

Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»

БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar, Index Copernicus International (Польща), Scientific Indexing Services (США), Infobase Index (Індія), Ukrainian research & Academy Network (URAN), НБУ ім. Вернадського, “Джерело”

ТОМ 24, № 1 (93)

2020

Редакційна колегія:

головний редактор Т.М. Бойчук,
О.Б. Беліков, О.І. Годованець, І.І. Заморський,
О.І. Івашук (перший заступник головного редактора),
Т.О. Ілащук, А.Г. Іфтодій, Г.Д. Коваль, О.К. Колоскова,
В.В. Кривецький (заступник головного редактора),
В.В. Максим'юк, Т.В. Мохорт, Н.В. Пашковська, Л.П. Сидорчук,
С.В. Сокольник, В.К. Тащук (відповідальний секретар), С.С. Ткачук,
О.І. Федів (відповідальний секретар), О.В. Цигикало

Наукові рецензенти:

проф. І.І. Заморський, проф. В.В. Максим'юк, проф. С.С. Ткачук

Редакційна рада:
К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків),
А.І. Гоженко (Одеса), В.М. Запорожан (Одеса),
В.М. Коваленко (Київ), З.М. Митник (Київ),
В.І. Паньків (Київ), В.П. Черних (Харків),
Герхард Дамман (Швейцарія),
Збігнев Копанські (Польща),
Дірк Брутцерт (Бельгія),
Раду Крістіан Дабіша (Румунія)
Віктор Ботнару (Респ. Молдова)

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням вченої ради
Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний
університет»
(протокол № 6 від 27.02.2020 року)

Буковинський медичний вісник
(Бук. мед. вісник) –
науково-практичний журнал, що
рецензується
Bukovinian Medical Herald
(Buk. Med. Herald)
Заснований у лютому 1997 р. Видається 4
рази на рік
Founded in February, 1997 Published four
times annually
Мова видання: українська, російська,
англійська
Сфера розповсюдження загальнодержавна,
зарубіжна
Свідоцтво про державну реєстрацію:
серія КВ №15684-4156 ПР від 21.09.2009

Наказом
Міністерства освіти і науки України від 06
листопада 2014 року № 1279 журнал
“Буковинський медичний вісник”
включено до переліку наукових фахових
видань України
Адреса редакції: 58002, Чернівці,
пл. Театральна, 2
Тел.: (0372) 55-37-54,
52-40-78
Факс: (0372) 55-37-54
e-mail: bmh@bsmu.edu.ua
Адреса електронної версії журналу в
Internet:
<http://e-bmv.bsmu.edu.ua>
Секретар редакції
І.І. Павлуник
Тел.: (0372) 52-40-78

МОЖЛИВОСТІ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЕНДОМЕТРИТІ**Н.В. Авраменко, В.Ю. Постоленко**

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Ключові слова:

хронічний
ендометрит, безпліддя,
ультрасонографія,
доплерографія,
гістероскопія,
мікробіологічне
дослідження.

Буковинський медичний
вестник. Т.24, №1
(93). С. 3-9.

E-mail: 1604102018@
ukr.net

DOI:

10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.1

Мета роботи — розглянути можливості сучасних методів діагностики у жінок із безпліддям на фоні хронічного ендометриу — ультрасонографії, доплерографії та гістероскопії.

Матеріал і методи. Ультразвукове дослідження органів малого таза з доплерографією судин матки здійснювалось на апараті «Philips» з використанням абдомінального датчика частотою 5,0 МГц та вагінального датчика частотою 6,0 МГц на 5–9-й день менструального циклу. Гістероскопічне дослідження проводилося з метою уточнення стану порожнини матки та діагностики характеру хронічного ендометриу за стандартною методикою з використанням гістероскопа фірми «Storz» (Німеччина) та наступним гістологічним дослідженням. Також проводились бактеріологічне дослідження на флору з порожнини матки. Для статистичного аналізу використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (StatSoftinc., США) та Excel for Windows 2010. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова.

Результати. При безплідді на фоні хронічного ендометриу ультразвукове дослідження дає можливість виявити внутрішньоматкові причини інфертильності (нерівномірність ехоструктури ендометрія — 68,0%, атрофію ендометрія — 54,0%, кістозні зміни субендометріальної зони — 64,0%) та супутні стани (розширення вен міометрія та параметрія, неоднорідність структури яєчників, збільшення розмірів яєчників, наявність спайок у малому тазу). При доплерографії у хворих на безпліддя та хронічний ендометрит встановлено вірогідне підвищення судинного опору, пульсового індексу, індексу резистентності та зниження швидкості кровотоку, ($p < 0,05$). У мазках з порожнини матки ріст мікроорганізмів відзначено у 50,0% жінок із хронічним ендометритом за рахунок збудників інфекції, що передаються статевим шляхом (*Chlamydia trachomatis* — 12,0%, *Mycoplasma hominis* — 14,0%, *Ureaplasma urealyticum* — 10,0%) та умовно-патогенної флори (*Escherichia coli* — 4,0%, *Staphylococcus aureus* — 6,0%, *Streptococcus B* — 2,0%, *Lactobacillus spp.* — 2,0%).

Висновки. За результатами гістероскопічного дослідження у пацієнток із безпліддям на фоні хронічного ендометриу найбільш характерними ознаками були гіперемія слизової (42,0%) та нерівномірне потовщення ендометрія (38,0%).

Ключевые слова:

хронический
эндометрит, бесплодие,
ультрасонография,
доплерография,
гистероскопия,
микробиологическое
исследование.

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ**Н.В. Авраменко, В.Ю. Постоленко**

Цель работы — рассмотреть возможности современных методов диагностики у женщин с бесплодием на фоне хронического эндометрита — ультразвуковой, доплерографии и гистероскопии.

Материал и методы. Ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерографией сосудов матки осуществлялось на аппарате «Philips» с использованием абдоминального датчика частотой 5,0 МГц и вагинального датчика частотой 6,0 МГц на 5–9-й день менструального цикла.

Оригінальні дослідження

Буковинський медичний
вісник. Т.24, № 1
(93). С. 3-9.

Гистероскопическое исследование проводилось с целью уточнения состояния полости матки и диагностики характера хронического эндометрита по стандартной методике с использованием гистероскопа фирмы «Storz» (Германия) и последующим гистологическим исследованием. Также проводились бактериологическое исследование на флору из полости матки. Для статистического анализа использовали программные пакеты Statisticafor Windows версии 8.0 (StatSoftinc., США) и Excel for Windows 2010. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова.

Результаты. При бесплодии на фоне хронического эндометрита ультразвуковое исследование дает возможность выявить внутриматочные причины infertility (неравномерность эхоструктуры эндометрия — 68,0%, атрофию эндометрия — 54,0%, кистозные изменения субэндометриальной зоны — 64,0%) и сопутствующие состояния (расширение вен миометрия и параметрия, неоднородность структуры яичников, увеличение размеров яичников, наличие спаек в малом тазу). При доплерографии у больных с бесплодием и хроническим эндометритом установлено достоверное повышение сосудистого сопротивления, пульсового индекса, индекса резистентности и снижение скорости кровотока, $p < 0,05$.

В мазках из полости матки рост микроорганизмов отмечено у 50,0% женщин с хроническим эндометритом за счет возбудителей инфекций, передающихся половым путем (*Chlamydia trachomatis* — 12,0%, *Mycoplasma hominis* — 14,0%, *Ureaplasma urealyticum* — 10,0%) и условно-патогенной флоры (*Escherichia coli* — 4,0%, *Staphylococcus aureus* — 6,0%, *Streptococcus B* — 2,0%, *Lactobacillus spp.* — 2,0%).

Выводы. По результатам гистероскопического исследования наиболее характерными признаками при хроническом эндометрите были гиперемия слизистой (42,0%) и неравномерное утолщение эндометрия (38,0%).

Keywords: chronic endometritis, infertility, ultrasonography, dopplerography, hysteroscopy, microbiological examination.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 3-9.

OPPORTUNITIES OF MODERN METHODS OF DIAGNOSTICS IN WOMEN WITH INFERTILITY IN CASE OF CHRONIC ENDOMETRITIS

V.Y. Postolenko, N.V. Avramenko

Research objective. Opportunities of modern methods of diagnostics in women with infertility against the background of chronic endometritis — ultrasonography, dopplerography and hysteroscopy are considered in the research paper.

Material and methods. Ultrasound examination of pelvic organs with dopplerography of the uterus vessels was performed using Philips equipment with a 5.0 MHz abdominal sensor and a 6.0 MHz vaginal sensor on days 5–9 of the menstrual cycle. Hysteroscopic examination was performed to clarify the condition of the uterine cavity and to diagnose the nature of chronic endometritis according to a standard method using the Storz hysteroscope (Germany) and subsequent histological examination. Bacteriological examination of flora of the uterus was also performed. Statisticafor Windows 8.0 software packages (StatSoftinc., USA) and ExcelforWindows 2010 were used for statistical analysis. Distribution normality was checked using the Kolmogorov-Smirnov test.

Results. In cases of infertility against the background of chronic endometritis, ultrasound allows identifying intrauterine causes of infertility (uneven echostucture of endometrium — 68.0%, endometrial atrophy — 54.0%, cystic changes in the subendometrial zone — 64.0%) and concomitant conditions (expansion of myometrium and parametrial veins, inhomogeneity of ovarian structure, ovarian enlargement, pelvic adhesions). In dopplerography, patients with infertility and chronic endometritis showed a significant increase in vascular resistance, pulse index, resistance index, and decreased blood flow rate, $p < 0.05$.

*In the analysis of smears from the uterine cavity the growth of microorganisms was observed in 50.0% of women with chronic endometritis due to sexually transmitted infectious agents (*Chlamydia trachomatis* — 12.0%, *Mycoplasma hominis* — 14.0%, *Ureaplasma urealyticum* — 10.0%) and opportunistic pathogenic microflora (*Escherichia coli* — 4.0%, *Staphylococcus aureus* — 6.0%, *Streptococcus B* — 2.0%, *Lactobacillus spp.* — 2.0%).*

Conclusions. *According to the results of hysteroscopic examination in patients with infertility against the background of chronic endometritis, the most characteristic signs were mucous hyperemia (42.0%) and uneven thickening of the endometrium (38.0%).*

Вступ. Безплідність належить до хронічних захворювань, але фіксується вона за зверненнями, що не відображає її істинного рівня і структури та примушує практичну медицину мати справу із хронічними випадками [1, 2]. Відомо, що при частці 15,0% і більше в структурі шлюбів проблема безплідності набуває державного значення. При частоті від 10,0–15,0 до 18,0–20,0% можна говорити про прямі репродуктивні втрати [3]. Також показано доцільність зміщення акцентів демографічної політики від державної підтримки сімей, які мають дітей, у бік прямих інвестицій щодо реалізації дітородної функції пар репродуктивного віку незалежно від їх формального шлюбно-сімейного статусу [4].

Хронічний ендометрит — це клініко-морфологічний синдром, що характеризується комплексом морфофункціональних змін ендометрія запального генезу, що призводять до порушення нормальної циклічної трансформації тканини. Хронічний ендометрит розвивається у зв'язку з широким використанням внутрішньоматкових спіралей, абортів, застосуванням внутрішньоматкових маніпуляцій, безсимптомним перебігом деяких інфекцій, що передаються статевим шляхом. Слід зазначити, що 97,6% всіх випадків хронічного ендометриту переважно доводиться на репродуктивний період жінки, у віковому інтервалі від 26 до 35 років, веде до порушення менструальної, секреторної і генеративної функцій, спричиняє безпліддя [5]. При хронічному ендометриті відзначається зниження чутливості рецепторів ендометрія до дії статевих гормонів і неповноцінність циклічних перетворень, навіть при задовільному синтезі гормонів [6].

Хронічний ендометрит характеризується тривалим і малосимптомним перебігом, викликаючи порушення менструальної та репродуктивної функції, є причиною безпліддя та невиношування вагітності. У пацієнок із безпліддям і звичним невиношуванням вагітності частота хронічного ендометриту становить понад 70%, що робить цю проблему соціально значущою, і ряд питань, що стосуються діагностики хронічного ендометриту, досі залишаються невирішеними [7]. У пацієнок із безпліддям частота безсимптомного морфологічно верифікованого хронічного ендометриту досягає 64%. Окрім того, важливою є роль мікробного фактора, що викликає хронічний ендометрит [8].

Тому важливим є вивчення діагностичних можливостей ультрасонографії та гістероскопії у пацієнтів із

хронічним ендометритом та безпліддям.

Матеріал і методи. У дослідження були включені 50 пацієнок із безпліддям. Тривалість безпліддя коливалася від 2 до 9 років.

Критерії включення: вік від 18 до 40 років, відсутність гормонального лікування впродовж 6 місяців, рання та середня фази секреції при гістологічному дослідженні біоптату ендометрія на 19–24-й день менструального циклу. Критерії виключення: цукровий діабет, ожиріння, недостатність яєчників, синдром полікістозних яєчників, залозиста гіперплазія ендометрія, аномалії розвитку статевих органів.

Ультразвукове дослідження органів малого таза з доплерографією судин матки здійснювалось на апараті «Philips» з використанням абдомінального датчика частотою 5,0 МГц та вагінального датчика частотою 6,0 МГц на 5–9-й день менструального циклу. Враховували такі ехографічні ознаки ендометриту: потовщення, атрофія, нерівний контур, неоднорідна ехоструктура, нерівність лінії змикання ендометрія, нерівномірне розширення порожнини матки у проліферативну фазу, гіперехогенні включення в проекції базального шару, синехії порожнини матки, дифузно-вогнищеві та кістозні зміни субендометріальної зони міометрія, розширення вен міометрія >3 мм та параметрія > 5 мм. Доплерографічні показники у хворих, включених у дослідження, порівнювались із відповідними показниками 30 практично здорових жінок.

Гістероскопічне дослідження проводилося з метою уточнення стану порожнини матки та діагностики характеру хронічного ендометриту за стандартною методикою з використанням гістероскопа фірми «Storz» (Німеччина) та подальшим гістологічним дослідженням. Також проводились бактеріологічне дослідження на флору з порожнини матки.

Для статистичного аналізу використовували програмні пакети Statisticafor Windows версії 8.0 (StatSoftinc., США) та Excel forWindows 2010. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова. При $p < 0,05$ відмінності вважали статистично вірогідними.

Результати дослідження. Хворі, включені в дослідження, відзначали наявність дискомфорту та болю внизу живота (92,0%), виділення зі статевих шляхів, іноді з неприємним запахом (52,0%), больових відчуттів під час статевих актів (34,0%), порушення мен-

Оригінальні дослідження

струального циклу (28,0%), безпліддя впродовж на тлі регулярного статевого життя (100,0%). У 9 пацієнок (18,0%) відзначалося первинне безпліддя, а в 41 хворого (82,0%) — вторинне безпліддя (табл. 1).

Ультразвукове та доплерівське дослідження проведено в усіх хворих (табл. 2–3). Серед ехографічних симптомів переважали неоднорідність ехоструктури ендометрія (68,0%), атрофія ендометрія (54,0%), кістозні зміни субендометріальної зони (64,0%). Також часто траплялися такі ознаки, як розширення порож-

нини матки (32,0%), потовщення ендометрія (42,0%), наявність гіперехогенних включень у базальному шарі (34,0%) та синехій у порожнині матки (28,0%). Серед позаматкових проявів за наявності хронічного ендометриту в жінок із безпліддям частими супутніми ознаками при ультразвуковому дослідженні були розширення вен міометрія (40,0%) та параметрія (28,0%), неоднорідність структури яєчників (52,0%), збільшення розмірів яєчників (78,0%), наявність спайок у малому тазу (70,0%), (табл. 2). При дослідженні гемодинаміки

Клінічні прояви хворих, включених у дослідження

Таблиця 1

СКАРГИ	Число випадків	
	Абс.	%
Дискомфорт та біль внизу живота	46	92,0
Виділення зі статевих шляхів	26	52,0
Больові відчуттів під час статевого акту	17	34,0
Порушення менструального циклу	14	28,0
Первинне безпліддя	9	18,0
Вторинне безпліддя	41	82,0

Ультразвукові симптоми у жінок із безпліддям на тлі хронічного ендометриту

Таблиця 2

Показники	Число випадків	
	Абс.	%
Розширення порожнини матки	16	32,0
Неоднорідність ехоструктури ендометрія	34	68,0
Потовщення ендометрія	21	42,0
Атрофія ендометрія	27	54,0
Гіперехогенні включення в проекції базального шару	17	34,0
Синехії порожнини матки	14	28,0
Кістозні зміни субендометріальної зони	32	64,0
Розширення вен міометрія >3 мм	20	40,0
Розширення вен параметрія > 5 мм	14	28,0
Неоднорідність структури яєчників	26	52,0
Збільшення розмірів яєчників	39	78,0
Спайковий процес у малому тазу	35	70,0

у хворих на хронічний ендометрит виявлено порушення в судинному басейні малого таза: встановлено виражене підвищення судинного опору (R, $p < 0,05$), пульсового індексу (PI, $p < 0,05$), індексу резистентності (IR, $p < 0,05$) та зниження швидкості кровотоку (V, $p < 0,05$), (табл. 3). Ріст патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів у мазках на флору з порожнини матки відзначений у 50,0% жінок із хронічним ендометритом. Серед па-

цієнок із гістологічно підтвердженим діагнозом хронічного ендометриту відзначено зростання збудників, які викликають інфекції, що передаються статевим шляхом (*Chlamydia trachomatis* — 12,0%, *Mycoplasma hominis* — 14,0%, *Ureaplasma urealyticum* — 10,0%), а також іншої бактеріальної флори (*Esherichia coli* — 4,0%, *Staphylococcus aureus* — 6,0%, *Streptococcus B* — 2,0%, *Lactobacillus spp.* — 2,0%), (табл. 4).

Таблиця 3
Доплерографічні ознаки у жінок із безпліддям на фоні хронічного ендометриту

Показники	Основна група	Контрольна група	p
Судинний опір (R)	8,93±1,37	6,42±1,42	<0,05
Пульсовий індекс (PI)	3,91±0,15	2,42±0,15	<0,05
Індексу резистентності (IR)	0,91±0,06	0,82±0,05	<0,05
Швидкість кровотоку, см (V)	23,1±4,56	29,8±4,12	<0,05

Примітка:

p – вірогідність різниці між хворими та практично здоровими жінками.

Таблиця 4
Результати мікробіологічного дослідження мазків, отриманих із порожнини матки у жінок із безпліддям на фоні хронічного ендометриту

Показники	Число випадків	
	Абс.	%
Ріст не виявлено	25	50,0
Ріст виявлено:	25	50,0
<i>Chlamydia trachomatis</i>	6	12,0
<i>Mycoplasma hominis</i>	7	14,0
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	5	10,0
<i>Esherichia coli</i>	2	4,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	6,0
<i>Streptococcus B</i>	1	2,0
<i>Lactobacillus spp.</i>	1	2,0

За результатами гістоскопічного дослідження у пацієнок із безпліддям на фоні хронічного ендометриту у власному дослідженні найбільш характерними ознаками були гіперемія слизової (42,0%) та нерівномірне потовщення ендометрія (38,0%), (табл. 5).

У низки випадків виявляли підсилення судинного малюнка (12,0%), залозисто-фіброзні та фіброзні поліпи ендометрія (8,0%), (табл. 5).

Обговорення. Проблемі маткового фактора безпліддя присвячено багато досліджень. Матка є важливим органом репродуктивної системи, тому інфекційні процеси ендометрія є причиною порушення процесів імплантації. У роботах інших авторів поширеність хронічного ендометриту у жінок із безпліддям становить

до 22%, а в пацієнок із трубним фактором — до 70% [9, 10, 11]. Ультразвукові критерії хронічного ендометриту є неспецифічними, хоча в нашій роботі в усіх хворих виявлялися зміни ендометрія, у першу чергу, з нерівномірною структурою [12, 13]. Недостатньо вивченими є можливості доплерографії в діагностиці хронічного ендометриту, проте, за даними нашої роботи, а також інших досліджень показники судинного опору, пульсового індексу, індексу резистентності та швидкості кровотоку можна використовувати як скринінгові методи, що передують гістоскопії [13]. У багатьох зарубіжних дослідженнях вказується, що найбільш точним методом діагностики цього стану є гістоскопія з біопсією ендометрія [14, 15]. У власному дослідженні,

Оригінальні дослідження

Таблиця 5

Результати гістероскопічного дослідження у жінок із безпліддям на фоні хронічного ендометриту

Показники	Число випадків	
	Абс.	%
Гіперемія слизової	21	42,0
Нерівномірне потовщення ендометрія	19	38,0
Підсилення судинного малюнка	6	12,0
Залозисто-фіброзні та фіброзні поліпи ендометрія	4	8,0

при проведенні гістероскопії, патологічні зміни були виявлені в усіх жінок.

Перспективою подальших досліджень є доповнення отриманих даних результатами гістологічного дослідження ендометрія та визначення діагностичної чутливості інструментально-лабораторних показників у жінок із безпліддям на тлі хронічного ендометриту.

Висновки

1. У жінок із безпліддям на фоні хронічного ендометриту ультразвукове дослідження дає можливість виявити внутрішньоматкові причини інфертильності (нерівномірність ехоструктури ендометрія — 68,0%, атрофію ендометрія — 54,0%, кістозні зміни субендометріальної зони — 64,0%) та супутні з хронічним ендометритом стани (розширення вен міометрія та параметрія (40,0 та 28,0%), неоднорідність структури яєчників — 52,0%, збільшення розмірів яєчників — 78,0%, наявність спайок у малому тазу — 70,0%).

2. При доплерографії у хворих на безпліддя та хронічний ендометрит встановлено вірогідне підвищення судинного опору, пульсового індексу, індексу резистентності та зниження швидкості кровотоку ($p < 0,05$).

3. В аналізах мазків із порожнини матки ріст мікроорганізмів відзначено у 50,0% жінок із хронічним ендометритом за рахунок збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом (*Chlamydia trachomatis* — 12,0%, *Mycoplasma hominis* — 14,0%, *Ureaplasma urealyticum* — 10,0%) та умовно-патогенної флори (*Esherichia coli* — 4,0%, *Staphilococcus aureus* — 6,0%, *Streptococcus B* — 2,0%, *Lactobacillus spp.* — 2,0%).

