [In Ukrainian].
9. Pi X., Xie L., Patterson C. Emerging Roles of Vascular Endothelium in Metabolic Homeostasis // Circ Res. 2018. 123 (4). 477-494. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313237.
10. Polovina M.M., Potpara T.S. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders // Postgrad Med. 2014. 126 (2). 38-53. doi: 10.3810/pgm.2014.03.2739.
11. Raminderjit Kaur, Manpreet Kaur, and Jatinder Singhcorresponding. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies // Cardiovasc Diabetol. 2018. 17. 121. doi: [10.1186/s12933-018-0763-3]
12. Sinyachenko OV, Ziablitsev SV, Chernobryvtsev PA. [Endothelial dysfunction in glomerulonephritis] // Donetsk: New World. 2006. 152. [In Russian].
13. Sinyachenko O.V., Ziablitsev S.V., Chernobrivtsev P.A. [The state of the endothelium and the morphological changes in the structures of the kidney during experimental glomerulonephritis] // Pathology. 2007. 4 (1). 23-26. [In Russian]
14. Type 2 Diabetes Complications. Web-resource: www.endocrineweb.com/ conditions/type-2-diabetes.
15. Ziablitsev S.V., Mokrii V.Y., Cristal M.V. The value of polimorfism Pro12Ala gene in violation of lipid peroxidation and antioxidant protection in patient with type 2 diabetes mellitus // Journal of Education, Health and Sport formely of Health Sciences. 2016. 6 (9). 626-636.
16. Yan Z.P., Ma J.X. Risk factors for diabetic retinopathy in northern Chinese patients with type 2 diabetes mellitus // Int J Ophthalmol. 2016. 9 (8). 1194-1199. doi: 10.18240/ijo.2016.08.17.

Отримано: 03.11.2017

СВЯЗЬ ФАКТОРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ С ТЯЖЕСТЬЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Зяблицев С.В., Панова Т.И., Чернобривцев А.П.

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

Актуальность. При сахарном диабете (СД) в эндотелии сосудов разворачивается целый каскад патологических реакций, которые запускают глюкозотоксичность, чрезмерное воздействие стимулирующих гипертензивных и воспалительных факторов, активаторов тромбообразования, интенсификации окислительного стресса, что приводит к формированию эндотелиальной дисфункции (ЭДФ). С другой стороны, сам повреждённый эндотелий включается в патогенез СД и обусловливает развитие дальнейших нарушений.

Цель: исследовать связь факторов ЭДФ: эндотелина 1 (ЭТ1), эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), оксида азота (NO), фактора некроза опухолей (TNFб) и диеновых конъюгатов (ДК) с тяжестью СД 2 типа.

Материалы и методы. Использованы данные 152 стационарных больных с СД 2 типа в возрасте от 34 до 80 лет (53,9±8,4 лет). Женщин было 95 (62,5 %), мужчин – 57 (37,5 %). Согласно степени тяжести, больные были разделены на три группы: 1-я (37,5% больных) – средняя степень в стадии компенсации (HbA1c 7-9 %), 2-я (41,4 %) – средняя степень в стадии декомпенсации (HbA1c более 9 %), 3-я (21,1 %) – тяжелая степень в стадии декомпенсации. Контрольная группа включала 95 практически здоровых лиц. В плазме крови иммуноферментным методом определяли содержание факторов ЭДФ: ЭТ1 (Biomedica Immunoassays, Австрия), eNOS (BCM Diagnostics, США) и TNFб (Bender Medsystems, Австрия). Уровень в крови NO и ДК определяли биохимически (спектрофотометр Specord, Германия). Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Результаты. Уровни факторов ЭДФ зависели от тяжести СД 2 типа. Так, уровень ЭТ1 у больных превышал контроль в 3,7-4,7 раза ($p<0,001$) с максимальными значениями во 2-й и 3-й группах; также рос уровень в крови NO (в 1,4-1,5 раза; $p<0,001$); наибольшего прироста достигали уровни TNFб (в 4,2-6,5 раза; $p<0,001$) и ДК (в 2,3-2,7 раза; $p<0,001$). Содержание в крови eNOS в группах больных было ниже при сравнении с контролем (в 1,3-1,9 раза; $p<0,001$). Однофакторный регрессионный анализ показал, что ЭТ1 обуславливал гипергликемию, альбуминурию, повышал степень декомпенсации СД 2 типа и степень диабетической нефропатии. Накопление в крови NO влияло на снижение скорости клубочковой фильтрации и ухудшение функции почек. TNFб и ДК комплексно влияли на многие ключевые показатели СД 2 типа, и имели синергическое действие с другими факторами ЭДФ.

Вывод. Факторы ЭДФ тесно связаны с клинико-лабораторными показателям тяжести СД 2 типа, что указывает на их значимую роль в патогенезе заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, тяжесть, эндотелин 1, оксид азота, eNOS, TNFб, диеновые конъюгаты.

CONNECTION OF THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION FACTORS AND DIABETES MELLITUS 2 TYPE SEVERITIES

Ziablytsev S.V., Panova T.I, Chernobryvtsev O.P.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. In the case of diabetes mellitus (DM), a whole cascade of pathological reactions unfolds in the endothelium of the vessels that afflict glucose toxicity, excessive action of stimulating hypertension and inflammatory factors, thrombotic activators, and the intensification of oxidative stress, which leads to the formation of endothelial dysfunction (EDF). On the other hand, the damaged endothelium itself is included in the pathogenesis of diabetes and causes the development of further violations.

Objective: to investigate the association of EDF factors: endothelin 1 (ET1), endothelial NO-synthase (eNOS), nitric oxide (NO), tumor necrosis factor (TNFб), and diene conjugates (DC) with severity of type 2 diabetes.

Materials and methods. Data were used for 152 hospital patients with type 2 diabetes at the age from 34 to 80 years (53.9±8.4 years). Women were 95 (62.5%), men – 57 (37.5%). According to the degree of severity of patients was divided into three groups: 1st (37.5% of patients) – the average stage in the compensation stage (HbA1s 7-9%), 2nd (41.4%) – the average stage in the stage of decompensation (HbA1s more than 9%), 3rd (21,1%) – a severe degree in the stage of decompensation. The control group included 95 practically healthy individuals. The plasma levels of the blood were determined by the enzyme-linked method: ET1 (Biomedica Immunoassays, Austria), eNOS (BCM Diagnostics, USA) i TNFб (Bender Medsystems, Austria). The level of blood NO and DC were determined biochemically (spectrophotometer Specord, Germany). Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) was used to statistically process the data obtained.

Results. Levels of EDF factors depended on the severity of DM 2 type. Thus, the level of ETI in patients exceeded control in 3.7-4.7 times ($p<0.001$) with the maximum values in the 2nd and 3rd groups; also increased blood levels of NO (1.4-1.5 times; $p<0.001$). The highest increase was observed in TNFб levels (4.2-6.5 times; $p<0.001$) and DC (2.3-2.7 times; $p<0.001$). The blood content of eNOS in the patients' groups was lower when compared with control (1.3-1.9 times; $p<0.001$). Single-factor regression analysis showed that ET1 caused high glycemia, albuminuria, increased the degree of decompensation of DM 2 type and the degree of diabetic nephropathy. NO accumulation in the blood affects the decrease in glomerular filtration rate and the deterioration of renal function. TNFб and DC contributed to almost all key indicators of DM 2 type, which had a synergistic effect with other EDF factors.

Conclusion. Factors of EDF are closely linked with clinical and laboratory indicators of severity of DM 2 type, which highlights them in the pathogenesis of the disease.

Key words: diabetes mellitus 2 type, severity, endothelin 1, nitric oxide, eNOS, TNFб, diene conjugates.

УДК 616.5-003.923-08

ЛІКУВАННЯ КЕЛОЇДНИХ РУБЦІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ПОТРІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

Теплий В.В., Гребченко К.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
teplyy@ukr.net

Рецензент: проф. Храпач В.В.

Актуальність. Запропоновано багато консервативних підходів до лікування келоїдозу, проте жодний з них не забезпечує гарантованого позитивного результату та стабільну відсутність рецидиву.

Мета оцінити ефективність та побічні ефекти потрійної терапії келоїдних неопікових рубців.

Матеріали та методи. Ретроспективно обстежено 33 пацієнти віком 18-69 років, у яких лікування неопікових келоїдних рубців проведено з використання потрійної терапії. Хворих розділено на дві групи. В першій групі (16 пацієнтів) проводили ін'єкції в рубець суміші 5-фторурацилу, тріамцинолону ацетоніду та бичачої гіалуронідази. У суміші, яку використовували для лікування пацієнтів другої групи (17 хворих), замість тріамцинолону застосовували суспензію бетаметазону. Проведено по 4 сеанси терапії з місячним інтервалом. Результати оцінювали через 1 та 6 місяців після останнього сеансу. Виконували планіметричні дослідження і визначали об'єм рубців до та після потрійної терапії. Вплив лікування на кількість телеангіектазій в межах рубця оцінювали за допомогою запропонованого нами способу комп'ютерної обробки його цифрових фотографій.

Результати. До початку лікування максимальні лінійні розміри, площі та об'єми рубців в двох групах не мали статистично значущої різниці. Через місяць після четвертого сеансу в обох групах статистично достовірно збільшилася ширина рубців. Їх довжина та площа теж збільшилася, проте різниця не досягла статистично значущого рівня. В той же час в обох обстежених групах достовірно зменшилися найбільша висота рубців над оточуючими тканинами ($p<0,001$) та об'єм рубцевої тканини ($p=0,012$ та 0,001, відповідно). При чому не було різниці у відсотку, на який змінився об'єм рубцевої тканини у пацієнтів обох груп: (67,4±18,01) % та (74,3±14,71) %, відповідно, $p=0,308$. Основним негативним ефектом лікування було почервоніння рубців за рахунок пурпури та збільшення кількості телеангіектазій. Після проведеного лікування виявлено достовірне збільшення частки поверхні рубців, зайнятої телеангіектазіями, при відсутності різниці між обстеженими групами. Не зважаючи на загальне покращення самооцінки, хворі відмічали, що зміна кольору рубця внаслідок лікування виходить на перший план серед факторів, що викликають естетичне невдоволення. У 12 хворих першої групи та 11 пацієнтів другої групи були використані різні додаткові засоби для зменшення кількості телеангіектазій та гіперемії рубців. Больовий синдром та свербіж були куповані у 11 (78,6%) з 14 пацієнтів першої групи та у 11 (73,3%) з 15 пацієнтів другої групи ($p=0,753$). Проведене лікування позитивно вплинуло на якість життя хворих. Самооцінка пацієнтів обох груп суттєво покращилась: (3,4±2,16) балів, $p=0,005$ та (3,2±1,92) балів, $p=0,001$, відповідно. При повторному обстеженні через 6 місяців після закінчення потрійної терапії не виявлено статистично достовірних змін в розмірах рубців; больовий синдром та свербіж не відновлювалися. Незмінною залишилася і самооцінка якості життя.

Висновки. Спільне застосування 5-фторурацилу, глюкокортикоїду та гіалуронідази зменшило випинання і об'єм неопікових келоїдних рубців у пацієнтів обох груп: на (67,4±18,01) % та (74,3±14,71) %, відповідно, $p=0,308$. Потрійна терапія дозволила усунути больовий синдром та свербіж у 78,6 % пацієнтів групи, де в склад лікувальної суміші входив тріамцинолону ацетонід та у 73,3 % пацієнтів, які отримали суміш з суспензією бетаметазону ($p=0,753$). Ефективність потрійної терапії, як в плані зміни розмірів рубців, так і усунення клінічної симптоматики та покращення якості життя, була однаковою при обох варіантах комбінації препаратів. Найбільшим побічним ефектом, який дещо погіршує естетичний результат лікування, є збільшення кількості телеангіектазій. Частина площі, яку займали телеангіектазії в межах рубця, збільшилася з (3,4±1,16) % до (9,7±3,51) %, $p<0,001$ в першій групі та з (3,3±1,31) % до (9,7±3,05) %, $p<0,001$, в другій групі. Використання в потрійній терапії глюкокортикоїда, який в меншій мірі буде стимулювати формування телеангіектазій, покращить косметичний результат лікування.

Ключові слова: келоїдні рубці, потрійна терапія, глюкокортикоїди, 5-фторурацил, гіалуронідаза, хіміотерапія рубців, телеангіектазії.

Актуальність. Лікування келоїдних рубців на сьогоднішній день залишається актуальною та не повністю розв'язаною проблемою [18, 26]. Це багато в чому зумовлено відсутністю чіткого розуміння патогенезу цього захворювання. Він включає порушення послідовних процесів загоєння рани і знаходиться під впливом багатьох місцевих та генетичних факторів [7, 29]. Спотворюючи пацієнтів, келоїди можуть викликати психологічні проблеми [23].

Запропоновано багато консервативних підходів до лікування келоїдозу [1], які використовують як самостійно, так і в комбінації з хірургічним висіченням рубців і мають різний ступінь ефективності [26]. Серед найбільш популярних є використання

силіконових гелевих пластин [13], місцеве введення глюкокортикоїдів [13], гіалуронідази [30], вітаміну D [32], імуномодуляторів місцевої дії, таких як іміквінон 5 % [13], компресійної терапії [13], інтерферону [20] та селективних антагоністів кальцію [3, 28]. Жодний з цих терапевтичних підходів самостійно або в комбінації не забезпечує стабільну відсутність рецидиву більше 70-80 % [10]. Сприйняття келоїдного рубця як доброякісної пухлини зумовило використання для його лікування цитостатиків: 5-фторурацилу [4], блеоміцину [21] та паклітакселу [17].

Мета – оцінити ефективність та побічні ефекти потрійної терапії келоїдних неопікових рубців.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективне дослідження, до якого залучено 33 пацієнти, що проходили стаціонарне та амбулаторне лікування на базі МКЛ № 4 протягом 2014-2018 років. Вік пацієнтів коливався від 18 до 69 років. Серед них жінок було 21, чоловіків 12. Післяопераційні келоїдні рубці були у 14 обстежених, травматичного генезу – у 9, як результат гнійно-запальних захворювань шкіри – у 10 хворих. Пацієнти з опіковими рубцями до дослідження не включались.

Двом групам пацієнтів проведено лікування келоїдних рубців за допомогою потрійної терапії. Хворим першої групи (16 пацієнтів) проводили ін'єкції в рубець суміші, яка складалася з 0,6 мл 5-фторурацилу (250 мг/5мл), 0,4 мл тріамцинолону ацетоніду (40 мг/мл) та 1500 одиниць бичачої гіалуронідази. У пацієнтів другої групи (17 хворих) у вище наведеному пропису тріамцинолон ацетонід замінили на 0,4 мл суспензії бетаметазону (1 мл суспензії містить бетаметазону дипропіонату – 6,43 мг та бетаметазону натрію фосфату – 2,63 мг). Ін'єкції проводили невеличкими порціями (по 0,02-0,05 мл) суміші препаратів в рубцеву тканину, намагаючись рівномірно розподілити її по поверхні. Пацієнти з великими рубцями потребували введення декількох мілілітрів суміші при кожному візиті. Всім пацієнтам проведено по 4 сеанси з інтервалом в 1 місяць. Через місяць після останнього сеансу оцінювали отриманий результат. Повторну оцінку проводили через півроку після завершення лікування.

На початку лікування пацієнти заповнювали розроблені нами анкети, в яких вказували, які саме косметичні проблеми, пов'язані з рубцями, турбують їх. Зміну самооцінки пацієнтів до та після лікування оцінювали за допомогою української версії «Індексу оцінки якості життя пацієнтів з дерматологічними захворюваннями» (ІОЯЖДЗ), англійською DLQI [8]. Його вважають ефективним інструментом оцінки впливу різних типів рубців на якість життя пацієнтів [23].

У всіх пацієнтів виконували біопсію рубців для виключення малігнізації. Гістологічні препарати фарбували гематоксиліном-еозином.

Найбільші лінійні розміри та площу рубцевих дефектів оцінювали при планіметричному дослідженні. На відносно рівних поверхнях використовували непрямий метод обводили контури ушкодження на фотографіях, зроблених каліброваною цифровою камерою Panasonic DMXLC15 в стандартних умовах (відстань, освітлення та без оптичного збільшення). Аналіз зображення проводили з використанням відкритого програмного забезпечення для аналізу наукових зображень ImageJ/Fiji 1.46r J [25]. При розташуванні рубців на сильно викривлених поверхнях цифрове 2D зображення суттєво зменшує розміри ушкодженої зони. В цих випадках проводили пряме калькування контурів рубця на прозорий матеріал, що не розтягується з наступним переводом зображення в цифровий формат і аналізом за допомогою пакету ImageJ. Вплив проведеного лікування на кількість телеангіектазій в межах рубця оцінювали за допомогою запропонованого нами способу комп'ютерної обробки його цифрових фотографій [27].

Об'єм рубцевої тканини, що височіє над шкірою, визначали виконуючи їх негативні відбитки.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою статистичного пакету Statistica 8.0 (Statsoft Inc., Tulsa, США). Оскільки розподіл у вибірках був нормальним, результати наводили як середнє ± стандартне відхилення (M±y). Достовірність різниці двох незалежних вибірок з нормальним розподілом і однаковою дисперсією оцінювали шляхом двобічного двовибіркового t-критерію Student (t), а двох залежних вибірок – за допомогою t-тесту для залежних вибірок. Статистичні гіпотези вважали достовірними при критичному рівні значущості pd"0,05.

Дослідження відповідало рекомендаціям хорошої клінічної практики та Декларації Хельсінкі. Протокол був схвалений локальним етичним комітетом Національного Медичного Університету імені О.О. Богомольця

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Перед початком хіміотерапії зони некрозу на поверхні рубців розміром 0,5-1см мали місце у 12 обстежених (рис. 1). Локалізація їх змінювалася з часом переважно в залежності від травми рубця одягом або оточуючими предметами.

Результати гістологічного дослідження рубців до початку лікування показало їх типову келоїдну природу (рис. 2). У жодного з пацієнтів не було ознак малігнізації.

Анкетування показало, що у всіх 100 % опитаних найбільше невдоволення викликало випинання рубця відносно оточуючих тканин. Надто велика

Рис. 1. Зона некрозу на поверхні післяопераційного рубця

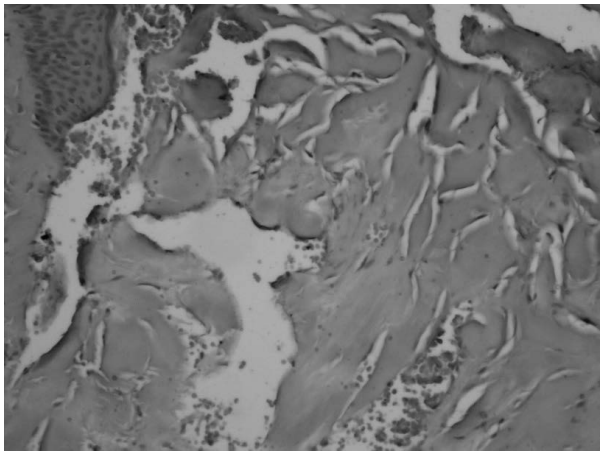


Рис. 2. Гістологічна картина келоїдного рубця перед початком консервативного лікування, х 40. Барвник – гематоксилін-еозин. Колагенові волокна мають вигляд аномально великих, щільних, широких, склоподібних, еозинофільних, фокально фрагментованих та безсистемно орієнтованих комплексів

ширина рубця турбувала 26 (78,8 %) пацієнтів, його гіперемія – 21 (63,6 %) хворих. Свербіж, біль та набряк в зоні рубця мали місце у 29 (87,9 %) випадках: у 14 хворих першої та у 15 хворих другої групи. Частота перелічених скарг була однаковою в обох групах.

Планіметричне дослідження рубців (табл. 1) показало, що до початку лікування максимальні лінійні розміри, площі та об'єми рубців в двох групах не мали статистично значущої різниці. Через місяць після четвертого сеансу в обох групах статистично достовірно збільшилася ширина рубців. Їх довжина та площа теж збільшилася, проте різниця не досягла статистично значущого рівня.

У той же час найбільша висота рубців над оточуючими тканинами достовірно зменшилась (рис. 3 та 4) в обох обстежених групах ($p<0,001$). Аналогічним чином вів себе і об'єм рубцевої тканини ($p=0,012$ та 0,001, відповідно). Звертає на себе увагу те, що через місяць після закінчення курсу лікування не було різниці у відсотку, на який змінився об'єм рубцевої тканини у пацієнтів обох груп: (67,4±18,01) % та (74,3±14,71) %, відповідно, $p=0,308$.

Основним негативним ефектом лікування було почервоніння рубців за рахунок пурпури та збільшення кількості телеангіектазій (рис. 5).

Виявлено достовірне збільшення частки поверхні рубців зайнятої телеангіектазіями внаслідок проведеного лікування та відсутність різниці між обстеженими групами (табл. 2).

Не зважаючи на загальне покращення самооцінки, хворі відмічали, що зміна кольору рубця внаслідок лікування виходить на перший план серед факторів, що викликають естетичне невдоволення. Дванадцять хворих першої групи та одинадцять пацієнтів другої групи висловили побажання зменшити гіперемію та гіперваскуляризацію рубців. З цією метою у 8 проведена лазерна фотокоагуляція

Таблиця 1

Лінійні розміри келоїдних рубців до та через місяць після 4 сеансів потрійної терапії

Розміри	Група	Термін вимірювання				
	1) n = 16 2) n = 17	До M±σ	p	1 міс. M±σ	p	$p_{до\text{-}1\ міс.}$
Довжина (мм)	1	63,6±39,38	0,275	75,2±41,53	0,274	0,423
M±σ	2	48,5±39,23		59,9±37,54		0,366
Ширина (мм)	1	25,3±13,62	0,478	37,0±17,74	0,252	0,045*
M±σ	2	22,4±9,87		30,8±12,39		0,035*
Висота (мм)	1	8,6±4,56	0,773	2,4±1,31	0,252	<0,001*
M±σ	2	8,2±4,31		1,9±1,11		<0,001*
Площа ($мм^2$)	1	1254,6±1012,55	0,371	1465,6±1068,68	0,954	0,571
M±σ	2	986,5±657,91		1446,0±882,67		0,095
Об'єм ($мм^3$)	1	9576,3±8463,83	0,231	3472,4±3265,63	0,056	0,012*
M±σ	2	6568,24±5443,94		1709,4±1584,67		0,001*

Примітка: * статистично достовірна різниця.

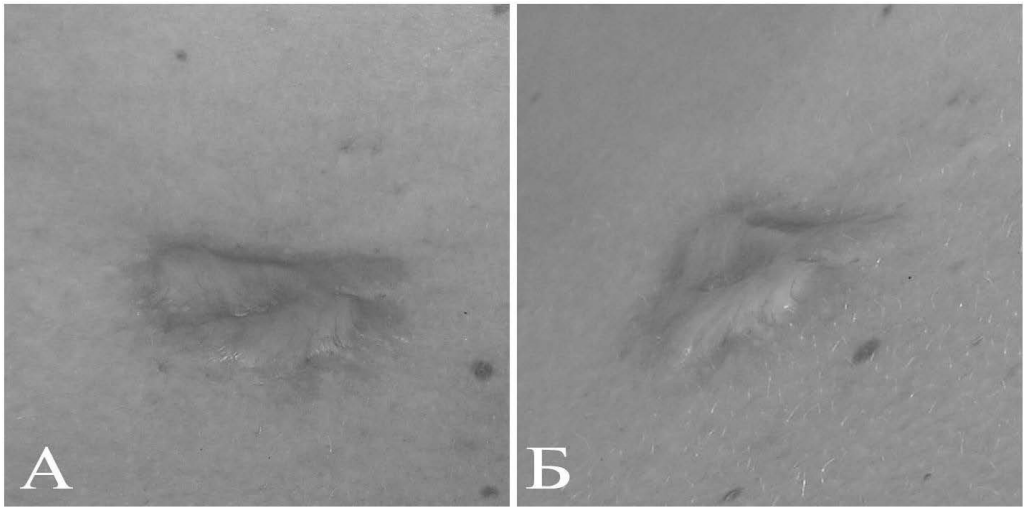


Рис. 3. Келоїдний рубець груді до початку потрійної терапії: А – пряма проекція; Б – коса проекція.

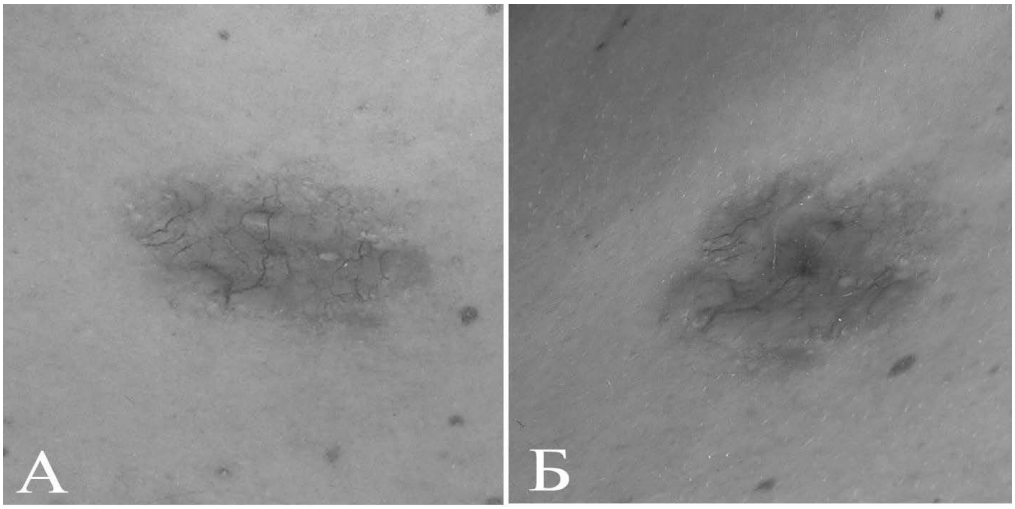


Рис. 4. Келоїдний рубець груді через місяць після завершення потрійної терапії. А – пряма проекція; Б – коса проекція

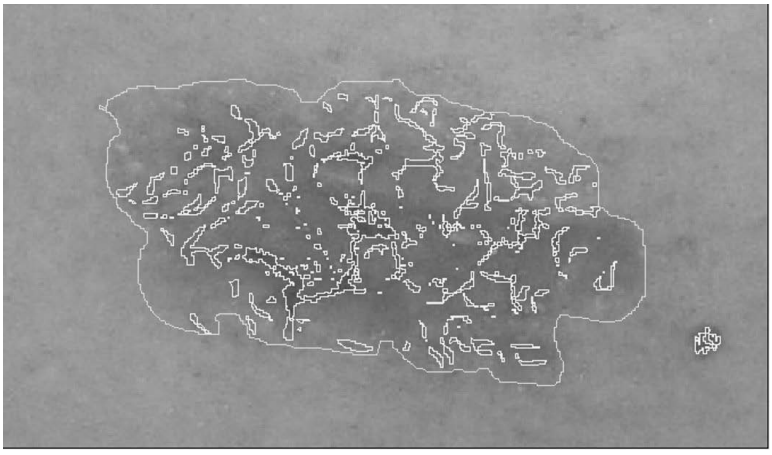


Рис. 5. Визначення відсотку площі рубця, яку займають телеангіектазії.
Блакитний колір – контури рубця. Жовтий колір – комп'ютерна сегментація судин рубця за допомогою програми ImageJ.

Таблиця 2

Вплив потрійної терапії на кількість телеангіектазій в рубцях

Група хворих	Частина площі рубця, зайнята телеангіектазіями				
	До початку лікування		Через місяць після закінчення потрійної терапії		$p_{до-після}$
	%	p_{1-2}	%	p_{1-2}	
1	3,4±1,16	0,927	9,7±3,51	0,941	<0,001*
2	3,3±1,31		9,7±3,05		<0,001*

телеангіектазій Nd:YAG лазером, у 6 – їх радіочастотна мікротермокоагуляція. Місцеве застосування вазоконстрікторів (мірвасо, оксиметазолін та епінефрин) тимчасово покращувало колір рубців, що знаходилися у добре помітних місцях. Це більшменш задовольнило 4 пацієнтів. Тривале застосування силіконових пластин сприяло зменшенню гіперемії рубців у 3 пацієнтів з невеликою кількістю телеангіектазій. Кількість останніх при цьому не змінилася. Двоє хворих віддали перевагу використанню камуфляжу рубців, вирішивши не втрачати час на тривале додаткове лікування.

Інших системних та місцевих побічних ефектів потрійної терапії не було зареєстровано.

Больовий синдром та свербіж були куповані у 11 (78,6 %) з 14 пацієнтів першої групи та у 11 (73,3 %) з 15 пацієнтів другої групи (p=0,753).

Розрахунок вихідного ІОЯЖДЗ показав суттєве зниження якості життя у пацієнтів з келоїдними рубцями. До початку лікування пацієнти обох груп мали дещо знижену самооцінку. В першій групі (8,1±5,71) балів, в другій (7,8±4,97) балів (p=0,874). Після проведеного лікування самооцінка пацієнтів обох груп суттєво покращилась: (3,4±2,16) балів, p=0,005 та (3,2±1,92) балів, p=0,001, відповідно.

При повторному обстеженні через 6 місяців після закінчення потрійної терапії не виявлено статистично достовірних змін в розмірах рубців, больовий синдром та свербіж не відновлювалися. Незмінною залишилася і самооцінка якості життя.

Зусиллями дослідників багатьох країн вивчено багато ланок в патогенезі формування келоїдних рубців [14, 16], проте на сьогоднішній день немає його чіткої загальної картини. Нам здається слушною точка зору, що не залежно від пускового механізму, келоїдні рубці ведуть себе як доброякісні пухлини [19], що складаються з фібробластів дерми, для яких характерне надлишкове відкладення компонентів екстрацелюлярного матриксу, а саме: колагену, фібронектину, еластину, протеогліканів та факторів росту, таких як трансформуючий фактор росту в (ТФР-в) [19].

Відношення до цих рубців, як до пухлин, робить виправданим використання для їх лікування хіміотерапії. Найбільш часто серед цитостатиків використовують 5-фторурацил. В декількох дослідження показана ефективність місцевого застосування цього препарату в плані профілактики рецидиву келоїдозу після хірургічного висічення [31]. Одним з механізмів дії є блокування препаратом ангіогенезу. Таким чином, 5-ФУ може знижувати запалення в рубці [22].

В 2014 р. було показано ефективність одночасного введення в рубець трьох інгредієнтів: 0,6 мл 5-фторурацилу (250 мг/5мл), 04 мл тріамцинолону ацетоніду (40 мг/мл) та 1500 одиниць бичої гіалуронідази [11]. Автори не виявили побічних ефектів застосування тріамцинолону. Нажаль, наші результати не підтвердили вказану думку. Суттєве задоволення у пацієнтів викликали зміни форми рубців – зменшення їх випинання стосовно оточуючої шкіри, проходили або зменшувалися больовий синдром та свербіж. Покращувалася еластичність рубців. Проте естетичний результат потрійної терапії у багатьох пацієнтів погіршували телеангіектазії, які сформувалися в місцях ін'єкцій, та почервоніння рубцевої тканини. Відомо, що глюкокортикоїди при місцевому застосуванні можуть викликати такі ускладнення, як телеангіектазії, атрофія шкіри, стероїдна пурпура, стероїдні вугрі, рожеві вугрі та депігментація шкіри [12]. Механізм виникнення телеангіектазій при місцевому застосуванні глюкокортикоїдів пояснюють стимуляцією вивільнення ендотеліальними клітинами окису азоту, який викликає дилатацію капілярів [15]. Використання препаратів з терапевтичним індексом (ТІ) е" 2 мінімізує ризик незворотних побічних ефектів, таких як атрофія шкіри та телеангіектазії [2, 12]. Найбільш широко вживані при місцевому лікуванні рубців бетаметазону валерат та тріамцинолону ацета мають ТІ 1,2 та 1,06, відповідно. Значно більшу схильність до виникнення місцевих ускладнень, в тому числі формування телеангіектазій та пурпури, мають фторовані глюкокотикоїди [9]. Логічною здавалася б заміна в потрійній терапії фторованих глюкокортикоїдів на сильні нефторовані. В останні роки шляхом модифікації молекули стероїду отримані глюкокортикоїди для топічного використання нового покоління, які не містять атомів фтору, проте мають високу ефективність та безпечність (мометазону фуроат та метилпреднізолону ацепонат). Нажаль, їх не випускають в ін'єкційних формах.