4. За результатами гістероскопічного дослідження в пацієнок із безпліддям на фоні хронічного ендометриту найбільш характерними ознаками були гіперемія слизової (42,0%) та нерівномірне потовщення ендометрія (38,0%).

Список літератури

1. Тапильская НИ. Бесплодие. Санкт-Петербург: Диля; 2004. 160 с.
2. Alosaimi FD, Bukhari M, Altuwirqi M, Habous M, Madbouly K, Abotalib Z, et al. Gender differences in perception of psychosocial distress and coping mechanisms among infertile men and women in Saudi Arabia. *Hum Fertil.* 2016;20(1):55-63.
3. Юзько ОМ, Юзько ТА. Клініко-статистичний аналіз вико-

ристання в Україні допоміжних репродуктивних технологій для лікування непліддя. *Буковинський медичний вісник.* 2011;15(3):135-37.

4. Акопян АС. Биосоциальные аспекты репродукции человека и приоритеты демографической политики. Проблемы репродукции. 2008;14(3):6-17.
5. Айламазян ЭК, Толибова ГХ, Траль ТГ, Цыпурдеева НД, Юркова ИК, Кахиани МИ, и др. Клинико-морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Журнал акушерства и женских болезней. 2015;6:17-25.
6. Гомболевская НА, Муравьева ВВ, Марченко ЛА, Анкирская АС. Современные возможности этиологической диагностики хронического эндометрита. Акушерство и гинекология. 2012;8-1:40-5.
7. Shurshalina AV. Reviewing the problem of chronic endometritis among infertile women. *Gynecological endocrinology.* 2006;22(1):296.
8. Петров ЮА. Современные аспекты лечения хронического эндометрита. *Фундаментальные исследования.* 2011;11(3):563-65.
9. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1451-6.
10. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951-60.
11. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(1):13-22.
12. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril.* 2018;109(5):832-39.
13. Ni J, Han B, Liang J, Wang F. Three-dimensional 3D ultrasound combined with power Doppler for the differential diagnosis of endometrial lesions among infertile women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(2):212-18.
14. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):602.
15. Song D, Li TC, Zhang Y, Feng X, Xia E, Huang X, et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2019;111(4):772-79.

References

1. Tapil'skaya NI. Besplodie [Infertility]. St. Petersburg: Dilya;

2004. 160 p. (in Russian).
- Alosaimi FD, Bukhari M, Altuwirqi M, Habous M, Madbouly K, Abotalib Z, et al. Gender differences in perception of psychosocial distress and coping mechanisms among infertile men and women in Saudi Arabia. *Hum Fertil.* 2016;20(1):55-63. doi: 10.1080/14647273.2016.12454481-9.
 - Yuz'ko OM, Yuz'ko TA. Kliniko-statystychnyi analiz vykorystannia v Ukraini dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii dlia likuvannia nepliddia [Clinical and statistical analysis of the use of assisted reproductive technologies in Ukraine for the treatment of infertility in Ukraine]. *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk.* 2011;15(3):135-37. (in Ukrainian).
 - Akopyan AS. Biosotsial'nye aspekty reproduksii cheloveka i priority demograficheskoy politiki [Biosocial aspects of human reproduction and population policy priorities]. *Problemy reproduksii.* 2008;14(3):6-17. (in Russian).
 - Aylamazyan EK, Tolibova GK, Tral' TG, Tsyurdeeva ND, Yurkova IK, Kakhiani MI, et al. Kliniko-morfologicheskie determinanty besplodiya, assotsirovannogo s vospalitel'nymi zabolevaniyami organov malogo taza [Clinical and morphological determinants of infertility associated with inflammatory diseases of the pelvic organs]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2015;6:17-25. (in Russian).
 - Gombolevskaia NA, Murav'eva VV, Marchenko LA, Ankirskaya AS. Sovremennye vozmozhnosti etiologicheskoy diagnostiki khronicheskogo endometrita [Modern possibilities of the etiological diagnosis of chronic endometritis]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012;8-1:40-5. (in Russian).
 - Shurshalina AV. Reviewing the problem of chronic endometritis among infertile women. *Gynecological endocrinology.* 2006;22(1):296.
 - Petrov YuA. Sovremennye aspekty lecheniya khronicheskogo endometrita [Modern aspects of the treatment of chronic endometritis]. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2011;11(3):563-65. (in Russian).
 - Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1451-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.039.
 - Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951-60. doi: 10.1111/jog.13937.
 - Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(1):13-22. doi: 10.1111/aji.12438.
 - Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril.* 2018;109(5):832-39. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022.
 - Ni J, Han B, Liang J, Wang F. Three-dimensional 3D ultrasound combined with power Doppler for the differential diagnosis of endometrial lesions among infertile women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(2):212-18. doi: 10.1002/ijgo.12787.
 - Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):602.e1-602.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
 - Song D, Li TC, Zhang Y, Feng X, Xia E, Huang X, et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2019;111(4):772-79. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.007.

Відомості про авторів

Авраменко Наталія Вікторівна — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна.

Постоленко Вікторія Юріївна — асистент кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна.

Сведения об авторах

Авраменко Наталья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина.

Постоленко Виктория Юрьевна — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина.

Information about the authors

Avramenko Nataliya Viktorivna — Doctor of Science, professor, Chief of the Department of Gynecology, Obstetrics and Reproductive Medicine FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Postolenko Viktoriia Yurievna — assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Надійшла до редакції 24.12.2019

Рецензент — проф. Юзько О.М.

© Н.В. Авраменко, В.Ю. Постоленко, 2020

ОЦІНКА ЕНТЕРОСОРБЦІЇ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ*С.М. Андрейчин, У.О. Мудра*Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна**Ключові слова:***подагра, неалкогольний стеатогепатит, ентеросорбент, ендогенна інтоксикація, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-10, фактор некрозу пухлин α .**Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 10-17.***DOI:***10.24061/2413-0737. XXIV.1.93.2020.2**E-mail: andreychynsm@tdmu.edu.ua, heliosmuo@gmail.com**Мета дослідження* — оцінити показники ендогенної інтоксикації (ЕІ), системної запальної реакції, цитокінової системи у хворих на подагру і супутній неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) при включенні в комплексну терапію захворювання вуглецевого ентеросорбенту Карболайн.*Матеріал і методи.* Обстежено 123 хворих на подагру в період загострення, яких розподілено на дві групи. До групи I увійшло 65 хворих на подагру без ураження печінки, до групи II — 58 осіб із супутнім НАСГ. Для визначення ефективності лікування обидві групи розподілено на підгрупи: IA (27 осіб) і IА (23 хворих), що отримували загальноприйняте лікування, яке включало дієту, протизапальні та знеболювальні засоби, гіпоурикемічну терапію. Підгрупи IB (38 пацієнтів) і ІВ (35 обстежених) додатково приймали ентеросорбент Карболайн у вигляді дрібних гранул по 1 чайній ложці 3 рази на день протягом 10 днів за 2 год до або після прийому їжі чи медикаментозних засобів. До контрольної групи зараховані 30 практично здорових осіб.*Результати.* У хворих на подагру виявлено підвищення СК, СРБ, ШОЕ, лейкоцитів, рівня ендотоксикозу (МСМ 254, МСМ 280, ЛП), порушення балансу цитокінової регуляції (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-10). Ці зміни наростали при наявності супутнього НАСГ. У всіх підгрупах встановлено достовірну різницю між застосуванням базового лікування і додатковому прийому ентеросорбенту.*Висновки.* Перебіг подагри у хворих із супутнім неалкогольним стеатогепатитом тяжчий, ніж за його відсутності. Застосування вуглецевого гранульованого ентеросорбенту Карболайн у комплексному лікуванні хворих на подагру із супутнім неалкогольним стеатогепатитом чи без нього у фазі загострення дозволило підвищити ефективність проведеного лікування, про що свідчило значне зниження показників СК, СРБ, ШОЕ, лейкоцитів, МСМ 254 і МСМ 280, ЛП, а також зменшення вмісту про- (ІЛ-1 β , ФНП- α), і протизапальних цитокінів (ІЛ-10).**Ключевые слова:***подагра, неалкогольный стеатогепатит, эндогенная интоксикация, интерлейкин-1 β , интерлейкин-10, фактор некроза опухолей α .**Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 10-17.***ОЦЕНКА ЭНТЕРОСОРБАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ***С.М. Андрейчин, У.О. Мудра**Цель исследования* — оценить показатели эндогенной интоксикации (ЭИ), системной воспалительной реакции, цитокиновой системы у больных подагрой и сопутствующим неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) при включении в комплексную терапию заболевания углеродного энтеросорбента Карболайн.*Материал и методы.* Обследовано 123 больных подагрой в период обострения, которые разделены на две группы. В группу I вошло 65 больных подагрой без поражения печени, в группу II — 58 человек с сопутствующим НАСГ. Для определения эффективности лечения обе группы разделены на подгруппы: IA (27 человек) и IА (23 больных), получавших общепринятое лечение, которое состояло из диеты, противовоспалительных и обезболивающих средств, гипоурикемической терапии. Подгруппы IB (38 пациентов) и IB (35 обследованных) дополнительно принимали энтеросорбент Карболайн в виде мелких гранул по 1 чайной ложке 3 раза в день в течение

10 днів за 2 часа до или после приема пищи или медикаментозных средств. В контрольную группу зачислены 30 практически здоровых лиц.

Результаты. У больных подагрой выявлено повышение СК, СРБ, СОЭ, лейкоцитов, уровня эндотоксикоза (МСМ 254, МСМ 280, ЛИИ), нарушение баланса цитокиновой регуляции (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-10). Эти изменения нарастали при наличии сопутствующего НАСГ. Во всех подгруппах установлена достоверная разница между применением базового лечения и дополнительного приема энтеросорбента.

Выводы. Течение подагры у больных с сопутствующим неалкогольным стеатогепатитом тяжелее, чем при его отсутствии. Применение углеродного гранулированного энтеросорбента Карболайн в комплексном лечении больных подагрой с сопутствующим неалкогольным стеатогепатитом или без него в фазе обострения позволило повысить эффективность проводимого лечения, о чем свидетельствовало значительное снижение показателей СК, СРБ, СОЭ, лейкоцитов, МСМ 254 и МСМ 280, ЛИИ, а также уменьшение содержания про- (ИЛ-1 β , ФНО- α), и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10).

Keywords: gout, non-alcoholic steatohepatitis, enterosorbent, endogenous intoxication, interleukin 1 β , interleukin 10, tumor necrosis factor α .

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 10-17.

EVALUATION OF ENTEROSORPTION IN PATIENTS WITH GOUT

S.M. Andreychyn, U.O. Mudra

Objective of the study was to evaluate endogenous intoxication (EI), systemic inflammatory response, cytokine system in patients with gout and concomitant non-alcoholic steatohepatitis (NASH) when included in complex therapy of carbon enterosorbent carboline.

Material and methods. 123 gout patients were examined during the exacerbation period and were divided into two groups. Group I included 65 patients with gout without liver damage, group II — 58 people with concomitant NASH. To determine the effectiveness of treatment, both groups were divided into subgroups: IA (27 people) and IIA (23 patients) receiving conventional treatment, which included diet, anti-inflammatory and analgesics, hypouricemic therapy. Subgroups IB (38 patients) and IIB (35 examined) additionally took enterosorbent carboline in the form of small pellets 1 teaspoon 3 times daily for 10 days, 2 hours before or after ingestion of food or medication. The control group includes 30 practically healthy people.

Results. In patients with gout revealed an increase uric acid, CRP, ESR, leukocytes, endotoxemia level (MSM 254, MSM 280, LII), cytokine regulation disorders (IL-1 β , TNF- α , IL-10). These changes were compounded by the presence of concomitant NASH. All subgroups established a significant difference between the use of basic treatment and the additional intake of enterosorbent.

Conclusions. The course of gout in patients with concomitant NASH is more severe than in its absence. The use of carbon granulated enterosorbent carboline in the complex treatment of patients with gout with or without concomitant NASH in the exacerbation phase allowed to increase the effectiveness of the treatment, which was evidenced by a significant decrease in the rates of uric acid, CRP, ESR, leukocytes, MSM 280, MSM and MSM the content of pro- (IL-1 β , TNF- α), and anti-inflammatory cytokines (IL-10).

Вступ. Подагра — це хронічне генетично зумовлене запальне захворювання із підвищеною сироватковою концентрацією сечової кислоти (СК) (гіперурикемією) та подальшим її осадженням у вигляді кристалів моноурату натрію (КМУН) у тканині суглобів і періартикулярних зонах, у стінках судин, шкірі, внутрішніх

органах [1].

Подагра вважається аутозапальним захворюванням, оскільки КМУН ініціюють запальний процес, поглинаючись синовіальними фагоцитами, внаслідок чого йде активація NALP3-інфламасом, каспаз-1, інтерлейкіну (ІЛ/ІЛ) –1 β , що призводить до розвитку запального

Оригінальні дослідження

процесу в місцях відкладення КМУН, у тому числі в ендотелії судин [2].

Важливим є те, що наявності лише КМУН недостатньо для вивільнення та активації ІЛ-1 β з макрофагів. Даний процес потребує стимуляції вільними жирними кислотами або ліпополісахаридами. Саме тому споживання алкоголю або великої кількості жирної їжі може призвести до підвищення концентрації вільних жирних кислот, які є тригерами вивільнення ІЛ-1 β , що є важливим фактором ініціації гострого подагричного артрити. Приплив нейтрофілів призводить до подальшого фагоцитозу КМУН та продовження вивільнення як ІЛ-1 β , так і пов'язаних з ним прозапальних медіаторів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α), а також простагландинів, кінінів, токсичних оксигенних радикалів, активізації фактора Хагемана та системи комплементу, що, у свою чергу, сприяє підвищенню проникності судинної стінки, міграції нейтрофілів [3–5].

Протизапальні цитокіни відіграють важливу роль у пригніченні запального процесу. Інші механізми, які беруть участь у припиненні гострого нападу, включають протеоліз прозапальних цитокінів, зниження експресії рецепторів ФНП- α і інтерлейкінів на поверхні лейкоцитів. Розширення судин і підвищення їх проникності сприяють екстравазації макрофагів у синовіальну рідину, щоб очистити ділянку запалення [6].

У 75% випадків у людей подагра поєднується з метаболічним синдромом, що збільшує тяжкість стану пацієнта і може призвести до несприятливих клінічних наслідків [1].

Печінковим проявом метаболічного синдрому є неалкогольна жирова хвороба печінки, яка являє собою широкий спектр станів від неалкогольного стеатозу печінки до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) і цирозу печінки.

На сьогодні у світі встановлена висока захворюваність на НАСГ, причому існує тенденція до збільшення частоти виникнення даної хронічної патології печінки серед населення, розвитку тяжких ускладнень при прогресуванні хвороби, що є актуальною проблемою сучасної медицини [7]. Наявність НАСГ, як коморбідного стану, сприяє посиленню запальної реакції в організмі і значно ускладнює перебіг основного захворювання.

Оскільки КМУН індукують асептичну запальну реакцію в органах-мішенях, а моноурат-індуковане запалення є основою патогенезу хвороби, корисними в лікуванні подагри є не тільки гіпоурикемічні, але й протизапальні препарати.

Синдром ендогенної інтоксикації (ЕІ) характерний для багатьох захворювань, що зумовлює тяжкість стану хворого. Він розвивається при накопиченні в організмі ендотоксинів різного походження та складу, які впливають на структуру клітин, тканин та органів пацієнтів.

Для нормалізації показників гомеостазу в організмі часто використовують консервативні методи детоксикаційної терапії, а саме ентеросорбцію. Лікувальний ефект сорбенту досягається за рахунок фізико-хімічних властивостей сорбуючої речовини, здатної зв'язувати і

виводити з організму токсичні продукти.

На особливу увагу заслуговує вуглецевий ентеросорбент ІV покоління Карболайн у вигляді дрібних гранул (виробництва Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. С. Кавецького НАН України), що складається з вуглецевих волокон АУТ-М з питомою поверхнею пор близько 2000–2500 м²/г [8].

Мета дослідження. Оцінити показники ЕІ, системної запальної реакції, цитокінової системи у хворих на подагру і супутній НАСГ при включенні в комплексну терапію захворювання вуглецевого ентеросорбенту Карболайн.

Матеріал і методи. Обстежено 123 хворих на подагру в період загострення, з них 118 (95,9%) чоловіків і 5 (4,1%) жінок віком від 29 до 78 років. Діагноз подагри виставлений на основі критеріїв ACR/EULAR 2015 року і наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. Діагноз НАСГ був встановлений на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних даних, результатів УЗД, відповідності до рекомендацій EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease [9], «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (Наказ МОЗ України від 06.11.2014 року № 826).

Всіх обстежених розподілено на дві групи. До групи I увійшло 65 хворих на подагру без ураження печінки, до групи II — 58 осіб із супутнім НАСГ. Залежно від лікування, яке отримували пацієнти, обидві групи розділено на підгрупи: IA (27 осіб) і IIA (23 хворих), що отримували загальноприйняте лікування, яке включало дієту, протизапальні та знеболювальні засоби, гіпоурикемічну терапію згідно з наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. Підгрупи IB (38 пацієнтів) і IIB (35 обстежених) додатково приймали ентеросорбент Карболайн (виробництва Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. С. Кавецького НАН України) у вигляді дрібних гранул по 1 чайній ложці 3 рази на день протягом 10 днів за 2 год до або після прийому їжі чи медикаментозних засобів. Пацієнти із супутнім НАСГ додатково приймали гепатопротектори згідно з наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. Групу порівняння склали 30 практично здорових осіб (ПЗО).

Кожному пацієнту проведено загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули, біохімічний аналіз крові (С-реактивний білок (СРБ), СК) за загальноприйнятою методикою.

Рівень ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-10 досліджували імуноферментним методом із використанням комерційного набору реактивів ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Наявність ЕІ визначали за вмістом молекул середньої маси (МСМ), їхнього фракційного складу: МСМ 254 і МСМ 280, за методом Н. І. Габріелян та співавт., у сироватці крові. Ступінь ендотоксикозу оцінювали згідно з розрахунком лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), за модифікованою формулою В. К. Остров-

ського:

$LPI = (C+P+Y+Mi+Pl.kl.)/(M+L+E)$, де у відсотках: С — сегментоядерні лейкоцити; П — паличкоядерні; Ю — юні; Мі — мієлоцити; Пл. кл. — плазматичні клітини; М — моноцити; Л — лімфоцити; Е — еозинофіли [10].

Оцінку достовірності відмінностей між групами здійснювали непараметричним методом за U-критерієм Уїлкоксона (Уїтні-Манна). Математично-статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням програми Statistica 10.0 ("StatSoft", США) і пакета статистичних функцій Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз лабораторних показників (табл. 1) у хворих на подагру до лікування виявив у крові збільшення

рівня СК, СРБ, ШОЕ, лейкоцитів. Встановлено, що за даної патології виникає запальний процес, який не обмежується лише локальними змінами в суглобах, але й викликає відповідну реакцію всього організму. Наявність НАСГ, як коморбідного стану, сприяє посиленню запальної реакції, накопиченню показників ЕІ, порушенню балансу цитокінової регуляції [7]. Так, в обстежених групи II мало місце підвищення рівня СК у крові в 1,4 раза порівняно з пацієнтами групи I, відповідно до $621,57 \pm 13,47$ й $459,72 \pm 11,44$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Рівень СРБ був достовірно вираженішим в 1,7 раза у пацієнтів із супутнім НАСГ, ніж у групі I. Збільшення ШОЕ, як критерію активності й ступеня тяжкості запального процесу, мало місце серед всіх пацієнтів, але найбільше в осіб із супутнім ураженням печінки — $29,12 \pm 1,04$ мм/год, що в 1,5 раза перевищував

Таблиця 1
Порівняльна характеристика лабораторних показників у хворих на подагру (M±m)

Показник	Контрольна група, n=30	Група I, n=65	Група II, n=58
Сечова кислота, мкмоль/л	309,13±14,16	459,72±11,44*	621,57±13,47*#
С-реактивний білок, мг/л	3,39±0,17	11,35±0,71*	19,58±1,62*#
ШОЕ, мм/год	6,47±0,65	19,35±0,90*	29,12±1,04*#
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,46±0,26	8,86±0,35*	10,25±0,31*#
ЛП	1,53±0,04	2,16±0,08*	2,51±0,14*#
МСМ 254, ум.од.	334,37±4,52	351,81±2,83*	569,05±13,59*#
МСМ 280, ум.од.	147,47±1,02	156,46±2,06*	271,33±11,28*#
ІЛ 1-β, пг/мл	1,80±0,14	5,56±0,14*	12,06±0,44*#
ФНП-α, пг/мл	4,30±0,20	12,47±0,28*	17,55±0,27*#
ІЛ 10, пг/мл	5,20±0,19	11,34±0,32*	15,73±0,47*#

Примітки. * – різниця достовірна порівняно з контрольною групою ($p < 0,05-0,001$);

– вірогідність різниці показників між I і II групами хворих ($p < 0,05-0,001$).

показник групи I ($p < 0,05$).

Кількість лейкоцитів у крові обстежених групи II була в 1,16 раза більшою, ніж у групі I. Порівняно з контрольною групою — в 1,37 раза у хворих на подагру без ураження печінки і в 1,59 раза в осіб із супутнім НАСГ.

При обчисленні ЛП встановлено, що в обох групах пацієнтів мало місце його зростання в 1,41 і 1,64 раза, порівняно з контрольною групою, і вказувало на розвиток ЕІ.

Вміст МСМ 254 і МСМ 280 у пацієнтів I групи зріс в 1,05 раза та в 1,06 раза, а в осіб із супутнім НАСГ — в 1,7 раза і 1,83 раза відповідно, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05-0,001$). Також мало місце зростання

цих показників між пацієнтами I і II груп ($p < 0,001$). В осіб із подагрою і супутнім НАСГ рівень МСМ 254 і МСМ 280 зріс у 1,62 раза й 1,73 раза в сироватці крові відповідно, порівняно з I групою.

Зростання кількості МСМ, очевидно, спричинено безпосереднім токсичним впливом СК, що проявляється недостатністю систем детоксикації, внаслідок чого порушуються знешкодження екзогенних токсинів і відбувається нагромадження проміжних продуктів метаболізму.