Лікування суттєво вплинуло на якість життя пацієнтів. Отримані нами данні стосовно впливу келоїдних рубців на якість життя пацієнтів співпадають з результатами інших авторів [5, 23]. Розробники шкали ІОЯЖДЗ (DLQI) вважають, що клінічно значущим є зміна показника як мінімум на 4 одиниці [6]. В обох обстежених групах показник зменшився більше вказаного рівня.

Плануючи проведення потрійної терапії, необхідно узгодити з пацієнтом можливість збільшення кількості телеангіектазій, що може викликати необхідність додаткової корекції кольору рубців за допомогою Nd:YAG лазерів, радіочастотної мікротермокоагуляції телеангіектазій, місцевого застосування вазоконстрікторів (оксіметазоліну, мірвазо або епінефрину), силіконових гелевих пластин або камуфляжу.

ВИСНОВКИ

1. Спільне застосування 5-фторурацилу, глюкокортикоїду та гіалуронідази зменшило випинання і об'єм неопікових келоїдних рубців у пацієнтів обох груп (на (67,4±18,01) % та (74,3±14,71) % відповідно (p=0,308)).

2. Потрійна терапія дозволила усунути больовий синдром та свербіж у 78,6% пацієнтів групи, де в склад лікувальної суміші входив тріамцинолону ацетонід та у 73,3% пацієнтів, які отримали суміш з суспензією бетаметазону (p=0,753).

3. Ефективність потрійної терапії як в плані зміни розмірів рубців, так і усунення клінічної симптоматики та покращення якості життя була однаковою при обох варіантах комбінації препаратів.

4. Найбільшим побічним ефектом, який дещо погіршує естетичний результат лікування, є збільшення кількості телеангіектазій. Частина площі рубця, яку займали телеангіектазії збільшилася з (3,4±1,16) % до (9,7±3,51) %, p<0,001 в першій групі та з (3,3±1,31) % до(9,7±3,05) %, p<0,001 в другій групі.

5. Використання в потрійній терапії глюкокортикоїда, який в меншій мірі буде стимулювати формування телеангіектазій, покращить косметичний результат лікування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій. Автори не утримували грантів або інших асигнувань на проведення дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шаробаро В.И., Романец О.П., Гречишникова М.И., Баева А.А. Методы оптимизации лечения и профилактики рубцов // Хирургия. 2015. № 9. С.85-90.
2. Abeck D. Topical corticosteroids in dermatologic practice. High level of therapeutic safety, diverse fields of application and new developments // Hautnahdermatologie. 2014. Vol. 30. P. 1-4
3. Ahuja R.B., Chatterjee P. Comparative efficacy of intralesional verapamil hydrochloride and triamcinolone acetonide in hypertrophic scars and keloids // Burns. 2014. Vol. 40, № 4. P.583-588. doi.org/10.1016/j.burns.2013.09.029
4. Asilian A., Darougheh A., Shariati F. New combination of triamcinolone, 5-fluoruracil, and pulsed-dye laser for the treatment of keloid and hypertrophic scars // Dermatol. Surg. 2006. Vol. 32, № 7. P.907-915. doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32195.x
5. Balci D.D., Inandi T., Dogramaci C.A., Celik E. DLQI scores in patients with keloids and hypertrophic scars: a prospective case control study // J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2009. Vol. 7, № 8. P.688-692. doi.org/10.1111/j.1610-0387.2009.07034.x.
6. Basra M.K.A., Fenech R., Gatt R.M., Salek M.S., Finlay A.Y. **The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results //** Br. J. Dermatol. 2008. Vol. 159. P. 997-1035. doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08832.x
7. Brewin M.P., Lister T.S. Prevention or treatment of hypertrophic burn scarring: a review of when and how to treat with the pulsed dye laser // Burns. 2014. Vol. 40. P. 797. doi.org/10.1016/j.burns.2013.12.017
8. Brown B.C., Moss T.P., Mc Grouther D.A., Bayat A. Skin scar preconceptions must be challenged: importance of self-perception in skin scarring // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 2010. Vol. 63, №6. P. 1022-1029. doi.org/10.1016/j.bjps.2009.03.019
9. Coondoo A., Phiske M., Verma S., Lahiri K. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit // Indian Dermatol. Online J. 2014. Vol. 5, № 4. P. 416-425. doi.org/10.4103/2229-5178.142483
10. Davison S.P., Mess S., Kauffman L.C., Al-Attar A. Ineffective treatment of keloids with interferon alpha-2b // Plast. Reconstr. Surg. 2006. Vol. 117, № 1. P.247-252. doi.org/10.1097/01.prs.0000195079.03742.cf
11. Goyal N.N., Gold M.H. A Novel Triple Medicine Combination Injection for the Resolution of Keloids and Hypertrophic Scars // J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2014. Vol. 7, № 11. P.31-34.
12. Gual A., Pau-Charles I., Abeck D. Topical Corticosteroids in Dermatology: From Chemical Development to Galenic Innovation and Therapeutic Trends // Journal of Clinical & Experimental Dermatology Research. 2015. Vol. 6, № 2. doi.org/10.4172/2155-9554.1000269

13. Gurtner G., Neligan P. Plastic Surgery E-Book: Principles, third edition // Elsevier, 2013, Vol. 1. 702 p., URL: https://books.google.com.ua/books
14. Hahn J.M., Glaser K., McFraland K.L., Aronow B.J., Boyce S.T., Supp D.M. Keloid-derived keratinocytes exhibit an abnormal gene expression profile consistent with a distinct causal role in keloid pathology // Wound Repair Regen. 2013. Vol. 21, № 4. P.530-544. doi.org/10.1111/wrr.12060
15. Hengge U.R., Ruzicka T., Schwartz R.A., Cork M.J. Adverse effects of topical glucocorticosteroids // J. Am. Acad. Dermatol. 2006. Vol. 54. P. 1-18. doi.org/10.1016/j.jaad.2005.01.010
16. Huang C., Ogawa R. Roles of lipid metabolism in keloid development // Lipids Health Dis. 2013. Vol. 12. P. 1-6. doi.org/10.1186/1476-511x-12-60
17. Huang L.P., Wang G.Q., Jia Z.S., Chen J.W., Wang G., Wang X.L. Paclitaxel reduces formation of hypertrophic scars in the rabbit ear model // Therapeutics and Clinical Risk Management. 2015. Vol. 2015, № 11. P. 1089-1095. doi.org/10.2147/tcrm.s82961
18. Kant S. B., van den Kerckhove E., Colla C., Tuinder S., van der Hulst R.R.W.J., Piatkowski de Grzymala A.A. A new treatment of hypertrophic and keloid scars with combined triamcinolone and verapamil: a retrospective study // Eur. J. Plast. Surg. 2018. Vol. 41, № 1. P. 69-80. doi.org/10.1007/s00238-017-1322-y
19. Kelly A.P. Medical and surgical therapies for keloids // Dermatol. Ther. 2004. Vol. 17. P.212-218. doi.org/10.1111/j.1396-0296.2004.04022.x
20. Lee J.H., Kim S.E., Lee A.Y. Effects of interferon-alpha2b on keloid treatment with triamcinolone acetonide intralesional injection // Int. J. Dermatol. 2008. Vol. 47, № 2. P.183-186. doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03426.x
21. Naeini F.F., Najafian J., Ahmadpour K. Bleomycin tattooing as apromising therapeutic modality in large Keloids and Hypertrophic Scars // Dermatologic Surgery. 2006. Vol. 32, № 8. P. 1023-1030. doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32225.x
22. Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis // Int. J. Mol. Sci. 2017. Vol. 18, 3. P. 606. doi: 10.3390/ijms18030606
23. Reinholz M., Poetschke J., Schwaiger H., Epple A., Ruzicka T., Gauglitz G.G. The dermatology life quality index as a means to assess life quality in patients with different scar types // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015. Vol. 29, № 11. P.2112-2119. doi.org/10.1111/jdv.13135.
24. Robles D.T., Berg D. Abnormal wound healing: keloids // Clin. Dermatol. 2007. Vol. 25. P. 26-32. doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.009
25. Schneider C.A., Rasband W.S., Eliceiri K.W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis // Nature Methods. 2012. Vol. 9. P. 671-675. doi.org/10.1038/nmeth.2089
26. Srivastava S., Patil A.N., Prakash C, Kumari H. Comparison of Intralesional Triamcinolone Acetonide, 5-Fluorouracil, and Their Combination for the Treatment of Keloids // Adv. Wound Care (New Rochelle). 2017. Vol. 6, № 11. P. 393-400. doi.org/10.1089/wound.2017.0741
27. Teplyi V., Grebchenko K. Evaluation of the scars' vascularization using computer processing of the digital images // Skin Res. Technol. 2018. P. 1-6. doi.org/10.1111/srt.12634
28. Verhiel S., Piatkowski A, van der Hulst R. Mechanism of Action, Efficacy, and Adverse Events of Calcium Antagonists in Hypertrophic Scars and Keloids: A Systematic Review // Dermatologic Surgery. 2015. Vol. 41, № 12. P. 1343-1350. doi.org/10.1097/dss.0000000000000506
29. Wolfram D., Tzankov A., Pьlzl P., Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids – a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management // Dermatol. Surg. 2009. Vol. 35. P. 171. doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34406.x
30. Wollina U. Nonsurgical facial scar revision by Hyaluronidase – A case series // Kosmetische Medizin. 2015. Vol. 36, № 4. P. 164-166.
31. Yuan F., Shi H., Ji J., Cai Q., Chen X., Yu Y., Liu B., Zhu Z., Zhang J. Capecitabine metronomic chemotherapy inhibits the proliferation of gastric cancer cells through anti-angiogenesis // Oncol. Rep. 2015. Vol. 33, № 4. P. 1753-1762. doi.org/10.3892/or.2015.3765
32. Zhang G.Y., Cheng T., Luan Q., Liao T., Nie C.L., Zheng X., Xie X.G., Gao W.Y. Vitamin D: a novel therapeutic approach for keloid, an in vitro analysis // Br. J. Dermatol. 2011. Vol. 164. P.729-737. doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10130.x

Отримано: 09.11.2017

ЛЕЧЕНИЕ КЕЛОИДНЫХ РУБЦОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРОЙНОЙ ТЕРАПИИ

Теплый В.В., Гребченко Е.Н.

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

Актуальность проблемы. Предложено много консервативных подходов к лечению келоидоза, в то же время ни один из них не обеспечивает гарантированного положительного эффекта и стабильного отсутствия рецидива.

Цель: оценить эффективность и побочные эффекты тройной терапии келоидных рубцов.

Материалы и методы. Ретроспективно обследовано 33 пациента возрастом 18-69 лет, у которых лечение келоидных рубцов неожоговой природы проведено с использованием тройной терапии. Больных разделили на две группы. В первой группе (16 пациентов) проводили инъекции в рубец смеси 5-фторурацила, триамцинолона ацетонида и бычьей гиалуронидазы. В смеси, которую использовали для лечения пациентов второй группы (17 больных), вместо триамцинолона использовали суспензию бетаметазона. Проведено по 4 сеанса терапии с месячным интервалом. Результаты оценивали через 1 и 6 месяцев после последнего сеанса. Выполняли планиметрическое исследование, определяли объём рубцов до и после тройной терапии. Влияние лечения на количество телеангиэктазий в пределах рубца оценивали с помощью предложенного нами способа компьютерной обработки его цифровых фотографий.

Результаты. До начала лечения максимальные линейные размеры, площади и объёмы рубцов в двух группах не имели статистически значимой разницы. Через месяц после четвертого сеанса в обеих группах статистически достоверно увеличилась ширина рубцов. Их длина и площадь тоже увеличились, однако разница не достигла статистически значимого уровня. В то же время в обеих обследованных группах достоверно уменьшились наибольшее возвышение рубцов над окружающими тканями ($p<0,001$) и объём рубцовой ткани ($p=0,012$ и $0,001$, соответственно). Причём не было разницы, на сколько процентов изменился объём рубцовой ткани у пациентов обеих групп: (67,4±18,01) % и (74,3±14,71) %, соответственно, $p=0,308$. Основным отрицательным эффектом лечения было покраснение рубцов за счет пурпуры и увеличения количества телеангиэктазий. После проведенного лечения выявлено достоверное увеличение доли поверхности рубцов, занятой телеангиэктазиями, при отсутствии разницы между обследованными группами. Несмотря на общее улучшение самооценки, больные отмечали, что изменение цвета рубца вследствие лечения выходит на первый план среди факторов, которые вызывают эстетическое неудовлетворение. У 12 больных первой группы и 11 пациентов второй группы были использованы разные дополнительные средства для уменьшения количества телеангиэктазий и гиперемии рубцов. Болевой синдром и зуд были купированы у 11 (78,6%) из 14 пациентов первой группы и у 11 (73,3%) из 15 пациентов второй группы ($p=0,753$). Проведенное лечение положительно повлияло на качество жизни больных. Самооценка пациентов обеих групп существенно улучшилась: (3,4±2,16) баллов, $p=0,005$ и (3,2±1,92) баллов, $p=0,001$, соответственно. При повторном обследовании через 6 месяцев после окончания тройной терапии не выявлено статистически достоверных изменений в размерах рубцов; болевой синдром и зуд не возобновлялись. Неизменной оставалась и самооценка качества жизни.

Выводы. Совместное использование 5-фторурацила, глюкокортикоида и гиалуронидазы уменьшило выбухание и объём неожоговых келоидных рубцов у пациентов обеих групп: на (67,4±18,01) % и (74,3±14,71) %, соответственно ($p=0,308$). Тройная терапия позволила устранить болевой синдром и зуд у 78,6 % пациентов группы, в которой в составе лечебной смеси входил триамцинолона ацетонид и у 73,3 % пациентов, которые получали смесь, в состав которой входила суспензия бетаметазона ($p=0,753$). Эффективность тройной терапии, как в плане изменения размеров рубцов, так и устранения симптоматики и повышения качества жизни, была одинаковой при обоих вариантах комбинации препаратов. Наибольшим побочным эффектом, который несколько ухудшает эстетический результат лечения, есть увеличение количества телеангиэктазий. Часть площади рубца, которую занимали телеангиэктазии, увеличилась с (3,4±1,16) % до (9,7±3,51) %, $p<0,001$ в первой группе и с (3,3±1,31) % до (9,7±3,05) %, $p<0,001$ во второй группе. Использование в тройной терапии глюкокортикоида, который в меньшей степени будет стимулировать формирование телеангиэктазий, улучшит косметический результат лечения.

Ключевые слова: келоидные рубцы, тройная терапия, глюкокортикоиды, 5-фторурацил, гиалуронидаза, химиотерапия рубцов, телеангиэктазии.

KELOIDS TREATMENT USING TRIPLE MEDICINE COMBINATION

Teplyi V.V., Grebchenko K.M.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraina

Relevance. A lot of conservative approaches have been proposed to the management of keloids, but none of them provides a guaranteed positive result and a stable absence of relapse.

Objective: to evaluate the effectiveness and side effects of triple keloid scar therapy.

Materials and methods. Thirty-three patients aged 18-69 years, who received treatment of keloids by triple medicine combination therapy, were investigated retrospectively. All patients were divided into two groups. In first one (16 patients) intralesional injections of mixture of 5-fluorouracil, triamcinolone acetonide and bovine origin hyaluronidase were performed. In the second group (17 patients) instead of triamcinolone betamethasone suspension was used. Four sessions of therapy were performed with a monthly interval. Results were assessed 1 month and 6 months after the last session. The planimetric investigation and measurement of scars' volume were performed. The influence of treatment on the number of telangiectasias within the scar was performed with the help of our method of computer processing of its digital photographs.

Results. There was not statistically significant difference in linear size, area and volume of the scars in patients of two groups before beginning of the treatment. One month after the fourth session scars' width increased statistically significantly. Their length and area also increased but difference did not reach statistically significant level. At the same time maximal height of the scars over surrounding tissues ($p<0.001$) and their volume ($p=0.012$ та 0.001) reduced significantly in both groups. There was not difference in percentage of scar volume reduction ((67.4±18.01) % and (74.3±14.71) % correspondingly, $p=0.308$) in different groups. The main negative effect of treatment was redness of the scars due to purpura and increase of telangiectasias number. Reliable increase of the part of the scars' surface taken by the telangiectasias was registered in both groups without difference between them. Despite the overall improvement in self-esteem, the patients noted that the change in the color of the scar after the treatment came into the first plane among the factors causing aesthetic dissatisfaction. Supplementary methods of telangiectasias and hyperemia correction were used in 12 patients of the first and 11 patients of the second group. Pain syndrome and itching were eliminated in 11 out of 14 (78.6%) patients in the first group and in 11 out of 15 (73.3%) patients in the second group ($p = 0.753$). Performed treatment positively influenced patients' quality of life. Their self-esteem increased essentially ((3.4±2.16) points, $p=0.005$ and (3.2±1.92) points, $p=0.001$ correspondingly). At re-examination 6 months after the termination of triple therapy, no statistically significant changes in the size of scars were found, pain and itching did not restore. The quality of life self-esteem remained unchanged.

Conclusion. The combined use of 5-fluorouracil, glucocorticoid, and hyaluronidase reduced the protrusion and volume of not-burn keloids in patients of both groups (by (67.4 ± 18.01) % and (74.3 ± 14.71) % respectively ($p = 0.308$)). Triple medicine therapy permitted to eliminate the pain syndrome and itching in 78.6 % of patients of group where triamcinolone acetonide was used, and in 73.3% of patients who received mixture that included betamethasone suspension ($p=0.753$). Triple medicine therapy effectiveness, both in term scars' resizing, and eliminating clinical symptoms and improving the quality of life, was the same for both variants of the combination of drugs. The main side effect, that somewhat worsened the aesthetic result of treatment, was the increase of telangiectasias number. The part of the scar area taken by telangiectasias increased from the (3.4±1.16) % to the (9.7±3.51) %, $p<0.001$ in the first group and from the (3.3±1.31) % to the (9.7±3.05) %, $p<0.001$ in the second one. The use of glucocorticoid in triple therapy, which to a lesser extent will stimulate the formation of telangiectasias, will improve the cosmetic result of the treatment.

Key words: keloids, triple medicine combination treatment, glucocorticoids, 5-fluorouracil, hyaluronidase, scars chemotherapy, telangiectasia.

УДК 616.381-089.48-089.82-073:53.082.4

ВИКОРИСТАННЯ ПУНКЦІЙНО-ДРЕНУЮЧИХ ВТРУЧАНЬ ПІД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ В АБДОМІНАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ

Сидоренко Р.А.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
roman_sydorenko@ukr.net

Рецензент: проф. Притула В.П.

Актуальність. Пункційно-дренуючі втручання під контролем ультразвукового дослідження стали дієвою підмогою у комплексному лікуванні. Але деякі технологічні аспекти при виконанні процедури та післяопераційного ведення пацієнтів залишаються предметом дискусій.

Мета: покращити результати використання пункційно-дренуючих втручань під ультразвуковим контролем при патології органів черевної порожнини та позаочеревинного простору.

Матеріали та методи. Ехоконтрольовані пункційно-дренуючі втручання застосовані у 89 хворих: з панкреатогенними рідинними скупченнями в сальниковій сумці, парапанкреатичних клітковинних просторах (34); з інтраабдомінальними ускладненнями після операцій на органах черевної порожнини (18), запальними процесами у жовчному міхурі (15), пухлинною обструкцією жовчних проток (12) та з абсцесами печінки (10). В залежності від характеру вмісту «мішені», її локалізації для пункційного дренування використовували троакари різних модифікацій і діаметру, а також стилет-катетери типу «PIGTAIL». Маніпуляції проводили із застосуванням ультразвукових апаратів з конвексними (частота 3,5 мГц) та лінійними (частота 7-12 мГц) датчиками. У 68 пацієнтів, показом для проведення втручання була інфікованість рідинного утворення. У 12 – синдром жовтяниці та у 9 хворих – стерильні скупчення ферментативно активного вмісту. Основним завданням пункційно-дренуючих процедур була евакуація вмісту патологічних чи анатомічних рідинних утворень з метою зниження інтоксикації та (або) їх декомпресії. При оцінці ефективності мініінвазивних методик враховували результативність операції, тобто цільовий ефект, заради якого виконувалось втручання, та кількість ускладнень.

Результати. Пункційно-дренуючі втручання стали самостійним та кінцевим методом лікування у 68 випадках з 85 (за виключенням 4 пацієнтів, у яких через виникнення ускладнень під час проведення процедури використані інші способи). Причинами зниженої результативності ехо-контрольованих пункційно-дренуючих втручань у 9 хворих були: переважання тканинного компоненту (крупні секвестри) в порожнині, наявність множинних відособлених затіків, використання дренажних конструкцій з недостатніми дренуючими властивостями. Летальні наслідки у 5 пацієнтів зумовлені як і вище перерахованими причинами, так і ендогенними факторами (значною поширеністю патологічного процесу, декомпенсованою фоновою патологією, зниженням внутрішніх резервів організму).

Висновки. Пункційно-дренуючі втручання під контролем ультразвукового дослідження, за наявності необхідних умов, є альтернативою відкритим оперативним втручанням, особливо у хворих з вираженою супутньою патологією, на тлі тяжкого загального стану. При цьому, вони можуть бути як елементом (етапом) комплексного лікування, так і самостійним та кінцевим способом хірургічної допомоги. Вибір ехо-контрольованих інтервенційних технологій, як методу оперативної корекції, повинен проводитись з огляду на спроможність виконання поставлених задач. Результативність таких мініінвазавних методів дозволяє рекомендувати їх застосування у хірургічних стаціонарах при захворюваннях органів черевної порожнини та позаочеревинного простору.

Ключові слова: пункційно-дренуючі втручання, захворювання органів черевної порожнини та позаочеревинного простору.

Актуальність. Удосконалення мініінвазивних технологій сприяє широкому впровадженню їх у медичну практику. Зокрема, пункційно-дренуючі втручання під контролем ультразвукового дослідження стали дієвою підмогою у комплексному лікуванні, а в окремих випадках і самостійним методом корекції цілої низки захворювань органів черевної порожнини, позаочеревинного простору [1-4, 6,]. Тим не менше, деякі технологічні аспекти при виконанні процедури та післяопераційного ведення пацієнтів залишаються предметом дискусій.

Мета: покращити результати використання пункційно-дренуючих втручань під ультразвуковим контролем при патології органів черевної порожнини та позаочеревинного простору.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ехоконтрольовані пункційно-дренуючі втручання застосовані у 89 хворих. Найбільш кількісну групу склали пацієнти 34 (38,2 %) з панкреатогенними рідинними скупченнями в сальниковій сумці, парапанкреатичних клітковинних просторах. У 18 (20,2 %) випадках мали місце інтраабдомінальні ускладнення після операцій на органах черевної порожнини: піддіафрагмальні скупчення зліва після операцій на підшлунковій залозі (5 хворих), правобічні піддіафрагмальні скупчення жовчі внаслідок

підтікання після холецистектомій (5 хворих), підпечінкові інфіковані утворення після дуоденопластик та ілеотрансверзостомій (4 хворих), абсцеси дугласового простору, залишкові порожнини після видалення селезінки (2 хворих). 15 (16,9 %) хворим мініінвазивні процедури проведено з приводу запальних процесів у жовчному міхурі та 12 (13,5 %) – при пухлинній обструкції жовчних проток. У 10 (11,2 %) пацієнтів виконані пункції абсцесів печінки.

Комплексне обстеження включало: фізикальні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Вирішальну інформацію для вибору способу хірургічної корекції отримували при ультразвуковому дослідженні. Важливою його перевагою є можливість візуалізації анатомічних та патологічних структур у різних ракурсах, проведення дослідження в динаміці. Втручання під ультрасонографічним супроводом проводили за наявності акустичного вікна, чіткої топографічної візуалізації та розуміння співвідношення утворення з навколишніми органами. При сумнівних результатах ехолокації пункційне дренування не застосовували.

В залежності від характеру вмісту «мішені», її локалізації для пункційного дренування, використовували троакари різних модифікацій і діаметру, а також стилет-катетери типу «PIGTAIL». Маніпуляції проводили із застосуванням ультразвукових апаратів з конвексними (частота 3,5 мГц) та лінійними (частота 7-12 мГц) датчиками. Здебільшого, у 68 (76,4 %) пацієнтів, показом для проведення втручання була інфікованість рідинного утворення. У інших 12 (13,5 %) – синдром жовтяниці та у 9 (10,1 %) хворих – стерильні скупчення ферментативно активного вмісту. Основним завданням пункційно-дренуючих процедур була евакуація вмісту патологічних чи анатомічних рідинних утворень з метою зниження інтоксикації та (або) їх декомпресії.

Переваги мініінвазивних методик над лапаротомними є встановленим фактом, що підтверджено численними дослідженням [5, 8, 9]. Тому в нашому дослідженні, при оцінці ефективності мініінвазивних методик, враховували результативність операції, тобто цільовий ефект, заради якого виконувалось втручання, та кількість ускладнень.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Паліативного ефекту у пацієнтів із механічною жовтяницею пухлинного генезу, який полягав у стійкому зниженні білірубіну після пункційного дренування внутрішньопечінкових жовчних проток вдалось досягти у всіх пацієнтів. Стабілізацію загального стану, спадання жовчного міхура, регрес запальних явищ в його стінці зафіксовано у 13 (86,7 %) хворих з гострим калькульозним холециститом. При подальшому спостереженні хворих цієї групи (пацієнти з високим ризиком для радикальної операції), відмічено відсутність виділень по дренажу, в зв'язку з чим останній видалено. За даними динамічного ультразвукового дослідження протягом 1,5 місяця: жовчний міхур відключений, рідинний компонент відсутній. Виконання лапаротомних втручань у 2 (13,3 %) випадках було обумовлене розвитком некротичних змін жовчного міхура та перивезикальних ускладнень у вигляді абсцедування.

Кінцевим методом лікування ультрасонографічно контрольовані втручання стали у всіх випадках при абсцесах печінки та у 22 (64,7 %) хворих із панкреатогенними рідинними утвореннями. При цьому, у 16 (47,1 %) – позитивного результату досягнуто шляхом додаткового пункційного дренування уражених ділянок. На наш погляд, повторні маніпуляції при розповсюдженні патологічного процесу не слід розцінювати як показник неефективності методу у випадках, коли така необхідність продиктована особливостями перебігу захворювання, а не дефектами проведення процедури. Хоча у 7 (20,6 %) хворих із парапанкреатичними рідинними скупченнями ехо-контрольовані методи не стали кінцевим методом лікування, однак дозволили стабілізувати загальний стан пацієнтів, знизити прояви системної запальної відповіді та провести розширені втручання в більш вигідних умовах. Явища секвестрації обмежують евакуаційні можливості дренажних конструкцій. Одним із шляхів вирішення даної проблеми є бужування пункційного каналу із встановленням дренажів більшого діаметру [7]. В своїй практиці, за наявності умов для проведення санuючих втручань через міні доступи, перевагу надаємо останнім. Це дає змогу провести ревізію, некрсеквестректомію, контрольовано встановити дренажну систему.

У 5 (14,7 %) хворих не вдалося запобігти прогресуванню гнійно-септичних ускладнень панкреонекрозу, що призвело до смертельних наслідків. Обговорюючи ефективність пункційно-дренуючих процедур під контролем ультразвукового дослідження у цієї категорії пацієнтів, необхідно враховувати, що кінцевий результат залежить не тільки від лікувальних можливостей методу, а й значною мірою обумовлений поширеністю патологічного процесу, фоновою патологією, станом внутрішніх резервів організму.

Серед хворих з інтраабдомінальними ускладненнями після операцій на органах черевної порожнини позивний результат досягнуто у 16 (88,9 %) випадках. У 2 (11,1 %) оперованих використання ехо-контрольованих пункційно-дренуючих втручань виявилось неефективними. В 1 випадку неефективність була пов'язана з розвитком внутрішньої нориці зі значним добовим дебітом виділення кишкового вмісту, що потребувало проведення реконструктивної операції. У 1 хворого дренажні

функції були недостатніми через наявність додаткових відгалужень. Саме патологічні порожнини неправильної форми із множинними щілеподібними затіками, які складно ідентифікувати при УЗД, значною мірою нівелюють переваги пункційно-дренуючих втручань. Тому, при виявленні утворень з такими морфологічними особливостями доцільно скористатись іншими способами хірургічної допомоги.

Ускладнення під час проведення та після ехо-контрольованих пункційно-дренуючих втручань виникли у 11 (12,4 %) хворих. У 2 пацієнтів з панкретогенними абсцесами сальникової сумки під час спроби встановлення додаткового дренажу через збільшення тиску у порожнині гнійника зафіксовано підтікання його вмісту поза дренажем у черевну порожнину. В першому випадку знадобилось проведення лапаротомії з метою усунення перитоніту. У другому – незначна кількість ексудату резорбувалась не потребуючи хірургічної інтервенції. З інших причин, у 2 пацієнтів після дренування післяопераційних інтраабдомінальних утворень також мало місце підтікання інфікованого вмісту у вільну черевну порожнину. Вірогідно, що від самого початку скупчення ексудату не були відмежовані, що й призвело до розповсюдження патологічного ексудату при проведенні санаційних заходів. Слід зазначити, що визначення відмежованості локального скупчення при УЗД є досить складним завдання через відсутність капсули, вільної рідини в інших відділах. У таких випадках протягом перших діб необхідно виключити промивні маніпуляції, а в подальшому проводити їх з обережністю. Аналізуючи результати застосування пункційно-дренуючих втручань під ультрасонографічним супроводом у раніше прооперованих хворих необхідно вказати на ряд об'єктивних труднощів, що виникають як в процесі дослідження, інтерпритації даних, так і на етапі проведення маніпуляцій. Перш за все, це обмеження поліпозиційного сканування в результаті вимушеного положення пацієнта, наявності пов'язок і дренажних конструкцій, післяопераційного больового синдрому, складність візуалізації та вибору траєкторії для пункції через пневмоперитонеум, парез кишечника та топографічні зміни в черевній порожнині після оперативного втручання.

У 2 спостереженнях після пункційного дренування абсцесів печінки, в період залишкових явищ зареєстровано накопичення промивного розчину над діафрагмальною поверхнею печінки. Завдяки обмеженню процесу, патологічні утворення усунуті шляхом переміщення дренажу із паренхіми печінки у піддіафрагмальну ділянку. Крайову перфорацію шлунку та кровотечу з вен шлунково-ободової зв'язки, що власне і стало показом для лапаротомії, відмічено у 1 хворої під час пункції рідинного утворення сальникової сумки. У 1 випадку, в післяопераційному періоді, діагностовано позаочеревинне пошкодження низхідного відділу ободової кишки. Зміни положення дренажу (траєкторії) виявилось достатньо для усунення кишкової нориці. Зовнішня шлункова нориця у 1 хворої виникла через 1 місяць після дренування абсцесу в ділянці хвоста підшлункової залози, вірогідно в результаті пролежня від дренажної трубки. Зміна діаметру катетера сприяла самостійному її загоєнню. Повна міграція дренажів відмічена у 2 (2,4 %) осіб. В обох випадках це потребувало повторного їх встановлення через раніше сформовані канали.

Таким чином, виконавши поставлені задачі, пункційно-дренуючі втручання стали самостійним та кінцевим методом лікування у 68 (80,0 %) випадках з 85 (за виключенням 4 пацієнтів, у яких через виникнення ускладнень під час проведення процедури використані інші способи).

Причинами зниженої результативності ехо-контрольованих пункційно-дренуючих втручань у 9 (10,6 %) хворих були: переважання тканинного компоненту (крупні секвестри) в порожнині, наявність множинних відособлених затіків, використання дренажних конструкцій з недостатніми дренуючими властивостями. Летальні наслідки у 5 (5,6 %) пацієнтів зумовлені як і вище перерахованими причинами, так і ендогенними факторами (значною поширеністю патологічного процесу, декомпенсованою фоновою патологією, зниженням внутрішніх резервів організму).

ВИСНОВКИ

Пункційно-дренуючі втручання під контролем ультразвукового дослідження, за наявності необхідних умов, є альтернативою відкритим оперативним втручанням, особливо у хворих з вираженою супутньою патологією, на тлі тяжкого загального стану. При цьому вони можуть бути як елементом (етапом) комплексного лікування, так і самостійним та кінцевим способом хірургічної допомоги.

Вибір ехо-контрольованих інтервенційних технологій, як методу оперативної корекції, повинен проводитись з огляду на спроможність виконання поставлених задач. Результативність мініінвазивних методів дозволяє рекомендувати їх застосування у хірургічних стаціонарах при захворюваннях органів черевної порожнини та позаочеревинного простору.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Демьянова В.Н., Суздальцев И.В., Пыхтин Ю.Ю., Пустий С.А., Панченко А.С. Сравнительная оценка и клиническая эффективность различных способов санации внутрибрюшных абсцессов // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. № 1. С. 87-89. doi:10.14300/mnnc.2016.11005.
2. Кондратенко П.Г., Ширшов И.В. Выбор способа и объема оперативного пособия в зависимости от распространенности острого небилиарного инфицированного некротического панкреатита // Український журнал хірургії. 2013. № 4 (23). С. 84-90. doi: 10.22141/1997-2938.4.23.2013.86716
3. Петрук Д.В. Застосування сучасних неінвазивних та малоінвазивних хірургічних технологій в діагностиці та лікуванні ушкоджень підшлункової залози при політравмі. 14.01.03 – хірургія. Медичні науки. Дис… канд. мед. наук. Вінниця, 2018. 184 с.
4. Ребров А.А., Семёнов Д.Ю., Гуня З.А., Мельников В.В., Ваганов А.А. Лечение осложнений после чрескожных эндобилиарных вмешательств при механической желтухе // Вестник хирургии. 2018. Т. 177, № 1. С. 69-73. doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-1-69-73
5. Розенко О.В., Синєпупов Д.М., Сорокін А.М. Порівняльне оцінювання різних способів хірургічного лікування небіліарного некротичного панкреатиту // Запорізький медичний журнал. 2018. Т. 20, № 2 (107). С. 167-171. doi: 10.14739/2310-1210.2018.02.124931
6. Саакян Г.Г., Манухин И.Б., Чудных С.М., Хатьков И.Е. Малоинвазивные вмешательства при осложненном течении желчнокаменной болезни у беременных // Анналы хирургии. 2017. Т.22, №3. С. 143-149. doi: 10.18821/1560-9502-2017-22-3-143-149.
7. Степанова Ю.А., Борсуков А.В., Панченков Д.Н. Пункционные и дренирующие вмешательства при заболевания поджелудочной железы. (часть III) // Диагностическая и интервенционная радиология. 2009. Том 3, № 4. С. 67-79.
8. Топузов Э.Э., Балашов В.К., Цатинян Б.Г., Аршба Э.А., Петряшев А.В., Бобраков М.А. Хирургическое лечение острого панкреатита: возможности чрескожного дренирования // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. № 8. С. 91-94. doi: 10.17116/hirurgia2017891-94,
9. Santvoort van H.C., Ke L., Li J., Hu P., Wang L., Chen H., Zhu Y. Percutaneous Catheter Drainage in Infected Pancreatitis Necrosis: a Systematic Review // Indian J. Surg. 2016. Vol. 78, № 3. P. 221-228.

Отримано: 09.11.2017

ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПУНКЦИОННО-ДРЕНИРУЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПОД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Сидоренко Р.А.

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

Актуальность. Пункционно-дренирующие вмешательства под контролем ультразвукового исследования стали действенной подспорьем в комплексном лечении. Но некоторые технологические аспекты при выполнении процедуры и послеоперационного ведения пациентов остаются предметом дискуссий.

Цель: улучшить результаты использования пункционно-дренирующих вмешательств под ультразвуковым контролем при патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Материалы и методы. Эхоконтролированные пункционно-дренирующие вмешательства применены у 89 больных: с панкреатогенными жидкостными скоплениями в сальниковой сумке, парапанкреатических клетчаточных пространствах (34) с интраабдоминальными осложнениями после операций на органах брюшной полости (18), воспалительными процессами в жёлчном пузыре (15), опухолевой обструкцией жёлчных протоков (12) и с абсцессами печени (10). В зависимости от характера содержания «мишени», ее локализации для пункционного дренирования использовали троакары различных модификаций и диаметра, а также стилет-катетеры типа «PIGTAIL». Манипуляции проводили с применением ультразвуковых аппаратов с конвексными (частота 3,5 МГц) и линейными (частота 7-12 МГц) датчиками. У 68 пациентов показанием для проведения вмешательства была инфицированность жидкостного образования. У 12 – синдром желтухи и у 9 больных – стерильные скопления ферментативно активного содержимого. Основной задачей пункционно-дренирующих процедур была эвакуация содержимого патологических или анатомических жидкостных образований с целью снижения интоксикации и (или) их декомпрессии. При оценке эффективности миниинвазивных методик учитывали результативность операции, то есть целевой эффект, ради которого выполнялось вмешательство, и количество осложнений.

Результаты. Пункционно-дренирующие вмешательства стали самостоятельным и конечным методом лечения в 68 случаях из 85 (исключая 4 пациентов, у которых из-за возникновения осложнений во время проведения процедуры использованы другие способы). Причинами сниженной результативности эхо-контролируемых пункционной-дренирующих вмешательств у 9 больных были: преобладание тканевого компонента (крупные секвестры) в полости, наличие множественных обособленных затек, использование дренажных конструкций с недостаточными дренирующими свойствами. Летальный исход у 5 пациентов обусловлены как и выше перечисленными причинами, так и эндогенными факторами (в значительной распространенностью патологического процесса, декомпенсированной фоновой патологией, снижением внутренних резервов организма).

Выводы. Пункционно-дренирующие вмешательства под контролем ультразвукового исследования, при наличии необходимых условий, является альтернативой открытым оперативным вмешательством, особенно у больных с выраженной сопутствующей патологией, на фоне тяжёлого общего состояния. При этом, они могут быть как элементом (этапом) комплексного лечения, так и самостоятельным и конечным способом хирургической помощи. Выбор эхо-контролируемых интервенционных технологий, как метода оперативной коррекции, должен проводиться с учётом способность выполнения поставленных задач. Результативность таких миниинвазавних методов позволяет рекомендовать их применение в хирургических стационарах при заболеваниях органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Ключевые слова: пункционно-дренирующие вмешательства, заболевания органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

PUNCTIONAL DRAINAGES UNDER ULTRASOUND CONTROL IN ABDOMINAL SURGERY

Sydorenko R.A.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. Punctic-drainage interventions under the control of ultrasound have become an effective help in complex treatment. But some technological aspects in the procedure and post-operative management of patients remain the subject of discussion.

Objective: to improve the results of the use of punctional drainages under ultrasound control in abdominal and retroperitoneal pathology.

Materials and methods. Echo-controlled puncture-drainage interventions are used in 89 patients: with pancreatogenic fluid concentrations in the stuffing box, parapancreatic cellular spaces (34); with intra-abdominal complications following operations on the abdominal organs (18), inflammatory processes in the gall bladder (15), tumor obstruction of the bile ducts (12), and with liver abscesses (10). Depending on the nature of the contents of the "target", its localization for puncture drainage was used by trokars of various modifications and diameters, as well as stylet-catheters of the type "PIGTAIL". Manipulation was carried out using ultrasonic devices with convection (frequency 3.5 MHz) and linear (frequency 7-12 MHz) sensors. In 68 patients, the display for intervention was infected fluid formation. In 12 – jaundice syndrome and 9 patients – sterile clusters of enzymatically active content. The main task of puncture-drainage procedures was the evacuation of the content of pathological or anatomical fluid formations to reduce intoxication and (or) their decompression. In assessing the effectiveness of minimally invasive techniques, account was taken of the effectiveness of the operation, that is, the target effect for which the intervention was performed, and the number of complications.

Results. Puncture-drainage interventions have become independent and end-of-term treatment in 68 out of 85 cases (with the exception of 4 patients who, due to complications during the procedure, used other methods). The reasons for the reduced effectiveness of echo-controlled puncture-drainage interventions in 9 patients were: the predominance of the tissue component (large sequester) in the cavity, the presence of multiple isolated gates, the use of drainage structures with insufficient drainage properties. Fatal consequences in 5 patients are caused both by the above reasons, and by endogenous factors (a significant prevalence of the pathological process, decompensated background pathology, reduction of internal reserves of the organism).

Conclusions. Puncture-draining interventions under ultrasound control are an alternative to open surgical interventions, especially in patients with severe concomitant pathology, severe general condition. In this case, they can be as element (stage) of complex treatment and an independent, final method of surgical care. The choice of echo-controlled interventional technologies as a method of operational correction should be carried out with understanding their capabilities. The effectiveness of such mini-invasive methods allows us to recommend their acceptance in surgical hospitals for diseases of the abdominal cavity organs and retroperitoneal space.

Key words: puncture-draining interventions, diseases of the abdominal cavity organs and retroperitoneal space.

УДК: 616.366-089.87-072.1-089.168.1:615.212.032.38

ВИКОРИСТАННЯ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОГО ВВЕДЕННЯ БУПІВАКАЇНУ В ЗНЕБОЛЕННІ ХВОРИХ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

[1]Глумчер Ф.С., [2]Солярик С.О., [1]Олійник О.В., [1]Колосович А.І.

[1]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

[2]Київська міська клінічна лікарня № 4, Київ, Україна

kolosovich_igor@ukr.net

Рецензент: проф. Кучин Ю.Л.

Актуальність. Останнім часом, при деяких малоінвазивних гінекологічних втручаннях, в якості компонента післяопераційного мультимодального знеболення почали використовувати внутрішньоочеревинне введення місцевих анестетиків.

Метою даної роботи було вивчення ефективності бупівакаїну при внутрішньочеревному введенні для знеболення пацієнтів після лапароскопічної холецистектомії.

Матеріали та методи. Обстежено 28 пацієнтів у віці від 32 до 60 років (16 жінок та 12 чоловіків), яким проводили лапароскопічну холецистектомію з приводу гострого калькульозного холециститу. Хворих було поділено на дві рівні за кількістю групи. У першій групі для знеболювання після операції використовували кеторолаку трометамін по 0,2 мг/кг внутрішньом'язово через кожних 6 годин. Якщо хворий скаржився на післяопераційний біль, який за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) оцінювалася в 7 і більше балів, застосовували фентаніл, який вводили внутрішньом'язово в дозі 0,003 мкг/кг. У другій групі, окрім компонентів мультимодального знеболення, які застосовували в першій, в кінці оперативного втручання в дренажні трубки вводили 40 мл 0,125% розчину бупівакаїну (50 мг). Введення повторювали протягом першої доби через кожних 6 годин. Стан хворих оцінювали за ВАШ через 1, 4, 8, 12 і 24 години після закінчення операції. Також визначали середню кількість фентанілу в мкг/кг, яка була використана для знеболення одного пацієнта.

Результати. Ми отримали достовірне зниження показників оцінки болю за ВАШ у пацієнтів, яким в якості компоненту мультимодального знеболення використовували бупівакаїн. Через годину після закінчення операції показник оцінки болю за ВАШ був меншим від відповідного в контрольній групі в 1,77 рази, через 4 години – в 1,47, а через 8 – в 1,55 рази. В усіх випадках $P<0,001$. Середня доза використаного для знеболення фентанілу в дослідницькій групі була достовірно в 1,55 рази меншою від такої в контрольній групі. Суттєвих ускладнень в обох групах не було. У хворого в групі 1 спостерігалась нудота, що вимагала одноразового введення ондасетрону 2 мг.

Висновок. Внутрішньочеревне введення бупівакаїну мало виражений знеболюючий ефект після лапароскопічних холецистектомій.

Ключові слова: післяопераційний біль, шкала ВАШ, внутрішньочеревне введення, бупівакаїн, мультимодальне знеболення

Жовчно-кам'яна хвороба (ЖКХ) є одним з найпоширеніших захворювань людини, її частота становить серед європейського населення 10-15 %, у жителів Азії – 6-8 %, у країнах Латинської Америки – 13-35 %. Найменша захворюваність ЖКХ відзначена у корінних жителів Африки – 1 % [4]. В Україні частота ЖКХ, в залежності від регіону, становить 10-25% [1]. Характерно, що число людей, які страждають на калькульозний холецистит, у всьому світі збільшується з кожним роком, чому сприяють особливості харчування, ожиріння або надмірне схуднення, наявність цукрового діабету, спадкова схильність, малоактивний спосіб життя тощо.

Терапевтичні заходи при ЖКХ не є ефективними, не приводять до бажаного результату, тільки хірургічне втручання є оптимальним методом лікування у цієї категорії хворих. Щорічно в світі виконується близько півтора мільйона холецистектомій (ХЕ), тільки в США – 600-700 тис на рік. Пік захворюваності гострим калькульозним холециститом припадає на працездатний вік 41-60 років, проте з кожним роком підвищується число літніх людей, що відображає загальну тенденцію в демографії [4].

На сьогоднішній день 90-95% холецистектомій проводяться лапароскопічним методом [5]. Зберігається ряд проблем під час післяопераційного ведення таких пацієнтів, зокрема, це лікування післяопераційного больового синдрому (ПБС) [5]. Навіть при неускладненому перебігу лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ) тривалість перебування пацієнтів у клініці визначається, насамперед, проявами ПБС. Виражений ПБС в першу добу після ЛХЕ розвивається у 14-41 % хворих, і є однією з причин тривалої втрати працездатності. Для зменшення ПБС було запропоновано багато різних методик, серед яких застосування наркотичних та ненаркотичних анальгетиків, нестероїдних протизапальних засобів, зниження тиску при проведенні пневмоперитонеуму, зменшення кількості отворів для троакарів [13].

Сьогодні для лікування ПБС використовується стратегія мультимодального знеболення, яка включає в себе використання протибольових препаратів з різними механізмами дії. Останнім часом в якості компонента такого знеболення при проведенні малоінвазивних втручань почали використовувати внутрішньочеревне введення та інфільтрацію місць проведення троакарів місцевими анестетиками [2, 8]. Цей метод був вперше застосований ще у 1951 році [10], але пізніше був несправедливо забутий протягом кількох десятиріч.

У дослідженні [8] внутрішньочеревна інстиляція бупівокаїну 0,5% 20 мл значно зменшувала післяопераційний біль після малих гінекологічних операцій. В післяопераційному періоді жодна з пацієнток не скаржилася на такі побічні ефекти місцевих анестетиків, як свербіж, седативний ефект, брадикардію, гіпотонію та тремтіння. У дослідженні, в якому взяли участь 64 пацієнти [6], стверджують, що місцеві анестетики після лапароскопічних втручань слід застосовувати тільки в першу добу після операції. У наступному періоді больовий синдром значно зменшується, тому введення цих препаратів не доцільно. Адекватне знеболення в ранньому післяопераційному періоді після ЛХЕ попереджує трансформацію больового синдрому в хронічний больовий синдром (ХБС). У дослідженні [6] вказують на формування ХБС після ЛХЕ у пацієнтів, у яких біль зберігався протягом перших днів після операції. За даними цих авторів, пасивна тактика ведення болю в цей період у 9 % пацієнтів призводила до формування хронічного больового синдрому, що тривав близько 12 місяців. Отримані нами результати підтверджують висновки про необхідність диференційованого підходу до призначення знеболюючих засобів у ранньому післяопераційному періоді після ЛХЕ [7]. При адекватному знеболенні (показники за ВАШ не перевищують 6 балів), призначення наркотичних анальгетиків має багато негативних побічних ефектів, тому недоречне.

Триває вдосконалення технології інтраперитонеального введення місцевих анестетиків. У дослідженні [3] порівнювали ефективність двох методів післяопераційного знеболювання: у пацієнтів 1-ї групи після ЛХЕ була виконана інфільтрація місць проколу черевної стінки 0,75 % розчином ропівакаїну. У пацієнтів 2-ї групи – інфільтрація області установки троакарів після закінчення операції не проводилася, а знеболювання протягом перших діб здійснювалося шляхом застосуванням метамізолу натрію. Автори відзначають, що результати знеболювання в групах були подібними. Так, через годину після закінчення операції вираженість ПБС у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, по ВАШ, склала відповідно 3,8 і 3,5 балів. При оцінці болю через 6, 12 і 24 годин значення ВАШ співвідносилися як 2,6, 1,9 і 1,3 бали в групі ропівакаїну проти 2,6, 1,8 і 1,2 балів у групі метамізолу натрію. В жодній з груп у 24 години після операції не призначалось додаткового введення опіоїдів.

Схожі результати отримані в дослідженні [12], де одноразово для інфільтрації місць установки троакарів застосовували інстиляцію 0,5 % розчину бупівакаїну (50 мг, 0,5 % розчину розбавлені у 10 мл 0,9 % NaCl у співвідношенні 1:1) з 56 пацієнтів, які увійшли до дослідження, тільки 4 (7,1%) потребували додаткової ін'єкції опіоїдних анальгетиків. Автори стверджували, що інфільтрацію місць установки троакарів розчинами місцевого анестетика слід розглядати в якості обов'язкової процедури.

Триває удосконалення технології інтраперитонеального введення місцевого анестетика. Зокрема, йдеться про зрошення черевної порожнини розчинами місцевого анестетика в кінці ЛХЕ за допомогою спеціального пристрою, що нагадує небулайзер. Є дослідження [9], в якому 1% розчин ропівакаїну об'ємом 3,0 мл (30 мг) орошували черевну порожнину за допомогою мембранного небулайзера. Оцінювались два режими: ропівакаїн розпилювали до видалення жовчного міхура та в кінці операції після десуфляції газу. Останній метод мав значні переваги при курації хворих в постопераційному періоді.

Метою даної роботи було вивчення ефективності бупівакаїну при внутрішньочеревному введенні препарату для знеболення пацієнтів після ЛХЕ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі Київської міської клінічної лікарні № 4 було досліджено 28 пацієнтів у віці від 32 до 60 років (16 жінок, 12 чоловіків), яким проводили ЛХЕ. До проведення оперативного втручання кожного пацієнта було інформовано про ВАШ оцінки болю. На сьогоднішній день прийнято вважати, що біль трактується як низький, якщо його інтенсивність за ВАШ < 4 балів (за 10-бальною шкалою), помірний (4-7 балів) та сильний (> 7 балів) [4].

ЛХЕ у всіх обстежених хворих проводилось в умовах загальної анестезії зі штучною вентиляцією легень низькопоточною інгаляційною анестезією севофлураном напівзакритим контуром наркозною станцією *Leon Plus*. Для індукції використовували тіопентал натрію 3,0мг/кг. В якості міорелаксанту використовувався атракуріум у середній дозі 0,6 мг/кг. Для знеболення вводили фентаніл 0,0014 мкг/кг. Об'єми вентиляції встановлювалися таким чином, аби тиск вуглекислого газу в суміші, що видихується, становив 30-45 мм рт.ст. Під час лапароскопії внутрішньочеревний тиск у всіх пацієнтів підтримувався на рівні 10-12 мм рт.ст.

Хворих було поділено на дві групи: №1 (порівняння) та №2 (дослідницьку). У групі №1 для знеболювання після операції використовували кето-

ролаку трометамін по 0,2 мг/кг через кожні 6 годин внутрішньом'язово. Якщо хворий скаржився на післяопераційний біль, який за ВАШ оцінювався у 7 і більше балів, застосовували внутрішньом'язове введення фентанілу в дозі 0,003 мкг/кг. У групі №2, окрім компонентів мультимодального знеболення, що застосовували в першій групі, при закінченні оперативного втручання в дренажні трубки вводили 40 мл 0,125 % розчину бупівакаїну (50 мг). Введення повторювали протягом першої доби через кожні 6 годин. Стан хворих оцінювали за ВАШ через 1, 4, 8, 12 і 24 години після закінчення операції. Також визначали середню дозу фентанілу в мкг/кг, що була використана для знеболення одного пацієнта. Обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми STATISTICA. Для порівняння отриманих даних використовували t критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнти обох груп достовірно не відрізнялись за віком, вагою та кількістю лікарських засобів різних груп, які було використано під час оперативних втручань (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів обох груп

Критерії	Група № 1 (n=14)	Група № 2 (n=14)
Вік, роки	62,4±8,2	65,6±6,5
Стать, ч/ж	6/8	6/8
Тривалість операції, хв	55,6±10,2	54,8 ±11,6
Тривалість анестезії, хв	64,8 ±13,5	66,9±12,4

Ми отримали достовірне зниження показників оцінки болю за ВАШ у пацієнтів, яким в якості компоненту мультимодального знеболення використовували бупівакаїн. Так, через годину після закінчення операції цей показник був меншим від відповідного в контрольній групі в 1,77 рази, через 4 години – в 1,47, а через 8 – в 1,55 рази. В усіх випадках P<0,001 (табл. 2).

Крім того, середня доза використаного для знеболення фентанілу в дослідницькій групі була достовірно в 1,55 рази меншою від такої в контрольній групі (табл. 3).

Суттєвих ускладнень в обох групах не було. У хворого в групі 1 спостерігалась нудота, що вимагала одноразового введення ондасетрону 2 мг.

Таблиця 3

Середня доза використаного фентанілу (мкг/кг) в групах після лапароскопічної холецистектомії

	Середня доза використаного фентанілу (мкг/кг)
Група №1	0,0058+0,001
Група №2	0,009*+0,002

Примітка: *- достовірна зміна показника по відношенню до такого ж в групі № 1

Аналізуючи отримані дані, слід підкреслити важливість адекватного знеболення пацієнтів після ЛХЕ. Хоча больовий синдром після ЛХЕ є менш інтенсивніший і триває коротший час, в порівнянні з таким після відкритої холецистектомії, він є однією з головних причин можливих ускладнень після даного виду оперативних втручань та продовження терміну непрацездатності. Біль після лапароскопічної хірургії має два компоненти: вісцеральний та соматичний. Вісцеральний компонент найчастіше розвивається внаслідок подразнення діафрагми діоксидом вуглецю, що використовують для інсуфляції черевної порожнини. Соматичний компонент обумовлений болючістю післяопераційних ран у місцях введення троакарів. Ефективний післяопераційний контроль болю значно знижує ризик тромбозу глибоких вен та емболії легеневої артерії, підвищує здатність пацієнта глибоко дихати, що знижує можливість виникнення післяопераційних легеневих ускладнень (ателектазу та пневмонії), зменшує частоту тахікардії. Післяопераційний біль може призводити до порушень метаболічних та ендокринних реакцій організму.

Описана в даній статті методика використання бупівакаїну, що обумовлювала введення препарату в черевну порожнину через дренажні трубки кілька разів з проміжком у 6 годин, не застосовувалась в абдомінальній хірургії, зокрема після холецистектомії. Вона надзвичайно проста і не вимагає застосування спеціальної апаратури. Завдяки кратному введенню місцевого анестетика методика забезпечує рівномірний і пролонгований знеболюючий ефект, що дозволяє використовувати дію бупівакаїну більш оптимально.

Отримані результати вкотре підкреслюють переваги мультимодального післяопераційного знеболювання пацієнтів після ЛХЕ, в основі якого лежить диференційний підхід до кількісного та якісного підбору засобів в лікуванні больового синдрому. Таким чином, отримані результати доводять,

Таблиця 2

Кількість балів за візуально–аналоговою шкалою в групах

	ВАШ 1 год	ВАШ 4 год	ВАШ 8 год	ВАШ 12год	ВАШ 24год
Група № 1	2,02± 0,32	4,67± 0,42	5,98±0,44	4,91±0,32	2,65±0,31
Група № 2	1,14± 0,07*	2,45± 0,26*	3,86±0,17*	3,16±0,35*	2,62±0,43

Примітка: *- достовірна зміна показника по відношенню до такого ж в групі № 1

що внутрішньочеревне застосування бупівакаїну має виражений знеболюючий ефект.

ВИСНОВОК

Внутрішньочеревне введення бупівакаїну в дозі 50 мг (40 мл 0,125% розчину) має виражений знеболюючий ефект після лапароскопічних холецистектомій, який проявляється достовірним зменшенням в 1,47-1,77 рази показника болю за ВАШ та зниженням середньої дози використаного фентанілу для знеболення в 1,55 рази.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Гострий холецистит. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах // Додаток до Наказу МОЗ України. 2016. http: as-ukr.org/wp-content/uploads/2016/06/2016_02_29_AKN_Gostrij-holetsistit.doc.
2. Короткий В.Н., Солярик С.А., Глоба И.В. Послеоперационное обезболевание лапароскопических вмешательств с использованием местного анестетика лидокаина // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2008. 4. С. 52-60.
3. Овечкин А.М., Ефременко И.В. Фармакотерапия острой послеоперационной боли, основанная на применении препаратов, воздействующих на NMDA-рецепторный комплекс // Анестезиология и реаниматология 2013. 3. Р. 63-69.
4. Свиридов С.В., Веденина И.В., Тейлор С.Д. Болевой синдром после лапароскопической холецистэктомии // ГБО ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ». 2016. 4. С. 262-272.
5. Толеска М., Карталов А., Кузмановска Б. Ефект от на интраперитонеално дадениот bupivacaine во намалување на болката по лапароскопска холецистектомија // Прилози. Одд. за мед. Науки 2018. XXXIX 1. 123-129.
6. Banoria N.K., Prakash S., Sharma O.K. Effect of local anesthetic instillation intraperitoneally on post-op pain relief after laparoscopic cholecystectomy // Indian Journal of Clinical Anatomy and Physiology. 2016. 3 (3). P. 322-325.
7. Blichfeldt-Eckhardt M.R., Ording H., Andersen C. Early visceral pain predicts chronic pain after laparoscopic cholecystectomy // Pain. 2014. 155 (11). P. 2400-2407. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.019.
8. Chiruvella S., Nallam S.R. Intraperitoneal instillation of ropivacaine plus dexmedetomidine for pain relief after laparoscopic hysterectomy: A comparison with ropivacaine alone // J NTR Univ Health Sci. 2016. 5. P. 93-97.
9. Ingelmo P., Bucciero M., Somaini M. Intraperitoneal nebulization of ropivacaine for pain control after laparoscopic cholecystectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Br. Anaesth. 2013. 110 (5). P. 800-806. doi: 10.1093/bja/aes495.
10. Griffin E.M., Prystowsky H., Hingson R.A. The use of topical anaesthesia of the peritoneum in poor risk surgery and in augmenting inadequate vertebral conduction anaesthesia // N Z Med J. 1951. 50. P. 31-33.
11. Kahokehr A. Intraperitoneal local anesthetic for postoperative pain // Saudi J Anaesth. 2013. 7(1). P. 5. doi: 10.4103/1658-354X.109554.
12. Lin S., Hua J., Xu B., Yang T., He Z. Comparison of bupivacaine and parecoxib for postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial // Int. J. Clin. Exp Med. 2015. 8 (8). P. 13824-13829.
13. Reddy V.S., Brown J.D., Ku B., Gilchrist B.F. Effect of Pain Medication Choice on Emergency Room Visits for Pain after Ambulatory Laparoscopic Cholecystectomy / / Am. Surg. 2015. 81 (8). P. 826-828.

Отримано: 09.11.2017

INTRAPERITONEAL USING OF BUPIVACAIN FOR THE ANESTHESIA OF PATIENTS AFTER LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

[1]Glumcher F.S., [2]Solyaryk S.O., [1]Oliynyk O.V., [1]Kolosovych A.I.

[1]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
[2]Kyiv City Hospital 4, Kyiv, Ukraine

Relevance. The local anesthetics were used intraperitoneally after some minimally invasive gynecological interventions like a component of postoperative multimodal anesthesia in recent years.

Objective. The aim of work was to study the effectiveness of intraperitoneal administration of bupivokain for the anesthesia of patients after laparoscopic cholecystectomy.

Material and methods. 28 patients aged 32-60 years (16 women, 12 men) were examined. The patients were divided into two groups. In the first group for anesthesia after the operation, was used ketorolac trometamine in dose 0.2 mg/kg intramuscularly each 6 hours. If the patient complained of postoperative pain, which was assessed by Visual-analog scale in 7 points or higher, fentanyl was

administered intramuscularly in dose of 0.003 мg/kg. In the second group, besides the components of multimodal anesthesia used in the first group, at the end of the surgical intervention at the drainage tubes were injected 40 ml of 0.125% solution of bupivocaine (50 mg). This injection was repeated throughout the first day each 6 hours. The condition of patients was assessed by a Visual-analog scale after 1, 4, 8, 12 and 24 hours after the finishing of surgery. The average dose of fentanyl in мg/kg used for postoperative anesthesia first 24 hours after operation was also determined.

Results. We have received a significant reduction in the rates of pain evaluation for Visual-analog scale in patients who used bupivacaine as a component of multimodal anesthesia. One hour after the end of the operation, the pain score for Visual-analog scale was less than the corresponding one in the control group in 1.77 times, after 4 hours – in 1.47, and in 8 hours – in 1.55 times. In all cases, P <0.001. The mean dose of fentanyl used for treatment in the study group was 1.55 times less than that in the control group. There were no significant complications in both groups. A patient in group 1 had nausea, requiring a single dose of ondasetron 2 mg

Conclusion. Intraperitoneal administration of bupivocaine had a significant anesthetic effect after laparoscopic cholecystectomy.

Key words: postoperative pain, VAS scale, intraperitoneal injection, bupivacaine, multimodal anesthesia

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВНУТРИБРЮШНОГО ВВЕДЕНИЯ БУПИВАКАИНА В ОБЕЗБОЛИВАНИИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

[1]Глумчер Ф.С., [2]Солярик С.О., [1]Олейник А.В., [1]Колосович А.И.

[1]Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
[2]Киевская городская клиническая больница № 4, Киев, Украина

Актуальность. В последнее время при некоторых малоинвазивных гинекологических вмешательствах в качестве компонента послеоперационного мультимодального обезболивания начали использовать внутрибрюшное введение местных анестетиков.

Целью данной работы было изучение эффективности бупивакаина при внутрибрюшном введении для обезболивания пациентов после лапароскопической холецистэктомии.

Материалы и методы. Обследовано 28 пациентов в возрасте от 32 до 60 лет (16 женщин и 12 мужчин), которым проводили лапароскопическую холецистэктомию. Больные были разделены на две равные по количеству пациентов группы. В первой группе для обезболивания после операции использовали кеторолака трометамин по 0,2 мг/кг внутримышечно через каждые 6 часов. Если больной жаловался на послеоперационную боль, которая по визуально-аналоговой шкале оценивалась в 7 и более баллов, применяли фентанил, который вводили внутримышечно в дозе 0,003 мкг/кг. Во второй группе, кроме компонентов мультимодального обезболивания, которые применяли в первой, в конце оперативного вмешательства в дренажные трубки вводили 40 мл 0,125% раствора бупивакаина (50 мг). Введение повторяли в течении первых суток через каждые 6 часов. Состояние больных оценивали по визуально-аналоговой шкале через 1, 4, 8, 12 и 24 часа после окончания операции. Также определяли среднее количество фентанила в мкг/кг, которое было использовано для обезболивания одного пациента.