Аналіз показників цитокінової системи у хворих на подагру в період загострення вказує на включення останньої в системну відповідь, що проявлялось зростанням у сироватці крові як про-, так і протиза-

Оригінальні дослідження

Таблиця 2
Динаміка лабораторних показників хворих на подагру в поєднанні з НАСГ до та після лікування

Показник	Контрольна група	Підгрупа ІА		Підгрупа ІБ		Підгрупа ІА		Підгрупа ІБ	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
СК, мкмоль/л	309,13± 14,16	444,01± 18,5*	389,03± 14,55*	470,87± 14,38*	353,01± 7,96*#	657,03± 11,64*	529,27± 12,32*	598,29± 20,14*	473,95± 7,75*#
		p1<0,001		p1<0,001		p2<0,001		p2<0,001	
СРБ, мг/л	3,39± 0,17	10,36± 0,95*	6,36± 0,50*	12,06± 1,01*	3,51± 0,37#	19,05± 2,91*	8,04± 0,63*	19,94± 1,92*	7,79± 0,36*
		p1<0,001		p1<0,001		p2<0,001		p2<0,001	
ШОЕ, мм/год	6,47± 0,65	20,59± 1,45*	11,37± 0,77*	18,47± 1,14*	7,95± 0,59#	27,00± 1,51*	14,43± 0,86*	30,51± 1,37*	11,94± 0,42*#
		p1<0,001		p1<0,001		p2<0,001		p2<0,001	
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,46± 0,26	8,64± 0,49*	6,97± 0,31	9,02± 0,49*	6,15± 0,26	10,04± 0,59*	8,23± 0,28*	10,39± 0,34*	7,51± 0,21*#
		p1<0,01		p1<0,001		p2<0,001		p2<0,001	
ЛП	1,53± 0,04	2,22± 0,14*	1,94± 0,10*	2,12± 0,11*	1,62± 0,05#	2,66± 0,21*	2,16± 0,13*	2,41± 0,18*	1,84± 0,07*#
		p1<0,05		p1<0,001		p2>0,05		p2<0,001	
МСМ 254, ум.од.	334,7± 4,52	351,67± 4,02*	335,44± 5,82	351,91± 3,94*	329,47± 4,62	538,91± 20,74*	480,78± 18,55*	588,86± 17,35*	399,91± 16,85*#
		p1<0,05		p1<0,001		p2<0,05		p2<0,001	
МСМ 280, ум.од.	147,7± 1,02	156,48± 3,54*	152,07± 3,66	156,45± 2,51*	147,92± 2,85	260,57± 16,91*	214,26± 11,69*	278,40± 15,09*	180,69± 8,90*#
		p1>0,05		p1<0,05		p2<0,05		p2<0,001	
ЛП 1-β, пг/мл	1,80± 0,14	5,45± 0,21*	4,07± 0,18*	5,65± 0,19*	3,38± 0,15*#	11,96± 0,67*	7,44± 0,22*	12,13± 0,60*	6,83± 0,26*
		p1<0,001		p1<0,001		p2<0,001		p2<0,001	
ФНП-α, пг/мл	4,30± 0,20	13,17± 0,41*	10,79± 0,33*	11,97± 0,36*	8,98± 0,21*#	17,89± 0,38*	12,80± 0,44*	17,33± 0,37*	8,91± 0,16*#
		p1<0,001		p1<0,001		p2<0,001		p2<0,001	
ЛП 10, пг/мл	5,20± 0,19	11,36± 0,52*	9,79± 0,39*	11,33± 0,42*	7,89± 0,25*#	16,56± 0,71*	13,01± 0,57*	15,18± 0,61*	10,51± 0,31*#
		p1<0,05		p1<0,001		p2<0,001		p2<0,001	

Примітки: * – вірогідність різниці показників стосовно контрольної групи (p<0,001); p1 – вірогідність різниці показників у підгрупах ІА і ІБ до і після лікування; p2 – вірогідність різниці показників у підгрупах ІА і ІБ до і після лікування; # – вірогідність різниці між підгрупами ІА і ІБ після лікування, ІА і ІБ після лікування (p<0,05-0,001).

пальних цитокінів. Виявлено, що вміст ІЛ-1 β і ФНП- α у пацієнтів групи І перевищував показник ПЗО в 3,09 і 2,90 рази, а у хворих групи ІІ — у 6,70 і 4,08 рази відповідно ($p < 0,001$). Рівень ІЛ-10 зріс у групі І у 2,18 рази, у групі ІІ — у 3,03 рази.

Призначення комплексного лікування і ентеросорбенту сприяло зменшенню рівня СК, зниженню активності запального процесу, вмісту продуктів ЕІ і цитокінової регуляції (табл. 2).

Динаміка регресу рівня СК у сироватці крові після проведеного курсу лікування в пацієнтів групи І була вірогідно кращою порівняно з хворими групи ІІ. На фоні базового лікування рівень СК зменшився в підгрупі І А в 1,14 рази, а в підгрупі І Б при додатковому прийомі карболайну — в 1,33 рази. У підгрупі ІІ А рівень СК зменшився в 1,24 рази, $p < 0,001$, у підгрупі ІІ Б — в 1,26 рази. Результати лікування у підгрупах І Б і ІІ Б були достовірно кращими, ніж у підгрупах І А і ІІ А.

Щодо показників активності запального процесу (ШОЕ, СРБ) відзначено зниження рівня ШОЕ ($p < 0,001$) та СРБ ($p < 0,001$) у динаміці лікування в обох групах. Призначення базового лікування у підгрупі І А викликало зниження рівня СРБ і ШОЕ в 1,63 рази і 1,81 рази відповідно. При цьому слід зазначити, що в пацієнтів підгрупи І Б після застосування ентеросорбенту зменшилася концентрація СРБ в 3,44 рази ($p < 0,001$), а ШОЕ — у 2,32 рази ($p < 0,001$), порівнюючи з контрольною групою дані показники нормалізувалися ($p > 0,05$). У хворих із супутнім НАСГ при застосуванні базового лікування вміст СРБ зменшився у 2,37 рази, а ШОЕ — в 1,87 рази. У підгрупі ІІ Б при поєднанні з ентеросорбентом відбулося зниження СРБ у 2,56 рази ($p < 0,001$), ШОЕ — у 2,56 рази ($p < 0,001$).

Кількість лейкоцитів у крові пацієнтів після лікування у підгрупах І А і І Б нормалізувалися ($p > 0,05$) порівняно з контрольною групою. Тоді як у підгрупі ІІ А вона зменшилась в 1,22 рази, а в підгрупі ІІ Б — в 1,38 рази ($p < 0,001$).

Розрахунок ЛШ показав, що після лікування зменшились прояви ЕІ. Так, у підгрупі І А — в 1,14 рази, а після застосування ентеросорбенту — в 1,3 рази ($p < 0,001$). Порівняно з контрольною групою даний індекс у підгрупі І Б нормалізувався. У підгрупі ІІ А після базової терапії достовірної різниці до і після лікування не виявлено ($p > 0,05$). У підгрупі ІІ Б після лікування ЛШ знизився в 1,3 рази, але все ще був вищим, ніж у ПЗО в 1,2 рази ($p < 0,001$). Слід відзначити, що у всіх підгрупах виявлено достовірну різницю між застосуванням базового лікування і додатковому прийому ентеросорбенту ($p < 0,05-0,001$).

У пацієнтів із подагрою без ураження печінки після застосування базової терапії і при поєднанні з ентеросорбентом відбулася нормалізація вмісту МСМ 254 і МСМ 280 порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). У пацієнтів із супутнім НАСГ застосування стандартного лікування зменшило рівень ЕІ. Так, вміст МСМ 254 і МСМ 280 у сироватці крові пацієнтів після базового лікування знизився в 1,12 рази ($p < 0,05$) і 1,22 рази

($p < 0,05$). Приєднання до лікування ентеросорбенту Карболайн призвело до ще більшого зменшення показників ЕІ. Вміст МСМ 254 у пацієнтів зменшився в 1,47 рази, а МСМ 280 — в 1,54 рази ($p < 0,001$).

При застосуванні базової терапії рівень ІЛ-1 β у підгрупі ІА зменшився в 1,34 рази, ФНП- α — в 1,22 рази ($p < 0,001$), а кількість ІЛ-10 — в 1,16 рази ($p < 0,05$).

У підгрупі ІБ, при додатковому прийомі ентеросорбенту, рівень ІЛ-1 β у сироватці крові зменшився в 1,67 рази, ФНП- α — в 1,33 рази, ІЛ-10 — в 1,44 рази ($p < 0,001$). Виявлено достовірну різницю ($p < 0,001$) між застосуванням базового лікування і додатковому прийомі ентеросорбенту Карболайн.

У пацієнтів у підгрупі ІА вміст ІЛ-1 β у сироватці крові після курсу базового лікування знизився в 1,6 рази, ФНП- α — в 1,40 рази, ІЛ-10 — в 1,27 рази ($p < 0,001$). Приєднання до лікування ентеросорбенту дозволило підвищити ефективність проведеного лікування. Так, рівень ІЛ-1 β у сироватці крові зменшився в 1,78 рази, ФНП- α — в 1,95 рази, ІЛ-10 — в 1,44 рази ($p < 0,001$).

Оцінюючи наведені результати, можна вважати, що проведення базового лікування подагри, в поєднанні з вуглецевим ентеросорбентом, зменшує прояви ЕІ, вмісту як про- (ІЛ-1 β , ФНП- α), так і протизапальних цитокінів (ІЛ-10), знижує активність запального процесу в організмі.

Наростання ЕІ спричинене порушенням метаболізму та зниженням дезінтоксикаційної функції печінки і нирок, що притаманно подагрі [11]. При поєднанні подагри із НАСГ має місце посилення ендотоксемії, запальної реакції, дисбалансу цитокінової ланки, яка утримується після курсу лікування і потребує продовження протизапальної, дезінтоксикаційної терапії.

Ентеросорбція є ефективним доповненням до традиційного лікування, оскільки має властивість зменшувати токсичне навантаження на органи виділення, у першу чергу, — на печінку і нирки. За наявності хронічних захворювань (ревматичних, органів шлунково-кишкового тракту та інших), які характеризуються постійною циркуляцією в організмі токсичних продуктів обміну, застосування ентеросорбції призводить до зниження метаболічної інтоксикації, сприяє розвитку детоксикаційного ефекту, усуває дисбаланс біологічно активних речовин в організмі, пригнічує елементи системної запальної реакції, сприяє компенсації всіх ланок імунної системи, забезпечує немедикаментозну стимуляцію систем природного захисту і поліпшує функцію внутрішніх органів [12,13].

Висновки

1. Подагра супроводжується ендотоксикозом, посиленням запальної реакції, суттєвими змінами цитокінової системи, що проявлялося збільшенням у сироватці крові як про-, так і протизапальних цитокінів, причому дані показники нарастають за наявності супутнього коморбідного неалкогольного стеатогепатиту.

2. Застосування вуглецевого гранульованого ентеросорбенту Карболайн у комплексному лікуванні хворих на подагру із супутнім неалкогольним стеатогепатитом

Оригінальні дослідження

чи без нього у фазі загострення дозволило підвищити ефективність проведеного лікування, про що свідчило значне зниження показників СК, СРБ, ШОЕ, лейкоцитів, МСМ 254 і МСМ 280, ЛПІ, а також зменшення вмісту про- (ІЛ-1 β , ФНП- α), так і протизапальних цитокінів (ІЛ-10).

3. Збереження після лікування підвищення показників запальної реакції, ендогенної інтоксикації, концентрації ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-10 цитокінів у сироватці крові хворих на подагру і при супутньому неалкогольному стеатогепатиті свідчить про наявність хронічного запального процесу, що зумовлює необхідність продовження комплексу лікувальних заходів.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно продовжити дослідження у хворих на подагру в поєднанні з іншими коморбідними станами та провести апробацію ентеросорбентів інших марок.

Список літератури

- Maltsev DV, Natrus LV, Kondratiuk VYe, Degtyarova IE. Immunological aspects of pathogenesis of gout in light of recent scientific discoveries as a key for development of informative biomarkers and innovative therapeutic strategies. *Studia Biologica*. 2018;12(3-4):103-16. DOI: 10.30970/sbi.1203.572.
- Cavalcanti NG, Marques CD, Lins E Lins TU, Pereira MC, Rêgo MJ, Duarte AL, et al. Cytokine profile in gout: inflammation driven by IL-6 and IL-18? *Immunol Invest*. 2016;45(5):383-95. doi: 10.3109/08820139.2016.1153651PMID: 27219123.
- Gonzalez EB. An update on the pathology and clinical management of gouty arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(1):13-21. doi: 10.1007/s10067-011-1877-0.
- Punzi L, Scanu A, Spinella P, Galozzi P, Oliviero F. One year in review 2018: gout. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(1):1-11.
- Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, Merriman TR. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):341-53. DOI: 10.1038/s41584-018-0004-x.
- Steiger S, Harper JL. Mechanisms of spontaneous resolution of acute gouty inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(1):392. doi: 10.1007/s11926-013-0392-5.
- Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019;70(3):531-44. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033.
- Юшко ЛО, Сарнацька ВВ, Сахно ЛО, Мельник ВО, Корнеєва ЛМ, Николаєв ВГ. Аналіз адсорбції білокзв'язаних метаболітів і токсинів, характерних для печінкової недостатності ентеросорбентами різного походження. *Доповіді НАН України*. 2009;9:177-81.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts*. 2016;9(2):65-90. doi: 10.1159/000443344.
- Макаров СВ, Островский ВК, Машченко АВ, Янголєнко ДВ. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006;6:50-3.
- Осьодло ГВ, Федорова ОО. Комбінований захист печінки – основа сучасної гепатопротекції. *Рациональная фармакотерапия*. 2016;2:45-52.
- Лотоцька СВ. Обґрунтування використання ентеросорбентів у лікуванні синдрому ендогенної інтоксикації при різноманітних захворюваннях (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2015;19(1):222-26.
- Денисова МФ, Омельченко ЛІ, Шадрін ОГ, Музика НМ, Людік ТА. Энтеросорбция в комплексном лечении соматических заболеваний у детей. *Перинатология и педиатрия*. 2013;4:20-4.

References

- Maltsev DV, Natrus LV, Kondratiuk VYe, Degtyarova IE. Immunological aspects of pathogenesis of gout in light of recent scientific discoveries as a key for development of informative biomarkers and innovative therapeutic strategies. *Studia Biologica*. 2018;12(3-4):103-16. DOI: 10.30970/sbi.1203.572.
- Cavalcanti NG, Marques CD, Lins E Lins TU, Pereira MC, Rêgo MJ, Duarte AL, et al. Cytokine profile in gout: inflammation driven by IL-6 and IL-18? *Immunol Invest*. 2016;45(5):383-95. doi: 10.3109/08820139.2016.1153651PMID: 27219123.
- Gonzalez EB. An update on the pathology and clinical management of gouty arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(1):13-21. doi: 10.1007/s10067-011-1877-0.
- Punzi L, Scanu A, Spinella P, Galozzi P, Oliviero F. One year in review 2018: gout. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(1):1-11.
- Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, Merriman TR. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):341-53. DOI: 10.1038/s41584-018-0004-x.
- Steiger S, Harper JL. Mechanisms of spontaneous resolution of acute gouty inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(1):392. doi: 10.1007/s11926-013-0392-5.
- Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019;70(3):531-44. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033.
- Yushko LA, Sarnats'ka VV, Sakhno LA, Mel'nyk VO, Kornieieva LM, Nikolaiev VH. Analiz adsorbtsii biokzv'язanykh metabolitiv i toksyniv, kharakternykh dlia pechinkovoi nedostatnosti enterosorbentamy riznoho pokhodzhennia [Analysis of adsorption of protein-bound metabolites and toxins characteristic of liver failure by enterosorbents of various origins]. *Dopovidi NAN Ukrainy*. 2009;9:177-81. (in Ukrainian).
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts*. 2016;9(2):65-90. doi: 10.1159/000443344.
- Makarov SV, Ostrovskiy VK, Mashchenko AV, Yangolenko DV. Pokazateli krovi i leykotsitarnogo indeksa intoksikatsii v otsenke tyazhesti i opredelenii prognoza pri vospalitel'nykh, gnoynykh i gnoyno-destruktivnykh zabolevaniyakh [Indicators of blood and leukocyte intoxication index in assessing the severity and determining the prognosis for inflammatory, purulent and purulent-destructive diseases]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2006;6:50-3. (in Russian).
- Os'odlo HV, Fedorova OO. Kombinovanyi zakhyst pechinky – osnova suchasnoi hepatoproteksii [Combined liver protection is the basis of modern hepatoprotection]. *Ratsional'naya farmakoterapiya*. 2016;2:45-52. (in Ukrainian).
- Lotots'ka SV. Obgruntuvannia vykorystannia enterosorbentiv u likuvanni syndromu endohennoi intoksykatsii pry riznomanitnykh zakhvoriuvanniakh (ohliad literatury) [Substantiation of the use of enterosorbents in the treatment of endogenous intoxication syndrome in various diseases (literature review)]. *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk*. 2015;19(1):222-26. (in Ukrainian).
- Denysova MF, Omel'chenko LI, Shadrin OH, Muzyka NM, Liudvik TA. Enterosorbtsiia v kompleksnomu likuvanni somatychnykh zakhvoriuvan' u ditei [Enterosorption in the complex treatment of somatic diseases in children]. *Perinatologiya i pediatriya*. 2013;4:20-4. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Андрейчин Сергій Михайлович — професор, д. мед. н., завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна.

Мудра Уляна Олегівна — аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна.

Сведения об авторах

Андрейчин Сергей Михайлович — профессор, д. мед. н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины и фтизиатрии Тернопольского национального медицинского университета им. И. Я. Горбачевского, г. Тернополь, Украина.

Мудрая Ульяна Олеговна — аспирант кафедры пропедевтики внутренней медицины и фтизиатрии Тернопольского национального медицинского университета им. И. Я. Горбачевского, г. Тернополь, Украина.

Information about the authors

Andreychyn S. M. — Doctor of Medicine, Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine and Phthysiology of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; andreychynsm@tdmu.edu.ua

Mudra U. O. — post-graduate student of the Department of Propedeutics of Internal Medicine and Phthysiology of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Надійшла до редакції 24.12.2020

Рецензент — проф. Федів О.І.

© С.М. Андрейчин, У.О. Мудра, 2020

МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАМІЩЕННЯ КІСТКОВИХ ДЕФЕКТІВ ТКАНИННИМИ ЕКВІВАЛЕНТАМИ НА ОСНОВІ МУЛЬТИПОТЕНТНИХ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН У СТОМАТОЛОГІЇ**А.В. Бамбуляк, С.В. Ткачик, О.Ю. Гаген, Я.В. Горицький**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці, Україна

Ключові слова:
мультипотентні
мезенхімальні
стромальні клітини
жирової тканини,
кісткові балки,
сполучна тканина,
об'ємна частка судин.Буковинський медичний
вісник. Т.24, № 1 (93).
С. 18-27.**DOI:**
10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.3**E-mail:**bambuljak.
andrij@bsmu.edu.ua**Резюме.** Кісткова тканина є доволі динамічною тканиною, яка вирізняється здатністю до відновлення після травми без рубцювання. Диференціація мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин (ММСК) в остеобласти при цьому відіграє вирішальну роль у регенерації і ремоделюванні кістки. Отримані з жирової тканини ММСК вважаються адекватним джерелом для тканинної інженерії кісток через їх здатність до остеогенної диференціації. Ефективність остеогенного диференціювання різних ММСК людини продемонстрована при заселенні ними біосумісних полімерних матриксів. При цьому виявлено, що ММСК, отримані з жирової тканини, продемонстрували велику ефективність диференціювання в остеобласти. Ці клітини зазвичай трансплантують у тривимірні пористі скаффолди, котрі забезпечують необхідне позаклітинне середовище, яке містить фізичні та хімічні сигнали для розвитку і регенерації тканини.**Мета дослідження** — проаналізувати результати морфометричного дослідження задля визначення ефективності застосування тканинних еквівалентів кісткової тканини на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини в стоматологічній практиці.**Матеріал і методи.** Експеримент проведений на щурах лінії Вістар, масою 200–250 грамів, які були розподілені на VI груп. Модель кісткового дефекту формували в тім'яній ділянці черепа щурів. В утворений дефект імплантували заготовлений матеріал. Морфометричні дослідження були проведені відповідно до принципів системного кількісного аналізу (Автандилов Г.Г., 2002). Для цього використовували автоматичну систему обробки зображень „Видеотест-Морфо 3.0” (Росія), яка містить бінокулярний дослідницький мікроскоп „Биолам”, аналого-цифровий перетворювач, комп'ютер із принтером високороздільної кольорової здатності і програмне забезпечення. У регенераті морфометрично з'ясували об'ємні частки (Оч, мкм³/мкм³) сполучної тканини, судин і кісткових балок, а також чисельну щільність клітинних елементів (1/мкм³). Отримані результати опрацьовано методами статистичного аналізу.**Результати.** Через три місяці експерименту спостерігали виразні кількісні позитивні зміни в будові регенератів у ділянці дефекту черепа експериментальних тварин. Так, у тварин IV і VI груп об'ємна частка кісткових балок у регенератах зросла до 43,90±1,68%, p1 — p2<0,01 та до 45,10±1,74%, p1, p2, p4<0,01, відповідно, та дорівнювала даним у щурів контрольної групи. Визначалося зменшення Оч сполучної тканини в регенератах кісткової тканини піддослідних щурів, при мінімальних значеннях цього параметра в IV та VI експериментальних групах: 12,45±2,20% та 10,00±2,15%, p1<0,05, p4<0,01, відповідно, p>0,05. На 90-ту добу спостережень спостерігалося суттєве зниження об'ємної частки судин, яка у IV та VI групах зі значеннями 7,44±0,82% та 6,15±0,90%, p2<0,01, відповідно, дорівнювала даним у щурів контрольної групи, p>0,05. У тварин VI групи, де для відновлення кісткового дефекту використовувалась комбінація ММСК-ЖТ + ЗТП +

„Колапан” визначали максимальне збільшення: кількості остеобластів та остеоцитів, кількості остеокластів на тлі зменшення фібробластів і фіброцитів. Досить суттєвою була нормалізація чисельної щільності клітинних елементів у щурів IV групи, де заміщення кісткового дефекту відбувалось за впливу комбінації ММСК-ЖТ + ЗТП. При цьому у тварин даної групи кількість остеокластів ($p1 < 0,05$), фібробластів і фіброцитів дорівнювала таким в інтактних тварин I групи ($p > 0,05$), при меншій чисельній кількості у 1,2 раза остеобластів та остеоцитів, $p < 0,05$, $p1 - p2 < 0,01$.