Результаты. Наблюдали достоверное снижение показателей оценки боли по ВАШ у пациентов, которым в качестве компонента мультимодального обезболивания использовали бупивакаин. Через час после окончания операции показатель оценки боли по ВАШ был меньше соответствующего в контрольной группе в 1,77 раза, через 4 часа – в 1,47, а через 8 – в 1,55 раза. Во всех случаях P <0,001. Средняя доза использованного для обезболивания фентанила в исследовательской группе была достоверно в 1,55 раза меньше таковой в контрольной группе. Существенных осложнений в обеих группах не было. У больного в группе 1 наблюдалась тошнота, требовавшая однократного введения ондасетрона 2 мг.

Вывод. Внутрибрюшное введение бупивакаина имело выраженный обезболивающий эффект после лапароскопических холецистэктомий.

Ключевые слова: послеоперационная боль, шкала ВАШ, внутрибрюшное введение, бупивакаин, мультимодальное обезболивание.

УДК 616.16-007.64:616.147.3-007.64-08

ГЕНЕТИЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ ВЕНОЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗА ДОПОМОГОЮ КЛІНІКО-ГЕНЕАЛОГІЧНОГО МЕТОДУ

Корольова Х.О., Теплий В.В.

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

miss.krissti@gmail.com

Рецензент: проф. Бісюк Ю.А.

Актуальність. В світі на варикозну хворобу страждає 10-15 % населення. Клініко-генеалогічний метод дає змогу виявити у хворих з хронічною венозною недостатністю сімейні випадки захворювання.

Мета: продемонструвати роль спадковості у розвитку варикозної хвороби, проаналізувати сімейні випадки варикозної хвороби, визначити тип успадкування захворювання у обстежених пацієнтів, визначити прогноз успадкування для нащадків.

Матеріали та методи. До дослідження було залучено 72 хворих, переважно жінки – 46 (63,9 %) обстежених, з різними класами варикозної хвороби за CEAP класифікацією. Для встановлення типу успадкування застосували клініко-генеалогічний метод дослідження родоводів. Визначали: характер ознаки хвороби (спадкова чи неспадкова), тип успадкування: аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний, зчеплений зі статтю.

Результати. У 17 (23 %) пацієнтів виявлено сімейний характер захворювання варикозною хворобою. Виявлено успадкування цієї патології за аутосомно-домінантним типом. Спостерігається пряме спадкування за поколіннями.

Висновки. Виявлено сімейний характер успадкування хвороби, з типом успадкування аутосомно-домінантним із високим ступенем прояву гена. В цих родинах існує високий ризик народження дітей, які будуть мати хронічну венозну недостатність.

Ключові слова: варикозна хвороба, хронічна венозна недостатність, ретикулярний варикоз, клініко-генеалогічний метод обстеження.

Актуальність. За експертними оцінками, загалом приблизно 10-15 % населення Землі страждає на варикозну хворобу [3, 7]. Епідеміологічні дослідження, в яких оцінювали частоту, з якою зустрічаються різні форми хронічної венозної недостатності (ХВН), за класифікацією CEAP, показали, що частота розповсюдженості зворотно пропорціональна її вираженості. Так, у 60-70 % людей вона найменш виражена C0 і C1 клінічні класи. На долю класів C2 і C3 випадає 25 % випадків, а на найбільш просунуті класи C4-C6 припадає всього до 5 %. При цьому захворюваність щорічно зростає на 2 % [7].

Варикозна хвороба (ВХ) є поліетіологічним захворюванням, більшість авторів підкреслюють спадковість, як одну з головних причин її розвитку [4, 6]. Виділяють багато генетичних та епігенетичних факторів, які, взаємодіючи між собою, призводять до розвитку варикозної хвороби. Спадковий анамнез та генетичні фактори можуть представляти фактори ризику розвитку варикозної хвороби [8]. Серед таких: матриксна металопртеїназа, яка відіграє важливу роль в ремоделюванні венозної стінки та може бути важливим біомаркером в прогресуванні серцево-судинних захворювань [1, 2, 5]. Первинна лімфедема-дістіхазіс є рідкісним синдромом. Вона пов'язана з мутацією в області FOXC2 хромосоми 16 та проявляється варикозним розширенням вен в ранньому віці [6]. Аналіз мікроматриць 3063 людських кДНК хворих на варикозну хворобу показав підвищену активність 82 генів, особливо тих, які пов'язані з регулюванням екстрацелюлярного матриксу, цитоскелетних білків і міофібробластів розвитку [4].

Проте розуміння ролі генетичних факторів у розвитку ВХ є складним завданням, яке потребує подальшого вивчення.

Клініко-генеалогічний метод є основним методом вивчення генетики людини. Цей метод дає змогу виявити у хворих з ХВН сімейні випадки захворювання.

Мета: використовуючи клініко-генеалогічний метод обстеження, продемонструвати роль спадковості у розвитку варикозної хвороби, проаналізувати сімейні випадки ВХ, визначити тип успадкування захворювання у обстежених пацієнтів, визначити прогноз успадкування для нащадків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До дослідження було залучено 72 хворих, переважно жінки 46 (63,9 %), з різними класами варикозної хвороби за класифікацією CEAP: C0-C1 було 47 (65,2 %) пацієнтів, C2-C3 18 (23,4 %) хворих, C4-C6 7 (9 %) пацієнтів. Критеріями включення були: наявність ВХ (C0-C6 класи варикозу за CEAP класифікацією), наявність сімейного анамнезу щонайменше про 3 покоління, згода пацієнта на участь

в дослідженні. Критерії виключення: незгода пацієнта, відсутність даних сімейного анамнезу.

Для встановлення типу успадкування у виявлених випадках нами застосований клініко-генеалогічний метод дослідження родоводів.

Генеалогічний метод це метод родоводів, що використовується при підозрі на спадкову патологію. Він дозволяє виявити наявність або відсутність схожих захворювань в сім'ї та вирішувати ряд важливих питань:

- встановлювати, чи є дана ознака або захворювання одиничним в сім'ї, або є кілька випадків даної патології;
- виділяти осіб, підозрілих щодо даного захворювання і складати план їх обстеження для уточнення діагнозу;
- визначати тип спадкування і з'ясовувати, по якій лінії, материнській або батьківській, йде передача захворювання;
- виявляти осіб, які потребують медико-генетичне консультування, визначати клінічний прогноз для пробанда і його хворих родичів з урахуванням особливостей захворювання і його генетичної характеристики;
- розробляти план лікування і профілактики з урахуванням індивідуальних і сімейних особливостей захворювання;
- прогнозувати ймовірність прояву спадкової патології в наступних поколіннях в залежності від типу успадкування.

При аналізі родоводу виявляли:

1. Характер ознаки хвороби (спадкова чи неспадкова)
2. Тип успадкування: аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний, зчеплений зі статтю.

Для аутосомно-домінантного типу успадкування характерно, що у кожного хворого один з батьків хворий, імовірність появи хвороби у нащадків складає 50 % і залежить від ступеня прояву цього гену в поколіннях.

Умовні позначення, використані при складанні родоводів, представлені на рисунку 1.

Аналіз родоводів з аутосомно-рецисивним типом успадкування – виявлення рецесивних генів тільки у тих сім'ях, де гени мають обоє батьків, які знаходяться в гетерозиготному стані. Діти з аутосомно-рецесивним типом успадковують хворобу в 25 % випадків при повному прояві гена.

При зчепленні зі статтю (Х-хромосомою) мати є носієм гена, і половина її синів мають успадкування хвороби.

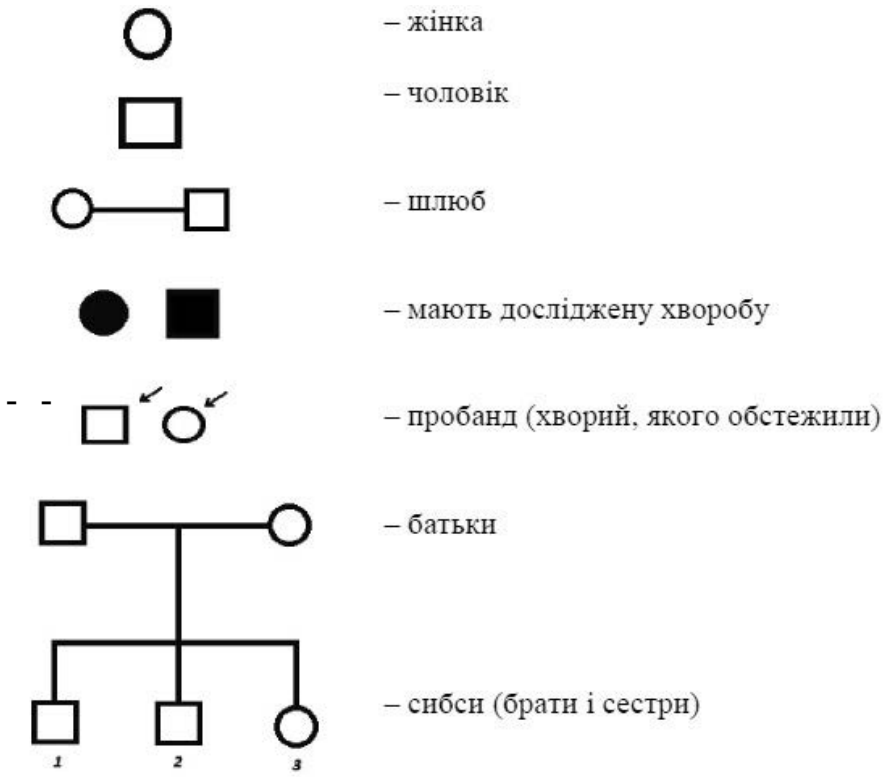


Рис. 1. Умовні позначення, які використовувались для складання схеми родоводу

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед 72 обстежених пацієнтів у 17 (23%) виявлено сімейний характер захворювання ВХ. В нашому дослідженні родоводів хворих на ХВН за допомогою клініко-генеалогічного метода було виявлено успадкування даної патології за аутосомно-домінантним типом. Спостерігається пряме спадкування за поколіннями. Схильність до розвитку варикозної хвороби передається з покоління в покоління без пропусків.

Прикладом є нижче наведені родоводи. Родовід родини П., історія хвороби №18252, який складається з 4 поколінь, демонструє успадкування хвороби за аутосомно-домінантним типом (рис. 2). Пробанд IV (3) його мати і батько III (5, 6), дід II (4), прабабуся та прадід I (3, 4) мали ХВН. Таким чином, пробанд успадкував цей патологічний ген по аутосомно-домінантному типу спадковості з високим ступенем прояву.

На рисунку 3 представлений родовід родини К. (історія хвороби №12211). В цій родині хвороба (схильність до розвитку різних форм ХВН) передається по аутосомно-домінантному типу. Ген проявляється у трьох поколіннях – I (4), II (5,6), III (2) – з високим ступенем прояву.

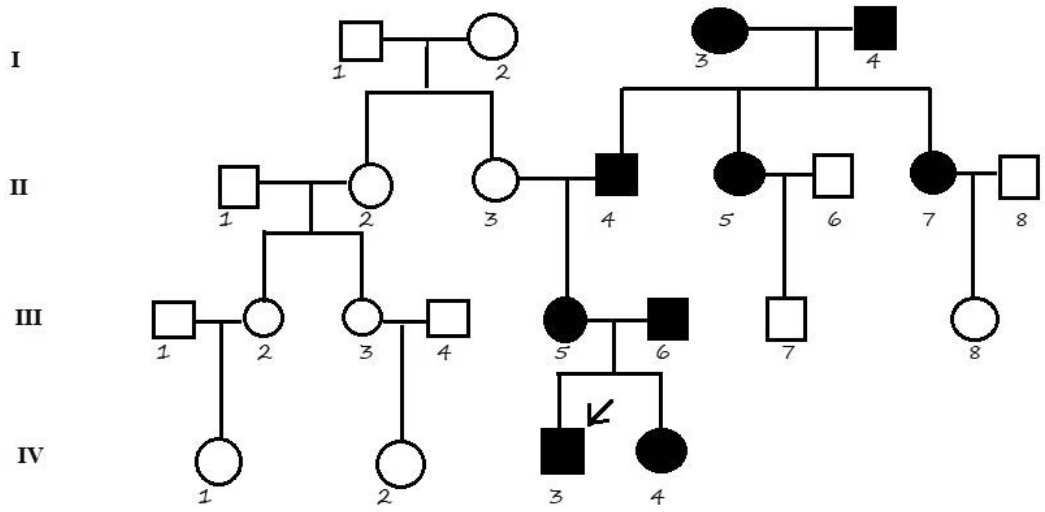


Рис. 2. Родовід родини П. Історія хвороби № 18252, з аутосомно-домінантним типом успадкування

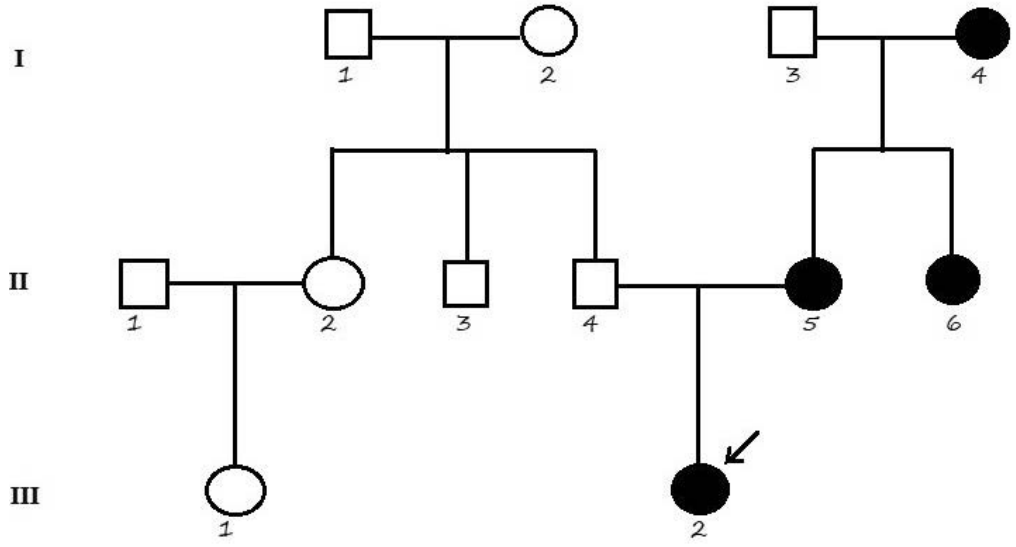


Рис. 3. Родовід родини К. Історія хвороби № 12211, з аутосомно-домінантним типом успадкування

При проведенні аналізу отриманих даних ми також звернули увагу на те, що певні класи варикозної хвороби мають окремий сімейний характер успадкування. Так, три пацієнти з ретикулярним варикозом (С1 клас за СЕАР класифікацією) мають прямих родичів (мати та бабуся), які теж страждають на ретикулярний варикоз. В даних сім'ях з роками ретикулярний варикоз стає більш поширеним, але при цьому не розвиваються інші прояви ХВН та не відбувається прогресування захворювання по класам СЕАР класифікації. Це дає змогу припустити, що ретикулярний варикоз має окремий сімейний характер успадкування та успадковується незалежно від інших форм ВХ.

ВИСНОВКИ

При аналізі родоводів 72 хворих з хронічною венозною недостатністю, у 17 (23 %) виявлено сімейний характер успадкування хвороби, з аутосомно-домінантним типом успадкування із високим ступенем прояву гена. В цих родинах існує високий ризик народження дітей, які будуть мати ХВН.

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

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Amato B., Coretti G., Compagna R. Role of matrix metalloproteinases in non-healing venous ulcers // Int. Wound J. 2015. 12 (6). 641-645. https://doi.org/10.1111/iwj.12181
2. Dzieciuchowicz L., Espinosa G., Paramo J.A. Increased Levels of Metalloproteinase 10 and Hemostatic Markers in Patients With Noncomplicated Primary Varicose Veins // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2015. 21 (5). 684-687. https://doi.org/10.1177/1076029613517167
3. King J.T., O'Byrne M., Vasquez M, Treatment of Truncal Incompetence and Varicose Veins with a Single Administration of a New Polidocanol Endovenous Microfoam Preparation Improves Symptoms and Appearance // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2015. 50 (6). 784-793. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.06.111
4. Lee S., Lee W., Choe Y. Gene expression profiles in varicose veins using complementary DNA microarray // Dermatol. Surg. 2005. 31 (4). 391-395. https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31103
5. MacColl E., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases as Regulators of Vein Structure and Function: Implications in Chronic Venous Disease // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2015. 355 (3). 410-428. https://doi.org/10.1124/jpet.115.227330
6. Ng M.Y., Andrew T., Spector T.D., Jeffery S. Linkage to the FOXC2 region of chromosome 16 for varicose veins in otherwise healthy, unselected sibling pairs // J. Med. Genet. 2005. 42 (3). 235-239. https://doi.org/10.1136/jmg.2004.024075
7. Rabe E., Pannier F. Epidemiology of chronic venous disorders / Handbook of Venous and Lymphatic Disorders / CRC Press. 2016. 121-127. http://dx.doi.org/10.1201/9781315382449-12
8. Serra R., Buffone G., de Franciscis A., A genetic study of chronic venous insufficiency // Ann. Vasc. Surg. 2012. 26 (5). 636-642. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2011.11.036

Отримано: 13.12.2017

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ПОМОЩЬЮ КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА

Королева К.А., Тёплый В.В.

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

Актуальность. В мире варикозной болезнью страдает 10-15 % населения. Клинико-генеалогический метод позволяет выявить у больных с хронической венозной недостаточностью семейные случаи заболевания.

Цель: продемонстрировать роль наследственности в развитии варикозной болезни, проанализировать семейные случаи варикозной болезни, определить тип наследования заболевания у обследованных пациентов, определить прогноз наследования для потомков.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 72 пациента, преимущественно женщины – 46 (63,9 %) человек, с различными классами варикозной болезни согласно классификации СЕАР. Для установления типа наследования применяли клинико-генеалогический метод исследования родословных. Определяли: характер признака заболевания (наследственное или ненаследственное), тип наследования – аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, сцепленный с полом.

Результаты. У 17 (23 %) выявлен семейный характер заболевания варикозной болезнью. Выявлено наследование данной патологии по аутосомно-доминантному типу. Наблюдается прямое наследование по поколениям.

Выводы. Выявлен семейный характер наследования заболевания, с типом наследования аутосомно-доминантным с высокой степенью проявления гена. В этих семьях существует высокий риск рождения детей, которые будут иметь хроническую венозную недостаточность.

Ключевые слова: варикозная болезнь, хроническая венозная недостаточность, ретикулярный варикоз, клинико-генеалогический метод обследования.

A GENETIC STUDY OF PATIENTS WITH CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY BASED ON CLINICAL AND GENEALOGICAL METHOD

Korolova Kh.O., Teplyi V.V.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. Practically 10-15 % of the world's population has varicose veins as a manifestation of chronic venous insufficiency. The clinical and genealogical method is the method allows to identify family cases of disease in patients with chronic venous insufficiency.

Objective: to demonstrate the role of heredity in varicose disease, to analyze family cases of varicose disease, to determine the type of disease inheritance and to give a prediction of heredity for descendants, using the clinical and genealogical method.

Materials and methods. The study involved 72 patients, mostly women – 46 (63.9 %) persons, with different classes of varicose veins according to the CEAP classification. To determine the type of inheritance we used clinical and genealogical method of pedigrees' study. The nature of the trait – hereditary or non-hereditary disease; type of the inheritance – autosomal-dominant, autosomal-recessive, sex-linked, were defined.

Results. The family nature of the varicose disease was revealed in 17 (23 %) of the 72 examined patients. The autosomal-dominant type of inheritance was determined. There is direct inheritance across generations.

Conclusions. We determined the family nature of the disease inheritance, with the autosomal-dominant type of inheritance with a high degree of gene expression. In these families there is a high risk of the birth of the children who will have chronic venous insufficiency.

Key words: varicose disease, chronic venous insufficiency, reticular varicose veins, clinical and genealogical survey method.

УДК: 340.6:616-036.88-058.6:323.272

ВПЛИВ РЕВОЛЮЦІЙНИХ ПОДІЙ В СУСПІЛЬСТВІ НА СТРУКТУРУ НАСИЛЬНИЦЬКОЇ СМЕРТІ

[1]Михайличенко Б.В., [1]Біляков А.М., [1]Ергард Н.М., [2]Юрченко Б.В.

[1]Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

[2]Київське міське клінічне бюро СМЕ, Київ, Україна

mbv111958@gmail.com

Рецензент: проф. Чалий К.О.

Актуальність. Детектором стабільності суспільного устрою та рівня його розвитку є частота випадків насильницької смерті – вбивств, самогубств та нещасних випадків. Рівень вбивств корелює з економічним та соціальним захистом населення. В умовах реформування суспільства ці показники змінюються. На основі аналізу випадків насильницької смерті, за матеріалами судово-медичної експертизи, можливо планувати напрямки профілактичної роботи поліції та служб охорони здоров'я для покращення допомоги населенню.

Мета: вивчення особливості насильницької смерті киян на тлі революційних подій 2013 року, для покращення напрямків профілактичної роботи органів охорони здоров'я та правоохоронних органів по зменшенню частоти випадків насильницької смерті у населення в умовах реформування суспільства.

Матеріали та методи. Матеріалом досліджень були акти судово-медичних досліджень 43138 трупів – мешканців міста Києва, які померли насильницькою смертю в 2001-2015 роках внаслідок спричинення смертельних ран, вогнепальних ушкоджень, падіння з висоти, механічної асфіксії, дорожньо-транспортних пригод, отруєнь, дії високої та низької температури, електротравми, що були досліджені у Київському міському клінічному бюро судово-медичної експертизи.

Результати. Під час активних революційних подій померлими насильницькою смертю у 92 % випадків є чоловіки. Суттєво зменшується кількість смертей серед жінок. Зростає у 21 раз кількість випадків вогнепальних ушкоджень. Кількість вбивств збільшується на 49 %, і у наступному падає до вихідного рівня. Кількість самогубств залишається на сталому рівні під час революційних подій, але зростає на 25 % після них. Рівень нещасних випадків зменшується в 3,7 рази під час революційних подій та зростає після них до рівня, який був навіть вищий, аніж на початку даного періоду. Кількість ушкоджень тупими та гострими предметами зросла на 25 %, з наступним падінням до рівня, який був меншим, аніж до революційних подій.

Висновки. Під час активних революційних подій змінюється розподіл видів насильницької смерті.

Ключові слова: насильницька смерть, вбивство, революційні події.

Актуальність. Випадки насильницької смерті є завжди об'єктом дослідження для судово-медичної експертизи [1]. Детальний статистичний аналіз насильницької смерті дозволяє отримати показники щодо основних причин смерті, частоти їх виникання, зв'язку з факторами ризику та впливу зовнішнього середовища. Результати аналізу структури смертності населення можуть бути використані лікарями для профілактики випадків самогубств та правоохоронними органами з метою попередження виникнення насильницької смерті шляхом вбивства [5].

Детектором стабільності суспільного устрою та рівня його розвитку є частота випадків насильницької смерті – вбивств, самогубств та нещасних випадків [7]. Тому рівень вбивств, незважаючи на міру кримінальної відповідальності, завжди корелює з економічним та соціальним захистом населення, а послаблення державного контролю за злочинністю в випадках кардинальних змін суспільного устрою спричинює ріст вбивстві [9]. Саме послаблення контролю держави спричинює формуванню в суспільстві відчуття безкарності, що більш легко штовхає громадян на скоєння злочину.

Кількість самогубств є певним маркером соціального захисту населення, хоча й значною мірою залежить від менталітету та релігійного устрою [3]. Статистичний аналіз випадків повішення в Україні за період з 1985 по 1995 роки показав, що їх кількість зросла саме в останні роки, і прогнозовано повішення займало 65-85 % [2, 6]. Чутливість населення до економічної складової державного устрою характеризується підвищенням рівня самогубств при погіршенні показників [4, 8].

В цілому, кількість нещасних випадів залежить від державного контролю за рівнем безпеки в суспільстві. Саме тому його головна складова – автомобільна травма – є показником законодавчої ініціативи держави щодо відповідальності за порушення правил дорожнього руху та вживання водіями алкогольних напоїв.

Аналіз випадків насильницької смерті, за матеріалами судово-медичної експертизи, з врахуванням індивідуальних особливостей, дозволяє визначати не лише лідуючі місця в структурі смертності, а й виявляти найбільш вразливі групи населення, для яких зміна суспільства вплинула на частоту ви-

падків насильницької смерті. На їх основі можливо планувати напрямки профілактичної роботи поліції та служб охорони здоров'я для покращення допомоги населенню.

У зв'язку з цим виникла необхідність у вивченні особливостей насильницької смерті киян на тлі революційних подій 2013 року.

Мета: вивчити особливості насильницької смерті киян на тлі революційних подій 2013 року з метою покращення напрямків профілактичної роботи органів охорони здоров'я та правоохоронних органів, для зменшення частоти випадків насильницької смерті у населення в умовах реформування суспільства.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалом досліджень були висновки експерта та акти судово-медичних досліджень трупів – мешканців міста Києва, які померли насильницькою смертю в 2001-2015 роках внаслідок спричинення смертельних ран, вогнепальних ушкоджень, падіння з висоти, механічної асфіксії, дорожньо-транспортних пригод, отруєнь, дії високої та низької температури, електротравми, що були досліджені у Київському міському клінічному бюро судово-медичної експертизи.

Було проаналізовано результати актів судово-медичних досліджень та експертиз 43138 трупів. Окремо проаналізовано 141 випадків насильницької смерті киян за період революційних подій з 22.11.2012 року по 02.2013 року. Матеріал дослідження підлягав порівняльному аналізу з наступним графічним зображенням результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз одержаних результатів показав, що найбільша кількість померлих чоловіків була зафіксована на початку 2000-х років та перевищувала 1000 осіб. З середини 2000-х спостерігалася тенденція до зменшення загальної кількості померлих в даній категорії до 366-688 осіб з певними коливаннями протягом даного періоду.

У жінок відмічалася аналогічна тенденція коливання рівня смертності, хоча й з максимальним зростанням до 313 осіб в 2008 році. Співвідношення між чоловіками та жінками теж має коливання від 4:1 на початку періоду до 2:1 по його закінченні, що представлено на рисунку 1.

Аналіз розподілу померлих насильницькою смертю, залежно від віку, виявив превалювання чоловіків та жінок в групі 30-60 років, та найменшу кількість серед жінок в віці до 30 років.

Нещасний випадок був лідуючим впродовж всього періоду та демонстрував суттєве зменшення після 2008 року до 235-307 осіб.

Кількість самогубств мала дещо іншу динаміку, зокрема, відмічалися хвилеподібні коливання показників з постійним зменшенням пікових показників. Динаміка кількості вбивств за даний період теж мала аналогічну до попередньої тенденцію з максимальним зниженням у 2010-2011 роках, що представлено на рисунку 2.

Аналіз одержаних результатів показав, що, як і в довготривалих періодах, померлими насильницькою смертю є чоловіки, однак їх кількість становить 92 % від загальної кількості померлих в даній категорії смерті, на відміну від співвідношення 3:1 за аналогічні періоди до революційних подій та після них, та 4:1 за тривалий річний період. Серед родів смерті спостерігаються суттєві кардинальні зміни, де превалюючим під час революційних подій стало вбивство, а на другому місці було самогубство. На відміну від аналогічного періоду до подій, де превалючим був нещасний випадок та після них, де найбільше випадків становило самогубство, а нещасний випадок та вбивство зайняли другу та третю позицію.

Також суттєво змінився розподіл видів насильницької смерті з кількаразовим зростанням вогнепальних ушкоджень під час революційних подій та збереженням випадків травм тупими предметами,

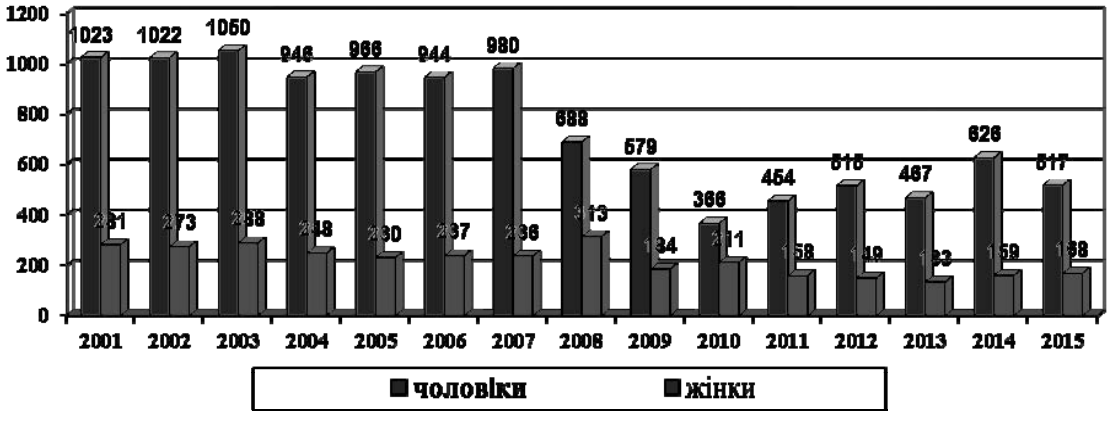


Рис. 1. Кількість насильницькі померлих чоловіків та жінок у 2001-2015 рр.