Висновки. На модельних дефектах кісткової тканини черепа щурів за результатами морфометричних досліджень доведена доцільність досліджуваних імплантів для використання, особливо при поєднанні ММСК-ЖТ + ЗТП та ММСК-ЖТ + ЗТП + „Колапан”, які забезпечували повне закриття дефекту за 90 діб.

Ключевые слова:

мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки жировой ткани, костные балки, соединительная ткань, объемная доля сосудов.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 18-27.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАМЕЩЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ТКАНЕВЫМИ ЭКВИВАЛЕНТАМИ НА ОСНОВЕ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В СТОМАТОЛОГИИ

А.В. Бамбуляк, С.В. Ткачик, Е.Ю. Гаген, Я.В. Горицкий

Резюме. Костная ткань является довольно динамичной тканью, которая отличается способностью к восстановлению после травмы без рубцевания. Дифференциация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) в остеобласты при этом играет решающую роль в регенерации и ремоделировании кости. Полученные из жировой ткани ММСК считаются адекватным источником для тканевой инженерии костей из-за их способности к остеогенной дифференциации. Эффективность остеогенной дифференцировки различных ММСК человека была продемонстрирована при заселении ими биосовместимых полимерных матриц. При этом было обнаружено, что ММСК, полученные из жировой ткани, продемонстрировали большую эффективность дифференцировки в остеобласты. Эти клетки обычно трансплантируют в трехмерные пористые скаффолды, которые обеспечивают необходимое внеклеточную среду, которое содержит физические и химические сигналы для развития и регенерации ткани. **Цель исследования** — проанализировать результаты морфометрического исследования для определения эффективности применения тканевых эквивалентов костной ткани на основе мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани в стоматологической практике.

Материал и методы. Эксперимент был проведен на крысах линии Вистар, массой 200–250 грамм, которые были разделены на VI групп. Модель костного дефекта формировали в теменной области черепа крыс. В образованный дефект имплантировали заготовленный материал. Морфометрические исследования были проведены в соответствии с принципами системного количественного анализа (Автандилов Г.Г., 2002). Для этого использовали автоматическую систему обработки изображений „Видеотест-Морфо 3.0” (Россия), которая содержит бинокулярный исследовательский микроскоп „Биолам”, аналого-цифровой преобразователь, компьютер с принтером высокораздельной цветной способности и программное обеспечение. В регенерате, с помощью морфометрических методов выясняли объемные доли (Од, мкм³/мкм³) соединительной ткани, сосудов и костных балок, а также численную плотность клеточных элементов (1/мкм³). Полученные результаты обработаны статистически.

Оригінальні дослідження

Результаты. Через три месяца наблюдений наблюдали выразительные количественные положительные изменения в строении регенератов в области дефекта черепа экспериментальных животных. Так, у животных IV и VI групп объемная доля костных балок в регенератах выросла до $43,90 \pm 1,68\%$, $p_1 - p_2 < 0,01$ и в $45,10 \pm 1,74\%$, $p_1, p_2, p_4 < 0,01$, а соответственно и равнялась данным у крыс контрольной группы. Определялось уменьшение ОД соединительной ткани в регенератах костной ткани подопытных крыс, при минимальных значениях этого параметра в IV и VI экспериментальных группах: $12,45 \pm 2,20\%$ и $10,00 \pm 2,15\%$, $p_1 < 0,05$, $p_4 < 0,01$, соответственно, $p > 0,05$. На 90-е сутки наблюдений наблюдалось существенное снижение объемной доли сосудов, которая в IV и VI группах со значениями $7,44 \pm 0,82\%$ и $6,15 \pm 0,90\%$, $p_2 < 0,01$, соответственно, равна данным у крыс контрольной группы, $p > 0,05$. У животных VI группы, где для восстановления костного дефекта использовалась комбинация ММСК-ЖТ + ОТП + „Колапан” определяли максимальное увеличение: количества остеобластов и остеоцитов, количества остеокластов на фоне уменьшения фибробластов и фиброцитов. Весьма существенной была нормализация численной плотности клеточных элементов у крыс IV группы, где замещения костного дефекта происходило за влияния комбинации ММСК-ЖТ + ОТП. При этом, у животных данной группы количество остеокластов, $p_1 < 0,05$ и фибробластов и фиброцитов равна данным в интактных животных I группы, $p > 0,05$, в 1,2 раза меньше в численном количестве остеобластов и остеоцитов, $p < 0,05$ $p_1 - p_2 < 0,01$.

Выводы. На модельных дефектах костной ткани черепа крыс по результатам морфометрических исследований доказана пригодность исследуемых имплантов для использования, особенно при сочетании ММСК-ЖТ + ОТП и ММСК-ЖТ + ОТП + „Колапан”, которые обеспечивали полное закрытие дефекта за 90 суток.

Keywords: multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue, bone beams, connective tissue, volume fraction of vessels.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 18-27.

MORPHOMETRIC ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF BONE DEFECT SUBSTITUTION WITH FABRIC EQUIVALENTS OF BONE TISSUE ON THE BASIS OF MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS IN DENTISTRY

A.V. Bambuliak, S.V. Tkachyk, O.Y. Gagen, Y.V. Goritsky

Abstract. Bone tissue is a rather dynamic tissue that has the ability to recover from injury without scarring. The differentiation of multipotent mesenchymal stromal cells (MMSC) into osteoblasts plays a crucial role in bone regeneration and remodeling. MMSC derived from adipose tissue are considered to be an adequate source for bone tissue engineering because of their capacity for osteogenic differentiation. The effectiveness of osteogenic differentiation of different human MMSC has been demonstrated in the settlement of biocompatible polymer matrices. It was found that MMSC derived from adipose tissue showed a high efficiency of differentiation into osteoblasts. These cells are typically transplanted into three-dimensional porous scaffolds that provide the necessary extracellular environment that contains physical and chemical signals for tissue development and regeneration.

The aim of the study: to analyze the results of morphometric studies to determine the effectiveness of the use of tissue equivalents of bone tissue based on multipotent mesenchymal stromal fat cells in dental practice.

Material and methods. The experiment was conducted on the Wistar line rats, weighing 200–250 grams, which were divided into VI groups. A bone defect model was formed in the parietal section of the skull of rats. The formed defect implanted the harvested material. Morphometric studies were performed in

accordance with the principles of systematic quantitative analysis (Avtandilov GG, 2002). To do this, we used the automatic image processing system „Videotest-Morpho 3.0” (Russia), which contains a binocular research microscope „Biolam”, an analog-to-digital converter, a computer with a high-resolution color printer and software. In the regenerate, the volume particles (V_p , $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3$) of connective tissue, vessels and bone beams, as well as the numerical density of cellular elements ($1/\mu\text{m}^3$) were determined using morphometric methods. The obtained results are processed statistically.

Results. After 3 months of observations, clear quantitative positive changes in the structure of the regenerates were observed in the skull defect area of the experimental animals. Thus, in animals of groups IV and VI the volume fraction of bone beams in regenerates increased to $43,90 \pm 1,68\%$, $p_1 - p_2 < 0,01$ and to $45,10 \pm 1,74\%$, $p_1, p_2, p_4 < 0,01$, respectively, was equal to that in control rats. A decrease in the connective tissue volume fraction was observed in the bone tissue regenerators of the experimental rats, with the minimum values of this parameter in the IV and VI experimental groups: $12,45 \pm 2,20\%$ and $10,00 \pm 2,15\%$, $p_1 < 0,05$, $p_4 < 0,01$, respectively, $p > 0,05$. On the 90th day of observation there was a significant decrease in the volume fraction of vessels, which in the IV and VI groups with values $7,44 \pm 0,82\%$ and $6,15 \pm 0,90\%$, $p_2 < 0,01$, respectively, was equal to the data in rats of the control group, $p > 0,05$. In animals of group VI, where the combination of MMSC-AT + PRP + Kolapan was used to repair the bone defect, the maximum increase was determined: the number of osteoblasts and osteocytes, the number of osteoclasts against the background of reduction of fibroblasts and fibrocytes. The normalization of cellular element cell density in group IV rats, where bone defect replacement occurred due to the combination of MMSC-AT + PRP, was quite significant. At the same time, in the animals of this group the number of osteoclasts, $p_1 < 0,05$ and fibroblasts and fibrocytes was equal to the data in intact animals of the first group, $p > 0,05$, with 1,2 times smaller number of osteoblasts and osteocytes, $p > 0,05$ $p_1 - p_2 > 0,01$.

Conclusions. Therefore, by the results of morphometric studies on the model defects of the skull bone of rats proved the suitability of the investigated implants for use, especially with the combination of MMSC-AT + PRP and MMSC-AT + PRP + Kolapan, which provided complete closure of the defect in 90 days.

Вступ. Кісткова тканина є доволі динамічною тканиною, яка відрізняється здатністю до відновлення після травми без рубцювання [1]. Диференціація мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин (ММСК) в остеобласти відіграє вирішальну роль у регенерації і ремоделюванні кістки. Отримані з жирової тканини ММСК вважаються адекватним джерелом для тканинної інженерії кісток завдяки здатності до остеогенної диференціації [2]. Ефективність остеогенного диференціювання різних ММСК людини продемонстрована при заселенні ними біосумісних полімерних матриксів. При цьому виявлено, що ММСК, отримані з жирової тканини, продемонстрували високу ефективність диференціювання в остеобласти [3]. Ці клітини зазвичай трансплантують у тривимірні пористі скаффолди, котрі забезпечують необхідне позаклітинне середовище, яке містить фізичні та хімічні сигнали для розвитку і регенерації тканини [4]. Незважаючи на те, що протягом багатьох років розроблялися стратегії, засновані на різних типах біоматеріалів і стовбурових клітин,

сучасна тканинна інженерія не знайшла широкого застосування в клінічних умовах [5, 6]. Для досягнення цієї мети потрібне глибоке розуміння нормальних фізіологічних процесів розвитку тканин і механізмів, що лежать в основі взаємодії між ММСК і біоматеріалами під час тканиноутворення [7]. Біоматеріали відіграють вирішальну роль при створенні тканинної інженерної конструкції [8]. Матеріал повинен мати можливість зберігати свою структуру і цілісність протягом передбачуваних періодів часу для забезпечення нового формування та дозрівання тканин навіть в умовах навантаження [9, 10]. Отже, ММСК відіграють важливу роль у процесі регенерації кістки як шляхом регулювання утворення остеокластів, так і негативного впливу на ефектори запалення і остекластогенез [11]. ММСК мають здатність регенерувати мезенхімальні тканини, регулювати метаболізм кісток і модулювати запалення, що робить їх привабливими кандидатами для клітинних технологій у регенеративній медицині [12].

Мета дослідження. Проаналізувати результати

Оригінальні дослідження

морфометричного дослідження задля визначення ефективності застосування тканинних еквівалентів кісткової тканини на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини в стоматологічній практиці.

Матеріал і методи. Експеримент проведений на щурах лінії Вістар, масою 200–250, які були розподілені на VI груп: I група (контрольна) — 15 інтактних тварин; II група (порівняльна) — 22 щури, у яких відновлення дефекту проходило під кров'яним згустком; III група (25 тварин) — відновлення кісткового дефекту при застосуванні ММСК-ЖТ, що пройшли остеогенне диференціювання (ОД); IV група (28 тварин) — відновлення кісткового дефекту за допомогою ММСК-ЖТ з

ОД + збагачена тромбоцитами плазма (ЗТП); V група (27 тварин) — відновлення кісткового дефекту за допомогою ММСК-ЖТ з ОД + „Колапан”; VI група (28 тварин) — відновлення кісткового дефекту за допомогою тканинного еквіваленту кісткової тканини (ТЕК), що містив ММСК-ЖТ + ЗТП + „Колапан”. Модель кісткового дефекту формували в тім'яній ділянці черепа щурів. У подальшому, в утворений дефект імплантували заготовлений матеріал (5 x 5 мм). З експерименту щурів виводили передозуванням наркозу нембуталу в дозах 30–50 мг/кг маси у такі терміни: 1, 2, 3 місяці.

Морфометричні дослідження [13] були проведені відповідно до принципів системного кількісного аналізу (Автанділов Г.Г., 2002). Для цього використовували ав-

Таблиця 1
Кількісні показники будови регенератів у ділянці дефекту черепа в експериментальних тварин на 30-ту добу експерименту

Показники	I група (контроль)	II група (порівняльна)	III група (ММСК-ЖТ з ОД)	IV група (ММСК-ЖТ + ЗТП)	V група (ММСК-ЖТ+ „Колапан”)	VI група (ММСК-ЖТ+ЗТП+ „Колапан”)
Об'ємна частка, %						
Кісткові балки	46,2± ±2,50	7,70± ±1,15°	13,40± ±1,20°, *	16,90± ±1,30°, *	9,20± ±1,15 °, ■, ■, Δ	18,5± ±1,40 °, *, ■, ■, ◇
Сполучна тканина	9,20± ±0,80	55,20± ±4,10°	42,10± ±2,80 °, **	34,80± ±2,25 °, *	40,50± ±2,75 °, **	27,30± ±2,20 °, *, ■, Δ, ◇
Судини	5,7± ±0,50	15,20± ±1,15°	19,15± ±1,15 °, **	20,50± ±1,10 °, *	17,45± ±1,10 °, ΔΔ	22,40± ±1,00 °, *, ■, ■, ◇
Чисельна щільність клітинних елементів (на 1/мкм ³)						
Остеобласти і остеоцити	5523± ±301,0	295,0± ±29,00°	524,0± ±42,00 °, *, ■	645,0± ±54,00 °, *	426,0± ±38,00 °, **, ΔΔ	728,0± ±82,00 °, *, ■, ■, ◇
Остеокласти	325,0± ±24,0	84,0± ±19,0°	128,0± ±28,0°	190,0± ±32,00 °, **	142,0± ±34,00°	225,0± ±25,00 °, *, ■, ■
Фібробласти і фіброцити	670,0± ±75,0	3,240± ±93,0°	2820± ±83,0°, *	1.250± ±62,00 °, *, ■	2.400± ±72,0 °, *, ■, Δ	892,0± ±59,00 °, *, ■, Δ, ◇

Примітки:

1. °p<0,01; °°p<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних контрольної (I) групи
2. *p1<0,01; **p1<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних II групи
3. ■p2<0,01; ■■p2<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних III групи
4. Δp3<0,01; ΔΔp3<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних IV групи
5. ◇p4<0,01; ◇◇p4<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних V групи

томатичну систему обробки зображень „Видеотест-Морфо 3.0” (Росія), яка містить бінокулярний дослідницький мікроскоп „Биолам”, аналого-цифровий перетворювач, комп’ютер із принтером високороздільної кольорової здатності і програмне забезпечення. У регенерації за допомогою морфометричних методів з’ясовували об’ємні частки (Оч, мкм³/мкм³) сполучної тканини, судин і кісткових балок, а також чисельну щільність клітинних елементів (1/мкм³).

Статистичне обчислення цифрових значень здійснювали на комп’ютері за стандартними статистичними методами, на основі яких були опрацьовані алгоритми обчислення введених у таблиці значень (операційна система Linux, база даних MySQL, мова програмування Perl).

Результати дослідження та їх обговорення. При проведенні морфометричних досліджень на 30-ту добу експерименту встановлено, що загоєння кісткових дефектів у щурів характеризується певною стадійністю, яка об’єктивізувалась при аналізі об’ємних частин основних компонентів регенерату і щільності його клітинних елементів (табл. 1).

У результаті проведених досліджень встановлено, що на 30-ту добу досліджень об’ємна частка (ОЧ) кісткових балок у регенератах кісткової тканини тварин груп дослідження була невеликою. При цьому найменша ОЧ кісткових балок реєструвалась у тварин II та V груп (7,70±1,15% та 9,20±1,15%, відповідно, $p<0,01$), що на 83,3% та на 80,0% менше, відповідно, даних у інтактних тварин I групи. У той же час, у представників інших піддослідних груп ОЧ кісткових балок була дещо вище, однак залишалась вірогідно нижчою стосовно даних у інтактних тварин I групи: у III групі — на 71%, $p<0,01$, у IV групі — на 63,42%, у VI групі — на 60,0%, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$.

Привертало увагу те, що в даний термін спостережень у регенератах кісткової тканини експериментальних тварин превалювала сполучна тканина, об’ємна частка якої була досить високою у тварин II групи — у 6,0 раза, $p<0,01$, у III групі — у 4,6 раза, $p<0,01$ та в V групі — у 4,4 раза, $p<0,01$, $p<0,01$, стосовно даних у щурів I групи. Найнижчі значення цього параметра, які були в 3,8 раза та в 3,0 раза нижче даних у контрольній групі, реєструвались у щурів IV, $p<0,01$, та VI дослідних груп, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$.

Об’ємна частка судин у регенератах кісткової тканини була вірогідно вище у тварин усіх груп дослідження стосовно даних у щурів I групи, $p<0,01$ і характеризувалась максимальними значеннями у VI групі — 22,40±1,15%, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$ та у IV групі — 20,50±1,10%, $p<0,01$. Водночас, найменша ОЧ судин визначалась у щурів V групи — 17,15±1,10%, $p<0,01$, $p<0,05$ та у II групі — 15,20±1,00%, $p<0,01$.

Через 30 діб спостережень у кісткових регенератах визначали порушення кісткової регенерації, що підкреслювалось зниженням кількості остеобластів і остеокластів у зразках, котрі вивчались. Особливо ця тенденція виражена у тварин II групи, де загоєння

кісткового дефекту відбувалось під кров’яним згустком та у V групі, при імплантації у кістковий дефект ММСК-ЖТ + „Колапан”. При цьому у даних групах визначали в 1 мкм³ до 295,00±29,0, ($p<0,01$) та 426,00±38,0 остеобластів ($p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$) та 84,0±19,0 ($p<0,01$) та 142,0±34,0 остеокластів, ($p<0,01$), відповідно. Значно більше візуалізували остеобластів та остеокластів 1 мкм³ у кісткових регенератів тварин інших груп: 524,0±42,0, $p<0,01$ та 128,0±28,0, $p<0,01$, відповідно, у III групі; 645,0±54,0, $p<0,01$, відповідно, у IV групі; 728,0±82,0, $p<0,01$, $p<0,05$ та 225,0±25,0, $p<0,05$, $p<0,01$ у VI піддослідній групі. У даний термін досліджень привертало увагу наявність великої кількості в 1 мкм³ кісткового регенерату піддослідних тварин фібробластів і фіброцитів, з найбільшими значеннями у тварин II групи — 3,240±93,0, $p<0,01$, III групи — 2,820±83,0, $p<0,01$ та V групи — 2,400±72,0, $p<0,01$. При цьому у піддослідних щурів IV та VI груп вміст фібробластів і фіброцитів у кістковому регенераті був у 1,9 раза, ($p<0,05$) та 1,3 раза, ($p<0,01$, $p<0,05$), більше стосовно даних у інтактних щурів I групи.

За даними морфометричних досліджень встановлено, що на 60-ту добу спостережень у регенератах кісткової тканини черепа піддослідних тварин визначалось збільшення ОЧ кісткових балок (таблиця 2). При цьому найменше зростання ОЧ кісткових балок спостерігали у регенератах кістки черепа тварин II та V піддослідних груп, яке було у 3,0 раза та у 2,5 раза, ($p<0,01$, $p<0,01$), відповідно, менше стосовно даних у інтактних щурів I групи, ($p<0,01$). У щурів III, IV та VI експериментальних груп ОЧ кісткових балок була в 1,7 раза ($p<0,01$), у 1,4 раза ($p<0,01$, $p<0,01$), та в 1,2 раза, ($p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$), відповідно, менше стосовно даних у інтактних тварин I групи. Привертало увагу те, що досить високою була об’ємна частка сполучної тканини у тварин II групи — 39,14±4,04% та V групи — 34,56±2,62%. При цьому найбільше зменшення ОЧ сполучної тканини визначали у регенератах кістки у щурів IV групи — 18,74±2,19% ($p<0,01$, $p<0,05$) та VI групи — 17,30±2,14% ($p<0,01$, $p<0,05$), яке, однак, залишалось у 2,0 раза та в 1,9 раза, відповідно, вище даних у інтактних тварин I групи.

На 60-ту добу експерименту визначали зменшення ОЧ судин у регенератах кістки піддослідних тварин усіх груп дослідження, однак отримані дані були вірогідно вище стосовно значень у контрольній групі ($p<0,01$). При цьому максимальні значення ОЧ судин у регенератах кістки визначались у тварин III та VI груп дослідження — 16,12±1,14% та 16,21±0,94% ($p<0,01$). Найнижчі значення цього параметра були у щурів II групи — 12,22±1,13%, ($p<0,01$), де загоєння кісткового дефекту відбувалось під кров’яним згустком та у V групі — 14,48±0,96%, $p<0,01$, де імплантувався комплекс ММСК-ЖТ + „Колапан”.

Зростання кількості остеокластів у регенератах кісткової тканини піддослідних тварин свідчило про нормалізацію процесів ремоделювання кісткової тка-

Оригінальні дослідження

Таблиця 2

Кількісні показники будови регенератів у ділянці дефекту черепа в експериментальних тварин на 60-ту добу експерименту

Показники	I група (контроль)	II група (порівняльна)	III група (ММСК-ЖТ з ОД)	IV група (ММСК-ЖТ + 3ТП)	V група (ММСК-ЖТ+ „Колапан”)	VI група (ММСК-ЖТ+3-ТП+ „Колапан”)
Об’ємна частина, %						
Кісткові балки	46,20± ±2,50	15,40± ±1,30°	26,80± ±1,40°,*	33,80± ±1,60 °,*,■	18,40± ±1,30 °,■,Δ	37,0± ±1,60 °,*,■,◇
Сполучна тканина	9,20± ±0,80	9,14± ±4,04°	26,0± ±2,74 °,**	18,74± ±2,19 °,*,■■	34,56± ±2,62 °,■■,Δ	17,30± ±2,14 °,*,■■,◇
Судини	5,70± ±0,50	12,22± ±1,13°	16,12± ±1,14 °,**	15,21± ±0,99°	14,48± ±0,96°	16,21± ±0,94 °,**
Чисельна щільність клітинних елементів (на 1/мкм ³)						
Остеобласти і остеоцити	5523± ±310,0	1.506± ±42,0°	2.128± ±48,0 °,*	2943± ±53,0 °,*,■	1947± ±50,0 °,*,■■,Δ	3.050± ±89,0 °,*,■,◇
Остеокласти	325,0± ±24,0	94,0± ±21,0°	139,0± ±37,0°	200,0± ±43,0 °,**	242,0± ±46,0*	274,0± ±35,0 *,■■
Фібробласти і фіброцити	670,0± ±75,0	2.750± ±82,0°	1738± ±74,0 °,*	975,0± ±62,0 °,*,■	1344± ±63,0 °,*,■,Δ	718,0± ±48,0 *,■,Δ,◇

Примітки:

1. °p<0,01; °°p<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних I групи
2. *p1<0,01; **p1<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних II групи
3. ■p2<0,01; ■■p2<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних III групи
4. Δp3<0,01; ΔΔp3<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних IV групи
5. ◇p4<0,01; ◇◇p4<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних V групи

нини. Однак отримані дані залишались вірогідно нижче порівняно зі значеннями в інтактних щурів I групи: у II групі — у 3,5 раза, p<0,01, у III групі — у 2,3 раза, p<0,01, p1>0,05, у IV групі — у 1,6 раза, p, p1<0,05, p2>0,05. При цьому, у щурів V та VI експериментальних груп чисельна щільність остеокластів зі значеннями 242,0±46,0 1/мкм³, p1>0,01 та 274,0±35,0 1/мкм³, p1<0,01, p2<0,05, дорівнювала даним у тварин I контрольної групи, p>0,05. У даний термін досліджень досліджували зменшення чисельної щільності фібробластів і фіброцитів порівняно з даними попереднього терміну спостереження (30 діб), однак отримані значення були вірогідно вище даних у щурів контрольної групи, p<0,01. Водночас, максимальне зниження даних цього параметра визначали у тварин IV та VI дослідних

груп: до 975,0±62,0 1/мкм³ та до 718,0±48,0 1/мкм³, відповідно, що було в 1,5 раза, p– p2<0,01, та в 1,1 раза, p>0,05, p1 — p4<0,05, відповідно.

Через три місяці спостережень спостерігали виразні кількісні позитивні зміни у будові регенератів у ділянці дефекту черепа експериментальних тварин (таблиця 3). Так, у тварин IV і VI груп об’ємна частка кісткових балок у регенератах зросла до 43,90±1,68%, p1 — p2<0,01 та до 45,10±1,74%, p1, p2, p4<0,01, відповідно, та дорівнювала даним у щурів контрольної групи. Однак у щурів II, III та V груп дослідження об’ємна частка кісткових балок залишалась в 1,8 раза, в 1,3 раза, p1<0,01 та в 1,6 раза, p1 — p2<0,01 меншою, відповідно, порівняно з даними в інтактних щурів I групи, p<0,01.

У даний термін дослідження визначали зменшення

Таблиця 3
Кількісні показники будови регенератів у ділянці дефекту черепа в експериментальних тварин на 90-ту добу спостережень

Показники	I група (контрольна)	II група (порівняльна)	III група (ММСК-ЖТ з ОД)	IV група (ММСК-ЖТ + ЗТП)	V група (ММСК-ЖТ+ „Колапан”)	VI група (ММСК-ЖТ+З-ТП+ „Колапан”)
Об’ємна частка, %						
Кісткові балки	46,20± ±2,50	25,50± ±1,70°	36,90± ±1,52°, *	43,90± ±1,68 *,■	28,50± ±1,43 °,■,Δ	45,10± ±1,74 *,■,◇
Сполучна тканина	9,20± ±0,80	19,05± ±2,80°	15,60± ±2,53°	12,45± ±2,20	24,53± ±2,52 °,■,■,Δ	10,00± ±2,15 **,◇
Судини	5,70± ±0,50	8,22± ±1,14°	12,12± ±1,10 °,**	7,44± ±0,82■	8,50± ±0,86 °,■,■	6,15± ±0,90■
Чисельна щільність клітинних елементів (на 1/мкм3)						
Остеобласти і остеоцити	5523± ±310,0	3600± ±45,0°	4.230± ±49,0 °,*	4.643± ±52,0 °,*,■	3000± ±51,0 °,*,■,Δ	5150± ±90,0 *,■,Δ,◇
Остеокласти	325,0± ±24,0	124,0± ±23,0°	169,0± ±40,0°	238,0± ±45,0 **,■	275,0± ±48,0**	304,0± ±35,0 *,■,■
Фібробласти і фіброцити	670,0± ±75,0	2050± ±80,0°	1.038± ±72,0 °,*	675,0± ±60,0 *,■	920,0± ±61,0 °,*,Δ	682,0± ±47,0 *,■,◇

Примітки:

1. °p<0,01; °°p<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних у I групі
2. *p1<0,01; **p1<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних у II групі
3. ■p2<0,01; ■■p2<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних у III групі
4. Δp3<0,01; ΔΔp3<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних у IV групі
5. ◇p4<0,01; ◇◇p4<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних у V групі

ОЧ сполучної тканини у регенератах кісткової тканини підслідних шурів, при мінімальних значеннях цього параметра у IV та VI експериментальних групах: 12,45±2,20% та 10,00±2,15%, p1<0,05, p4<0,01, відповідно, p>0,05. У той же час максимальна кількість сполучної тканини досліджувалась у регенератах кісткової тканини тварин II, III та V груп дослідження, об’ємна частка якої була у 2,0, у 1,7 раза та у 2,7 раза, p2<0,05, p3<0,01, відповідно, більшою ніж у шурів контрольної групи, p<0,01.

У досліджуваних регенератах на 90-ту добу спостережень визначали суттєве зниження об’ємної частки судин, яка у IV та VI групах зі значеннями 7,44±0,82% та 6,15±0,90%, p2<0,01, відповідно, дорівнювала даним у шурів контрольної групи, p>0,05. При цьому, у тварин

II, III та V груп ОЧ судин залишалась вірогідно вищою стосовно даних у інтактних тварин: в 1,4 раза, (p<0,01), у 2,1 раза, (p<0,01, p1<0,05), та в 1,5 раза (p, p2<0,05, відповідно).

У досліджуваний термін часу досліджували нормалізацію чисельної щільності клітинних елементів у кісткових регенератах кістки експериментальних тварин. Так, у тварин VI групи, де для відновлення кісткового дефекту використовувалась комбінація ММСК-ЖТ + ЗТП + „Колапан” визначали максимальне збільшення: кількості остеобластів та остеоцитів (до 5150±90,0 1/мкм3, p1 — p4<0,01 проти 5523±310,0 1/мкм3 у тварин I групи, p>0,05), кількості остеокластів (до 304,0±35,0 1/мкм3, p1<0,01, p2<0,05 проти 325,0±24,0 1/мкм3 у тварин I групи, p>0,05) на тлі зменшення фібробластів і фіброцитів

Оригінальні дослідження

(до $682,0 \pm 47,0$ 1/мкм³ проти $670,0 \pm 75,0$ 1/мкм³ у тварин I групи). Досить суттєвою була нормалізація чисельної щільності клітинних елементів у щурів IV групи, де заміщення кісткового дефекту відбувалось за впливу комбінації ММСК-ЖТ + ЗТП. При цьому, у тварин даної групи кількість остеокластів ($p < 0,05$) та фібробластів і фіб्रोцитів дорівнювала даним у інтактних тварин I групи, $p > 0,05$, у 1,2 раза меншій чисельній кількості остеобластів та остеоцитів ($p < 0,05$, $p_1 - p_2 < 0,01$). У тварин II, III, V експериментальних груп значення чисельної кількості клітинних елементів регенератив хоча і носило тенденцію до покращення, однак отримані дані відрізнялись статистичною значущістю від значень у інтактних тварин I групи ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

Висновки. На модельних дефектах кісткової тканини черепа щурів за результатами морфометричних досліджень доведена доцільність досліджуваних імплантів для використання, особливо при поєднанні ММСК-ЖТ + ЗТП та ММСК-ЖТ + ЗТП + „Колапан”, які забезпечували повне закриття дефекту за 90 діб.

Список літератури

1. Yagi H, Soto-Gutierrez A, Parekkadan B, Kitagawa Y, Tompkins RG, Kobayashi N, et al. Mesenchymal stem cells: Mechanisms of immunomodulation and homing. *Cell Transplant.* 2010;19(6):667-79.
2. Lin GL, Hankenson KD. Integration of BMP, Wnt, and notch signaling pathways in osteoblast differentiation. *J Cell Biochem.* 2011;112(12):3491-3501.
3. Xue R, Qian Y, Li L, Yao G, Yang L, Sun Y. Polycaprolactone nanofiber scaffold enhances the osteogenic differentiation potency of various human tissue-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):148.
4. Dawson JI, Oreffo RO. Bridging the regeneration gap: stem cells, biomaterials and clinical translation in bone tissue engineering. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473(2):124-31. DOI: 10.1016/j.abb.2008.03.024.
5. Fisher MB, Mauck RL. Tissue engineering and regenerative medicine: recent innovations and the transition to translation. *Tissue Eng Part B Rev.* 2013;19(1):1-13. DOI: 10.1089/ten.TEB.2012.0723.
6. Hanson S, D'Souza RN, Hematti P. Biomaterial-mesenchymal stem cell constructs for immunomodulation in composite tissue engineering. *Tissue Eng Part A.* 2014;20(15-16):2162-8. DOI: 10.1089/ten.tea.2013.0359.
7. Discher DE, Mooney DJ, Zandstra PW. Growth factors, matrices, and forces combine and control stem cells. *Science.* 2009;324(5935):1673-7. DOI: 10.1126/science.1171643.
8. Hanker JS, Giammara BL. Biomaterials and biomedical devices. *Science.* 1988;242(4880):885-92.
9. Guarino V, Causa F, Ambrosio L. Bioactive scaffolds for bone and ligament tissue. *Expert Rev Med Devices.* 2007;4(3):405-18.
10. Roszer T. Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:816460.
11. Chena FM, Liu X. Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering. *Prog Polym Sci.* 2016;53:86-168.
12. Dayan V, Yannarelli G, Billia F, Filomeno P, Wang XH, Davies JE, et al. Mesenchymal stromal cells mediate a switch to alternatively activated monocytes/macrophages after acute myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2011;106(6):1299-310. DOI: 10.1007/s00395-011-0221-9.
13. Lieberman JR, Friedlaender GE, editors. *Bone Regeneration and Repair. Biology and Clinical Applications.* Rosemont IL: Humana Press; 2005. 398 p.

References

1. Yagi H, Soto-Gutierrez A, Parekkadan B, Kitagawa Y, Tompkins RG, Kobayashi N, et al. Mesenchymal stem cells: Mechanisms of immunomodulation and homing. *Cell Transplant.* 2010;19(6):667-79. doi: 10.3727/096368910X508762.
2. Lin GL, Hankenson KD. Integration of BMP, Wnt, and notch signaling pathways in osteoblast differentiation. *J Cell Biochem.* 2011;112(12):3491-3501. DOI: 10.1002/jcb.23287.
3. Xue R, Qian Y, Li L, Yao G, Yang L, Sun Y. Polycaprolactone nanofiber scaffold enhances the osteogenic differentiation potency of various human tissue-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):148. DOI: 10.1186/s13287-017-0588-0.
4. Dawson JI, Oreffo RO. Bridging the regeneration gap: stem cells, biomaterials and clinical translation in bone tissue engineering. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473(2):124-31. DOI: 10.1016/j.abb.2008.03.024.
5. Fisher MB, Mauck RL. Tissue engineering and regenerative medicine: recent innovations and the transition to translation. *Tissue Eng Part B Rev.* 2013;19(1):1-13. DOI: 10.1089/ten.TEB.2012.0723.
6. Hanson S, D'Souza RN, Hematti P. Biomaterial-mesenchymal stem cell constructs for immunomodulation in composite tissue engineering. *Tissue Eng Part A.* 2014;20(15-16):2162-8. DOI: 10.1089/ten.tea.2013.0359.
7. Discher DE, Mooney DJ, Zandstra PW. Growth factors, matrices, and forces combine and control stem cells. *Science.* 2009;324(5935):1673-7. DOI: 10.1126/science.1171643.
8. Hanker JS, Giammara BL. Biomaterials and biomedical devices. *Science.* 1988;242(4880):885-92.
9. Guarino V, Causa F, Ambrosio L. Bioactive scaffolds for bone and ligament tissue. *Expert Rev Med Devices.* 2007;4(3):405-18.
10. Roszer T. Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector mechanisms. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:816460. DOI: 10.1155/2015/816460.
11. Chena FM, Liu X. Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering. *Prog Polym Sci.* 2016;53:86-168.
12. Dayan V, Yannarelli G, Billia F, Filomeno P, Wang XH, Davies JE, et al. Mesenchymal stromal cells mediate a switch to alternatively activated monocytes/macrophages after acute myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2011;106(6):1299-310. DOI: 10.1007/s00395-011-0221-9.
13. Lieberman JR, Friedlaender GE, editors. *Bone Regeneration and Repair. Biology and Clinical Applications.* Rosemont IL: Humana Press; 2005. 398 p.

Відомості про авторів

Бамбуляк Андрій Васильович — к. мед. наук, доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Ткачик Степан Васильович — асистент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Гаген Олена Юрїївна — асистент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Горицький Ярослав Вікторович — асистент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах

Бамбуляк Андрей Васильевич — к. мед. наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Ткачик Степан Васильевич — ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Гаген Елена Юриевна — ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Горицкий Ярослав Викторович — ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors

Bambuliak Andrii, Phd — Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Tkachyk Stepan — assistant of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Hahen Olena — assistant of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Horytskiy Yaroslav — assistant of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 14.01.2020

Рецензент — проф. Цигикало О.В.

© А.В. Бамбуляк, С.В. Ткачик, О.Ю. Гаген, Я.В. Горицкий, 2020

СЕНСИБІЛІЗАЦІЯ ДО АЛЕРГЕНУ ЖИТА У ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ ТА АТОПІЧНОЮ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ: ПОРІВНЯННЯ ДІАГНОСТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ*А.Є. Богомолів*

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
м. Вінниця, Україна

Ключові слова:
прик-тест, алергія,
імуноблотинг, IgE.

Буковинський медичний
вісник. Т.24, № 1 (93).
С. 28-34.

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.4

E-mail: art.bogomolov@
gmail.com, zaikov1960@
gmail.com

Резюме. Мета дослідження — оцінити діагностичні параметри різних методів визначення сенсибілізації до алергену жита у пацієнтів з респіраторними алергічними захворюваннями — алергічним ринітом та бронхіальною астмою.

Матеріал і методи. У ході дослідження 88 пацієнтів з алергічним ринітом та/або атопічною астмою обстежені трьома різними методами специфічної алергічної діагностики (*in vivo* та *in vitro*). Критеріями включення були діагноз алергічного риніту (як інтермітуючого, так і персистувального) та/або атопічної астми. Прик-тест проводився за класичною методикою тестування відповідно до нормативних документів з комерційними екстрактами алергенів. Вестерн-блот для визначення рівнів IgE проводили з використанням тест-систем RIDA AllergyScreen (R-Biopharm AG, Дармштадт, Німеччина) і Euroline (Euroimmun).

Результати. Результати оцінки двох систем визначення специфічного IgE до алергену жита методами Rida AllergyScreen та Euroline не дуже добре узгоджуються між собою внаслідок значного систематичного розходження показників. Систематична похибка результатів вимірювань дорівнює 2,6 ku/l, що свідчить про наявність систематичного розходження. При цьому графік розподілу відповідає типу графіків абсолютної систематичної похибки. Стандартне відхилення різниць склало 8,1, що суттєво порівняно із самими значеннями, немає залежності різниці вимірювань від кількості специфічних IgE у крові.

Висновки. Результати порівняння діагностичних параметрів двох систем визначення специфічного IgE до алергену жита методами Rida AllergyScreen та Euroline не дуже добре узгоджуються між собою внаслідок значного систематичного розходження показників. Між даними шкірного тестування з алергенами жита та виявленням специфічного IgE методом Rida AllergyScreen є помірна погодженість між результатами досліджень, між даними шкірного тестування з алергеном жита та виявленням специфічного IgE методом Euroline наявна помірна погодженість між результатами досліджень.

Ключевые слова:
прик-тест, аллергия,
иммуноблотинг, IgE.

Буковинский медицин-
ский вестник. Т.24, № 1
(93). С. 28-34.

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К АЛЛЕРГЕНУ РЖИ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ И АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: СРАВНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ*А.Е. Богомолів*

Резюме. Цель исследования — оценить диагностические параметры различных методов определения сенсibilизации к аллергену ржи у пациентов с респираторными аллергическими заболеваниями — аллергическим ринитом и бронхиальной астмой.

Материал и методы. В ходе исследования 88 пациентов с аллергическим ринитом и/или атопической астмой были обследованы тремя различными методами специфической аллергической диагностики (*in vivo* и *in vitro*).

Критериями включения были диагноз аллергического ринита (как интермиттирующего, так и персистирующего) и/или атопической астмы. Прик-тест проводился по классической методике тестирования соответствии с нормативными документами с коммерческими экстрактами аллергенов. Вестерн-блот для определения уровней IgE проводили с использованием тест-систем RIDA AllergyScreen (R-Biopharm AG, Дармштадт, Германия) и Euroline (Euroimmun).

Результаты. Результаты оценки двух систем определения специфического IgE к аллергену ржи методами Rida AllergyScreen и Euroline не очень хорошо согласуются между собой вследствие значительного систематического различия показателей. Систематическая погрешность результатов измерений равна 2,6 ku/l, что свидетельствует о присутствии систематического различия. При этом график распределения соответствует типу графиков абсолютной систематической ошибки. Стандартное отклонение разниц составило 8,1, что существенно по сравнению с самими значениями, нет зависимости разницы измерений от количества специфических IgE в крови.

Выводы. Результаты сравнения диагностических параметров двух систем определения специфического IgE к аллергену ржи методами Rida AllergyScreen и Euroline не очень хорошо согласуются между собой вследствие значительного систематического различия показателей. Между данными кожного тестирования с аллергенами ржи и выявлением специфического IgE методом Rida AllergyScreen является умеренная согласованность между результатами исследований, между данными кожного тестирования с аллергеном ржи и выявлением специфического IgE методом Euroline присутствует умеренная согласованность между результатами исследований.

Keywords: prick-test, allergy, immunoblotting, IgE.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 28-34.

SENSITIZATION TO RYE ALLERGEN IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS AND ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA: COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC PARAMETERS

A.Ye. Bogomolov

Abstract. The aim of the study was to evaluate the diagnostic parameters of various methods for determining sensitization to rye allergen in patients with respiratory allergic diseases — allergic rhinitis and bronchial asthma.

Material and methods. In the study, 88 patients with allergic rhinitis and/or atopic asthma were examined with three different methods of specific allergic diagnosis (in vivo and in vitro). Inclusion criteria were a diagnosis of allergic rhinitis (both intermittent and persistent) and/or atopic asthma. The pre-test was conducted according to the classic test method according to the normative documents with commercial allergen extracts. Western blots for the determination of IgE levels were performed using RIDA AllergyScreen test systems (R-Biopharm AG, Darmstadt, Germany) and Euroline (Euroimmun).

Results. The results of the two systems for the determination of specific IgE for rye allergen by the Rida AllergyScreen and Euroline methods are not in good agreement due to the significant systematic divergence of indicators. The systematic error of the measurement results is 2.6 ku/l, which indicates the presence of a systematic difference. The distribution graph corresponds to the type of absolute systematic error graphs. The standard deviation of the differences was 8.1, which is significantly compared to the values themselves; there is no dependence of the measurement difference on the amount of specific IgE in the blood.

Conclusions. The results of the two systems for the determination of specific IgE for rye allergen by the Rida AllergyScreen and Euroline methods are not in good

Оригінальні дослідження

agreement due to the significant systematic divergence of indicators. Between skin test with rye allergens and detection of specific IgE by the Rida Allergy-Screen method there is a moderate agreement between study results, between skin test with rye allergen and detection of specific IgE by the Euroline method there is moderate agreement between test results.

Вступ. Жито культивоване (*Secale cereale*) — трав'яниста рослина з сімейства м'ятликові (злакові), хлібна зернова культура. Жито є одним із найбільш холодостійких зернових культур, окремі озимі сорти якої можуть витримувати температуру до -20°C . Має широкий спектр застосування — випікання хліба, для виготовлення деяких алкогольних напоїв (наприклад, пива, віскі), квасу, з пророщених зерен отримують солод, а житні висівки вважаються цінним дієтичним продуктом [1,2].

Разом з тим, жито є поширеною причиною розвитку полінозу в осіб з алергією на пилок лугових трав. Пилок рослини містить понад 30 білків, які можуть володіти алергенними властивостями [3]. Жито та інші злаки (пшениця, ячмінь), а також тимофіївка, костриця лучна, їжака збірна, плевел, тонконіг відносяться до одного ботанічного сімейства, що зумовлює можливі перехресні реакції на пилок вищевказаних рослин.

Діагностика сенсibiliзації до пилкового алергену жита може включати аналіз скарг, анамнезу, шкірне тестування методом прик-тесту, серологічні методи дослідження [4,5]. За наявності алергії на лугові трави можливо вирішення питання про проведення патогенетичного лікування — алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) [6,7].

Мета дослідження — оцінити діагностичні параметри різних методів визначення сенсibiliзації до алер-

гену жита у пацієнтів з респіраторними алергічними захворюваннями — алергічним ринітом та бронхіальною астмою.

Матеріал і методи. У процесі цього дослідження трьома різними методами специфічної алергологічної діагностики (in vivo та in vitro) обстежено 88 пацієнтів, хворих на бронхіальну астму та алергічний риніт. Дослідження було відкритим, проспективним, порівняльним.

Шкірне тестування проводили стандартизованим методом прик-тесту за допомогою ланцетів вітчизняними алергенами виробництва Вінницького МП «Імунолог». Техніка постановки шкірних тестів та оцінювання результатів шкірного тестування проводили відповідно до наказу МОЗ і АМН України № 127/18 від 02.04.2002 р. «Про організаційні заходи по впровадженню сучасних технологій діагностики та лікування алергічних захворювань».

Кількісне визначення специфічних IgE у сироватці крові проводили за допомогою методу імуноблоту «Euroimmun» (Milenia Biotec GmbH, Німеччина) та імуноблоту «RIDA® AllergyScreen» (R-Biopharm AG, Німеччина) відповідно до методик проведення таких досліджень з інструкцій виробників.