Рис. 2. Насильницькі померлі в 2001-2015 роках, залежно від роду смерті

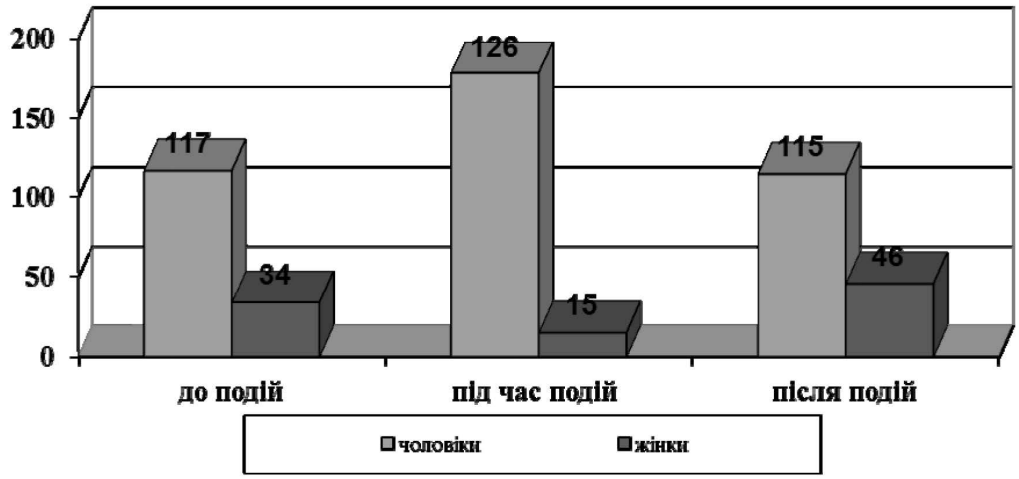


Рис. 3. Випадки насильницької смерті за аналогічні проміжки часу до революційних подій 2013 року, під час та після них, в залежності від статі

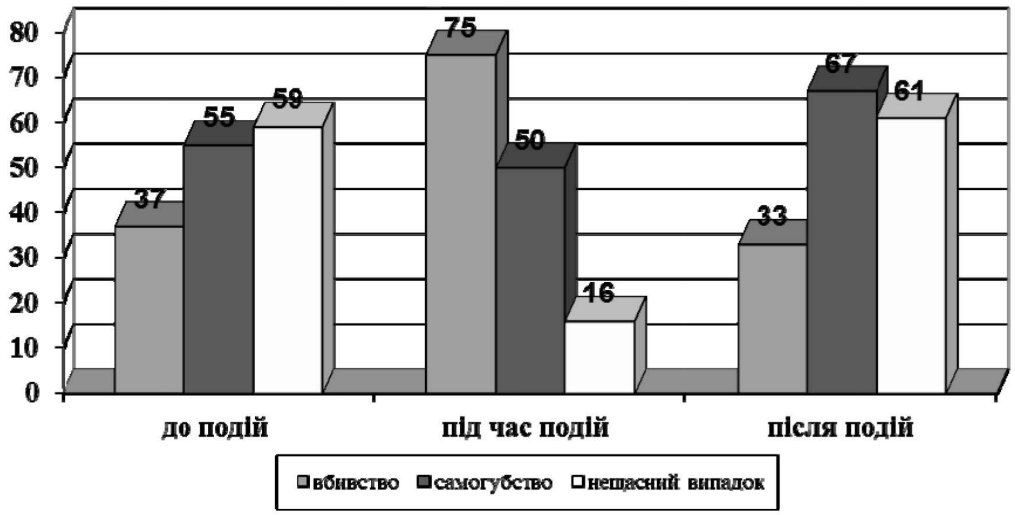


Рис. 4. Випадки насильницької смерті за аналогічні проміжки часу до революційних подій 2013 року, під час та після них, в залежності від роду смерті

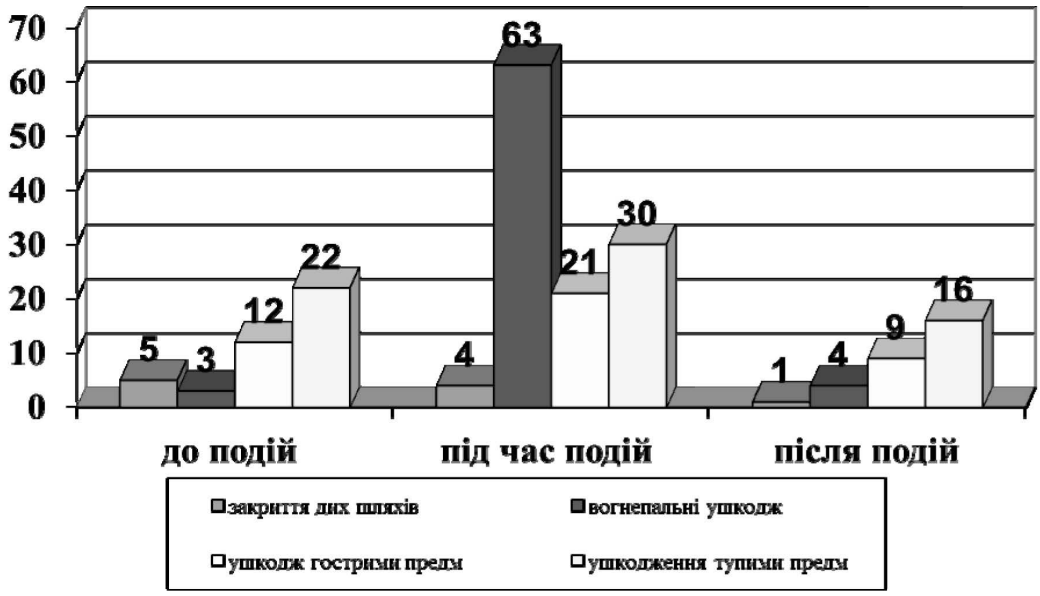


Рис. 5. Випадки видів насильницької смерті за аналогічні проміжки часу до революційних подій 2004 року, під час та після них серед роду насильницької смерті – вбивства

які до подій були превалюючими. Кількість випадків закриття дихальних шляхів навіть зменшилася та знизилася до 1 після революційних подій.

Що ж стосується динаміки зміни кількості померлих насильницькою смертю за аналогічний період до революційних подій, під час них та після, то відмічалося значне збільшення випадків смертей серед чоловіків – на 65 %, та суттєве зменшення серед жінок, особливо під час революційних подій – на 44 %.

Роди смерті також зазнали суттєвих змін, зокрема, під час революційних подій збільшилася кількість вбивств на 49 % та падінням до вихідного рівня після них. Кількість самогубств залишалася фактично на сталому рівні під час революційних подій та суттєво зросла на 25 % після них.

Зміна рівня нещасних випадків також мала суттєву динаміку з їх зменшенням в 3,7 рази під час революційних подій та зростанням після них до рівня, який був навіть вищий, аніж на початку даного періоду.

Динаміка зміни видів насильницької смерті за аналогічні проміжки часу до революційних подій 2013 року, під час та після них серед роду насильницької смерті – вбивства – свідчить, що найбільш суттєво зросла кількість вогнепальних ушкоджень – у 21 раз з наступним падінням до вихідного рівня.

Суттєву динаміку також мали ушкодження тупими та гострими предметами, кількість яких під час подій зросла на 25 % та 1,8 разів з наступним падінням до рівня, який був меншим, аніж до революційних подій.

ВИСНОВКИ

Під час активних революційних подій змінюється розподіл видів насильницької смерті.

Перспективи подальших досліджень. З метою визначення напрямків ментальної трансформації суспільства необхідно зробити порівняння двох періодів трансформації суспільства в 2004 та 2013 роках.

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

Джерела фінансування. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри судової медицини та медичного права НМУ імені О.О. Богомольця на тему «Вивчення особливостей насильницької смерті киян в умовах реформування суспільства на тлі революційних подій 2004, 2013 років» (шифр 115U005797).

ЛІТЕРАТУРА

1. Михайличенко Б.В., Шевчук В.А, Бондар С.С., Федотова І.А., Біляков А.М. // Судова медицина. Київ: Медицина. 2011. 447 с.
2. Прошутин В. Л. Судебная медицина и проблема самоубийств / Ижевск: Экспертиза 1999. 86 с.
3. Романів О.П., Хаустова О.О. Суїцид: сучасні підходи до профілактики // Ліки України 2013. 1 (167). 89-94.
4. Хаустова О.О. Самогубства та побутова смертність в Україні: підсумки 2012 року // Український вісник психоневрології. 2013. 21 (77). 12-18.

5. Gunnell D., Wheeler B., Chang S. S. Changes in the geography of suicide in young men: England and Wales 1981-2005 // J. Epidemiol. Community Health 2012. 66. 536-543. doi: 10.1136/jech.2009.104000.
6. Hawton K. van Heeringen. Suicide // Lancet. 2009. 373. 1372-1381. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60372-X.
7. Nandi A., Prescott M. R., Cerda M. Economic conditions and suicide rates in New York City // Am. J. Epidemiol. 2012. 175 (6). 527-535. doi: 10.1093/aje/kwr355.
8. Terranova C., Cardin F., Bruttocao A., Militello C. Analysis of suicide in the elderly in Italy // Risk factors and prevention of suicidal behavior. 2012. 24 (3). 20-23.
9. You Z., Song J., Wu C. Effects of life satisfaction and psychache on risk for suicidal behavior: a cross-sectional study based on data from Chinese undergraduates // BMJ Open 2014. 4. 40-46. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004096.

Отримано: 03.12.2017

ВЛИЯНИЕ РЕВОЛЮЦИОННЫХ СОБЫТИЙ В ОБЩЕСТВЕ НА СТРУКТУРУ НАСИЛЬСТВЕННОЙ СМЕРТИ

[1]Михайличенко Б.В., [1]Биляков А.М., [1]Эргард Н.М., [2]Юрченко Б.В.

[1] Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина
[2] Киевское городское клиническое бюро СМЭ, Киев, Украина

Актуальность. Детектором стабильности общественного строя и уровня его развития является частота случаев насильственной смерти – убийств, самоубийств и несчастных случаев. Уровень убийств коррелирует с экономической и социальной защитой населения. В условиях реформирования общества эти показатели меняются. На основе анализа случаев насильственной смерти, по материалам судебно-медицинской экспертизы, возможно планировать направления профилактической работы полиции и служб здравоохранения для улучшения помощи населению.

Цель: изучить особенности насильственной смерти киевлян на фоне революционных событий 2013 года, для улучшения направлений профилактической работы органов здравоохранения и правоохранительных органов по уменьшению частоты случаев насильственной смерти у населения в условиях реформирования общества.

Материалы и методы. Материалом исследований были акты судебно-медицинских исследований 43138 трупов – жителей города Киева, умерших насильственной смертью в 2001-2015 годах в результате причинения смертельных ран, огнестрельных повреждений, падения с высоты, механической асфиксии, дорожно-транспортных происшествий, отравлений, воздействия высокой и низкой температуры, электротравмы, которые были исследованы в Киевском городском клиническом бюро судебно-медицинской экспертизы.

Результаты. Во время активных революционных событий умершими насильственной смертью в 92% случаев являются мужчины. Существенно уменьшается количество смертей среди женщин. Растет в 21 раз количество случаев огнестрельных повреждений. Количество убийств увеличивается на 49%, и в следующем падает до исходного уровня. Количество самоубийств остается на постоянном уровне во время революционных событий, но растет на 25% после них. Уровень несчастных случаев уменьшается в 3,7 раза во время революционных событий и растет после них до уровня, который был даже выше, чем в начале данного периода. Количество повреждений тупыми и острыми предметами выросло на 25%, с последующим падением до уровня, который был меньше, чем до революционных событий.

Выводы. Во время активных революционных событий меняется распределение видов насильственной смерти.

Ключевые слова: насильственная смерть, убийство, революционные события

INFLUENCE OF REVOLUTIONARY EVENTS IN THE SOCIETY ON VIOLENT DEATHS STRUCTURE

[1]Mykhailychenko B.V., [1]Biliakov A.M., [1]Ergard N.N., [2]Yurchenko B.V.

[1] O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
[2] Kiev City Clinical Bureau of SME, Kyiv, Ukraine

Relevance. The detector of the stability of the social system and its level of development is the frequency of violent deaths – murders, suicides and accidents. The level of murders correlates with the economic and social protection of the population. In a society reform, these indicators are changing. On the basis of the analysis of cases of violent death, on the basis of forensic medical expertise, it is possible to plan areas for preventive work of the police and health services to improve the assistance to the population.

Objective: to study the peculiarities of the violent death of Kyiv residents against the backdrop of the revolutionary events of 2013, in order to improve the preventive work of health authorities and law enforcement agencies in reducing the incidence of violent deaths among the population in the context of the reform of society.

Materials and methods. The material of the research was the acts of forensic research of 43138 corpses – residents of the city of Kyiv who died of violent death in 2001-2015 as a result of causing death wounds, gunshot injuries, height drop, mechanical asphyxiation, traffic accidents, poisoning, high and low temperature, and electrical trauma that were investigated in the Kyiv City Clinical Bureau for Forensic Medical Examination.

Results. In the course of active revolutionary events, 92% of deaths are death by force. The number of deaths among women is significantly reduced. The number of incidents of firearms is 21 times higher. The number of murders increases by 49%, and in the next it falls to the original level. The number of suicides remains at a constant level during revolutionary events, but increases by 25% after them. The level of accidents decreases by 3.7 times during the revolutionary events and increases after them to a level that was even higher than at the beginning of this period. The number of injuries in dull and sharp objects increased by 25%, followed by a fall to a level that was less than revolutionary events.

Conclusions. During active revolutionary events, the distribution of types of violent death changes.

Key words: violent death, murder, revolutionary events.

UDC 614.1: [616.517: 911. 375.4-021.58] -047.36

SOCIAL-HYGIENIC MONITORING OF MORBIDITY BY PSORIASIS UNDER CONDITIONS OF THE ZAPOROZHSKY INDUSTRIAL REGION

[1]Sevalnev A.I., [1]Sokolovskaya I.A., [1]Makurina G.I., [2]Tsymbal V.A.

[1]Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

[2]Zaporizhye State Engineering Academy, Zaporozhye, Ukraine

irinasokol10@meta.ua

Рецензент: проф. Гребняк М.П.

Relevance. The high prevalence of psoriasis among the population of the earth (0.1-7.0%), as well as the difficulty of its treatment, necessitate the development of new methods for its prevention and increasing the effectiveness of treatment.

Objective. To study the peculiarities of the incidence of psoriasis in the population of the Zaporozhye region under the influence of unfavorable environmental factors.

Methods. Under supervision in 2012, there were 5475 patients with psoriasis, of whom 2439 (44.5%) were women, 2731 (49.9%) were men and 305 (5.6%) were children. In 2013, there were 5635 patients with psoriasis, of whom 2504 (44.4%) were women, 2818 (50.0%) were men and 313 (5.6%) were children.

Results. The highest levels of psoriasis in the Zaporozhye region are registered in Zaporozhye, Gulyaypol, Veselovsky, Kuibyshev, Primorsk and Vasilievsky districts. In these administrative units, the prevalence of psoriasis was within 269.6 - 513.8 cl. / 100 thousand, significantly higher than the average regional level ($p < 0.05$), the prevalence of psoriasis in Zaporozhye (by 146.1 - 180.6 sl. / 100 thousand), in Gulyaypol district (by 96.1 - 141.9 cases / 100 thousand), and Veselovsky district (by 84.9 - 105.9 cases / 100 thousand).

Conclusions: For the first time, a systematic approach to the analysis of the incidence of psoriasis with regard to environmental factors was used, in order to achieve stable remission in patients with active psoriasis, it is necessary to correct exogenous and endogenous trigger factors in order to minimize their effects.

Key words: socio-hygienic monitoring, psoriasis, environmental factors

Introduction. According to the International Federation of Psoriasis Associations, the prevalence of psoriasis in the world varies between 1.2-5% in general populations, with an average prevalence of about 3% [1]. Among 2-3% of the population of European countries there are various forms of psoriasis [2]. The prevalence in Western European countries is more than 2%. In other European countries, the prevalence of psoriasis does not exceed 6% of the total population: in Ireland - 5.5%, in Scotland - 4.8%, Spain - 3.7%, Sweden - 2.3%, Norway - 2.0% . In the US and Canada, these figures are 2.2% -4.6% and 4.7% respectively. In the former USSR, the incidence of psoriasis among the general population was 2% [3]. The most common form of the disease is plaque psoriasis. The epidemiological, clinical and social significance of psoriasis in modern conditions is difficult to overestimate [4]. Psoriasis in all its various clinical forms is one of the most common chronic inflammatory skin diseases. For most patients, the disease means long-term restrictions in various aspects of daily life with huge personal costs, sometimes with severe stigma and discrimination. The socio-economic consequences of psoriasis are associated with chronization, a decline in labor productivity and a significant cost of treatment.

Objective. To study the peculiarities of the incidence of psoriasis in the population of the Zaporozhye region under the influence of unfavorable environmental factors.

MATERIAL AND METHODS

The assessment of atmospheric pollution in Zaporozhye was carried out in accordance with the requirements of clause 8 of DSP-201-97 “State sanitary rules for the protection of atmospheric air in populated areas (against pollution by chemical and biological substances)”, by comparing the total pollutant (У РО) substances with an indicator of maximum permissible pollution (GDZ). shows that the pollution level of the ambient air by the criterion of the pollution level indicator remains “unacceptable”, and by the degree of danger - “moderately dangerous”. Hygienic methods of investigation of atmospheric atmospheric pollution by aspiration method. The method is based on the stretching of air through absorbing media that are capable of delaying substances to be determined. The choice of the absorbing medium depends on the aggregate state of the substances. To absorb substances that are in the air in the gaseous state or in the form of a vapor, special solutions or solid sorbents (activated

carbon, silica gel) are used. Aerosols (smoke, dust, fog) are caught by various filtering materials. Air sampling using a filter. To filter airborne highly dispersed aerosols: fumes, fogs, dust - use a variety of filter materials: paper and membrane filters, filters consisting of a fine fibrous material, FPP-15 (Petryanova filters), glass porous filters of different numbers, glass or mineral wool. It is most expedient to use analytical aerosol filters of the AFA brand. To carry out a weight or chemical analysis of aerosols, filters with a working area of 10 cmI (AFA-B-10) and 18 cmI (AFA-B -18) are used. Before weighing after sampling, the filters are placed in a thermostat at a temperature of 55-60 ° C for 20 to 30 minutes or a desiccator for at least 2 hours, then kept at room temperature for an hour. For the chemical analysis, filters AFA-XA, AFA-XM, AFA-XC are used. Reduction to normal conditions is carried out according to the formula:

$$V = (V_t \text{ Ч } 273 \text{ Ч } B) / ((273\text{-}t) \text{ Ч } 07600),$$

where, V - the volume of air under normal conditions;
Vt is the volume of air determined at sampling;
t is the air temperature when sampling;
B - atmospheric pressure when sampling.

To assess the quality of atmospheric air, drinking water and soil, corresponding annual reports, protocols of research of the centers of sanitary and epidemiological surveillance, and departmental laboratories were used. Along with this, the task of determining the technogenic burden on a particular territory was solved with the identification of the share of the branches of the national economy in the total load. For this purpose, the data characterizing the number of point (wells, barns, warehouses, etc.), area (enterprises, sewage pumping stations, commodity parks, car parks, etc.) and linear (pipelines of oil, gas, sewage, brines, water, etc.) sources of environmental pollution. To identify the causal relationship of public health with environmental factors, modern statistical methods are used, including component analysis and evaluation of derived variables, their mean errors, reliability of the difference in indicators, standardized indicators, pair correlation analysis. To assess the complex influence of environmental factors, an approach based on comparison of the average characteristics of its individual factors with the corresponding mid-regional indicators taken as a standard (standard) is used. This allows the transition in calculations to dimensionless indicators, expressed in conditional scores. All patients received informed consent to participate in the research. Under supervision in 2012, there were 5475 patients with psoriasis. Of these, 2439 (44.5%) are women, 2731 (49.9%) are men and 305 (5.6%) are children. In 2013, there were 5635 patients with psoriasis. Of these, 2504 (44.4%) are women, 2818 (50.0%) are men and 313 (5.6%) are children. The study sample included patients aged 1 to 65 years (mean age 38.6 ± 2.21 years) with a diagnosis of psoriasis common in the ICD 10. The study did not include patients with addiction to psychoactive substances (drug addiction), with severe abnormalities (according to laboratory indices) and severe somatic condition, required correction of somatotropic therapy and / or determining a high (according to experts) risk of exacerbation of somatic pathology during the study, pregnant or breast-feeding.

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

A characteristic feature of the Zaporozhye Oblast is the relative stability of the concentration of harmful substances in the atmospheric air, their extremely slow decrease as they move away from the source of emissions [5]. The diversified industry in the region and the high concentration of production in cities determine the enormous environmental impact on the scale. In connection with the foregoing, the study of environmental pollution and its impact on skin incidence of the population is an actual hygienic problem. Characteristics of the prevalence of psoriasis in the Zaporozhye region. The prevalence of psoriasis in the Zaporozhye region is presented in Table 1. As can be seen, among the entire population, its highest levels are registered in the city of Zaporozhye, Gulyaypol, Veselovsky, Kuibyshev, Primorsk and Vasilievsky districts. In these administrative units, the prevalence of psoriasis was in the range of 269.6 - 513.8 pl./100 thous. However, the spatial prevalence of psoriasis is inherent in the regularity of its levels. In particular, the prevalence of psoriasis in the city of Zaporozhye (by 146.1 - 180.6 / 100,000), in the Gulyaypol district (by 96.1 - 141.9 sl. / 100 thousand), and Veselovsky district (by 84.9 - 105.9 cases / 100 thousand). The lower ($p < 0.05$) levels are statistically significant in the Volnyansky District (by 314.5 - 324.7 / 100k) and in the Berdyansk District (274.9 - 294.2 / 100k). In this case, the prevalence of psoriasis during 2012 - 2013 years. was at a stable level. So, in Zaporozhye it was 497.9 - 513.8 cl./100 thousand, in Gulyaypol district - 443.6 - 475.1 sl / 100 thousand, in the Veselovsky district - 417.5 - 438.0 sl ./100 thousand.

Analysis of environmental parameters in the framework of socio-hygienic monitoring [6]. The adverse environmental situation in Ukraine significantly affects the morbidity and mortality of the population. 3 times lower than in the whole CIS countries, population growth, 2 to 2.5 times higher than in developed countries, infant mortality, a reduction of 5 to 7 years of life expectancy - all this is evidence of urgent measures. It is known that among the causes determining the level of morbidity, the state of the environment occupies about 20%, and if we talk in

Table 1

Prevalence of psoriasis in the Zaporozhye region in 2012-2013 among the whole population

Administrative unit	2012 year		2013 year	
	abs.	distribution of nennost, grade / 100 thousand	abs.	distribution of nennost, grade / 100 thousand
Zaporozhye	4106	497.9	4215	513.8
Melitopol	230	110.9	237	114.4
Energodar	120	219.2	124	227.3
Berdyanskiy	76	53.3	80	56.4
Novonikolaevsky	41	245.6	44	266.9
Kuibyshevsky	74	316.3	65	281.1
Akimovsky	60	173.4	62	180.0
Volnyansky	11	22.8	9	18.7
Kamensk-Dneprovsky	37	89.6	42	102.4
Chernigovsky	39	218.7	44	250.5
Tokmak	62	107.3	55	95.9
Veselovsky	93	417.5	97	438.0
Gulyaypolsky	123	443.6	130	475.1
Rozovsky	10	106.6	11	118.6
Primorsky	84	269.6	93	300.7
Vasilievsky	180	272.5	188	286.2
Priazovsky	58	202.9	63	222.3
Pologovsky	44	105.7	43	104.3
Total	5448	332.6	5602	332.1

general about the current ecological tension in combination with stress and neuropsychic overloads, then, according to WHO, the derivative of all this is a large part diseases - up to 70 - 80%. Among many factors that affect human health, one of the main places is occupied by atmospheric pollution and the quality of drinking water. Currently, 1327 sources of centralized drinking water supply are operated in the Zaporozhye region (in 2012 - 1318), 474 drinking-water pipelines, including 53 municipal, 39 departmental, 381 rural and 1 inter-district, 853 wells (2012 - 791). Most of the settlements in Berdyansk, Vasilievsky, Gulyaypol, Melitopol, Mikhailovsky, Pologovsky, and Priazovsky districts use drinking water that does not meet hygienic standards for organoleptic properties and sanitary and chemical indicators (mineralization, elevated concentrations of iron, manganese). One of the dominant adverse environmental factors is atmospheric air. Industrial emissions into the atmosphere of Ukraine annually reach 11 million tons, which is 20 - 25% of the total emission in the whole of the CIS countries. During 2013, laboratories of the Sanitary and Epidemiological Service of Zaporozhye Oblast carried out 13345 atmospheric air surveys (in 2012 - 18447), 4.22% exceeded the maximum permissible concentrations (in 2012, these exceedances were 5.66%).

CONCLUSIONS

The etiology and pathogenesis of psoriasis have not been adequately studied. Currently, psoriasis is considered a multifactorial disease, in the genesis of which both the hereditary factor and numerous environmental factors play a role: environmental conditions, including those associated with urbanization, low living standards, eating disorders, increased contact with aggressive chemicals , acting either directly on the skin, or mediated through the respiratory and digestive systems. Materials of socio-hygienic monitoring of the incidence of psoriasis among various groups of urban and rural population in the Zaporozhye region should be used to develop management decisions to protect the air and water basin from man-made pollution, improve the quality of drinking water and food, and improve the quality of public health services.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікт інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комірційної організації.

BIBLIOGRAPHY

1. Alpatova I.A. Models and algorithms of the estimation of the influence of the ecological and hygienic situation of the industrial region on the incidence of the population on skin diseases // Medical Informatics and Engineering. 2009. P. 57-61.
2. Alpatova I.A., Bashmakov D.G. Interconnection of some ecological and climatic factors and the incidence of psoriasis // Dermatovenereology. Cosmetology. Sexual pathology. 2000. P. 116-120.
3. Alpatova I.A., Horvaia A.I., Sarychev A.P. Method of forecasting the morbidity of the population of an industrial megapolis in view of the state of the habitat // Ukrainian Journal of Medical Technology and Technology. 2001. P. 51-57.
4. Bashmakov D.G. Features of the course and therapy of psoriasis in urban residents. Author's abstract. Dis kanda honey, sciences. Kharkiv. 2003. P. 20.
5. Bocharov V.A., M. Alavni, S.M. Tarnopolskaya. Regulatory factors of the inflammatory-reparative process in chronic recurrent dermatoses // Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology. 2003. P. 18-21.
6. Dykova O.V., Devaev A.C. Role of free radicals and the state of endotoxicosis in the pathogenesis of psoriasis and eczema // Sovrem. methods of diagnosis and treatment in medicine. Tula. 2001. P. 11-47.

Отримано: 26.06.2017

СОЦІАЛЬНО-ГІГІЄНІЧНИЙ МОНІТОРИНГ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ПСОРІАЗ В УМОВАХ ЗАПОРІЗЬКОГО ПРОМИСЛОВОГО РЕГІОНУ

[1]Севальнєв А.І., [1]Соколовська І.А., [1]Макуріна Г.І., [2]Цимбал В.А.

[1]Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна
[2]Запорізька державна інженерна академія, Запоріжжя, Україна

Актуальність: висока поширеність псоріазу серед населення землі (0,1-7,0%), а також труднощі його лікування, викликають необхідність розробки новітніх методів його профілактики та підвищення ефективності лікування.

Мета: вивчити особливості захворюваності на псоріаз населення Запорізької області в умовах впливу несприятливих факторів навколишнього середовища.

Матеріали та методи. Під наглядом в 2012 році перебували 5475 хворих на псоріаз, з них 2439 (44,5%) осіб - жінки, 2731 (49,9%) - чоловіки і 305 (5,6%) - дітей. У 2013 р - 5635 хворих на псоріаз, з них 2504 (44,4%) осіб - жінки, 2818 (50,0%) - чоловіки і 313 (5,6%) - дітей. Для оцінки якості атмосферного повітря, питної води і ґрунту були використані відповідні щорічні звіти, протоколи досліджень центрів санітарно-епідеміологічного нагляду, а також відомчих лабораторій.

Результати: виявлено незадовільну якість питної води та високий рівень атмосферних забруднень в Запорізькій області. Найбільш високі рівні поширеності псоріазу в Запорізькій області зареєстровано в м. Запоріжжі, Гуляйпільському, Веселівському, Куйбишевському, Приморському та Василівському районах. У зазначених адміністративних одиницях поширеність псоріазу знаходилася в межах 269,6 - 513,8 вип. / 100 тис, достовірно вище середньообласного рівня ($p < 0,05$) поширеність псоріазу в м. Запорожжі (на 146,1 - 180,6 вип. / 100 тис), в Гуляйпільському районі (на 96,1 - 141,9 вип. / 100 тис), і Веселівському районі (на 84,9 - 105,9 вип. / 100 тис).

Висновки. Вперше використано системний підхід до аналізу захворюваності на псоріаз з урахуванням екологічних чинників. Для досягнення стійкої ремісії у пацієнтів з псоріазом обов'язково здійснювати корекцію екзогенних і ендогенних тригерних факторів з метою мінімізації їх впливу.

Ключові слова: соціально-гігієнічний моніторинг, псоріаз, фактори навколишнього середовища.

СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПСОРИАЗОМ В УСЛОВИЯХ ЗАПОРОЖСКОГО ПРОМЫШЛЕННОГО РЕГИОНА

[1]Севальнев А.И., [1]Соколовська И.А., [1]Макурина Г.И., [2]Цимбал В.А.

[1]Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина
[2]Запорожская государственная инженерная академия, Запорожье, Украина

Актуальность: высокая распространенность псориаза среди населения земли (0,1-7,0%), а также трудности его лечения, вызывают необходимость разработки новых методов его профилактики и повышения эффективности лечения.

Цель: изучить особенности заболеваемости псориазом населения Запорожской области в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды.

Материалы и методы. Под наблюдением в 2012 году находились 5475 больных псориазом, из них 2439 (44,5%) человек - женщины, 2731 (49,9%) - мужчины и 305 (5,6%) - дети. В 2013 г. - 5635 больных псориазом, из них 2504 (44,4%) человек - женщины, 2818 (50,0%) - мужчины и 313 (5,6%) - дети. Для оценки качества атмосферного воздуха, питьевой воды и почвы

были использованы соответствующие ежегодные отчеты, протоколы исследований центров санитарно-эпидемиологического надзора, а также ведомственных лабораторий.

Результаты. Выявлено неудовлетворительное качество питьевой воды и высокий уровень атмосферных загрязнений в Запорожской области. Наиболее высокие уровни распространенности псориаза в Запорожской области зарегистрировано в г. Запорожье, Гуляйпольском, Веселовском, Куйбышевском, Приморском и Васильевском районах. В указанных административных единицах распространенность псориаза находилась в пределах 269,6-513,8 случаев / 100 тыс достоверно выше среднеобластного уровня ($p < 0,05$) распространенность псориаза в г. Запорожье (на 146,1-180,6 случаев / 100 тыс), в Гуляйпольском районе (на 96,1-141,9 случаев / 100 тыс), и Веселовском районе (на 84,9-105,9 случаев / 100 тыс).

Выводы. Впервые использован системный подход к анализу заболеваемости псориазом с учетом экологических факторов. Для достижения устойчивой ремиссии у пациентов с псориазом обязательно осуществлять коррекцию экзогенных и эндогенных триггерных факторов с целью минимизации их влияния.

Ключевые слова: социально-гигиенический мониторинг, псориаз, факторы окружающей среды.

УДК 613.6 + 371.124

САНІТАРНО-ГІГІЄНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА УМОВ ПРАЦІ ТА СТАН ЗДОРОВ'Я ВЧИТЕЛІВ

Савушина І.В.

ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини», Кривий Ріг, Україна

prom.aeroz@gmail.com

Рецензент: доц. к.мед.н. Вавріневич О.П.

Актуальність. Основні причини, які викликають порушення голосу у педагогів, можна розділити на біологічні, професійні, побутові, психологічні. Можливі поєднання двох та більше факторів.

Ціль. Провести аналіз умов праці та стану здоров'я педагогів загальноосвітніх навчальних закладів м. Кривий Ріг.

Матеріали та методи. Аналіз умов праці проведено санітарно-гігієнічним методом. Стан здоров'я вчителів досліджено клінічним методом.

Результати. Умови праці вчителів характеризуються як напружені та важкі, та за показниками напруженості праці відносяться до класу 3.3, мікрокліматом та еквівалентним рівнем шуму – до класу 3.1. Хронічний катаральний ларингіт становить 131,00±15,07 випадків, гіпертрофічний ларингіт – 190,20±22,61 випадків. Критичним стажем роботи в умовах впливу голосового навантаження є 10-19 років, на який припадає 60 % випадків професійного ларингіту.

Висновки. Аналіз умов праці, тривалості голосового навантаження та рівнів патології голосового апарату відкривають перспективи для визначення ризику розвитку професійного ларингіту у вчителів та розробки сучасних методів лікування і профілактики.

Ключові слова: професійний ларингіт, умови праці вчителів, здоров'я вчителів, тривалість голосового навантаження.

Актуальність. Національна доктрина розвитку освіти визначає прискорений випереджальний інноваційний розвиток освіти в першій чверті XXI століття, що потребує розробки нових теоретико-методологічних засад для системного осмислення діяльності педагога. На сьогодні в Україні нараховується близько 586,6 тис. вчителів, які навчають понад 61 млн. учнів у 21 тисячі загальноосвітніх шкіл. Основою метою праці вчителя є навчання та виховання підростаючого покоління, результатом якого є інтелектуальний, соціальний і фізичний розвиток особистості [1, 2, 5].

В Україні спостерігається відсутність оновлення педагогічних кадрів – лише 30,5 % студентів починають працювати за фахом. У зв'язку з цим підвищується кадрова мобільність, знижується активність та рівень здоров'я педагогічних кадрів [1, 5, 8].

Також визначальною проблемою сучасної освіти є розвиток емоційного вигорання сучасного вчителя, першочерговою причиною якого є організаційні фактори: багатогодинна ненормована праця, невизначеність обов'язків з боку адміністрації та незадовільна матеріальна винагорода за виконану роботу [2, 6].

На підставі аналізу фактичного робочого навантаження вчителів встановлено порушення режиму їх праці та відпочинку за рахунок збільшення тижневого навантаження, відсутності регламентації позаурочної роботи, а також обмеження кількості вихідних днів [3].

Погіршення функціонального стану вчителів в динаміці робочого дня зумовлене нераціонально організованим та напруженим трудовим процесом, що свідчить про поступове накопичення ознак втоми [3].