Статистична обробка результатів, побудова діаграм та розподіл значень статистичного аналізу виконана за допомогою програмного пакета IBM SPSS Statistics

Таблиця 1
Сенсibiliзація до алергену жита за результатами шкірного тестування та виявленням специфічного IgE методом Rida AllergyScreen

Прик-тест	Специфічний IgE (ku/l)			Усього
	< 0,35 (негативний)	0,35–0,7 (сумнівний)	> 0,7 (позитивний)	
Папула 0 мм (негативний результат)	48	0	6	54
Папула 1–2 мм (сумнівний результат)	0	0	0	0
Папула ≥ 3 мм (позитивний результат)	8	0	26	34
Усього	56	0	32	88

21.

Результати дослідження та їх обговорення

У процесі цього дослідження трьома різними методами специфічної алергологічної діагностики (in vivo та in vitro) обстежено 88 хворих на бронхіальну астму та алергічний риніт.

Серед обстежених, сенсibilізація до алергену жита становила 36,4% (32 особи) за наявності специфічних IgE методом Rida AllergyScreen, 29,5% (26 осіб) за наявності специфічних IgE методом Euroline та 38,6% (34 особи) за даними шкірного тестування методом прик-тесту з відповідним алергеном.

У таблиці 1 наведені результати зіставлення визначення наявності специфічних IgE методом Rida AllergyScreen до алергену жита за даними шкірного тестування методом прик-тесту. При порівнянні двох різних видів специфічної алергологічної діагностики методом установлення корелятивних зв'язків сенсibilізації до алергену жита відзначено домінування елементів головної діагоналі, що свідчить про тісний збіг результатів двох різних методів (валідність результатів становила 84,1% — 74 випадки).

Результати двох різних методів специфічної алер-

гологічної діагностики для визначення сенсibilізації до алергену жита частково збігаються, але відзначено певну асиметрію розходжень результатів шкірного тестування методом прик-тесту та визначення специфічного IgE крові, коли один тест дає негативні результати, а другий — позитивні чи сумнівні.

Для отримання висновків щодо достовірності подібної асиметрії нами було проведено поглиблений статистичний аналіз кореляції показників лабораторного алергологічного та шкірного тестувань. Результати аналізу погодженості результатів двох різних методів алергологічної діагностики для визначення сенсibilізації до алергену жита через побудову довірчого інтервалу (табл. 2) показали, що коефіцієнт вказує на наявність доброї погодженості ($r = 0,661$) висновків двох різних тестів. Межі 95% довірчого інтервалу (0,494–0,806) виключають 0, що вказує на достовірність відповідності. Нижня межа довірчого інтервалу знаходиться в районі помірної, верхня — доброї погодженості результатів.

Результати статистичного оцінювання нульової гіпотези відсутності погодженості результатів двох різних методів специфічної алергологічної діагностики для визначення сенсibilізації до алергену жита

Таблиця 2

Статистичне оцінювання погодженості результатів за результатами шкірного тестування та виявленням специфічного IgE методом Rida AllergyScreen для визначення сенсibilізації до алергену жита

Коефіцієнт Каппа	0,661
Асимптотична похибка каппи ($\sqrt{\text{var}}$)	0,083
Нижня границя 95 % довірчого інтервалу	0,494
Верхня границя 95 % довірчого інтервалу	0,806

Таблиця 3

Результати статистичного оцінювання нульової гіпотези відсутності погодженості результатів за результатами шкірного тестування та виявленням специфічного IgE методом Rida AllergyScreen для

Асимптотична похибка каппи за $H_0 \sqrt{\text{var}_0(k)}$,	1,0
Z	7,7944
Однобічне тестування $Pr > Z$	< 0,001
Двобічне тестування $Pr > Z $	< 0,001

наведені в таблиці 3.

Гіпотеза не приймається і за однобічним, і двобічним тестуванням, що засвідчує узгодженість між обома алергологічними тестами.

Тобто, між даними шкірного тестування з алергенами жита та виявленням специфічного IgE методом Rida AllergyScreen є помірною погодженість між результатами досліджень.

У таблиці 4 наведені результати зіставлення визна-

чення наявності специфічних IgE до алергену жита методом Euroline з даними шкірного тестування методом прик-тесту. При порівнянні двох різних видів специфічної алергологічної діагностики методом установлення корелятивних зв'язків сенсibilізації до алергену жита відзначено відсутність повного домінування елементів головної діагоналі, що свідчить про середній ступінь збігу результатів двох різних методів (валідність збігу результатів становила 79,5% — 70 випадків).

Оригінальні дослідження

Таблиця 4
Сенсибілізація до алергену жита за результатами шкірного тестування та виявленням специфічного IgE методом Euroline

Прик-тест	Специфічний IgE (ku/l)			Усього
	< 0,35 (негативний)	0,35–0,7 (сумнівний)	> 0,7 (позитивний)	
Папула 0 мм (негативний результат)	48	2	4	54
Папула 1–2 мм (сумнівний результат)	0	0	0	0
Папула ≥ 3 мм (позитивний результат)	6	6	22	34
Усього	54	8	26	88

(0,449–0,740) виключають 0, що вказує на достовірність відповідності. Нижня межа довірчого інтервалу знаходиться в районі помірної, верхня — доброї погодженості результатів.

Результати статистичного оцінювання нульової гіпотези відсутності погодженості результатів двох різних

методів специфічної алергологічної діагностики для визначення сенсибілізації до алергену жита наведені в таблиці 6. Гіпотеза не приймається і за однобічним, і двобічним тестуванням, що засвідчує достовірну узгодженість тестів між собою.

Тобто, між даними шкірного тестування з алерге-

Результати двох різних методів специфічної алергологічної діагностики для визначення сенсибілізації до алергену жита частково збігаються, але відзначено певну асиметрію розходжень результатів шкірного тестування методом прик-тесту та визначення специфічного IgE крові, коли один тест дає негативні результати, а другий — позитивні чи сумнівні.

Для отримання висновків щодо достовірності подібної асиметрії нами проведено поглиблений статистичний аналіз кореляції показників лабораторного алергологічного та шкірного тестувань. Результати аналізу погодженості результатів двох різних методів алергологічної діагностики для визначення сенсибілізації до алергену жита через побудову довірчого інтервалу (табл. 5) показали, що коефіцієнт вказує на помірний ступінь погодженості ($r = 0,598$) висновків двох різних тестів. Межі 95% довірчого інтервалу

Таблиця 5
Результати статистичного оцінювання погодженості результатів за результатами шкірного тестування та виявленням специфічного IgE методом Euroline для визначення сенсибілізації до алергену жита

Коефіцієнт Каппа	0,598
Асимптотична похибка каппи ($\sqrt{\text{var}}$)	0,075
Нижня границя 95 % довірчого інтервалу	0,449
Верхня границя 95 % довірчого інтервалу	0,740

Таблиця 6
Результати статистичного оцінювання нульової гіпотези відсутності погодженості результатів за результатами шкірного тестування та виявленням специфічного IgE методом Euroline для визначення сенсибілізації до алергену жита

Асимптотична похибка каппи за $H_0 \sqrt{\text{var}_0(k)}$,	0,388
Z	3,025
Однобічне тестування $P_r > Z$	< 0,001
Двобічне тестування $P_r > Z $	< 0,001

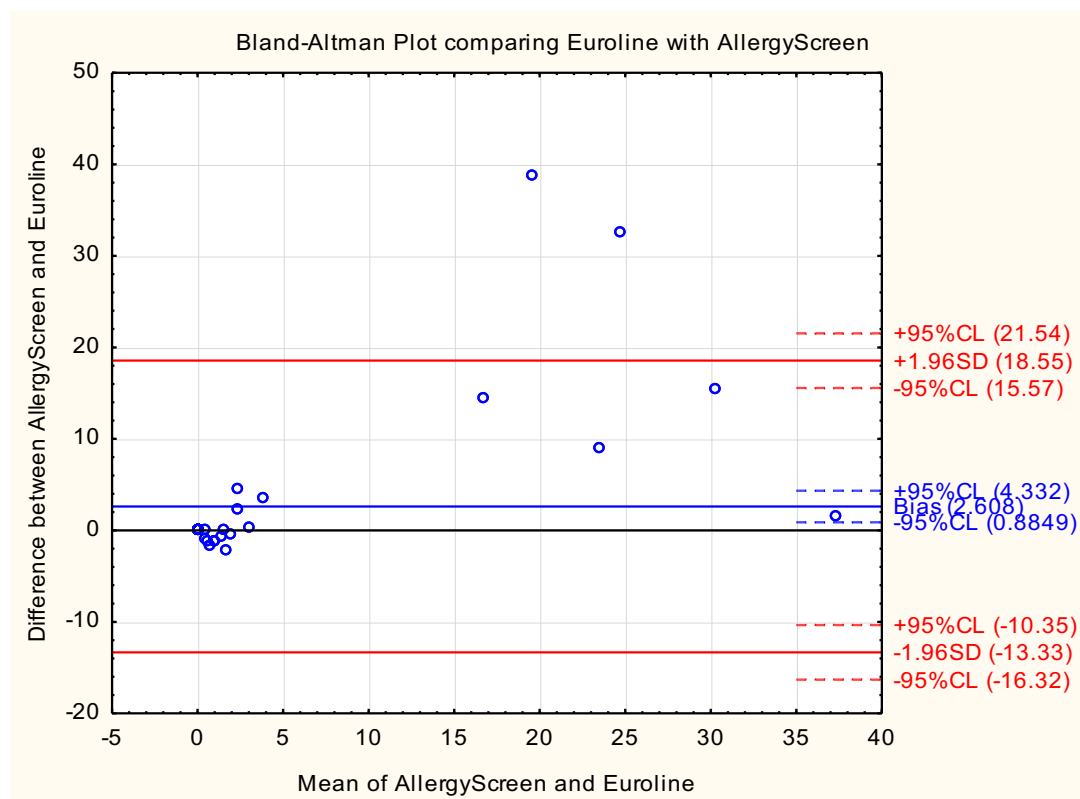


Рис. Графік Бленда – Альтмана для визначення специфічного IgE до алергену жита методами Rida AllergyScreen та Euroline

ном жита та виявленям специфічного IgE методом Euroline наявна помірна погодженість між результатами досліджень.

Для оцінки подібного розходження результатів двох систем визначення специфічного IgE до алергену жита методами Rida AllergyScreen та Euroline нами проведено порівняльний аналіз за графіками Бленда — Альтмана. Результати порівняння наведено на рисунку.

По-перше, систематична похибка результатів вимірювань дорівнює 2,6 ku/l, що свідчить про наявність систематичного розходження. При цьому графік розподілу відповідає типу графіків абсолютної систематичної похибки. По-друге, стандартне відхилення різниць склало 8,1, що суттєво у порівнянні із самими значеннями. По-третє, немає залежності різниці вимірювань від кількості специфічних IgE у крові. Крім того, частина значень не вкладаються у межі довірчого інтервалу $\pm 95\%$.

Висновки

Результати порівняння діагностичних параметрів двох систем визначення специфічного IgE до алергену жита методами Rida AllergyScreen та Euroline не дуже добре узгоджуються між собою внаслідок значного систематичного розходження показників.

Між даними шкірного тестування з алергенами жита та виявленям специфічного IgE методом Rida AllergyScreen є помірна погодженість між результа-

тами досліджень, між даними шкірного тестування з алергеном жита та виявленям специфічного IgE методом Euroline наявна помірна погодженість між результатами досліджень.

Список літератури

1. Weber RW. Cereal rye, *Secale cereale*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(4):A-6.
2. Westphal W, Becker WM, Schlaak M. Analysis of rye pollen (*Secale cereale*) allergens using patients' IgE, immunoprint, Western Blot and monoclonal antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1988;86(1):69-75.
3. Fränken J, Stephan U, Neuber K, Bujanowski-Weber J, Ulmer WT, König W. Characterization of allergenic components of rye and wheat flour (*Secale, Triticum vulgare*) by western blot with sera of bakers: their effects on CD23 expression. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1991;96(1):76-83.
4. Courtois J, Bertholet C, Tollenaere S, Van der Brempt X, Cavalier E, El Guendi S, et al. Detection of wheat allergens using 2D Western blot and mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*. 2020 Jan 30;178:112907. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.112907. Epub 2019 Oct 9.
5. García-Solaesa V, Abad SC. SDS-Polyacrylamide Electrophoresis and Western Blotting Applied to the Study of Asthma. *Methods Mol Biol*. 2016;1434:107-20. DOI: 10.1007/978-1-4939-3652-6_8.
6. Quirce S, Diaz-Perales A. Diagnosis and management of grain-induced asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013 Nov;5(6):348-56. DOI: 10.4168/aa.2013.5.6.348. Epub 2013 Jun 25.
7. Chauveau A, et al. Disagreement between Skin Prick Tests and Specific IgE in Early Childhood. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;170(2):69-74. DOI: 10.1159/000446776. Epub 2016 Jul 26.

Оригінальні дослідження

Відомості про автора

Богомолів Артемій Євгенійович — кандидат медичних наук, доцент кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

Сведения об авторе

Богомолів Артемій Євгенєвич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина.

Information about the author

Bogomolov Artemii Yevgeniyovych — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Phthisiology, Clinical Immunology and Allergology Department, National Pirogov Memorial Medical University, 21000, Pirogova, 56, Vinnytsia, Ukraine.

Надійшла до редакції 31.01.2020

Рецензент — проф. Тодоріко Л.Д.

© А.Є. Богомолів, 2020

МОРФОЛОГИЯ И МЕТРИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОЖНЫХ РАН, ПРИЧИНЕННЫХ НАЦИОНАЛЬНЫМИ УЗБЕКСКИМИ НОЖАМИ

Ф.Х. Бойманов, С.И. Индиаминов

Самаркандский государственный медицинский институт, г. Самарканд, Республика Узбекистан

Ключевые слова:

морфология, колото-резаные раны, национальный узбекский нож, судебная медицина.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 35-39.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.5

E-mail:davolash@mail.ru

Резюме. В ходе проведенных экспериментальных наблюдений авторами зафиксировано влияние индивидуальных особенностей национальных узбекских ножей на морфологическую картину колото-резаной раны.

С целью изучения морфологических и метрических особенностей исследованы колото-резаные раны кожи, причиненные национальными узбекскими ножами, взятые от 24 трупов лиц, погибших от острой и массивной кровопотери.

Выявлено, что морфологические и морфометрические особенности колото-резаных ранений, нанесенных узбекскими национальными ножами, являются отображением их конструктивных свойств, которые проявляются образованием извилистой формы раны, а также наличием широкого ободка кровоизлияний вокруг неё. Морфология этих ран отражает более выраженное травматическое воздействие национального ножа на кожу, чем при ранении обычным кухонным ножом. Вследствие того, что в конструкции национального ножа отличительной особенностью является толстый обух, клинок отличается своей массивностью, что, по-видимому, обуславливает его высокое травмирующее действие. В морфологии раны отражается относительно большая площадь обушковой части ножа, по сравнению с лезвийной, а также увеличение относительной площади раны на единицу длины её краёв. Приподнятое остриё лезвия проявляется в ране образованием точки укола.

Ключові слова:

морфологія, колото-різані рани, національний узбецький ніж.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 35-39.

МОРФОЛОГІЧНІ ТА МЕТРИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ШКІРНИХ РАН, ЗАПОДІЯНИХ НАЦІОНАЛЬНИМИ УЗБЕЦЬКИМИ НОЖАМИ

Ф.Х. Бойманов, С.І. Індіамінов

Резюме. У ході проведених експериментальних спостережень авторами зафіксовано вплив індивідуальних особливостей національних узбецьких ножів на морфологічну картину колото-різаної рани.

З метою вивчення морфологічних і метричних особливостей досліджені колото-різані рани шкіри, заподіяні національними узбецькими ножами, взяті від 24 трупів осіб, які загинули від гострої і масивної крововтрати. Виявлено, що морфологічні та морфометричні особливості колото-різаних ран, завданих узбецькими національними ножами, є відображенням їх конструктивних властивостей, які проявляються утворенням звивистої форми рани, а також наявністю широкого обідка крововиливів навколо неї. Морфологія цих ран відображає більш виражений травматичний вплив національного ножа на шкіру, ніж при пораненні звичайним кухонним ножом. Внаслідок того, що в конструкції національного ножа відмінною рисою є товстий обух, клинок відрізняється своєю масивністю, що зумовлює його високу травмуючу дію. Морфологічно рана характеризується відносно великою площею обушкової частини ножа, порівняно з лезом, а також збільшенням відносної площі рани на одиницю довжини її країв. Припідняте вістря леза зумовлює утворення в рані точки вколу.

Оригінальні дослідження

Keywords: morphology, stab-wound, national Uzbek knives.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 35-39.

MORPHOLOGY AND METRIC PROPERTIES OF SKIN WOUNDS, CAUSED BY NATIONAL UZBEK KNIVES

F.H. Boymanov, S.I. Indiaminov

Abstract. *In the course of the experimental observations, the authors recorded the influence of individual features of national Uzbek knives on the morphological picture of the stab-cut wound.*

In order to study morphological and metric features, stab-cut wounds of the skin caused by national Uzbek knives were studied, taken from 36 corpses of people who died from acute and massive blood loss.

It was revealed that the morphological and morphometric features of stab wounds inflicted by Uzbek national knives are a reflection of their structural properties, which are manifested by the formation of a tortuous wound, the presence of a wide rim of hemorrhages around it. The morphology of these wounds reflects the more pronounced traumatic effect of the national knife on the skin than when wounded with an ordinary kitchen knife. Due to the fact that a thick butt is a distinctive feature in the design of the national knife, the blade is distinguished by its massiveness, which, apparently, causes its high traumatic effect. The morphology of the wound reflects the relatively large area of the butt of the knife, compared with the blade, as well as an increase in the relative area of the wound per unit length of its edges. The raised tip of the blade appears in the wound by the formation of an injection point.

Введение. Изучение различных аспектов колото-резаных повреждений представляется весьма актуальным как с судебно-медицинской, клинической, так и социально-экономической точек зрения [1, 2, 4]. Основными задачами судебно-медицинской экспертизы колото-резаных повреждений являются определение механизма и условий их образования для целей идентификации орудия (оружия) травмы. Все детали клинка ножа: острие, зона острия, обух, скос лезвия, скос обуха, лезвие и основание клинка находят отражение в виде отдельных метрических параметров и определенных морфологических признаков повреждений кожного покрова [3, 7]. Ввиду наличия большого разнообразия ножей продолжается изучение морфологических признаков и особенностей образования повреждений одежды, кожного покрова, хрящей, костей и внутренних органов. Подчеркивается, что тщательное изучение макро- и микроскопических признаков раны облегчает диагностику основных свойств колюще-режущего предмета [5, 6]. В этом аспекте влияние национального узбекского ножа на формирование ран кожи остаётся малоизученным аспектом судебно-медицинской экспертизы колото-резаных повреждений.

Цель работы. Изучение особенностей морфологических и метрических свойств колото-резаных ран кожи, причиненных национальными узбекскими ножами.

Материал и методы. Нами исследовано 36 кожных лоскутов, изъятых у 24 трупов людей, погибших от ранений национальными узбекскими ножами. Большинство колото-резаных ран находились в области грудной клетки (24–66,67%). В области живота локализовались 5 ран (13,89%), в поясничной — 1 (2,78%) и областях конечностей — 6 (16,67%). Применены следующие

этапы подготовки материала и методы исследования:

1) подготовительный — кожные лоскуты, изъятые от трупов, в течение десяти дней содержались в спиртово-уксусно-водном растворе (2:1:7), затем очищались от подкожной жировой клетчатки и подсушивались при комнатной температуре;

2) визуальный — исследование невооруженным глазом;

3) измерительный — линейкой с ценой деления 0,1 см и штангенциркулем с ценой деления 0,01 см;

4) стереомикроскопический — микроскопом МБС-2 при боковом освещении и увеличении в 3,6–12 раз;

5) обзорное фотографирование — цифровым фотоаппаратом «NikonD5300»;

6) макрофотографирование — получение увеличенного изображения при печати фотографий или через микроскоп МБС-2;

7) графическое моделирование — изображение раны в виде графической модели с отображением особенностей повреждения краёв и концов;

8) математический — вычисление среднеарифметической величины по результатам пятикратного измерения и статистическая обработка с вычислением среднеарифметической величины.

Для определения относительных размеров ран, нанесенных кухонными и национальными ножами, использовали точечный метод по гг. Автандилову, применение которого обосновано в методических руководствах по морфометрии. Фотографии переносили в компьютер с помощью программы Adobe Photoshop и изменяли цвета фотографии — выбирались оттенки серого. Затем выделялся контур раны. После этого с помощью программы Paint корректировали изображение (удаляли

ненужные элементы) и оставляли только контур раны. Контур раны распечатывали, на них накладывали прозрачный лист с нанесенными точками, определяли число точек в просвете раны, а также число точек, попавших на линии контура раны. Так точечным методом была определена площадь обушковой и лезвийной половин раны в условных единицах и их соотношение, а также относительная площадь обушковой и лезвийной половин. После определения точечным методом длины краёв раны, определялось соотношение площади раны к единице длины её краёв.

Результаты исследования и их обсуждение. При изучении ран, нанесенных национальными ножами, учитывались следующие признаки ран: обушковый разрез, длина обушкового разреза, длина и ширина раны, форма концов (форма обушкового конца), характер краёв, поверхность стенок, дно раны и длина раневого канала.