Основні причини, які викликають порушення голосу у педагогів, можна розділити на біологічні (конституційні особливості, вік, стать, супутні захворювання), професійні (стаж роботи, тривалість і інтенсивність голосового навантаження), побутові (сімейний стан, склад сім'ї, житлові умови), психологічні (конфліктні ситуації побутові і професійні, психоемоційні і характерологічні особливості особистості). Можливі поєднання двох та більше факторів, які викликають порушення голосу [4, 7].

Ціль. Провести аналіз умов праці та стану здоров'я педагогів загальноосвітніх навчальних закладів м. Кривий Ріг.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для дослідження та оцінки умов і характеру праці вчителів загальноосвітніх навчальних закладів застосовано санітарно-гігієнічний метод. В результаті чого досліджено параметри пилу та шкідливих хімічних речовини (186 замірів), санітарно-мікробіологічні показники повітря робочої зони (60 досліджень), шуму (93 замірів) на робочих місцях, показників мікроклімату (93 замірів), важкості та напруженості трудового процесу (93 досліджень). При дослідженні стану здоров'я вчителів

було залучено 360 педагогів дев'яти загальноосвітніх навчальних закладів міста Кривого Рогу (викладачі філологічних (69 осіб), математичних (69 осіб), природничих (38 осіб), гуманітарних (38 осіб) дисциплін та вчителі початкової школи (146 осіб), за питаннями стандартної анкети, яка запропонована інститутом отоларингології ім. проф. О.С. Коломийченка Академії медичних наук України і використовується для обстеження фоніатричних хворих.

Аналіз вікового та стажового розподілу 5346 педагогічних працівників загальноосвітніх навчальних закладів м. Кривий Ріг, з метою визначення ризику розвитку професійного ларингіту, виконано згідно інформаційної довідки, наданої виконавчим комітетом міської ради управління освіти і науки м. Кривий Ріг.

Аналіз професійної захворюваності зроблено на основі встановленого зв'язку захворювання з умовами праці, а саме з тривалим голосовим навантаженням та клінічними ознаками лікарсько-експертною комісією ДУ «Український науково-дослідний інституту промислової медицини» у 60 вчителів загальногоосвітніх навчальних закладів м. Кривий Ріг.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основними напрямами діяльності вчителя є: навчання і виховання учнів з урахуванням специфіки навчального предмета і віку школярів; стимулювання соціалізації учнів, формування у них загальної культури забезпечення свідомого вибору ними професії та формування готовності до функціонування в ринкових умовах; забезпечення дотримання норм і правил техніки безпеки в навчальному закладі.

Праця вчителя, за показниками важкості (робоча поза «стоячи», вимушені нахили корпусу більше 30^0), відноситься до 2 класу допустимого, а за показниками напруженості (згідно розрахованих балів 3,63), відноситься до 3 ступеню 3 класу шкідливого, згідно наказу № 248 від 08.04.2014 ДСНтаП «Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процес».

Параметри мікроклімату на робочому місці вчителя, як в теплий, так і в холодний період року, значно варіюють, що пов'язано з розташуванням кабінету (поверх, кутовий кабінет, розташування вікон), наявністю або відсутністю централізованого опалення, та відносяться до 1 ступеню 3 класу шкідливого.

Під час написання матеріалу на дошці та під час витирання дошки сухою ганчіркою у повітрі робочої зони вчителя може утворюватись хмара пилу з вмістом кальцію карбонату, який є складовою частиною шкільної крейди, у концентрації 0,012-0,068 мг/м^3 із середнім значенням 0,03±0,00 мг/м^3 при нормативному 0,05 мг/м^3, що відноситься до 2 класу допустимого (табл. 1). Кальцію карбонат, потрапляючи на слизову оболонку верхніх дихальних шляхів та голосового апарату, викликає подразнюючу дію, а у комплексі з наявними простудними захворюваннями, перенапруженням голосового апарату, несприятливим мікрокліматом може сприяти розвитку патологічного процесу у голосовому апараті вчителя.

Особливістю сучасних шкіл є наявність металопластикових вікон, які сприяють герметизації приміщення та погіршують його вентиляцію, в результаті чого у класах можуть накопичуватись хімічні речовини, які наявні у сучасних шкільних меблях, покритті підлоги та стін. Тому особливо важливим є використання у класах матеріалів, які мають відповідні гігієнічні сертифікати про якість.

Еквівалентний рівень шуму на робочому місці вчителя науково-природничого ліцею перевищує допустимий рівень на 35 дБА, що, згідно наказу № 248 від 08.04.2014 ДСНтаП, відноситься до 1 ступеню 3 класу шкідливого.

При дослідженні санітарно-мікробіологічних показників повітря робочої зони у класі у динаміці було встановлено, що загальне мікробне число протягом зміни поступово наростає від 569,33±174,55 мікроорганізмів у 8:00-8:30 год до 2333,33±209,13 мікроорганізмів у 14:15-14:45 год, але не перевищує вимоги санітарних показників (4500 мікроорганізмів у 1 м^3). Таким чином, має місце поступове (протягом робочої зміни) забруднення повітря робочої зони вчителя бактеріями.

При аналізі структури захворюваності голосового апарату вчителів встановлено, що всього зі скаргами на проблеми голосового апарату до лікаря фоніатора звернулось 4837,60±424,69 осіб, з них за

Таблиця 1

Вміст пилу та хімічних речовин у повітрі робочої зони вчителів

Показник	Кількість проб	Min	Max	M±m	ГДК, мг/м^3	Клас умов праці
Пил фіброгенної дії (SiO_2< 2%)	18	0,10	0,857	0,40±0,08	6,0	2
Кальцію карбонат	18	0,012	0,068	0,03±0,00	0,05	2
Формальдегід	18	0,01	0,01	0,01±0,00	0,035	2
Кисень	18	20,40	20,70	20,54±0,03	не менше 20 % об.	2

результатами профілактичних медичних оглядів 1709,80±141,31 осіб (35,34 %) голосомовних професій, кількість вчителів загальноосвітніх навчальних закладів м. Кривий Ріг становила 359,20±68,07 осіб (7,43 %), взято на облік 45,60±6,63 осіб (0,94 %) працівника голосомовної професії.

Найбільш розповсюдженою патологією голосового апарату у працівників голосомовних професій м. Кривий Ріг є хронічний катаральний ларингіт (131,00±15,07 випадків), що становить 20,93 %, та гіпертрофічний ларингіт (190,20±22,61), що становить 30,39 %. Разом це становить 51,32 % від загальної кількості захворювань голосового апарату у працівників голосомовних професій (табл. 2).

До функціональних змін голосового апарату відноситься – функціональна дисфонія, фонастенія, афонія, гіпотонусна- та гіпертонусні дисфонії, мутаційна дистонія, крововилив у голосові складки з тимчасовим порушенням працездатності, що є передвісниками патології голосового апарату, пов'язаної з професією. До органічних змін голосового апарату відноситься – відшарування слизової голосових складок, післяопераційний фіброз гортані, хронічний катаральний ларингіт, хронічний гіпертрофічний ларингіт, хронічний гіперпластичний ларингіт, доброякісні новоутворення гортані, вузлики Кріка, передвузликовий стан, монохордити, які є стійкими порушеннями працездатності та потребують тривалого стаціонарного лікування.

Майже 70 % випадків професійного ларингіту припадає на вікові групи 46-50 років, 51-55 років та 56-60 років.

Критичним стажем роботи в умовах впливу голосового навантаження є 10–19 років. Саме в цей період має місце 60 % випадків професійного ларингіту. Після 20 років стажу в умовах впливу голосового навантаження має місце тенденція до зменшення випадків професійного ларингіту, що пов'язано з різким зменшенням кількості осіб, які продовжують працювати в умовах впливу голосового навантаження та наявністю осіб, які є більш стійкі до впливу голосового навантаження, тобто якісно використовують власний голосовий апарат. Наявність випадків професійного ларингіту в умо-

Таблиця 2

Структура захворюваності голосового апарату працівників голосомовних професій (осіб)

№ п/п	Нозологічна форма	M±m	%
1	Функціональна дисфонія	37,60±1,04	6,01
2	Фонастенія	14,20±0,96	2,27
3	Гіпотонусна дисфонія	20,00±0,79	3,19
4	Афонія	19,40±2,84	3,10
5	Гіпертонусна дисфонія	14,20±3,80	2,27
6	Ларингектомія	9,00±0,50	1,45
7	Хордектомія	2,00±0,50	0,32
8	Набряк гортані J 38.4	8,60±1,04	1,37
9	Мутаційна дисфонія	2,80±0,42	0,45
10	Крововилив у голосові складки	5,40±0,27	0,86
11	Відшарування слизової голосових складок	3,00±0,50	0,48
12	Стеноз гортані J 38.6	2,00±0,50	0,32
13	Післяопераційний фіброз гортані	1,00±1,00	0,16
14	Хронічний катаральний ларингіт	131,00±15,07	20,93
15	Гіпертрофічний ларингіт	190,20±22,61	30,39
16	Хронічний гіперпластичний ларингіт	18,00±2,18	2,88
17	Доброякісні новоутворення гортані D 14.1	33,00±0,50	5,27
18	Лейкоплакія	9,00±0,50	1,44
19	Злоякісні новоутворення гортані C 32	19,00±0,79	3,04
20	Післяопераційний параліч голосових складок	46,40±2,46	7,41
21	Параліч голосових складок J 38.0	11,60±0,27	1,85
22	Вузлики Кріка J 38.2	7,40±0,27	1,18
23	Передвузликовий стан	16,00±0,50	2,56
24	Монохордити	5,00±0,50	0,80
25	Всього випадків	625,80±2,49	100
26	Загальна кількість працівників голосомовних професій, які звернулись до лікаря зі скаргами на проблеми голосового апарату. З них:	4837,60±424,69	100
27	- оглянуто педагогів	359,20±68,07	7,43
28	- взято на облік	45,60±6,63	0,94
29	- профілактичні огляди працівників голосомовних професій	1709,80±141,31	35,34

Таблиця 3

Кількість випадків професійного ларингіту у вікових групах вчителів загальноосвітніх навчальних закладів

Стажова група	Показник	Загальний педагогічний стаж	В умовах впливу голосового навантаження
5-9	Мінімальне	-	7 років
	Максимальне	-	8 років
	M±m	-	7,50±0,71 років
	Кількість досліджень	0	2 (випадки)
10-14	Мінімальне	13 років	10 років
	Максимальне	13 років	14 років
	M±m	13,00±1,0 років	13,00±0,33 роки
	Кількість досліджень	1 (випадки)	17 (випадки)
15-19	Мінімальне	15 років	15 років
	Максимальне	18 років	19 років
	M±m	16,50±0,47 років	16,95±0,33 років
	Кількість досліджень	6 випадків	19 випадків
20-24	Мінімальне	20 років	20 років
	Максимальне	24 роки	24 років
	M±m	21,62±0,46	21,50±0,45
	Кількість досліджень	13 випадків	10 випадків
25-29	Мінімальне	25 років	25 років
	Максимальне	29 років	29 років
	M±m	27,39±0,35 років	26,63±0,49 років
	Кількість досліджень	18 випадків	8 випадків
30-34	Мінімальне	30 років	30 років
	Максимальне	34 роки	31 рік
	M±m	32,31±0,38 роки	30,50±0,33 років
	Кількість досліджень	13 випадків	4 випадки
35 і більше	Мінімальне	37 років	-
	Максимальне	44 роки	-
	M±m	38,78±1,09	-
	Кількість досліджень	9 випадків	0 випадків
5-35 і більше	Кількість досліджень	60	60

вах впливу голосового навантаження в стажовій групі 5-9 років може бути пов'язана з індивідуальною чутливістю до голосового навантаження, супутніми захворюваннями, які впливають на голосовий апарат, невмінням використовувати власний голосовий апарат (табл. 3).

Тривалість голосового навантаження за тиждень значно коливається в залежності від дисципліни, що викладається, статі викладача (жінки говорять більше), темпераменту викладача, обсягу матеріалу, що викладається, тематичного спрямування уроку (самостійна робота, лекція, діалог, читання віршів) та становить від 6,49±0,06 на уроці хімії (відсоток мовного навантаження становить 31,70±0,35) до 10,93±1,20 на математичних дисциплінах (алгебра, геометрія) (відсоток мовного навантаження становить 51,56±4,00).

Робота вчителя початкових класів супроводжується тривалістю голосового навантаження за тиждень 12,00±0,73 годин, при цьому відсоток мовного навантаження за тиждень складає 52,01±4,00 %, що за показниками відсотка мовного навантаження перевищує допустимі значення.

ВИСНОВКИ

1. Умови праці вчителів загальноосвітніх навчальних закладів характеризуються як напружені та важкі та, згідно наказу № 248 від 08.04.2014 ДСНтаП «Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процес», за показниками напруженості праці відносяться до 3 ступеню 3 класу шкідливого, мікрокліматом та еквівалентним рівнем шуму до 1 ступеню 3 класу шкідливого.

2. Найбільш розповсюдженою патологією голосового апарату у вчителів загальноосвітніх навчальних закладів є хронічний катаральний ларингіт (131,00±15,07 випадків), що становить 20,93 % та гіпертрофічний ларингіт (190,20±22,61), що становить 30,39 %. Разом це становить 51,32 % від за-

гальної кількості захворювань голосового апарату, а критичним стажем роботи в умовах впливу голосового навантаження є 10-19 років, на який припадає 60 % випадків професійного ларингіту.

3. Аналіз умов праці, тривалості голосового навантаження за тиждень та рівнів розповсюдженості патології голосового апарату відкривають перспективи для визначення ризику розвитку захворювань голосового апарату та розробки сучасних методів лікування і профілактики професійного ларингіту у вчителів загальноосвітніх навчальних закладів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Виговська О. Професіоналізм учителів як гарант збереження його здоров'я / Директор школи, ліцею, гімназії. 2005. № 2. С. 48-50.
2. Калиниченко І.О., Каракашян А.Н, Латіна Г.О. Методика оцінки напруженості праці вчителя загальноосвітніх навчальних закладів: метод. рек. / Інститут медицини праці АМН України, Сумський державний педагогічний ун-т ім. А. С. Макаренка. Київ, 2007. 26 с.
3. Латіна Г.О. Оцінка напруженості трудового процесу вчителя загальноосвітнього навчального закладу / Український журнал з проблем медицини праці. 2006. № 4 (8). С. 35-40.
4. Петухова А. Е. Профессиональное долголетие учителя и состояние здоровья / Превентивное обучение в образовательном учреждении (сборник методических материалов регионального семинара). Омск, 2010. С. 34-37.
5. Пуховська Л. Професія вчителя у світовому просторі: статистичні характеристики / Шлях освіти. 2004. № 1. С. 17-20.
6. Степанов Е.Г., Фасиков Р.М., Диденко Н.А., Акимова В.С., Ишмухаметов И.Б. Труд и здоровье учителей общеобразовательних школ в современных условиях / Медицина труда и промышленная экология. 2010. № 6. С. 24-27.
7. Тяпкина А.Д., Ковригина Т.Р. Основные факторы риска труда учителя / Здоровье педагога: проблемы и пути решения: Материалы I заочной всероссийской научно-практической интернет-конференции. Омск, июнь-сентябрь 2010. Омск: БОУДПО «ИРООО», 2010. С. 44-48.
8. Федієнко О. Синдром професійного вигорання / Шкільний світ. 2005. № 39. С. 4-6.

Отримано: 24.05.2017

САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСЛОВИЙ ТРУДА И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ УЧИТЕЛЕЙ

Савушина И.В.

ГУ «Украинский научно-исследовательский институт промышленной медицины», Кривой Рог, Украина

Актуальность. Основные причины, которые вызывают нарушение голоса у педагогов можно разделить на биологические, профессиональные, бытовые, психологические. Возможны сочетания двух и более факторов.

Цель. Провести анализ условий труда и состояния здоровья педагогов общеобразовательных учебных заведений г. Кривой Рог.

Материалы и методы. Анализ условий труда проведено санитарно-гигиеническим методом. Состояние здоровья учителей исследовано клиническим методом.

Результаты. Условия труда учителей характеризуются как напряженные и тяжелые и по показателям напряженности труда относятся к классу 3.3, микроклиматом и эквивалентным уровнем шума к классу 3.1. Хронический катаральный ларингит составляет 131,00±15,07 случаев, гипертрофический ларингит – 190,20±22,61 случаев. Критическим стажем работы в условиях воздействия голосовой нагрузки является 10-19 лет, на который приходится 60 % случаев профессионального ларингита.

Выводы. Анализ условий труда, продолжительности голосовой нагрузки и уровней патологии голосового аппарата открывают перспективы для определения риска развития профессионального ларингита у учителей и разработки современных методов лечения и профилактики.

Ключевые слова: профессиональный ларингит, условия труда учителей, здоровье учителей, продолжительность голосовой нагрузки.

SANITARY-HYGIENIC CHARACTERISTIC OF WORKING CONDITIONS AND STATE OF HEALTH OF TEACHERS

Savushina I.V.

SI "Ukrainian Scientific Research Institute of Industrial Medicine", Kriviy Rig, Ukraine

Relevance. The main causes, which cause voice disruption in teachers can be divided into biological, professional, everyday, psychological. Combinations of two or more factors are possible.

Objective. To carry out an analysis of working conditions and the state of health of teachers of general educational institutions in the city of Krivoy Rog.

Materials and methods. The analysis of working conditions is carried out sanitary-hygienic method. The state of health of teachers is investigated by a clinical method.

Results. The working conditions of teachers are characterized as tense and heavy, and in terms of labor intensity indicators belong to class 3.3, microclimate and equivalent noise level to class 3.1. Chronic catarrhal laryngitis is 131,00±15,07 cases, hypertrophic laryngitis – 190,20±22,61 cases. The critical work experience under the conditions of the impact of the voice load is 10-19 years, accounting for 60 % of cases of professional laryngitis.

Conclusions. Analysis of working conditions, the duration of the voice load and the levels of the pathology of the vocal apparatus open up prospects for determining the risk of developing professional laryngitis in teachers and developing modern methods of treatment and prevention.

Key words: professional laryngitis, working conditions of teachers, health of teachers, duration of voice load.

УДК 613.6 : 677

АНАЛІЗ УМОВ ПРАЦІ В ТЕКСТИЛЬНІЙ ПРОМИСЛОВОСТІ ТА ЇХ ВПЛИВ НА СТАН ЗДОРОВ'Я ПРАЦЮЮЧИХ

Завада М.І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
marianna_zavada@ukr.net

Рецензент: доц. Кузьмінська О.В.

Актуальність. Однією з провідних галузей легкої промисловості є текстильна промисловість, в якій більшість працівників становлять жінки. Однак виробничі технології є шкідливими, а обладнання підприємств застаріле. Тому оптимізація умов праці в галузі є надзвичайно актуальною та важливою для покращення демографічної ситуації в Україні.

Ціль – проаналізувати літературні дані про умови праці в текстильній промисловості, виявити основні шкідливості в галузі та їх вплив на стан здоров'я працівників.

Метод. Ретроспективний пошук у вітчизняних наукових джерелах за 2003-2015 рр.

Результати. Виявлено, що на робітників текстильного виробництва вливають хімічні (барвники, кислоти, луги, формальдегід, сірковуглець, сполуки хлору); фізичні (шум, вібрація, мікроклімат); біологічні фактори (мікроорганізми в сировині); а також несприятливі фактори трудового процесу (статичне навантаження, нахили корпусу, незручна поза, напруження м'язів рук і зору) та пил. У робітників виникають зміни функціонального стану центральної нервової (вегето-судинні порушення, приглухуватість); дихальної (ларинготрахеїти, бронхіти, бронхіальна астма, бісиноз); кістково-мязевої (плоскостопість, остеохондроз, варикозна хвороба, радикуліт); статевої систем (порушення репродуктивної функції); хвороби шкіри (дерматити, опіки) та очей (кон'юнктивіти, катаракта).

Висновки. Поєднання дії хімічних речовин, шуму і вібрації виступає провідним фактором негативного впливу на здоров'я працівників в текстильній промисловості.

Ключові слова: текстильна промисловість, умови праці, здоров'я працівників

Актуальність. Текстильна промисловість в Україні є провідною і перспективною галуззю легкої промисловості (складає 60 % обсягу від всього виробництва), яка займається переробкою натуральних, штучних, синтетичних волокон в пряжу, нитки, тканини, нетканні матеріали, мотузяні і мішкові вироби. Проте, за останні роки спостерігається спад виробництва у галузі [7].

В Україні практично всі (близько 2,5 тис.) підприємства легкої промисловості приватизовані. У державній власності знаходиться менше 1% [7, 8]. За даними різних авторів, на підприємствах 75-82 % працюючих становлять жінки [9, 11]. Тому оптимізація умов праці в цій галузі є надзвичайно актуальною та важливою для покращення демографічної ситуації в Україні.

Мета роботи: узагальнення літературних даних про умови праці в текстильній промисловості, виявлення основних шкідливостей в галузі та їх вплив на стан здоров'я працівників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективний пошук у вітчизняних наукових джерелах за 2003-2015 рр.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Процес виготовлення тканини починається з первинної обробки природної сировини, надалі відбувається в три основні стадії: прядіння, ткацтво й обробка тканини. Обробка тканини передбачає вибілювання, фарбування та оздоблення.

Працівники текстильної промисловості піддаються впливу багатьох шкідливих виробничих факторів: хімічних, фізичних, біологічних. Окрім того, в цій галузі багато виробничих операцій пов'язаних з несприятливим факторами трудового процесу: статичне навантаження, переміщення вантажів, нахили корпусу, тривале напруження м'язів кистей і передпліч, незручна робоча поза (переважно стоячи), велика кількість вимушених робочих рухів, напруження зору, висока завантаженість виробничими операціями (до 95 % від часу зміни).

Рівень нещасних випадків у галузі досить високий. Це обумовлено тим, що близько 80 % технологічного обладнання підприємств морально та фізично застаріле, з низькою надійністю та безпечністю.

Хімічні фактори. Шкідливі хімічні речовини потрапляють в організм працюючих як з повітря робочої зони, так і при безпосередньому контакті з ними. За фізіологічним впливом на організм працівника, всі шкідливі речовини поділяються на такі групи: подразнюючі, що вражають дихальні шляхи, очі, шкіру, слизові (аміак, кислоти, сірчисті сполуки); задушливі, які викликають токсичний набряк легень (сірководень, вуглекислий газ, метан, інертні гази, азот); наркотичні, що впливають на центральну нервову систему (ацетон, бензин, леткі вуглеводні сполуки); соматичні (миш'як, ртуть, свинець);

канцерогенні речовини, що можуть сприяти виникненню злоякісних новоутворень (циклічні аміни, азбест, нікель, хром) [10].

Особливо шкідливими технологіями в текстильному виробництві є вибілювання, фарбування, мерсеризація, друкування, а також оброблення формальдегідмісткими препаратами [2]. Забруднення повітря шкідливими речовинами може відбуватися при використанні ручної праці, при розливі хімічних речовин, загрузці їх в апарати, порушенні герметизації обладнання, відсутності належної вентиляції. У галузі досить широко використовують хімічні речовини як барвники, вибілювачі, замаслювачі, емульгатори, відновлювачі, апрети, просочувачі для тканин. Відомо, що в Україні з виробничою діяльністю зв'язано близько 10 % випадків розвитку злоякісних новоутворень. Працівники текстильного виробництва на робочому місці зазнають впливу 33 канцерогенних факторів [1]: поліциклічні ароматичні вуглеводні (19,6 % працівників), формальдегід (18,1 %), тетрахлоретилен (11,3 %), трихлоретилен (11,3 %), трихлоретилен (7,4 %), сполуки хрому (VI) (9,8 %), природний газ радон-222 та ДПРР (15,2 %). У цілому текстильне виробництво відноситься до IIA групи канцерогенності (напевно, канцерогенні для людини) виробничих процесів, за класифікацією IARC (без деталізації експозиції канцерогенними факторами); процес експонування барвниками – до I групи канцерогенності (доведено, канцерогенні для людини).

Внаслідок контакту з нітробарвниками у працівниць може виникати екзема, дерматит, забарвлення шкіри у колір барвника. Робітники часто використовують для видалення залишків барвників з рук шкідливі суміші, які складаються з абразива та лугу. Вони легко всмоктуються через слизові оболонки, подразнюють шкіру і спричинюють запальні процеси. Досить поширеними є анілінові фарби, які викликають зміни у крові, порушення з боку шлунково-кишкового тракту і серцево-судинної системи, головний біль, синюшність губ. Алергенні властивості мають азонафтолові фарби, денітрохлорбензол, дубильні засоби та речовини для апретури. Внаслідок роботи з ними у працівників спостерігаються бронхіальна астма, бронхіт, кропивниця, кон'юнктивіт, сінна лихоманка, бериліоз, променева і опікова хвороби, силікоз, бензольна інтоксикація, токсична меланодермія. Для вибілювання тканин застосовують розчин гіпохлориду, газоподібний хлор або порошкоподібне хлорне вапно. Ці речовини подразнюють шкіру, слизові оболонки, можуть призводити до набряку легенів. Досить широко для фарбування застосовують соляну і сірчану кислоти, які подразнюють дихальні шляхи, викликають ларингіти, набряк голосових зв'язок та легень, бронхіти. Їдкий натрій використовується при вибілюванні, мерсеризації і фарбуванні тканин. Проте, отруєння лугами в текстильної промисловості зустрічається рідше, ніж кислотами. При вдиханні високих концентрацій сірчистого газу розвивається ядуха, розлади мови, утруднене ковтання, блювота, набряк легень. Дисульфід вуглецю є отрутою нервової дії, що може викликати психічні розлади, застосовується як розчинник при обробці віскози [3].

Головна небезпека під час виробництва віскозного волокна " шкідливий вплив на працюючих сірковуглецю і сірководню. Їх вплив призводить до запаморочення, подразнення дихальних шляхів, шлунково-кишкових і нервово-психічних розладів, порушення зору, слуху. При багаторічному впливі сірковуглецю в концентрації 10 мг/м^3 розвивається сенсорний поліневрит та психологічні розлади. При впливі концентрацій 100-500 мг/м^3 відзначаються порушення в оці: оптична атрофія, точкові крововиливи, ретробульбарний неврит, мікроаневризма і склероз судин, зміни кольоросприйняття, темнової адаптації, реакції зіниці на світло, акомодації тощо. За хронічного впливу сірковуглецю в межах 20-300 мг/м^3 можливий розвиток енцефалопатії і нефропатії. У текстильному виробництві сірководень виділяється у повітря як побічний продукт і є сильною нервовою отрутою. Речовина чинить як місцеву (на слизові оболонки), так і загальнотоксичну дію. При концентраціях сірководню до 0,02-0,2 мг/л відзначаються симптоми ураження нервової системи, органів дихання і травлення. З'являються головний біль, запаморочення, кашель, нудота, блювота, пронос, кон'юнктивіт [4].

Для промивання тканин у текстильній промисловості застосовують гексаметафосфат, який спричиняє місцеву подразнювальну дію. Циклогексанон використовують у промисловості як розчинник і як вихідну сировину при виробництві хімічних волокон. Встановлено, що його пари викликають зміни в крові. Циклогексанол використовується для приготування авіражу БВ, який застосовується для оздоблювання синтетичних волокон. Сполука викликає ураження центральної нервової системи, яке проявляється судомами. Дибутилфталат і діалкілфенілфосфат застосовуються у виробництві хімічних волокон, можуть викликати порушення дихання, судоми [3].

Особливо шкідливим для працівників текстильної галузі є застосування формальдегідмістких технологій. До складу формальдегідмістких препаратів, які використовуються для заключних і спеціальних видів обробок тканин, входить зв'язаний і вільний формальдегід. Тому вміст газоподібного (вільного) формальдегіду у приміщеннях обробки текстильних підприємств чітко регламентується. Такі препарати застосовують для надання текстильним матеріалам незминальності, гідрофобності, вогнетривкості. Частина вільного формальдегіду потрапляє в повітря в процесі сушки текстиль-

них матеріалів, а друга частина зв'язується з цими матеріалами. При зберігання тканин, їх переробці у трикотажній промисловості, а також у процесі експлуатації виробів ця речовина може негативно впливати на здоров'я людини (на нервову систему, печінку, нирки). Формальдегід володіє загальнотоксичною, сенсибілізуючою, сильною подразнюючою дією на слизові оболонки дихальних шляхів та очей. З часом формальдегід викликає астму, рак легень, рак носоглотки, контактні дерматити [2].

У працівниць професій вибілювачка, апаратниця мерсеризації та апретування, заготівельниця хімічних розчинів та фарб, оператор промивного обладнання виявлено збільшення в 1,5-2 рази рівнів в крові свинцю, толуолу та ксилолу відносно контрольної групи. Також у них встановлено дисбаланс статевих гормонів (підвищення рівня пролактину та зниження ФСГ в сироватці крові). Наслідком даних процесів є порушення функціональної активності органів малого тазу, яке обумовлює збільшення поширеності гормонозалежної патології у працівниць текстильного виробництва [5].

Фізичні фактори. Для багатьох цехів текстильного виробництва характерний незадовільний мікроклімат. У прядильних, ткацьких, чесальних, опоряджувальних цехах відзначається підвищена температура повітря (до 27-30°С, в деяких приміщеннях – до 35°С в теплий період року). У цехах мокрого прядіння льону, мийних відділеннях вовняних фабрик, при обробці сировини водяною парою підвищена температура повітря поєднується із високою відносною вологістю (до 100 %). Такі умови праці призводять до перегрівання працівників, порушення терморегуляції тіла, виникнення у них простудних, серцево-судинних, бронхолегеневих захворювань [6].

В прядильному і ткацькому виробництвах має місце інтенсивний шум. Його основними джерелами є сортувально-тріпальні агрегати, ткацькі станки, прядильні машини, вентиляційне обладнання та внутрішньоцехові транспортні засоби. Найвищий рівень шуму виробляють прядильні машини для змішування волокон, чесальні та рівняльні машини. Інтенсивність шуму станків прядильного цеху досягає 90-110 дБ з частотою коливань від 500 до 8000 Гц. Загальний рівень шуму залежить від технологічного процесу, кількості та типу станків, їх технічного стану. При збільшенні щільності розташування ткацьких станків загальний рівень інтенсивності шуму зростає зі 100 до 104 дБ. Встановлено, що на підприємствах шум є широкосмуговим та постійним. Інтенсивний шум може викликати втому, підвищення артеріального тиску, зниження уваги та працездатності, підвищення рівня виробничого травматизму. При використанні на сучасних підприємствах безчовникових ткацьких станків шум знижується до допустимого рівня. Крім шуму, ткацькі верстати генерують загальну технологічну вібрацію, рівні якої (за віброприскоренням) по осі «Z» більш значущі, ніж по осях «X» та «Y», і за коригованим рівнем перевищують допустимі рівні [2, 6, 10].

Особливі вимоги до рівня освітлення виникають у швейному і розкрійному цехах. Освітленість на робочих місцях ткаль при комбінованому освітленні коливається від 700 до 930 лк, що на 7-30 % нижче допустимого рівня (1000 лк). Більшість операцій, які виконуються в цих цехах, це роботи, що характеризуються високим ступенем точності і вимагають напруги органа зору протягом всієї робочої зміни [6]. Обслуговування прядильного та ткацького обладнання також пов'язане із значним зоровим напруженням, тому хвороби очей в текстильній промисловості у вигляді короткозорості та кон'юнктивітів зустрічаються в 1,3-1,6 разів частіше, ніж в інших галузях промисловості, і становлять 3-5 % в структурі захворюваності з тимчасовою втратою працездатності [9].

Обробка натуральних волокон бавовни, льону, вовни пов'язана з утворенням пилу. Окрім того, пил є основною виробничою шкідливістю в підготовчих та прядильних цехах, особливо при переробці низьких ґатунків сировини, при зниженій вологості сировини та повітря приміщень, при підвищеній температурі та швидкості руху повітря. Пил в текстильній промисловості складається з органічних частинок (залежить від виду сировини), шліхти та мінеральних домішок (земля, пісок, що містять діоксид кремнію). Переробка льону супроводжується більш інтенсивним виділенням пилу, ніж переробка бавовни та вовни. На текстильних підприємствах переважає високо- та середньодисперсний пил (до 50 %), з розміром частинок до 10 нм. Текстильний пил може викликати професійне захворювання – бісиноз, а також сприяти розвитку неспецифічних захворювань органів дихання (гіпертрофічних та атрофічних запалень слизової оболонки носа, ларингітів, трахеїтів, фарингітів, бронхітів); хвороб шкіри (екземи, дерматити); захворювань очей (кон'юнктивіти). Окрім того, льняний, шовковий, вовняний пил володіє алергенними властивостями, що може призводити до розвитку бронхіальної астми. Надмірна кількість пилу в цехах може привести до передчасного зносу обладнання, до пожеж та вибухів, забруднення вікон та світильників, зниження освітлення [6].

Біологічні. При обробці сировини рослинного походження (бавовни, льону) в повітрі робочої зони текстильних підприємств виявляється велика кількість бактерій та грибків. Найбільший рівень мікробного обсіменіння спостерігається на початкових етапах прядіння в цехах первинної обробки натуральних волокон. Ступінь забрудненості повітря мікроорганізмами залежить від концентрації пилу

та якості сировини. Мікроорганізми, які містяться в сировині, можуть призводити до інфекційно-запальних захворювань органів дихання: ангін та тонзилітів (7-9 %).

Вплив декількох шкідливих виробничих факторів. Найчастіше на підприємствах текстильної промисловості діє не один шкідливий чинник, а їх комплекс. Текстильному виробництву притаманний як комбінований, так і поєднаний вплив факторів виробничого середовища. На ВАТ «Черкаське хімволокно», де виробляється віскозна нитка, працівниці зазнають поєднаного впливу парів сірковуглецю (максимальні разові концентрації перевищують ГДК у 2-3 рази) та виробничого шуму (перевищує ГДР на 8-14 дБ). На підприємстві встановлено, що найбільш шкідливими є умови праці апаратниць формування хімічного волокна прядильних цехів. Пари сірковуглецю також впливають на апаратниць хімічних цехів (середньозмінні концентрації перевищують ГДК в 1,5 рази). Перемотувальниці текстильних цехів зазнають локального перенапруження м'язів рук, плечового поясу і частих нахилів корпуса, а також дії виробничого шуму (перевищує ГДР на 3-8 дБ). У структурі загальносоматичної захворюваності працівників з тимчасовою непрацездатністю переважають хвороби органів дихання (50-55 %), кістково-м'язевої системи і сполучної тканини (11-13 %), нервової системи (3-6 %), системи кровообігу (4-5 %) та органів травлення (4,5-5 %). В складі професійної патології домінує сірковуглецева інтоксикація (90,7 %), професійну нейросенсорну приглухуватість діагностовано у 3,5 % працівників, у 5,8 % виявлено вібраційну хворобу, бронхіальну астму, пневмоконіоз, професійну катаракту та попереково-крижовий радикуліт. Доведено, що у прядильниць розвиваються вегетативно-судинні порушення, які прогресують зі зростанням тривалості професійного стажу. При цьому, у 34 % працюючих зі стажем 1-6 років і у 62,5 % зі стажем 7-14 років виявляються функціональні порушення у вигляді надсегментарних вегетативних дисфункцій. У 70 % робітниць зі стажем 7-14 років розвиваються церебральні ангіодистонічні розлади, які при стажі більше 15 років у 50 % пацієнтів проявляються ознаками дисциркуляторних змін з явищами енцефалопатії. Клінічною особливістю нейросенсорної приглухуватості у робітниць, що виникає внаслідок одночасної дії виробничого шуму і парів сірковуглецю, є зниження слуху не тільки на високих (4-8 тисяч Гц), а і на частотах розмовного діапазону, що пояснюється нейроототоксичною дією сірковуглецю. У робітниць поступово і стадійно розвиваються порушення клітинної і гуморальної ланок імунного статусу: при стажі 7-14 років розвивається супресивний варіант клітинної недостатності 1-2 ступеня та гуморальні зміни 0-1 ступеня; при стажі 15 і більше років, поряд з напруженням гуморальної ланки імунітету 1-2 ступеня, формується гіпосупресивний варіант клітинної недостатності 2 ступеня [4].

Працівниці текстильних цехів скаржаться на підвищену втомлюваність, яка обумовлена незручною робочою позою із навантаженням на м'язи кистей, передпліч, ніг та тулуба, великою кількістю нахилів за робочу зміну [2]. Багато виробничих операцій пов'язані зі статичними навантаженнями, з переміщенням тягарів, з нахилами корпуса.

Важка фізична праця, нерівномірне розподілення навантаження, невідповідний мікроклімат, вимушене положення тіла при роботі, напруження м'язів кисті викликають розвиток хвороб периферійної нервової системи (5-7 %) та кістково-м'язової системи (4-6 %) у вигляді плоскостопості, варикозного розширення вен, остеохондрозу, спондильозу, радикуліту, ішіазу.

У структурі захворюваності з тимчасовою втратою працездатності на текстильних підприємствах провідними є хвороби органів дихання (25-40 %): переважно гострі респіраторні захворювання, вірусні інфекції, ларинготрахеїти, бронхіти, тонзиліти. Значне місце займають хвороби шлунково-кишкового тракту (10-12 %), які виникають на фоні посиленого потовиділення у працюючих в цехах з підвищеним температурним режимом. У жінок, які працюють в цехах мокрої обробки тканин часто зустрічаються хвороби шкіри (8-12 %) у вигляді екзем, дерматитів, дерматозів, гнійничкових захворювань. У більшості випадків екземи і дерматити мають алергенну природу. Окрім того, діагностуються хвороби кістково-м'язової системи, кровообігу, нервової системи, шкірні хвороби, гінекологічні захворювання. Серед працюючих зустрічаються професійні захворювання: неврит слухового нерва, бронхіальна астма, пилової бронхіт, хвороби периферичної нервової системи, дерматит. У робітниць основних професій часто виявляються плоскостопість і варикозне розширення вен.

За результатами анкетного опитування працівниць ткацького виробництва, виявлено, що при самооцінці стану здоров'я лише 19 % вважають себе практично здоровими, 81 % – незадоволені станом свого здоров'я (21 % жінок скаржаться на часті простудні захворювання; 32 % – на порушення з боку нервової системи, 25 % – на порушення репродуктивної функції; 22,1 % – на наявність різних хронічних захворювань). Встановлена пряма кореляційна залежність між стажем роботи та захворюваністю на хвороби серцево-судинної системи, функціональними порушеннями вегетативної нервової системи, порушенням репродуктивної функції та захворюваннями хребта [9]. За даними акушерсько-гінекологічного анамнезу, у жінок-ткаль вірогідно частіше виявляються порушення менструальної функції, перебігу вагітності (ранні та пізні гестози,

недоношеність вагітності), пологів (передчасні пологи, передчасне вилиття навколоплідних вод, слабкість пологової діяльності, кесарів розтин, накладання акушерських щипців) та післяпологового періоду (ендометрит, флебіт вен малого тазу). Окрім того, у жінок-ткаль виявився вищим відсоток новонароджених дітей з відхиленнями від норми (гіпотрофія плода, внутрішньоутробна гіпоксія та асфіксія плода), також частіше діагностовано хронічний аднексит та вторинне безпліддя. За результатами множинного кореляційного аналізу було встановлено, що найбільший детермінуючий вплив на репродуктивне здоров'я мають шум (коефіцієнт детермінації 34,8 %), стаж роботи (25 %), тривалість динамічного фізичного навантаження протягом робочої зміни (22,1 %), вібрація (20,3 %) [9,11].

Для захисту працівників текстильної промисловості від несприятливого впливу виробничих шкідливостей потрібно впроваджувати: нові технологічні процеси, які обмежують вплив шкідливих факторів; комплексну механізацію та автоматизацію процесів виробництва; дистанційне управління технологічними процесами; влаштування місцевої вентиляції для відсмоктування шкідливих речовин безпосередньо від місця їх утворення; використання індивідуальних засобів захисту; контроль за станом повітряного середовища на робочих місцях.

ВИСНОВКИ

1. Гігієнічні дослідження умов праці на текстильних підприємствах свідчать, що у цій галузі діє комплекс шкідливих виробничих чинників, серед яких провідними факторами ризику порушень стану здоров'я працюючих є хімічні речовини, шум та вібрація.

2. Негативний вплив виробничих шкідливостей призводить до хвороб центральної нервової, дихальної, репродуктивної, травної системи, опорно-рухового апарату, шкіри, очей, алергічних захворювань у працюючих.

3. Для зменшення впливу необхідно дотримуватися суворого контролю над забезпеченням безпеки виробничого процесу текстильних виробів, проводити аналіз рівня забруднення і токсичності сировинних продуктів.

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

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Варивончик Д.В. Оцінка виробничої канцерогенної небезпеки в переробній галузі // Український журнал з проблем медицини праці. 2013. № 2 (35). С. 22-27.
2. Галик І.С., Семак Б.Д. Вплив технологій текстильного виробництва на екологічну безпечність текстилю, людини та довкілля // Науковий вісник Полтавського університету економіки і торгівлі. 2013. №1 (57). С. 38-46.
3. Демкевич Л.І., Барна М.Ю., Сафронова О.В., Уська-Львівська А.М. Використання хімічних речовин у текстильній промисловості та їх токсикологічна характеристика // Науковий вісник НЛТУ України. 2012. Вип. 22.1. С. 112-113.
4. Дроботенко В.А. Особливості умов праці і стану здоров'я робітниць віскозного виробництва та профілактика їх захворюваності : автореф. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук: 14.02.01 «Гігієна, медичні науки». К. 2003. 18 с.
5. Землянова М.А. Оценка цитогенетического и гормонального статуса у работниц красильно-отделочных производств подготовки тканей // Медицина труда и промышленная экология. 2014. № 12. С. 23-27.
6. Ізовіт Т.Л. Сучасний стан умов та безпеки праці на підприємствах легкої промисловості // Вісник КНУДТ. 2011. № 6. С. 146-151.
7. Левковська Т.В. Економічні проблеми легкої промисловості України // Інноваційна економіка. 2013. № 3. С.41-47.
8. Легка промисловість України: реалії та перспективи розвитку. Експертно-аналітична доповідь / під ред. д.е.н., проф., член-кор. НАПН України І. М. Грищенка // К.: КНУТД, 2015. 82 с.
9. Москаленко Д. М. Профілактика несприятливої дії шуму і вібрації на репродуктивну функцію жінок у ткацькому виробництві : автореф. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук: 14.02.01 «Гігієна» // К. 2007. 21 с.
10. Петренко О. Впив шкідливих хімічних речовин на організм працівника виробництва // Вимірювальна техніка та метрологія. 2009. № 70. С. 210-212.
11. Яворовський О.П., Зоріна С.М., Москаленко Д.М. Вплив шуму та вібрації на репродуктивне здоров'я робітниць текстильної галузі // Український журнал з проблем медицини праці. 2006. № 4 (8). С. 30-34.

Отримано: 20.06.2017

АНАЛИЗ УСЛОВИЙ ТРУДА В ТЕКСТИЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ТРУДЯЩИХСЯ

Завада М.И.

Львовский национальный медицинский университет имени Данилы Галицкого, Львов, Украина

Актуальность. Одной из ведущих отраслей легкой промышленности является текстильная промышленность, в которой большинство работников составляют женщины. Однако производственные технологии являются вредными, а оборудование предприятий устарело. Поэтому оптимизация условий труда в отрасли является чрезвычайно актуальной и важной для улучшения демографической ситуации в Украине.

Цель – проанализировать литературные данные об условиях труда в текстильной промышленности, выявить основные вредные факторы в отрасли и их влияние на состояние здоровья работников.

Метод. Ретроспективный поиск в отечественных научных источниках за 2003-2015 гг.

Результаты. Выявлено, что на рабочих текстильного производства влияют химические (красители, кислоты, щелочи, формальдегид, сероуглерод, соединения хлора); физические (шум, вибрация, микроклимат); биологические факторы (микроорганизмы в сырье), а также неблагоприятные факторы трудового процесса (статическая нагрузка, наклоны корпуса, неудобная поза, напряжение мышц рук и зрения) и пыль. У рабочих возникают изменения функционального состояния центральной нервной (вегето-сосудистые нарушения, тугоухость); дыхательной (ларинготрахеиты, бронхиты, бронхиальная астма, бисиноз); костно-мышечной (плоскостопие, остеохондроз, варикозная болезнь, радикулит); половой систем (нарушение репродуктивной функции); болезни кожи (дерматиты, ожоги) и глаз (конъюнктивиты, катаракта).

Выводы. Сочетание действия химических веществ, шума и вибрации выступает ведущим фактором негативного воздействия на здоровье работников в текстильной промышленности.

Ключевые слова: текстильная промышленность, условия труда, здоровья работников

ANALYSIS OF WORKING CONDITIONS ON THE STATE OF EALTH WORKERS IN THE TEXTILE INDUSTRY

Zavada M.I.

Lviv National Medical University named by Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine

Relevance. The textile industry is one of the leading industries in the light industry, in which most workers are women. However, manufacturing technologies are harmful, and equipment of enterprises is outdated. Therefore, the optimization of working conditions in the industry is extremely relevant and important for improving the demographic situation in Ukraine.

Objective: to analyze literary data on working conditions in the textile industry, to identify the main hazards in the industry and their impact on the health of workers.

Method. Retrospective search in Ukrainian scientific sources for 2003-2015.

Results. Influence chemical (dyes, acids, alkali, formaldehyde, carbon disulfide, chlorine compounds); physical (noise, vibration, microclimate); biological factors (microorganisms in the raw material); as well as unfavourable factors of the labour process (static load, slopes of the case, awkward posture, tension of the muscles of the hands and eyes) and dust onto textile workers It was found. Workers experience changes in the functional state of the central nervous system (vegetative-vascular disorders, hearing loss); respiratory tract (laryngotracheitis, bronchitis, bronchial asthma, bisynosis); bone marrow (flatfoot, osteochondrosis, varicose disease, radiculitis); genital system (violation of reproductive function); skin diseases (dermatitis, burns) and eyes (conjunctivitis, cataracts).

Conclusions. The combination of chemical agents, noise and vibration is a leading factor in the negative impact on the health of workers in the textile industry.

Keywords: textile industry, working conditions, health workers

УДК 616-022.7..578.825.17]-03..616.8-07

НОВІ ВІДКРИТТЯ У МЕХАНІЗМАХ ІНТЕРФЕРОН-ЗАЛЕЖНОГО КОНТРОЛЮ НАД ЛАТЕНТНИМИ АЛЬФА-ГЕРПЕСВІРУСАМИ У СЕНСОРНИХ НЕРВОВИХ ГАНГЛІЯХ. ОГЛЯД

Мальцев Д.В.

Науково-дослідний інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

dmaltsev@ukr.net

Рецензент: проф. Бісюк Ю.А.

Актуальність. Вивчення механізмів імунного нагляду над латентними альфа-герпесвірусами в сенсорних нервових гангліях є важливим завданням клінічної імунології, оскільки отримані дані в ході таких досліджень можуть допомогти розробити дієві підходи до імунотерапії часто рецидивних і/або важких форм герпетичних інфекцій шляхом відновлення втраченого імунного контролю над латентними збудниками.

Мета: провести систематичний огляд результатів наукових досліджень, присвячених вивченню механізмів інтраганліонарного та інтранейронального захисту над латентними альфа-герпесвірусами в сенсорних нервових гангліях, для розробки сучасної концепції імунного нагляду при альфа-герпесвірусних інфекціях людини.

Методи. Огляд наукових публікацій в міжнародних електронних наукометричних базах даних PubMed, Embase і Scopus за ключовими словами «alpha-herpesviruses», «Toll-like receptor type 3», «natural killers», «natural killer T-cells», «intraganglionar immunity», «intraneuronal immunity» за весь доступний термін (1972-2014 рр).

Результати. У статті наведені сучасні дані щодо інтерферон-залежних механізмів контролю над латентними альфа-герпесвірусами в сенсорних нервових гангліях. Наведені дані щодо системи інтрагангліонарного контролю, що представлена резидентними природними кілерами, природними кілерними Т-лімфоцитами та цитотоксичними CD8+ Т-клітинами, що входять до складу сателітних клітин нервового вузла, та системи інтранейронального захисту, що міститься у доцентрових волокнах і представлена каскадною системою TLR-3, активація якої завершується продукцією інтерферонів I типу. Генетичні або набуті порушення в роботі систем інтрагангліонарного та інтранейронального імунітетів є причиною розвитку часто рецидивних форм і/або важких форм інфекцій, зумовлених альфа-герпесвірусами, у людей. Препарати природних і рекомбінантних альфа-інтерферонів та інтерфероногенів є потенційно корисними агентами в таргетній імунотерапії розладів інтрагангліонарного та інтранейронального імунітету у імуноскомпрометованих пацієнтів з важкими формами альфа-герпесвірусних інфекцій.

Висновки. У організмі людини існують високоорганізовані системи інтрагангліонарного та інтранейронального імунного контролю над латетними альфа-герпесвірусами. Діяльність цих систем забезпечує тривале перебування вірусу в скритому стані в сенсорних нервових гангліях, а порушення реалізації таких механізмів є причиною реактивації вірусу з латентного стану з подальшим ураженням шкіри, слизових оболонок і/або центральної нервової системи.

Ключові слова: альфа-герпесвіруси, природні кілери, природні кілерні Т-лімфоцити, Toll-like рецептори 3 типу.

Як відомо, до альфа-герпесвірусів людини відносять віруси простого герпесу 1 і 2 типів (*herpes simplex viruses*, HSV) та вірус варіцелла зостер (*varicella zoster virus*, VZV), що є збудником вітряної віспи і оперізуючого герпесу [2]. При цьому вірус простого герпесу 1 типу в 80-90 % є причиною лабіального або орофаціального герпесу, а в 10-20 % – генітальних уражень, оскільки передається від людини до людини здебільшого повітряно-краплинним шляхом. Вірус простого герпесу 2 типу, навпаки, у 80-90 % випадків викликає генітальний герпес, і лише в 10-20 % – лабіальний, розповсюджуючись в популяції переважно статевим шляхом [2, 4]. Іноді генітальні і суміжні ураження викликає варіцелла-зостер вірус, або герпесвірус 3 типу, тому при поширених папуло-везикулярних висипаннях на статевих органах не слід забувати про можливість оперізуючого герпесу [2].

Інфекція, викликана альфа-герпесвірусами, описується теорією латентності в периферичних сенсорних нервових гангліях. Ці віруси характеризуються нейротропністю, однак використовують для проникнення до терміналей чутливих нервів різні рецептори. Віруси простого герпесу 1 і 2 типів приєднуються до рецептору до фактору росту фібробластів [17], в той час як варіцелла зостер вірус – до ферменту, що руйнує інсулін [6]. Використовуючи нервові волокна типу С, віруси простого герпесу за механізмом ретроградного нейронального транспорту надходять до тіл нейронів, що містяться в сенсорних вузлах краніальних і паравертебральних периферичних нервів або в гангліях вегетативної нервової системи. Ці структури є біологічними резервуарами вірусу в організмі людини. Вибір резервуару є невипадковим, оскільки нервові вузли є імунопривілейованими органами, де вірус може

довічно уникати цитотоксичної імунної відповіді з боку клітинного імунітету, яка могла б забезпечити ерадикацію інфекції з організму людини. Давно було відомо, що потрапляючи до тіл нейронів, віруси простого герпесу переходять у стан обмеженої експресії геному, який отримав назву латентності. Здатність альфа-герпесвірусів до латентності в чутливих гангліях продемонстрована в класичному дослідженні ще у 1972 р. [9]. Пізніше вивчили розподіл HSV1 і VZV в сенсорних і вегетативних гангліях голови і шиї, вивчаючи фіксовані у парафіні зразки тканини, отримані при аутопсії. HSV1 і VZV були ідентифіковані в 18 із 58 (31 %) та 16 із 58 (28 %) трійчастих, 23 із 58 (40 %) і 11 із 58 (19 %) крилопіднебінних, 25 із 60 (42 %) і 14 із 60 (23 %) циліарних, 25 із 48 (52 %) і 11 із 48 (23 %) колінчастих, 15 із 50 (30 %) і 8 із 50 (16 %) вушних, 14 із 47 (30 %) і 4 із 47 (9 %) підщелепних, 18 із 58 (31 %) і 10 із 58 (17 %) верхніх шийних, 12 із 36 (33 %) і 1 із 36 (3 %) нодозних гангліїв, відповідно [26]. Наразі теорія латентності вірусу в периферичних сенсорних нервових гангліях доопрацьована і обгрунтовна Ізраелем Стейнером. Вона базується на даних імуногістохімічного аналізу та нозерн-блоттингу, які дозволяють ідентифікувати вірус всередині клітин нервових вузлів протягом скритого періоду перебігу інфекції, коли вірус перебуває у епісомальній або конкатемерній формі (рис. 1) [29].

При ослабленні імунітету експресія геному альфа-герпесвірусу поновлюється, що призводить до неагресивного, нелітичного циклу репродукції збудника всередині нервових клітин, подальшого розповсюдження сформованих віріонів вздовж відцентрових нервових волокон до шкіри і слизових оболонок, де реалізується агресивний, літичний цикл репродукції з цитопатичним ефектом, що призводить до формування добре відомого папулярно-везикулярного висипу. Цей стан називається реактивацією вірусу. В сенсорних нервових гангліях периферичної нервової системи VZV, на відміну від HSV1 і HSV2, перебуває не в нейронах, а в сателітних клітинах в стані обмеженої експресії геному. Показано, що VZV спочатку реактивується із сателітних клітин вузла з подальшим формуванням багатоядерних синцитіальних комплексів, утворених за рахунок злиття гліальних клітин і нейронів, що дозволяє вірусу проникнути у нервові клітини і здійснити міграцію до шкіри вздовж відцентрових волокон периферичних нервів [25]. Тому під час реактивації VZV уражається більшість нейронів ганглію, що пояснює поширений дерматомерний висип, на відміну від обмеженої екзантеми HSV1/HSV2-етіології, оскільки ці віруси зазвичай реактивуються у одному або кількох суміжних нейронах і не передаються до інших нервових клітин ганглію, оскільки майже не залучають сателітні клітини [29].

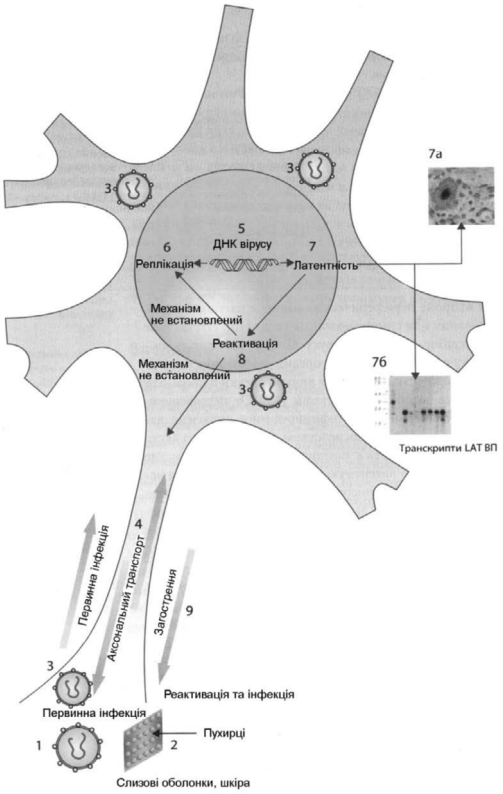


Рис. 1. Цикл вірусу простого герпесу в організмі людини (за Steiner I. зі співавт.) [29]

Примітка: 1 – первинне інфікування; 2 – типові везикули; 3, 4 – транспорт вірусної часточки вздовж нервового волокна; 5 – ДНК у ядрі нейрона; 6 – повний цикл реплікації; 7 – латентний стан, який можна підтвердити шляхом гістологічного дослідження (7а) або нозерн-блоттингу 1 (7б); 8 – реактивація; 9 – загострення процесу на периферії.

Таким чином, перебіг інфекції, спричиненої альфа-герпесвірусами, характеризується варіабельним чергуванням фаз латентності і реактивації. В клінічній картині відзначається періодична поява характерної екза- або енантеми. Однак донедавна був незрозумілим механізм вибору стратегії паразитування вірусу, як і причина відмінностей у стилі репродукції збудника у нервових і епітеліальних клітинах. Відкриття останніх років дозволили з'ясувати, як організована захисна система всередині гангліїв та інфікованих нервових клітин, що забезпечує підтримання вірусу в латентному стані. Якщо раніше перехід вірусу із латентного стану у реактивований і навпаки розглядали виключно як ініціативу збудника, то сьогодні провідну роль у формуванні поточної стратегії паразитування альфа-герпесвірусів віддають імунній системі організму людини. Таким чином, вірусоцентричні погляди на патогенез герпесвірусних інфекцій

змінилися антропоцентричними, що укріплює класичні уявлення про опортуністичність цих патогенів. Зміна поглядів на патогенез таких інфекцій пов'язана, передусім, із відкриттям систем інтрагангліонарного та інтранейронального імунітету, з якими асоціюють реалізацію ефективного контролю над ендогенними альфа-герпесвірусами і витіснення останніх у стан латентності, що є безпечним як для організму людини, оскільки є безсимптомним, так і для популяції в цілому, так як не супроводжується контагіозністю.

Сьогодні у складі сателітних клітин в сенсорних нервових гангліях виявлені деякі клітини імунної системи, що беруть участь у місцевому контролі над вірусною репродукцією. Неінфіковані нервові вузли від народження містять природні кілери (*natural killers*, NK; CD3-CD16+CD56+ cells) [8] і природні кілерні Т-лімфоцити (*natural killer T-cells*, NKT; CD3+CD16+CD56+ cells) [14], що обмежують вірусне навантаження під час первинного інфікування ганглію і належать до системи природженого імунітету. Ці клітини важливі також у пригніченні репродуктивної активності альфа-герпесвірусів всередині інфікованих нейронів у разі вторинної інфекції. Встановлено, що за рахунок діяльності гліальних клітин ганглію на поверхні нейронів, інфікованих альфа-герпесвірусами, зберігається висока щільність експресії молекул HLA I класу, що захищає останні від цитотоксичної відповіді з боку природних кілерів і спрямовує місцеву імунну відповідь в паліативний, вірусостатичний напрямок (рис. 2) [8].

В подальшому до інфікованих нервових вузлів надходять специфічні CD3+CD8+ цитотоксичні Т-лімфоцити, сформовані в ході адаптивної імунної відповіді проти вірусу, що посилюють інтрагангліонарний контроль над вірусом [28]. Їх кількість серед сателітних клітин ганглію поступово збільшується пропорційно до частоти реактивацій альфа-герпесвірусів, що вказує на посилення напруженості місцевого клітинного імунітету протягом розвитку інфекції (рис. 3) [13]. Триклітинна кооперація, або функціональна тріада природних кілерів, природних кілерних Т-клітин і цитотоксичних Т-лімфоцитів становить основу інтрагангліон арного імунітету проти герпесвірусів. Це яскравий приклад тісної співпраці природженого і адаптивного клітинного імунітету людини у формуванні резистентності до вірусної інфекції.

Як відомо, в епітеліальній тканині кілерні лімфоцити здійснюють цитотоксичну відповідь, що при-

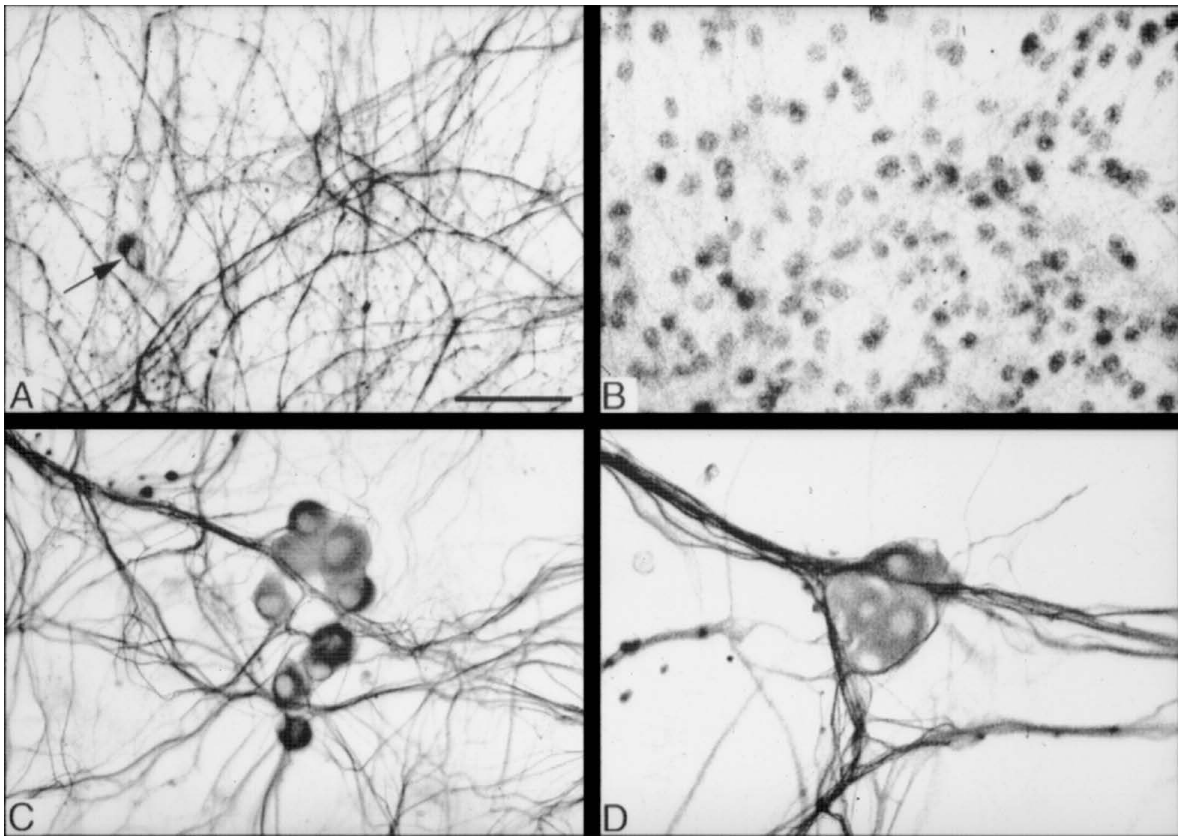


Рис. 2. Мікрофотографії культури клітин дорзального сенсорного нервового ганглію, які вказують на те, що природні кілери не проявляють цитотоксичності щодо інфікованих нейронів при великій щільності гліальних клітин (за Backstrцm E. зі співавт.) [8]

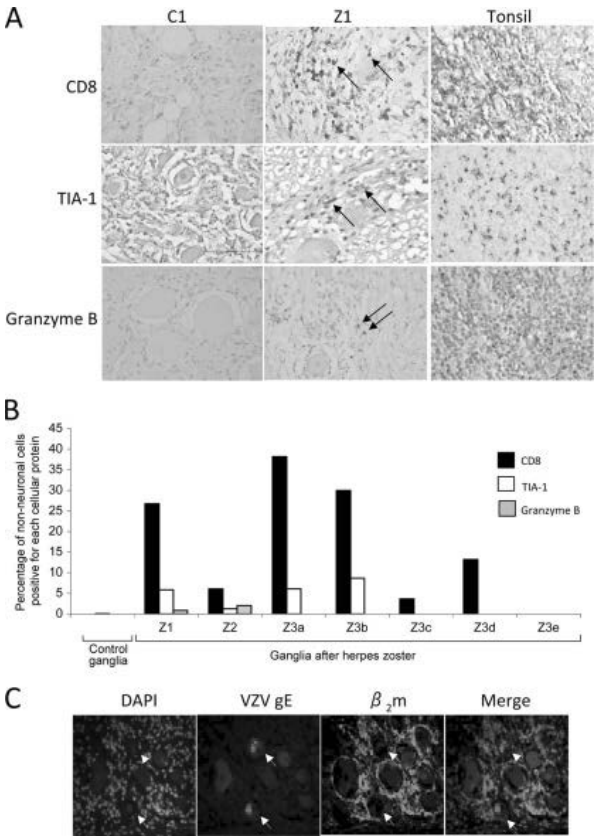


Рис. 3. Результати імуногістохімічного дослідження сенсорних нервових гангліїв, що вказують на збільшення кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів у їх складі після епізоду оперізуючого герпесу, що продемонстровано на експресії корецептору CD8 та асоційованих з цитотоксичністю молекул TIA-1 і гранзиму B (тканина мигдаликів використана як позитивний контроль) (за Gowrishankar K. зі співавт.) [13]

зводить до апоптотичної або некротичної загибелі інфікованих клітин. Ця радикальна, віруцидна імунна відповідь важлива для ерадикації інфекції в місці вхідних воріт. Однак така імунна відповідь є неприпустимою щодо інфікованих нейронів, зважаючи на важливість функцій цих клітин і обмежені можливості регенерації в нервовій тканині. Тому всередині ганглію реалізується паліативна, клітиннозберігаюча імунна відповідь, що, не руйнуючи нейрону, критично пригнічує здатність вірусу до репродукції, і основою такої відповіді є продукція доімунних інтерферонів. Отже, встановлено, що альфа-герпесвіруси в нервових сенсорних гангліях перебувають під постійним тиском імунної відповіді з боку резидентних природних кілерів [3, 5, 8], природних кілерних Т-лімфоцитів [1, 14] і CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів [13, 28]. Останні обробляють інфіковані вірусом нейрони і гліальні клітини ганглію альфа-, бета- і ламбда-інтерферонами, що чинять віростатичну дію і перешкоджають відновленню повноцінної репродукції вірусу. Це так званий інтрагангліонарний імунітет, що опосередковує феномен тривалої латентності вірусу в біологічному резервуарі. Послаблення інтрагангліонарного імунітету, що відзначається при первинних імунодефицитах або вторинній імуносупресії, є причиною реактивації альфа-герпесвірусів з латентного стану, поновленню їх репродукції всередині нейронів і розповсюдженню сформованих віріонів вздовж нервових відростків на периферію і до центру. Дефіцит інтрагангліонарного імунітету може бути пов'язаним зі зменшенням кількості природних кілерів, природних кілерних Т-лімфоцитів або CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів у різних комбінаціях, і в такому випадку говорять про кількісний клітинний імунодефіцит, або лише з послабленням функціональної активності цих клітин та пов'язаним з цим зменшенням продукції доімунних інтерферонів, що вказує на якісний імунодефіцит. Крім того, дефіцит клітинного імунітету може бути системним, коли ці порушення стосуються всього організму, і дефіцит кілерних клітин може бути ідентифікований при дослідженні крові, і місцевим, коли порушення імунітету відзначаються тільки в нервових гангліях, а результати досліджень крові відповідають нормативним величинам. Усунення хоча б однієї з клітин із зазначеної тріади, наприклад, природних кілерних Т-лімфоцитів, призводить до втрати контролю над вірусом і розвитку вірус-індукованого некрозу ганглію (рис. 4) [14].