При исследовании кожи было выявлено, что



Рис. 1. Раны разной длины, причиненные национальным ножом

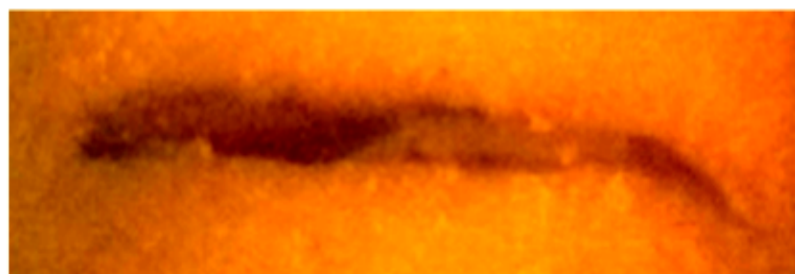


Рис. 2. Те же раны, что на предыдущем рисунке при стереомикроскопическом исследовании

стороны (80%), что объясняется условиями нанесения удара (в косом или косо-поперечном направлении). При нанесении удара прямо все стенки лезвийных разрезов имели общее направление, а стенки повреждений были отвесные (20%). Лезвийная часть основного разреза

из 36 ран 28 (77,78%) имеют извилисто-линейную и ломано-линейную форму, только 3 (8,33%) раны линейной формы, 2 (5,56%) раны имеют угловидную, 2 — трехлучевую (5,56%) и 1 — дугообразную (2,78%) формы. Длина ран колеблется от 1,0 до 6,0 см, в среднем $2,68 \pm 0,21$ см, их ширина находится в пределах от 3,0 до 0,1 см, в среднем $0,74 \pm 0,09$ см (рис. 1).

Направление ран было преимущественно косопоперечное и поперечное (30 ран, 83,33%) по отношению к осе травмированного участка тела, в 6 случаях (16,67%) раны имели продольное направление. Макроскопически на месте контакта концевой части клинка ножа с кожей обнаружены небольшие повреждения — след вкола в виде мелкозернистой поверхности, лишенной эпидермиса, коричневого цвета, которая располагается ниже уровня окружающей кожи. Точка вкола определялась в виде углообразной краевой выемки с локальным осаднением. В 22 случаях в точке вкола отчетливо определялась неровность краёв повреждения в виде мелковолнистой линии. В остальных случаях все края повреждений визуально определялись как ровные. При сопоставлении краёв повреждение представлялось в виде раны линейной формы. При стереомикроскопическом исследовании установлено, что края повреждений в точке вкола были неровными. Неровность краёв в области точки вкола определялась в виде волнистой линии.

Стереомикроскопически в большинстве случаев обушковые концы повреждений имели М, П-образные (67%) и реже Г, У-образные формы (33%). При исследовании стенок ран отмечено, что чаще всего стенки повреждений были отвесные с одной стороны и скошенные в одном направлении с противоположной

формировалась в результате действия режущей кромки лезвия.

Нередко вокруг ран отмечается широкая зона кровоизлияний (рис. 3).

Точечным методом определены соотношение площа-

Оригінальні дослідження



Рис. 3. Широкий ободок кровоизлияния вокруг раны, причиненной национальным ножом

дей и относительная площадь обушковой и лезвийной половины 9 ран, нанесенных национальными ножами, а также соотношение площади раны к её длине. Полученные данные приведены в таблице.

Результаты измерений и статистического анализа показали, что площадь обушковой половины ран, причиненных национальными ножами, в 1,53 раза больше, чем лезвийной. На единицу длины окружности раны приходится относительно её большая площадь.

Следовательно, морфологические и морфометрические особенности колото-резаных ранений, нанесенных узбекскими национальными ножами, являются отображением их конструктивных свойств, а именно наличием широкого обуха и приподнятого острия лезвия. Морфология ран отражает выраженное травматическое воздействие национального ножа на кожу. Это проявляется образованием извилистой формы раны, наличием

Таблица
Морфометрические показатели ран кожи, нанесенных национальными ножами

	Кожные раны									M± m
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
А	1,28	1,22	1,11	1,82	1,8	2,1	1,2	1,87	1,45	1,53±0,12
Б	56,16	54,33	52,53	64,52	64,29	67,74	54,55	64,29	56,15	59,39±1,90
В	43,84	45,07	47,47	35,48	35,71	32,25	45,45	35,71	40,85	40,20±1,84
Г	3,84	2,73	3,81	2,38	1,75	2,82	2,75	1,56	3,55	2,80±0,28

Примечание: А – соотношение обушковой и лезвийной половин кожных ран в условных единицах; Б – относительная площадь обушковой половины раны (%); В – относительная площадь лезвийной половины раны (%); Г – отношение площади раны к единице длины её краёв в условных единицах.

широкого ободка кровоизлияний вокруг неё. Вследствие того, что в конструкции национального ножа отличительной особенностью является толстый обух, клинок отличается своей массивностью, что, по-видимому, обуславливает его высокое травмирующее действие. В морфологии раны отражается относительно большая площадь обушковой части ножа, по сравнению с лезвийной, а также увеличение относительной площади раны на единицу длины её краёв. Приподнятое остриё лезвия проявляется в ране образованием точки укола.

Выводы. Таким образом, при исследовании морфологических и морфометрических особенностей колото-резаных ранений, нанесенных узбекскими национальными ножами, нами обнаружено следующее:

1. Рана имеет извилистую форму с наличием широкого ободка кровоизлияний вокруг неё, что обусловлено

выраженным травматическим воздействием национального ножа на кожу.

2. В морфологии раны отражается относительно большая площадь обушковой части ножа, по сравнению с лезвийной, а также увеличение относительной площади раны на единицу длины её краёв.

3. Приподнятое остриё лезвия проявляется в ране образованием точки укола.

Перспективы дальнейших исследований

Полученные данные о морфологических особенностях колото-резаных ран свидетельствуют о том, что они достаточно полно отражают конструктивные особенности клинков ножей, что можно учитывать как доказательные признаки для идентификации травмирующего предмета. В связи с этим одно из направлений дальнейшего исследования видится в применении име-

ющихся данных для выявления идентификационных признаков, отличающих конструктивные особенности национальных узбекских ножей.

Список литературы

1. Власюк ИВ, Евдокимов ПВ. Морфологическая характеристика колото-резаных повреждений кожи, причиненных ножом с зубчатым обухом. Судебно-медицинская экспертиза. 2013;5:16-8.
2. Крупин КН, Леонов СВ. Судебно-медицинская оценка морфологии колото-резаных ран, сформированных клинками ножей с различными дефектами острия. Судебно-медицинская экспертиза. 2011;3:39-41.
3. Пермяков АВ, Витер ВИ, Неволин НИ. Судебно-медицинская гистология. Ижевск-Екатеринбург: Экспертиза; 2003. 214 с.
4. Саркисян БА, Карпов ДА. Некоторые особенности слеодообразования при формировании колотых ран. Судебно-медицинская экспертиза. 2014;2:24-7.
5. Green MA. Stab Wounds Dynamics - A Recording Technique for Use in Medico-Legal Investigations. Journal Forensic Sciences Society. 2001;18(3-4):161-3.
6. Кочоян АЛ. Судебно-медицинская оценка особенностей резаных ран в зависимости от конструкции лезвия и условий травмирования [автореферат]. Барнаул; 2007. 20 с.
7. Jacques R, Kogon S, Shkrum M. An experimental model of tool mark striations by a serrated blade in human soft tissues. Am J Forensic Med Pathol. 2014;35(1):59-61.
1. Vlasjuk IV, Evdokimov PV. Morfoloģicheskaia kharakteristika koloto-rezanykh povrezhdeniy kozhi, prichinennykh nozhom s zubchatym obukhom [Morphological characteristics of stab-cut skin lesions caused by a knife with a serrated butt]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 2013;5:16-8. (in Russian).
2. Krupin KN, Leonov SV. Sudebno-meditsinskaya otsenka morfoloģii koloto-rezanykh ran, sformirovannykh klinkami nozhey s razlichnymi defektami ostriya [Forensic medical assessment of the morphology of stab-cut wounds formed by knife blades with various defects of the tip]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 2011;3:39-41. (in Russian).
3. Permyakov AV, Viter VI, Nevolin NI. Sudebno-meditsinskaya gistologiya [Forensic histology]. 2 ed. Izhevsk-Yekaterinburg: Expertise; 2003. 214 p. (in Russian).
4. Sarkisyan BA, Karpov DA. Nekotorye osobennosti sledoobrazovaniya pri formirovani kolotykh ran [Some features of trace formation during the formation of puncture wounds]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 2014;2:24-7. (in Russian).
5. Green MA. Stab Wounds Dynamics - A Recording Technique for Use in Medico-Legal Investigations. Journal Forensic Sciences Society. 2001;18(3-4):161-3.
6. Kochoyan AL. Sudebno-meditsinskaya otsenka osobennostey rezanykh ran v zavisimosti ot konstruksii lezviya i usloviy travmirovaniya [Forensic evaluation of the features of cut wounds depending on the design of the blade and the conditions of injury] [dissertation abstract]. Barnaul; 2007. 20 p. (in Russian).
7. Jacques R, Kogon S, Shkrum M. An experimental model of tool mark striations by a serrated blade in human soft tissues. Am J Forensic Med Pathol. 2014;35(1):59-61. doi: 10.1097/PAF.0000000000000078.

References

Сведения об авторах

Бойманов Фарход Холбоевич — ассистент кафедры судебной медицины и патологической анатомии Самаркандского медицинского института, г. Самарканд, Республика Узбекистан.

Индиаминов Сайит Индиаминович — доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой судебной медицины и патологической анатомии Самаркандского медицинского института, г. Самарканд, Республика Узбекистан.

Відомості про авторів

Бойманов Фарход Холбойович — асистент кафедри судової медицини та патологічної анатомії Самаркандського медичного інституту, м. Самарканд, Республіка Узбекистан PhD.

Індіамінов Сяїт Індіамінович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри судової медицини та патологічної анатомії Самаркандського медичного інституту, м. Самарканд, Республіка Узбекистан.

Information about the authors

Boymanov Farhod Holboevych — Assistant of the Department of Forensic Medicine and Pathological Anatomy, Samarkand Medical Institute, PhD, Samarkand, Uzbekistan.

Indiaminov Sayit Indiaminovich — Head of the Department of Forensic Medicine and Pathological Anatomy, Samarkand Medical Institute, Doctor of Medical Sciences, Professor, Samarkand, Uzbekistan.

Надійшла до редакції 28.11.2019

Рецензент — проф.Бачинський В.Т.

© Ф.Х. Бойманов, С.И. Индиаминов, 2020

ВИКОРИСТАННЯ ЛАЗЕРНОЇ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ ЯК БІОФІЗИЧНОГО МЕТОДУ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

К.О. Волошинська^{1,2}, О.В. Гарвасюк¹, С.М. Ковальчук², М.В. Ковальчук²

¹ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

²Державна установа «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по м. Києву», м. Київ, Україна

Ключові слова: лазерна спектрофотометрія, артеріальна гіпертензія, ендотелін-1, перименопауза.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 40-45.

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.6

E-mail: katep@ukr.net,
sashagarvasuk@gmail.com

Актуальність дослідження. Розвиток сучасних технологій вимагає нових підходів до методів діагностики біологічних об'єктів та стимулює їх розвиток в усіх галузях людської діяльності, у тому числі і в медицині. **Мета роботи** — провести інфрачервону спектрофотометрію плазми крові для визначення кореляції інтегральних показників інфрачервоного спектроскопічного аналізу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією в перименопаузі з наявністю чи відсутністю цукрового діабету до та після проведеного лікування.

Матеріал і методи. Нами застосовано біофізичний метод інфрачервоної спектрофотометрії у 124 пацієнтів з артеріальною гіпертензією в перименопаузі, з чи без супутнього цукрового діабету, з метою визначення кореляції інтегральних показників інфрачервоного спектроскопічного аналізу. **Результати.** Вирішено задачу детального визначення спектрометричних коефіцієнтів у діагностично-значимій частотній ділянці досліджуваних зразків. Проаналізовано вміст ендотеліну-1 у спектрах пропускання плазми крові в обраного контингенту хворих.

Висновок. Доведено, що метод інфрачервоної спектрофотометрії плазми крові дозволяє з високою точністю (98,6%) проводити інфрачервоний експрес-аналіз стану пацієнтів до лікування, під час та після призначеного лікування, не застосовуючи дороговартісні та громіздкі методи імуноферментного аналізу.

Ключевые слова: лазерная спектрофотометрия, артериальная гипертензия, эндотелин-1, перименопауза.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 40-45.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ, КАК БИОФИЗИЧЕСКОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Е.А. Волошинская, А.В. Гарвасюк, С.М. Ковальчук, М.В. Ковальчук

Актуальность исследования. Развитие современных технологий требует новых подходов к методам диагностики биологических объектов и стимулирует их развитие во всех отраслях человеческой деятельности, в том числе и в медицине.

Цель работы — провести лазерную спектрофотометрию плазмы крови для определения корреляции интегральных показателей инфракрасного спектроскопического анализа у пациентов с артериальной гипертензией в перименопаузе с наличием сахарного диабета, или без него, до и после проведенного лечения.

Материал и методы. Нами использовано биофизический метод инфракрасной спектрофотометрии у 124 пациентов с артериальной гипертензией в перименопаузе, с или без сопутствующего сахарного диабета, с целью определения интегральных показателей инфракрасного спектроскопического анализа.

Результаты. Решено задачу детального определения спектрофотометрических коэффициентов в диагностически-значимой частотной области исследуемых образцов. Проанализировано содержание эндотелина-1 в спектрах пропускания плазмы крови у избранного контингента больных.

Вывод. Доказано, что метод инфракрасной спектрофотометрии плазмы крови дает возможность с высокой точностью (98,6%) проводить инфракрасный экспресс-анализ состояния пациентов до и после назначенного лечения, не используя при этом дорогостоящие и громоздкие методы иммуноферментного анализа.

Keywords: laser spectrophotometry, arterial hypertension, endothelin-1, perimenopause.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 40-45.

LASER SPECTROPHOTOMETRY AS BIOPHYSICAL METHOD FOR ENDOTHELIN-1 DETERMINING CONTENT IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

K.O. Voloshynska, O.V. Garvasiuk, S.M. Kovalchuk, M.V. Kovalchuk

Relevance of research. The technology development requires new approaches in biological objects diagnostics and stimulates their development in all areas of human activity including medicine.

Objective. We applied laser spectrophotometry of the blood plasma for definition the correlation of spectrophotometry indicators in patients with arterial hypertension in perimenopause with diabetes mellitus or without it.

Material and methods. We used biophysical method of the laser spectroscopy in 124 patients with arterial hypertension in perimenopause with diabetes mellitus or without it for definition the correlation of spectrophotometry indicators.

Results. We have solved the problem of detailed definition of the spectroscopy's coefficients in the significant frequency area of the samples. Endothelin-1 content was analyzed in the selected contingent of patients.

Conclusions. We have proved that method of the laser spectrophotometry of the blood plasma give an opportunity to conduct the monitoring of patients condition with high accuracy (98,6%).

Вступ. На даний час налічується кілька тисяч методів аналізу рідких біологічних середовищ, у ході яких визначається концентрація більше ста речовин [1]. Серед інших важливе місце посідають методи аналізу рідких біологічних середовищ, які базуються на кількісному ультрафіолетовому абсорбційному спектральному аналізі (УФ спектрофотометрії) [2]. До переваг таких методів можна віднести оперативність, порівняно низьку вартість використовуваної апаратури і можливість автоматизації, високу точність і відтворюваність, відсутність необхідності в застосуванні реактивів і т. д. Спектрофотометричний аналіз також широко застосовується для контролю ряду рідких лікарських форм, особливо препаратів рослинного і тваринного походження, склад яких багато в чому близький до складу рідких біосередовищ [3, 4].

Найбільшого поширення в клініко-біохімічних дослідженнях, завдяки своїй універсальності, простоті в застосуванні і невисоким вимогам до використовуваної апаратури, отримали непрямі спектрофотометричні методи, які також часто називають колориметричним [5]. Аналіз за таких методів вимагає додавання в досліджуване середовище специфічного для визначуваного компонента реагенту, який вступає з ним у хімічну реакцію з утворенням сполуки, яка сильно поглинає

світло в ділянці прозорості аналізованого середовища. Якщо середовище, що досліджується, прозоре в видимій ділянці, зорво це спостерігається як забарвлення, і відповідна реакція називається кольоровою. Концентрація аналізованого компонента потім обчислюється за величиною екстинкції, вимірної на довжині хвилі максимуму смуги поглинання продукту кольорової реакції [6, 7]. Часто колориметричні методи реалізуються способами «сухої хімії», з використанням різних аналітичних смужок, що ще більше спрощує процедуру аналізу [8]. Перевагою непрямих спектрофотометричних методів є можливість визначати концентрацію речовин, які не поглинають або слабо поглинають в ультрафіолетовій і видимій ділянках. До недоліків таких методів потрібно віднести необхідність застосування реактивів, інвазивність та обмежені можливості одночасного аналізу по декількох компонентах [9].

Прямі методи базуються на безпосередньому визначенні вмісту аналізованої речовини в пробі за результатами вимірювання екстинкції середовища на одній або декількох довжинах хвиль без використання будь-яких додаткових реагентів у відповідності з основними принципами абсорбційного спектрального аналізу [1, 3].

Перспективним виглядає поляриметричний метод діагностики патологічних змін плазми крові людини,

Оригінальні дослідження

оскільки відомо, що пропорційний вміст основних білків плазми крові (альбумінів та глобулінів) змінюється [8]. Саме тому ми і вирішили використати його в нашому дослідженні.

Мета дослідження. Провести інфрачервону спектрофотометрію плазми крові для визначення кореляції інтегральних показників інфрачервоного спектроскопічного аналізу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією в перименопаузі з наявністю чи відсутністю цукрового діабету до та після проведеного лікування.

Матеріал і методи. У дослідження включено 124 пацієнтки жіночої статі, віком від 42 до 59 років, у середньому (50,9±5,3) років. Всі включені в дослідження пацієнти отримували базисну терапію, яка передбачала призначення гіпотензивних засобів: лізиноприл або амлодипін; статинів. Особи I групи із цукровим діабетом додатково отримували метформін. Частина пацієнтів кожної групи (27 осіб I групи та 26 осіб II групи) приймала вищезазначені препарати в поєднанні з L-аргініном.

Як об'єкт дослідження використовували плазму крові, підготовлену для проведення спектрального аналізу. Плазму висушували при кімнатній температурі в напівприкритій чашці Петрі. Сухий залишок вводили у вазелінове масло і отримували суспензію, яку потім піддавали ІЧ — спектроскопії з реєстрацією спектрів поглинання в ділянці 400–4000 см⁻¹. При отриманні спектрограми визначали висоту піків смуг поглинання з максимумами при 1170, 1165, 1150, 1140, 1130, 1100, 1070, 1025 см⁻¹ і обчислювали середнє значення висоти всіх піків — С. Потім визначали відношення кожного попереднього піку до подальшого: 1170/1165, 1165/1150, 1150/1140, 1140/1130, 1130/1100, 1100/1070, 1070/1025. Інформативні показники позначали умовними символами (Z1– Z6). Показник Z1 являє собою найбільше отримане значення, а показник Z2 — найменше. Крім того, введено додатковий показник –Z3, який є різницею Z1 і Z2. Середнє значення всіх показників позначено,

як Z4. Також обчислювали величину Z5 — відношення висоти піка з максимумом при 1165 см⁻¹ по висоті піка з максимумом при 1170 см⁻¹, величину Z6 — відношення висоти піка з максимумом при 1130 см⁻¹ до середнього значення величини висот піків (Z5) і величину Z6 — відношення висоти піка з максимумом при 1100 см⁻¹ до середнього значення величини висот (Z5).

Як експериментальна установка використовувався стандартний вимірювальний комплекс "SPEKORD-75 IR", що дає можливість зареєструвати спектри пропускання досліджуваних зразків. Це робиться автоматично на самописці в діапазоні хвилових чисел 4000–400 см⁻¹, що відповідає довжинам хвиль X= 2.5–25 мкм. Технічні характеристики приладу:

1. Напруга живлення 220 В;
2. Споживана потужність 160 Вт;
3. Діапазон хвилових чисел 4000–400 см⁻¹;
4. Похибка хвилових чисел ±2 см⁻¹;
5. Роздільна здатність: при 4000 см⁻¹–5 см⁻¹; при 3200 см⁻¹ –2 см⁻¹; при 2500 см⁻¹–1 см⁻¹;
6. Похибка відтворення ±2%;
7. Час запису: 2, 4, 11, хв/лист формату А4;
8. Частота модуляції пучків 12.5 Гц.

Коефіцієнти пропускання зразків у відсотках визначаються двопробним методом із використанням принципу оптичного диференціювання. Для цього в один із променів монохроматора поміщається еталонний зразок, а в інший — досліджуваний згідно зі схемою (рис. 1). Коли інтенсивності обох компонентів рівні між собою, загальний електричний сигнал на виході термoelementa є постійним. У момент порушення рівності інтенсивностей променів на виході приймача виникає змінний сигнал, який після підсилення, фазочастотного випрямлення і перетворення, керує пером самописця. Величина відхилення пера пропорційна коефіцієнту пропускання досліджуваного зразка відносно еталону для кожної частоти (довжини хвилі) і фіксується

Таблиця 1

Зведені статистичні спектрометричні коефіцієнти вмісту ендотеліну-1 плазми крові хворих на артеріальну гіпертензію до та після лікування

Z _i	Спектрометричний коефіцієнт			
	контроль	1-ша група	2-га група	3-тя група
Z1	0.2± 0,003	0.49± 0,054	0.31± 0,002	0.33 ± 0,04
Z2	0.7± 0,009	0.93± 0,004	0.8± 0,009	0.10 ± 0,03
Z3	0.8± 0,007	0.71± 0,08	0.59± 0,03	0.61± 0,025
Z4	0.95± 0,29	1.06± 0,27	1.14± 0,19	1.02± 0,25

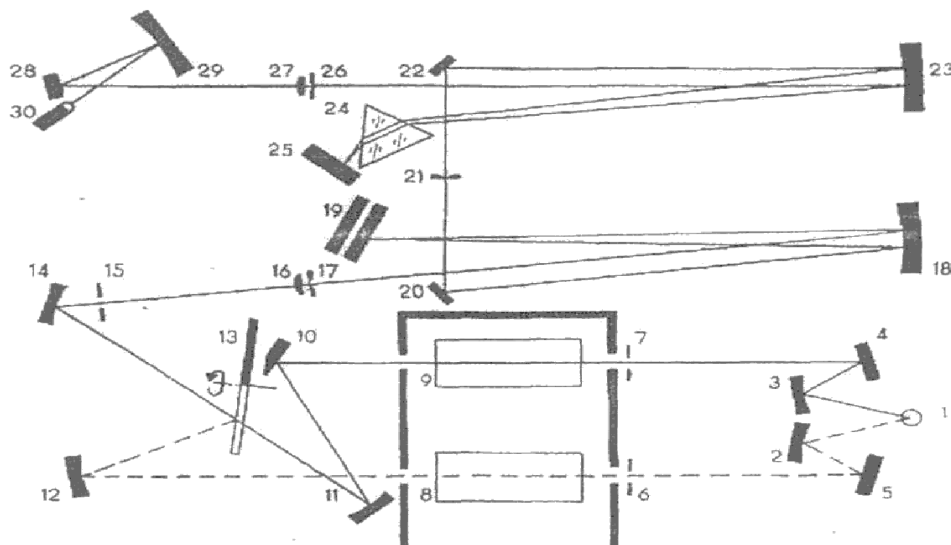


Рис.1. Оптична схема спектрофотометра "SPEKORD - 75 IR"

Позначення: 1 — джерело інфрачервоного випромінювання — глобар; 2–5 — дзеркала, які створюють два промені; 6–7 — вхідні діафрагми; 8 — досліджуваній; 9 — еталонний зразок; 10, 11, 12, 14 — оптична система для зведення двох пучків в один; 13 — модулятор; 17 — вхідна щілина монохроматора; 18–22 — поворотні дзеркала; 23 — об'єктив монохроматора; 24 — дисперсійний елемент; 25 — дзеркало автоколіматора; 26 — вхідна щілина; 27–29 — елементи фокусування випромінювання на радіаційний термоелемент; 30 — дзеркальний модулятор із диском, що обертається (13), по черговою направляє обидва промені після проходження досліджуваного і еталонного зразків на вхідну щілину монохроматора 17.