Отже, віростатичний ефект альфа-, бета- і ламбда-інтерферонів, що полягає у пригніченні обміну вірусних нуклеїнових кислот, є ключовим компонентом контролю над латентними альфа-герпесвірусами у системі інтрагангліонарного імунітету організму людини. Тому заміщення дефіциту доімунних інтерферонів, що відзначається у імуноскомпрометованих пацієнтів з часто рецидивуючою або ускладненою герпесвірусною інфекцією, препаратами альфа-інтерферонів або індукція синтезу ендогенних інтерферонів є важливими стратегіями лікування інфекцій, викликаних альфа-герпесвірусами, що продемонстрували ефективність в контрольованих клінічних дослідженнях як в імунології для лікування вибіркового дефіциту кілерних клітин [12, 18], так і в інфектології при оперізуючому герпесі [7, 23] і гінекології/урології при генітальному герпесі [22]. Інше питання стосується напрямку міграції вірусу вздовж відростків при реактивації в тілі нейрону. Відомо, що в переважній більшості випадків реактивований вірус рухається саме до периферії, а не в ЦНС вздовж доцентрових волокон. Відповідь полягає у наявності спеціального інтранейронального імунітету всередині відростків нейронів, що прямують до ЦНС (аксонів). Натомість відцентрові нервові волокна (дендрити) не містять

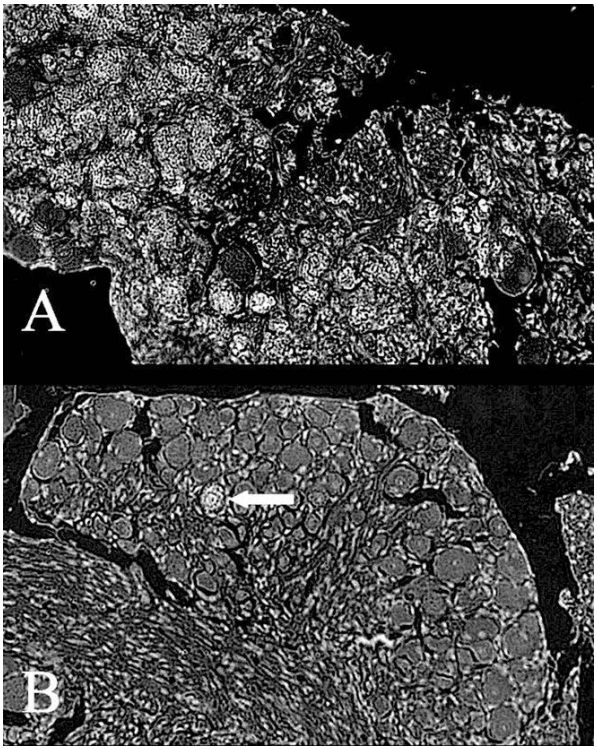


Рис. 4. Некроз нейронів сенсорного ганглію при інокуляції альфа-герпесвіруса мишам, нокаутним за природними кілерними Т-лімфоцитами (А), та збереження цілісності ганглію при інфікуванні здорових мишей (В)
(за Grubor-Bauk B.зі співавт.) [14]

такої системи захисту, що призводить до витіснення збудника на периферію і розвантаження ганглію у разі інтрагангліонарної реактивації вірусу. Пацієнти з сімейною дизавтономією є природно резистентними до альфа-герпесвірусів, оскільки їх периферичні нерви не містять волокон типу С, що використовуються цими вірусами для інтранейронального міграції [20]. Це єдиний відомий випадок у людей, коли відцентрові периферичні нервові волокна є захищеними від вірусної інвазії. Натомість в доцентрових нервових волокнах, що прямують від чутливих нервових гангліїв до ЦНС, існує інтранейрональний природжений імунітет, представлений каскадною системою *Toll-like* 3 (TLR-3), яка розпізнає двохспіральну вірусну РНК й індукує при цьому синтез доімунних інтерферонів під час міграції реактивованого вірусу вздовж нервового волокна у напрямку ЦНС (рис. 5). Ця віростатична система, що індукує резистентність до вірусу в центральних нейронах, необхідна для профілактики уражень мозку під час реактивації альфа-герпесвірусів із латентного стану в периферичних нервових гангліях. Встановлено, що пацієнти з природженим дефіцитом TLR-3 або функціонально пов'язаних молекул каскаду є групою ризику щодо розвитку важких форм нейроінфекцій, зумовлених альфа-герпесвірусами [16].

Описано автосомно-домінантний дефіцит молекули TLR-3 у пацієнтів зі скроневим частковим некротично-геморагічним HSV1-енцефалітом. Наразі

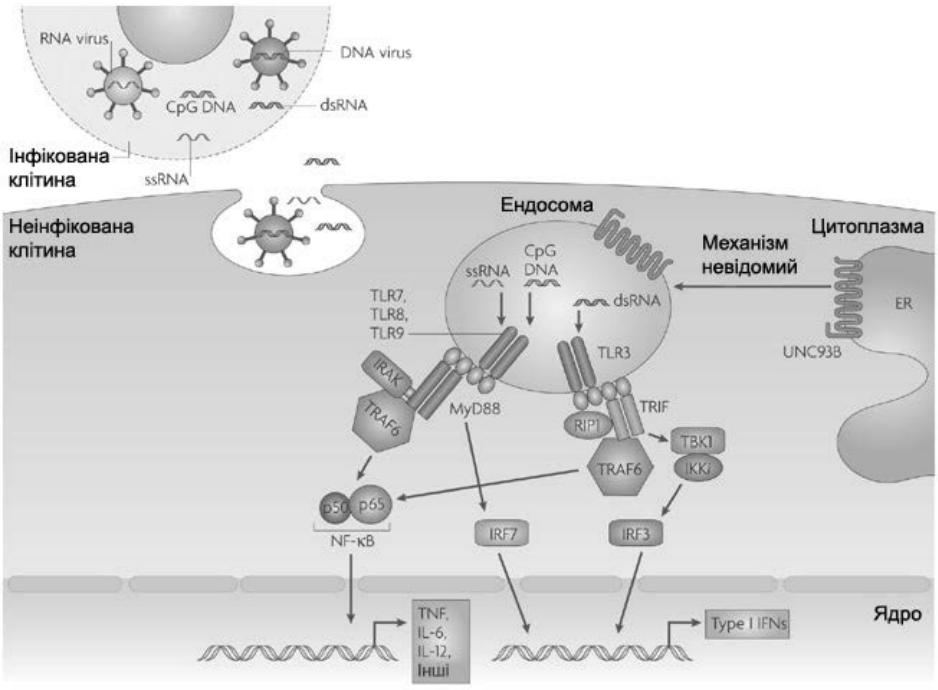


Рис. 3. Система природженого імунітету, опосередкована шаблон-розпізнавальним рецептором TLR-3, що забезпечує контроль над альфа-герпесвірусами в організмі людей (пояснення в тексті) (за Zhang S.Y. зі співавт.) [33]

відомий також автосомно-рецесивний варіант хвороби. Цей шаблон-розпізнавальний рецептор природженого імунітету взаємодіє з двохспіральною вірусною РНК, запускаючи внутрішньоклітинний каскад, що завершується продукцією альфа-, бета- і ламбда-інтерферонів (рис. 3). Останні формують резистентність нейронів ЦНС до вірусу ще до моменту надходження останнього до головного мозку. Цей рецептор критично важливий у контролі поширення патогену з епітелію верхніх дихальних шляхів вздовж краніальних нервів. Крім того, він експресується дендритними клітинами і відіграє провідну роль в індукції адаптивної імунної відповіді до вірусу в цілому. У разі дефіциту TLR-3 збудник безперешкодно здійснює трансольфакторну міграцію в умовах запізнілої продукції доімунних інтерферонів, що сприяє розвиткові клінічно маніфестної нейроінфекції. Такі пацієнти мають знижену резистентність майже виключно до HSV1, враховуючи унікальну властивість цього вірусу до міграції через волокна нюхового і трійчастого нервів, тоді як більшість патогенів потрапляють до нервової системи гематогенним шляхом [33].

Було вивчено представників 51 сім'ї, в якій траплялися непоодинокі випадки HSV1-енцефаліту. У восьми із них виявлено 5 різних мутацій у генах TLR-3 або компонентів внутрішньоклітинного каскаду, що запускається цим шаблон-розпізнавальним рецептором [10]. Описано випадки скроневого HSV1-енцефаліту у сім'ях з повним дефіцитом TLR-3. Показано, що послаблена продукція доімунних інтерферонів відзначається у такій ситуації не тільки в ЦНС, але й у лейкоцитах крові [15].

Наразі також продемонстрована причинна роль дефіциту TLR-3 при рецидивному герпетичному стоматиті [32] і менінгіті Молларе, викликаному вірусом простого герпесу 2 типу [30].

Повідомлялось про асоціацію скроневого HSV1-енцефаліту з автосомно-рецесивним дефіцитом молекули UNC-93B, що міститься у ендоплазматичному ретикулумі і функціонально пов'язана з системою TLR-3 [11]. Цей імунодефіцит також проявляється церебральним токсоплазмозом [21].

Відкрито асоціацію скроневого HSV1-енцефаліту і автосомно-домінантного або автосомно-рецесивного дефіциту молекули TRIF, що є компонентом каскаду, який запускається TLR-3 або TLR-4. У разі автосомно-рецесивної гомозиготної нонсенс-мутації порушується передача сигналів у TLR-3- і TLR-4-залежних активаційних каскадах, а при гетерозиготній автосомно-домінантній міссенс-мутації, яка призводить до продукції дисфункціонального білку, – не функціонує тільки TLR-3-залежний механізм захисту. Відзначається неповна пенетрантність патологічного гену [27].

У пацієнтів зі скроневим HSV1-енцефалітом описано автосомно-домінантну мутацію гену TRAF3, що кодує адаптерну молекулу, яка бере участь в активаційному каскаді TLR-3 [24].

Повідомлялось про гетерозиготні автосомно-домінантні мутації TBK1 (D50A і G159A) у дітей зі скроневим частковим HSV1-енцефалітом. Цей ген кодує TANK-зв'язуючу кіназу 1, що функціонально пов'язана з TLR-3-залежним механізмом природженого інтранейронального імунітету у доцентрових периферичних нервових волокнах [16].

Якщо порушення інтрагангліонарного клітинного імунітету зумовлює збільшену частоту епізодів реактивації вірусу з його відцентровим поширенням й ураженням шкіри й слизових оболонок у вигляді лабіального, генітального або оперізуючого герпесу, то недостатність інтранейронального (внутрішньоклітинного) TLR-3-опосередкованого природженого імунітету створює спрятливі умови для розвитку індукованих альфа-герпесвірусами менінгітів, енцефалітів, мієлітів й церебральних васкулопатій внаслідок полегшеної доцентрової міграції збудника з біологічного резервуару [15, 16]. В обох системах ключову роль відіграють альфа-, бета- і ламбда-інтерферони, що володіють віростатичними властивостями. Тому результати ряду подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень вказують на користь від замісної терапії альфа-інтерферонами при частих або важких формах альфа-герпесвірусних інфекцій у імуноскомпрометованих пацієнтів [7, 19, 22, 23, 31].

Привабливою перспективою може бути додаткове застосування індукторів синтезу ендогенних інтерферонів, які б сприяли довгостроковому відновленню інтерферон-залежних систем інтрагангліонарного і/або інтранейронального імунітету у пацієнтів з рецидивними герпесвірусними ураженнями, а не тільки тимчасове заміщення дефіциту цих цитокінів за допомогою препаратів природних, лімфобластоїдних або рекомбінантних альфа-інтерферонів людини.

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

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Мальцев Д.В. Дефіцит природних кілерних Т-клітин // Український медичний часопис. 2015. № 1 (105). С. 65-70.
2. Мальцев Д.В., Євтушенко С.К., Горбенко В.Ю. Клініка, діагностика і лікування VZV-васкулопатій церебральних артерій // Міжнародний неврологічний журнал. 2018. № 4. [очікує опублікування].
3. Мальцев Д.В., Недопако Я.Я. Дефіцит природних кілерів: гетерогенність, клініка, діагностика, ліку-

вання, клінічні приклади // Український медичний часопис. 2013. № 2 (94). С. 129-142.
4. Мальцев Д.В., Соколова Л.І., Горбенко В.Ю. Клінічний випадок попереково-крижового мієліту HSV2-етіології у пацієнта з вибірковим дефіцитом природних кілерів // Український неврологічний журнал. 2018. № 3. [очікує опублікування].
5. Adler H., Beland J.L., Del-Pan N.C., Kobzik L. et al. In the absence of T cells, natural killer cells protect from mortality due to HSV-1 encephalitis // J. Neuroimmunol. 1999. Vol. 93 (1-2). P. 208-213.
6. Ali M.A., Li Q., Fischer E.R. et al. The insulin degrading enzyme binding domain of varicella-zoster virus (VZV) glycoprotein E is important for cell-to-cell spread and VZV infectivity, while a glycoprotein I binding domain is essential for infection // Virology. 2009. Vol. 386 (2). P. 270-229.
7. Arvin A.M., Kushner J.H., Feldman S. et al. Human leukocyte interferon for the treatment of varicella in children with cancer // N. Eng. J. Med. 1982. Vol. 306 (13). P. 761-765.
8. Backstrцm E., Chambers B.J., Kristensson K., Ljunggren H.G. Direct NK cell-mediated lysis of syngenic dorsal root ganglia neurons in vitro // J. Immunol. 2000. Vol. 165 (9). P. 4895-4900.
9. Bastian F.O., Rabson A.S., Yee C.L., Tralka T.S. Herpesvirus hominis: isolation from human trigeminal ganglion // Science. 1972. Vol. 178 (4058). P. 306-307.
10. Casanova J.L., Tardieu M., Abel L. Genetic predisposition to herpetic meningo-encephalitis in children // Bull Acad Natl Med. 2010. Vol. 194 (6). P. 915-922.
11. Casrouge A., Zhang S.Y., Eidenschenk C. et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency // Science. 2006. Vol. 314 (5797). P. 308-312. DOI: 10.1126/science.1128346
12. Frederick W.R., Epstein J.S., Gelmann E.P. et al. Viral infections and cell-mediated immunity in immunodeficient homosexual men with Kaposi's sarcoma treated with human lymphoblastoid interferon // J. Infect. Dis. 1985. Vol. 152 (1). P. 162-170.
13. Gowrishankar K., Steain M., Cunningham A.L. et al. Characterization of the host immune response in human Ganglia after herpes zoster // J. Virol. 2010. Vol. 84 (17). P. 8861-8870. doi: 10.1128/JVI.01020-10.
14. Grubor-Bauk B., Simmons A., Mayrhofer G., Speck P.G. Impaired clearance of herpes simplex virus type 1 from mice lacking CD1d or NKT cells expressing the semivariant V alpha 14-J alpha 281 TCR // J. Immunol. 2003. Vol. 170 (3). P. 1430-1434.
15. Guo Y., Audry M., Ciancanelli M. et al. Herpes simplex virus encephalitis in a patient with complete TLR3 deficiency: TLR3 is otherwise redundant in protective immunity // J. Exp. Med. 2011. Vol. 208 (10). P. 2083-2098.
16. Herman M., Ciancanelli M., Ou Y.H. et al. Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood // J. Exp. Med. 2012. Vol. 209 (9). P. 1567-1582. doi: 10.1084/jem.20111316.
17. Kaner R.J., Baird A., Mansukhani A. et al. Fibroblast growth factor receptor is a portal of cellular entry for herpes simplex virus type 1 // Science. 1990. Vol. 248 (4961). P. 1410-1413.
18. Kelly A.P., Schooley R.T., Rubin R.H., Hirsch M.S. Effect of interferon alpha on natural killer cell cytotoxicity in kidney transplant recipients // Clin. Immunol. Immunopathol. 1984. Vol. 32 (1). P. 20-28.
19. Liu Y., Wang J., Li S. Clinical trial of recombinant alpha-2a interferon in the treatment of herpes zoster // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 1998. Vol. 20 (4). P. 264-266.
20. Maayan C., Nimrod A., Morag A., Becker Y. et al. Herpes simplex virus-1 and varicella virus infections in familial dysautonomia patients // J. Med. Virol. 1998. Vol. 54 (3). P. 158-161.
21. Melo M.B., Kasperkovitz P., Cerny A. et al. UNC93B1 mediates host resistance to infection with Toxoplasma gondii // PLoS Pathog. 2010. Vol. 6 (8). e1001071. doi: 10.1371/journal.ppat.1001071.
22. Mendelson J., Clecner B., Eiley S. Effect of recombinant interferon alpha 2 on clinical course of first episode genital herpes infection and subsequent recurrences // Genitourin Med. 1986. Vol. 62 (2). P. 97-101.
23. Merigan T.C., Rand K.H, Pollard R.B. et al. Human leukocyte interferon for the treatment of herpes zoster in patients with cancer // N. Engl. J. Med. 1978. Vol. 298 (18). P. 981-987.
24. Pйrez de Diego R., Sancho-Shimizu V., Lorenzo L. et al. Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis // Immunity. 2010. Vol. 33(3). P. 400-411. doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.014.
25. Reichelt M., Zerboni L., Arvin A.M. Mechanisms of varicella-zoster virus neuropathogenesis in human dorsal root ganglia // J. Virol. 2008. Vol. 82 (8). P. 3971-3983. doi: 10.1128/JVI.02592-07.
26. Richter E.R., Dias J.K., Gilbert J.E. 2nd, Atherton S.S. Distribution of herpes simplex virus type 1 and varicella zoster virus in ganglia of the human head and neck // J. Infect. Dis. 2009. Vol. 200 (12). P. 1901-1906. doi: 10.1086/648474.
27. Sancho-Shimizu V., Pйrez de Diego R., Lorenzo L. et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficienc // J. Clin. Invest. 2011. Vol. 121 (12). P. 4889-4902. doi: 10.1172/JCI59259.
28. Steain M., Sutherland J.P., Rodriguez M. et al. Analysis of T cell responses during active varicella-zoster virus reactivation in human ganglia // J. Virol. 2014. Vol. 88 (5). P. 2704-2716. doi: 10.1128/JVI.03445-13.
29. Steiner I., Kennedy P.G., Pachner A.R. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster // Lancet Neurol. 2007. Vol. 6 (11). P. 1015-1028. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70267-3

30. Willmann O., Ahmad-Nejad P., Neumaier M. et al. Toll-like receptor 3 immune deficiency may be causative for HSV-2-associated mollaret meningitis // Eur. Neurol. 2010. Vol. 63 (4). P. 249-251. doi: 10.1159/000287585.
31. Winston D.J., Eron L.J., Ho M., Pazin G., Kessler H., Pottage J.C., Gallagher J., Sartiano G., Ho W.G., Champlin R.E. Recombinant interferon alpha-2a for treatment of herpes zoster in immunosuppressed patients with cancer // Am. J. Med. 1988. Vol. 85 (2). P. 147-151.
32. Yang C.A., Raftery M.J., Hamann L. et al. Association of TLR3-hyporesponsiveness and functional TLR3 L412F polymorphism with recurrent herpes labialis // Hum. Immunol. 2012. Vol. 73 (8). P. 844-851. doi: 10.1016/j.humimm.2012.04.008.
33. Zhang S.Y., Jouanguy E., Ugolini S. et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis // Science. 2007. Vol. 317 (5844). P. 1522-1527. doi: 10.1126/science.1139522

Отримано: 16.08.2018

НОВЫЕ ОТКРЫТИЯ В МЕХАНИЗМАХ ИНТЕРФЕРОН-ЗАВИСИМОГО КОНТРОЛЯ НАД ЛАТЕНТНЫМИ АЛЬФА-ГЕРПЕСВИРУСАМИ В СЕНСОРНЫХ НЕРВНЫХ ГАНГЛИЯХ. ОБЗОР

Мальцев Д.В.

Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Изучение механизмов иммунного надзора над латентными альфа-герпесвирусами в сенсорных нервных ганглиях является важной задачей клинической иммунологии, поскольку полученные данные в ходе таких исследований могут помочь разработать действенные подходы к иммунотерапии часто рецидивирующих и/или тяжелых форм герпетических инфекций путем восстановления утраченного иммунного контроля над латентными возбудителями .

Цель: провести систематический обзор результатов научных исследований, посвященных изучению механизмов интраганлионарной и интранейрональной защиты над латентными альфа-герпесвирусами в сенсорных нервных ганглиях, для разработки современной концепции иммунного надзора при альфа-герпесвирусных инфекциях человека.

Методы. Обзор научных публикаций в международных электронных наукометрических базах данных PubMed, Embase и Scopus по ключевым словам «alpha-herpesviruses», «toll-like receptor type 3», «natural killers», «natural killer T-cells», «intraganglionar immunity», «intraneuronal immunity» за весь доступный срок (1972-2014 гг).

Результаты. В статье приведены современные данные об интерферон-зависимых механизмах контроля над латентными альфа-герпесвирусами в сенсорных нервных ганглиях. Приведены данные о системе интраганглионарного контроля, представленной резидентными естественными киллерами, естественными киллерными Т-лимфоцитами и цитотоксическими CD8+ Т-клетками, входящими в состав сателлитных клеток нервного узла; и о системе интранейрональной защиты, содержащейся в центростремительных волокнах и представленной каскадной системой TLR- 3, активация которой завершается продукцией интерферонов I типа. Генетические или приобретенные нарушения в работе систем интраганглионарного и интранейронального иммунитетов является причиной развития часто рецидивирующих форм и/или тяжелых форм инфекций, обусловленных альфа-герпесвирусами, у людей. Препараты природных и рекомбинантных альфа-интерферонов и интерфероногенов являются потенциально полезными агентами в таргетной иммунотерапии расстройств интраганглионарного и интранейронального иммунитета у иммуноскомпрометованных пациентов с тяжелыми формами альфа-герпесвирусных инфекций.

Выводы. В организме человека существуют высокоорганизованные системы интраганглионарного и интранейронального иммунного контроля над латентными альфа-герпесвирусами. Деятельность этих систем обеспечивает длительное пребывание вируса в скрытом состоянии в сенсорных нервных ганглиях, а нарушение реализации таких механизмов является причиной реактивации вируса из латентного состояния с последующим поражением кожи, слизистых оболочек и/или центральной нервной системы.

Ключевые слова: альфа-герпесвирусы, естественные киллеры, естественные киллерные Т-лимфоциты, Toll-like рецепторы 3 типа.

NEW DISCOVERIES IN THE MECHANISMS OF INTERFERON-DEPENDENT CONTROL OF LATENT ALPHA-HERPESVIRUS IN SENSORY GANGLIA. REVIEW

Maltsev D.V.

Institute of Experimental and Clinical Medicine, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. The study of the mechanisms of immune surveillance over latent alpha herpesvirus in the sensory nerve ganglia is an important task of clinical immunology, since the data obtained during such studies may help to develop effective approaches to immunotherapy of recurrent and/or severe forms of herpes infections by restoring lost immune control over latent pathogens.

Objective: to conduct a systematic review of the results of studies devoted to the study of mechanisms of intraganglionar and intraneuronal protection over latent alpha herpesvirus in sensory nerve ganglia, to develop a modern concept of immune surveillance in human alpha herpesvirus infections.

Methods. Review of scientific publications in the international electronic science databases PubMed, Embase and Scopus was conducted on the keywords «alpha herpesviruses», «Toll-like receptor type 3», «natural killers», «natural killer T-cells», «intraganglionar immunity», «intraneuronal immunity» for the full time available (1972-2014).

Results. The article presents modern data on interferon-dependent mechanisms of control of latent alpha herpesvirus in sensory nerve ganglia. The system of the intraganglionar control presented by resident natural killers, natural killer T-lymphocytes and cytotoxic CD8+ T-cells that are part of the satellite cells of the nerve node, and the system of intraneuronal defense contained in the centripetal fibers and presented by cascade system TLR-3 , the activation of which promote the production of interferons type I. Genetic or acquired abnormalities in intraganglionar and intraneuronal immunity systems are the cause of the development of recurrent and/or severe forms of infections caused by alpha herpesviruses in humans. Preparations of natural and recombinant alpha interferons and interferonogens are potentially useful agents in the target immunotherapy of disorders in intraganglionar and intraneuronal immunity in immunocompromised patients with severe forms of alpha herpesvirus infections.

Conclusions. In the human body there are highly organized intraganglionar and intraneirononal immune control systems for latent alpha herpesviruses. The activity of these systems ensures the long stay of the virus in a latent state in the sensory nerve ganglia, and the disturbanses of the implementation of such mechanisms is responsible for reactivation of the virus from the latent state with subsequent damage to the skin, mucous membranes and/or the central nervous system.

Key words: alpha herpesviruses, natural killers, natural killer T-lymphocytes, Toll-like type 3 receptors.

МИХАЙЛО СОЛОМОНОВИЧ КАМЕНЕЦЬКИЙ

До 85-річчя з дня народження

28 червня виповнилося 85 років з дня народження заслуженого працівника народної освіти України, доктора медичних наук, професора Михайла Соломоновича Каменецького, який є засновником добре відомої в Україні донецької наукової радіологічної школи.

Михайло Соломонович Каменецький народився у 1933 р. в м. Чернігів. Після закінчення у 1956р. з відзнакою Київського медичного інституту він працював лікарем-рентгенологом у Волинській області, а потім у Донецьку. Вже в ті роки почав активно займатися науковими дослідженнями і у 1965 р. захистив кандидатську дисертацію «Стан функції зовнішнього дихання у хворих деструктивним туберкульозом до та після радикальної операції». В той же час у нього з'явилися перші учні. У 1967 р. перейшов на роботу до Донецького медичного інституту асистентом, з 1975 р. – доцентом кафедри рентгенології (потім – променевої діагностики та променевої терапії, радіології). З 1987 р. до 2000 р. він очолював цю кафедру. У 1989 р. захистив докторську дисертацію «Рентгенологічна діагностика змін легень та серця у хворих на гломерулонефрит».

Професор М.С. Каменецький є засновником функціонального напрямку у вітчизняній променевій діагностиці. Особливу увагу він приділяв питанням ранньої (доклінічної) променевої діагностики серцевих та легеневих захворювань. Результати проведених досліджень неодноразово доповідалися ним на вітчизняних та європейських радіологічних форумах. Автор понад 670 публікацій, серед яких 27 монографій, 3 підручники, понад 30 навчальних посібників та 8 винаходів. Підготував 3 докторів та 13 кандидатів наук.

Михайло Соломонович водночас з науковою працею величезну увагу приділяв діагностичній діяльності. Будучи одним з кращих рентгенологів України, він щорічно консультував сотні пацієнтів і щиро ділився своїми знаннями і досвідом з колегами та учнями. Протягом багатьох років очолював Донецьке регіональне відділення Асоціації радіологів України, був членом Виконкому Асоціації радіологів України, членом редколегій 3 медичних журналів.

Професор М.С. Каменецький активно займався проблемами педагогіки. Він є одним з авторів принципово нової, оригінальної системи навчання у ВНЗ, спрямованої на досягнення кінцевої мети – освоєння студентами професійної діяльності. Ця система була успішно реалізована у Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького, а також впроваджена в інших медичних ВНЗ України та в багатьох ВНЗ різного профілю у країнах СНД. За його ініціативи здійснене глибоке реформування системи викладання радіології. У 1994 році він за наказом міністра охорони здоров'я України очолив галузеву науково-методичну лабораторію з питань переддипломної підготовки лікарів. Є одним з розробників державних стандартів медичної освіти та одним з ініціаторів введення в Україні ліцензійних тестових іспитів для студентів та випускників медичних ВНЗ.

Після виходу на пенсію Михайло Соломонович продовжує активно співпрацювати зі своїми учнями. За минулі 18 років він разом з ними підготував та видав 8 монографій і 35 статей з променевої діагностики, 9 навчальних посібників та 15 книг з питань педагогіки. Підготовлені за редакцією проф. М.С. Каменецького 3 підручники з радіології для студентів медичних ВНЗ були затверджені МОЗ та МОН України.

Михайло Соломонович, незважаючи на інтенсивну роботу, завжди був і залишається людиною, що любить людей і життя у всіх його проявах: захоплюється туризмом, добре знає художню літературу, живопис, музику. Основним його хобі є поезія, яка відображає ліричний стан його душі. Він є автором 5 поетичних збірок. На його вірші написано 15 пісень. Його талант науковця, лікаря та педагога, щире ставлення до людей здобули йому глибоку повагу серед учнів, колег, пацієнтів, студентів.

Щиро вітаючи Михайла Соломоновича з ювілеєм, ми бажаємо йому міцного здоров'я, довголіття та нових досягнень!

Асоціація клінічної та академічної радіології України
ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»
Учні, колеги