на діаграмному папері.

Результати дослідження та їх обговорення. Вирішено задачу детального визначення спектрометричних коефіцієнтів у діагностично-значимій частотній ділянці досліджуваних зразків. Аналізувався вміст ендотеліну-1 у спектрах пропускання плазми крові в таких групах хворих:

1-ша група — хворі на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет (n=54);

2-га група — хворі на артеріальну гіпертензію без цукрового діабету (n=50);

3-тя група — група контролю (n=20).

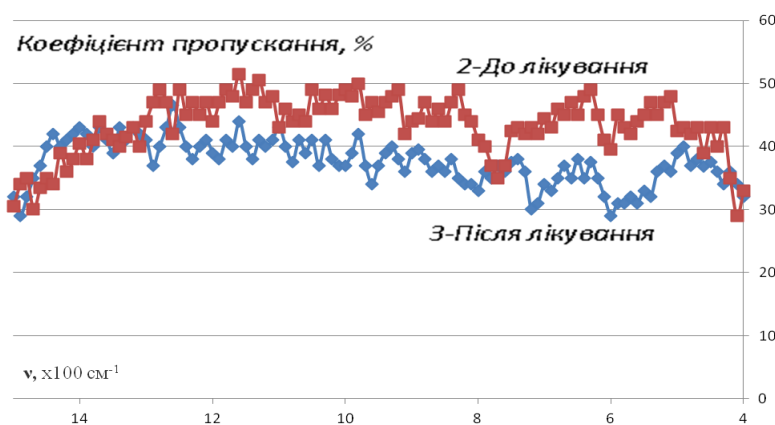


Рис. 2. Зведені ІЧ-спектри пропускання плазми венозної крові пацієнтів 1-ї групи до та після лікування

На першому етапі вимірювання здійснювався запис спектрів у межах кожної підгрупи в ділянці 400–4000 см⁻¹. Спостерігається змінний характер проявів поглинаючої здатності венозної крові в спектральній ділянці 1500–4000 см⁻¹ і монотонний характер спектральної залежності в ділянці 400–1500 см⁻¹.

Виявлена діагностично-актуальна ділянка спектрального інтервалу (400–1500 см⁻¹) у проявах поведінки розрахованих спектральних коефіцієнтів, що дозволило нам перейти до використання методу «спектрального мікроскопа», а саме:

- звужити досліджуваний частотний інтервал від

«широкого» до «вузького», що зменшить як час проведення спектральних вимірювань, так і підвищить детальність подальшого розрахунку спектрометричних коефіцієнтів;

- виділити діагностично-значимі спектральні лінії поглинання ендотеліну-1 у ділянці 400–1500 см⁻¹, встановити відмінні і специфічні значення спектрометричних коефіцієнтів для кожної із підгруп досліджуваних пацієнтів до та після лікування.

Так, опорною частотою для усіх представлених залежностей була вибрана 1500 см⁻¹, а сигнальними (діагностично-значимими) були вибрані наступні: 1150, 955, 720 та 590 см⁻¹. У таблиці 1 вказані коефіцієнти, по-

Оригінальні дослідження

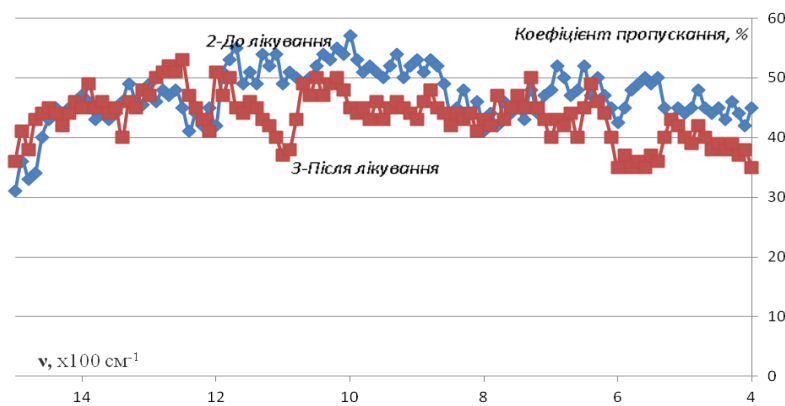


Рис. 3. Зведені ІЧ-спектри пропускання плазми венозної крові пацієнтів 2-ї групи до та після лікування

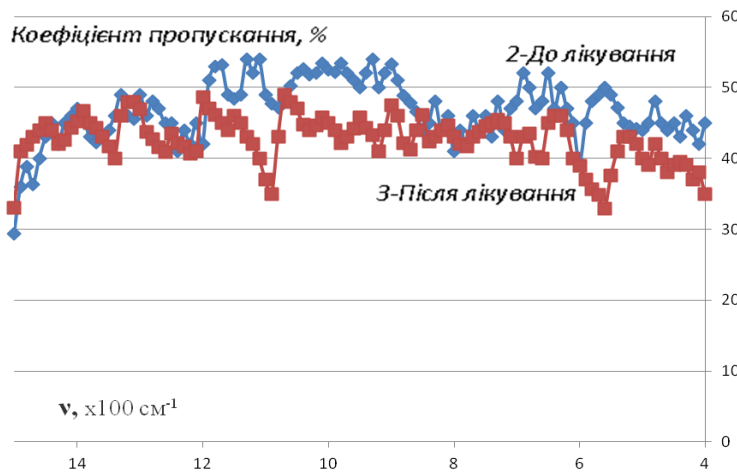


Рис. 4. Зведені ІЧ-спектри пропускання плазми венозної крові пацієнтів 3-ї підгрупи до та після лікування

Висновок

Встановлено спектральний діапазон вмісту ендотеліну-1 у плазмі крові пацієток з артеріальною гіпертензією в перименопаузі: для ендотеліну-1 спостерігався змінний характер проявів поглинаючої здатності венозної крові в спектральній ділянці 1500–4000 см⁻¹ і монотонний характер спектральної залежності в ділянці 400–1500 см⁻¹. Метод інфрачервоної спектроскопії плазми крові дозволяє з високою точністю (98,6%) проводити інфрачервоний експрес-аналіз стану пацієток до лікування, під час та після призначеного лікування, не застосовуючи дороговартісні та громіздкі методи імуноферментного аналізу.

Список літератури

1. Ushenko AG, Pishak VP, Pishak OV, Arbutov AS. Mueller matrices mapping of biological tissue architectonics. Proc SPIE. 2004 Jun;5477. DOI: 10.1117/12.559803.
2. Peresunko O, Kruk T, Voloshynska K, Gruia I, Gavrila C, Yermolenko S, et al. Spectrometry techniques in diagnostics of

значені Z1 — Z4.

Таким чином, одержані результати показали, що використання методу ІЧ спектроскопії у діапазоні частот 400–4000 см⁻¹ дозволило:

1. Встановити діагностично значимі кількісні параметри ступеня (спектральний коефіцієнт) поглинання плазми крові пацієнтів у різних діапазонах залежно від вмісту тригліцеридів та ендотеліну-1 плазми крові.

2. Підтвердити характер проявів показників вмісту тригліцеридів та ендотеліну-1 плазми крові в досліджуваних групах хворих залежно від стану до та після лікування та встановити кореляцію їх значень із спектральними коефіцієнтами.

3. Виявити діагностично-актуальну ділянку спектрального інтервалу (400–1500 см⁻¹) в проявах поведінки розрахованих спектральних коефіцієнтів, що можна використати як метод «спектрального мікроскопа».

4. Спрогнозувати в майбутньому проведення експрес-аналізу стану пацієнта (процедура скринінгу) протягом його лікування в часі та здійснювати вибір методики лікування.

hereditary breast cancer. ProcSPIE. 2015 Feb;9258. DOI: 10.1117/12.2068184.

3. Ushenko AG. Laser polarization microscopy of biofractals. ProcSPIE. 1998 Aug;3573. DOI: 10.1117/12.324602.
4. Ushenko YuA. Polarized cartography of biofractals. Elektronika. 2004;8-9:313-5. DOI: 10.1109/LFNM.2004.1382477.
5. Ushenko YuA. Polarization phase mapping of biological tissues: II. Skin as a transformer of vector structure of coherent radiation. Proc SPIE. 2004 Jun;5477. doi: 10.1117/12.560024.
6. Ushenko AG. Laser probing of biological tissues and the polarization selection of their images. Optics and Spectroscopy. 2001 Dec;91(6):932-6.
7. Voloshynska K, Ilashchuk T, Yermolenko S. 2015. Spectropolarimetry of blood plasma in optimal molecular targeted therapy Proc. of SPIE 9258 (92580P).
8. Ushenko AG, Burkovets DM, Yermolenko SB, Ushenko YuA, Pishak VP, Pishak OV, et al. Polarized microstructure of laser radiation scattered by optically active biotissues. Proc SPIE. 1999 Nov;3904. DOI: 10.1117/12.370450.
9. Voloshynska K, Ilashchuk T, Yermolenko S. Spectropolarimetry of blood plasma in optimal molecular targeted therapy. Proc of SPIE. 2015 Feb 20;9258. DOI: 10.1117/12.2068189.

Відомості про авторів

Волошинська Катерина Олександрівна — здобувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Лікар-кардіолог ДУ «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по м. Києву», м. Київ, Україна.

Гарвасюк Олександра Василівна — асистент кафедри патологічної анатомії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Ковальчук Сергій Михайлович — завідувач кардіологічного відділення ДУ «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по м. Києву», м. Київ, Україна.

Ковальчук Марія Вікторівна — лікар з ультразвукової діагностики ДУ «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по м. Києву», м. Київ, Україна.

Сведения об авторах

Волошинская Екатерина Александровна — соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней ВГУЗ Украина «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Врач-кардиолог ГУ «Территориальное медицинское объединение Министерства внутренних дел Украины по г. Киеву», г. Киев, Украина.

Гарвасюк Александра Васильевна — ассистент кафедры патологической анатомии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Ковальчук Сергей Михайлович — заведующий кардиологическим отделением ГУ «Территориальное медицинское объединение Министерства внутренних дел Украины по г. Киеву», г. Киев, Украина.

Ковальчук Мария Викторовна — врач ультразвуковой диагностики ГУ «Территориальное медицинское объединение Министерства внутренних дел Украины по г. Киеву», г. Киев, Украина.

Information about the authors

Voloshynska Kateryna — assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine «Bukovinian State Medical University». Cardiologist in SI «Territorial Medical Association of the Internal Affairs Ministry in Kiev», Kiev.

Garvasiuk Olexandra — assistant of the Department of Pathological Anatomy of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Kovalchuk Sergiy — the manager of Cardiological Department in SI «Territorial Medical Association of the Internal Affairs Ministry in Kiev», Kiev.

Kovalchuk Maria — doctor of the ultrasound diagnostics in SI «Territorial Medical Association of the Internal Affairs Ministry in Kiev», Kiev.

Надійшла до редакції 19.02.2020

Рецензент — проф. Федів О.І.

© К.О. Волошинська, О.В. Гарвасюк, С.М. Ковальчук, М.В. Ковальчук, 2020

ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНІ ЗАХВОРЮВАННЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ З ХРОНІЧНОЮ АКТИВОВАНОЮ ПРОСТОЮ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

І.Г. Гайдучок², Ю.В. Федоров¹, Х.О. Лищук-Якимович¹, Р.М. Пукаляк¹

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

²ТзОВ «Львівський медичний інститут», м. Львів, Україна

Ключові слова:

системні захворювання сполучної тканини, хронічна активована HSV ½ інфекція, клітинний імунітет.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 46-53.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.7

E-mail: lvivmedinst@gmail.com., docilnist@gmail.com

Резюме. Формування імунної відповіді у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною активованою HSV ½ інфекцією є складним та багатокомпонентним процесом, що визначає стан природженого та набутого клітинного імунітету, який значною мірою зумовлений характером перебігу цієї інфекції та інтенсивністю її активації.

Мета - виявити зміни показників клітинної ланки імунної системи у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною активованою HSV ½ інфекцією та оцінити вплив цих порушень на розвиток аутоімунної патології.

Матеріал і методи. Обстежено 380 хворих на системні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріаз) із хронічною активованою HSV ½ інфекцією. У 45 із них на основі результатів полімеразної ланцюгової реакції верифікована активна фаза хронічної HSV ½ інфекції, а в інших 335 – латентна. Для оцінки стану природженого клітинного імунітету визначали показники фагоцитарної ланки, застосовуючи стимулюючу активність клітин E.coli. Стан набутого клітинного імунітету наглядно вивчали на основі аналізу результатів кількісного складу популяцій і субпопуляцій лімфоцитів, їх функціональної здатності щодо експресії ранніх та пізніх активізаційних маркерів. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали із застосуванням загальноприйнятих методів варіаційної статистики.

Результати. У хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною активованою HSV ½ інфекцією виявлено активацію клітинної ланки імунітету за умов реактивації HSV ½, що підтверджує існування імунозалежних процесів із посиленням аутоагресії та послабленням протипатогенного імунного захисту при реактивації інфекції.

Висновки. Наявність хронічної активованої HSV ½ інфекції у хворих на системні захворювання сполучної тканини спричиняє активацію клітинної ланки імунітету, що створює умови для розвитку аутоімунних процесів.

Ключевые слова:

системные заболевания соединительной ткани, хроническая активированная HSV ½ инфекция, клеточный иммунитет.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 46-53.

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ С ХРОНИЧЕСКОЙ АКТИВИРОВАННОЙ ПРОСТОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

И.Г. Гайдучок, Ю.В. Федоров, Х.О. Лищук-Якимович, Р.М. Пукаляк

Резюме. Формирование иммунного ответа у больных системными заболеваниями соединительной ткани с хронической активированной HSV ½ инфекцией является сложным и многокомпонентным процессом, определяющим состояние врожденного и приобретенного клеточного иммунитета, обусловленного в значительной мере характером течения этой инфекции и интенсивностью ее активации.

Цель - выявить изменения показателей клеточного звена иммунитета у больных системными заболеваниями соединительной ткани с хронической активированной HSV ½ инфекцией и оценить влияние этих нарушений на

развитие аутоиммунной патологии.

Материал и методы. Обследовано 380 больных системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, системные васкулиты, ревматоидный артрит, псориаз) с хронической HSV ½ инфекцией. В 45 из них на основании результатов полимеразной цепной реакции была верифицирована активная фаза хронической HSV ½ инфекции, а в других 335 – латентная. Для оценки состояния врожденного клеточного иммунитета определяли показатели фагоцитарного звена, применяя стимулирующую активность клеток *E.coli*. Состояние приобретенного клеточного иммунного надзора изучали на основании анализа результатов количественного состава популяций и субпопуляций лимфоцитов, их функциональной способности к экспрессии ранних и поздних активизационных маркеров. Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением общепринятых методов вариационной статистики.

Результаты. У больных системными заболеваниями соединительной ткани с хронической активированной HSV ½ инфекцией выявлено активацию клеточного звена иммунитета, особенно в активной фазе HSV ½, что подтверждает существование иммунозависимых процессов с усилением аутоагрессии и ослаблением противоинойфекционной иммунной защиты при реактивации инфекции.

Выводы. Присутствие хронической активированной HSV ½ инфекции у больных системными заболеваниями соединительной ткани вызывает активацию клеточного звена иммунитета, создавая условия для развития аутоиммунных процессов.

Keywords: systemic connective tissue diseases, chronic activated HSV ½ infection, cellular immunity.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 46-53.

PECULIARITIES OF CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES WITH CHRONIC ACTIVATED HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTION

I.G. Gaiduchok, Yu.V. Fedorov, Kh.O. Lyshchuk-Yakymovych, R.M. Pukalyak

Abstract. The formation of an immune response in patients with systemic connective tissue diseases with chronic activated HSV infection is a complex and multicomponent process, that determines the state of innate and acquired cellular immunity, which is largely predetermined to the nature of the course of this infection and the intensity of its activation.

Objective. Detect changes in indicators of the cellular level of immunity in patients with systemic connective tissue diseases with chronic activated HSV ½ infection and evaluate the impact of these disorders on the development of autoimmune pathology.

Material and methods. 380 patients with systemic connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis, rheumatoid arthritis, psoriasis) with chronic HSV ½ infection were examined. In 45 of them, based on the results of the polymerase chain reaction, the active phase of chronic HSV ½ infection was verified, while in the other 335, the latent phase. To assess the state of innate cellular immunity was determined phagocytic indices, using the stimulating activity of *E.coli* cells. The state of acquired cellular immune surveillance was studied on the basis of an analysis of the results of the quantitative composition of the populations and subpopulations of lymphocytes, their functional capacity for the expression of early and late activation markers. Statistical processing of the results of the study was carried out using generally accepted methods of variation statistics.

Results. In patients with systemic connective tissue diseases with chronic activated HSV ½ infection have revealed activation of the cellular immune system, especially in the active phase of HSV ½, which confirms the existence

Оригінальні дослідження

of immune-dependent processes with increased autoaggression and attenuated anti-infective immune protection during reactivation.

Conclusions. *The presence of chronic activated HSV ½ infection in patients with systemic connective tissue diseases causes activation of cellular immunity, which creates the conditions for the development of autoimmune processes.*

Вступ. Останніми роками спостерігається зростання кількості хворих, які страждають від хронічних активованих інфекцій вірусного генезу, що ускладнює перебіг основного захворювання, сприяє хронізації патологічного процесу, посилює порушення в імунній системі, що призводить до подальшого розвитку аутоімунних патологій, однією із причин яких є зростання активності імунотропних інфекцій [1].

Найчастіше спостерігається активація герпесвірусних інфекцій, які викликають ДНК-вмісні опортуністичні віруси з родини Herpesviridae, що характеризуються складним патогенезом, поліморфною і варіабельною клінічною картиною з формуванням загальних симптомів і/або ураженням різних органів і систем людського організму, індукцією лімфопроліферативних, аутоімунних, алергічних і онкологічних ускладнень [1, 2].

На даний час встановлено, що цілий ряд аутоімунних захворювань (класичні системні хвороби сполучної тканини, системні васкуліти, системний склероз, неспецифічний виразковий коліт тощо) асоційовані з герпесвірусами, які відіграють ключову роль як в інфекційній, так і в неврологічній, ревматологічній, гастроентерологічній, онкологічній, гематологічній патологіях [3, 4].

Важливе клінічне значення при системних захворюваннях сполучної тканини (СЗСТ) мають віруси простого герпесу 1-го та 2-го типу (HSV ½) [1, 2, 5]. Активно досліджується їх роль у розвитку різних патологічних станів [6, 7, 8, 9]. Встановлено, що однією з причин імунологічних порушень у пацієнтів із СЗСТ є опортуністичні інфекції, до яких належать насамперед герпесвіруси [5, 8]. Останні відіграють роль тригерних чинників, які запускають аутоімунні патологічні процеси, зумовлені імунним лізисом клітин під впливом клітинних і гуморальних реакцій специфічного проти-вірусного імунітету та реакцій проти власних клітин організму [6, 10, 11].

Сьогодні досягнуто значних успіхів у вивченні патогенезу СЗСТ [3, 5]. Більшість науковців вважає, що герпесвірусні інфекції пов'язані з розвитком та активацією СЗСТ, але повністю не вивчено чітких патогенетичних зв'язків між наявністю цих інфекцій та розвитком аутоімунної патології. Фахівці не можуть зрозуміти, з чим пов'язана негативна реакція імунної системи на власні тканини. Основну причину розвитку СЗСТ вбачають у порушенні стану імунної системи, зокрема в суттєвій зміні показників, у першу чергу, клітинного імунітету, що є провідною ланкою патогенезу цих захворювань [8, 9, 11].

Згідно зі сучасними уявленнями, захисну роль при інфікуванні організму герпесвірусами відіграють різно-

манітні специфічні та неспецифічні клітинні фактори імунітету, що пов'язані з кооперацією віруснейтралізуючих нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів, а клінічна маніфестація герпетичної інфекції пов'язана з порушеннями функцій імунної системи та здатністю вірусів негативно впливати на імунну відповідь [6, 11]. Тому вивчення природжених і специфічних клітинних механізмів захисту є важливим етапом у запобіганні розвитку тяжкої системної інфекції.

Відомо, що на хронічну HSV ½ інфекцію активно реагує клітинна ланка природженого та набутого імунітету, зміни якої забезпечують основний імунологічний контроль над реплікацією цих вірусів [9]. Проте у хворих, в яких є пошкоджена або виснажена ця ланка імунного нагляду, спостерігається активація HSV ½, а також атипові форми цього інфекційного захворювання [12]. У зв'язку з цим, нами була проведена оцінка захоплювальної та оксидантної активності фагоцитів, експресії ранніх та пізніх активізаційних маркерів на лімфоцитах та стану лімфоцитарної ланки природженого і набутого імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з латентною та активною фазою хронічної HSV ½ інфекції.

Мета дослідження. Виявити зміни показників клітинної ланки імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною HSV ½ інфекцією та оцінити вплив цих порушень на розвиток аутоімунної патології.

Матеріал і методи. Обстежено 380 хворих на СЗСТ із хронічною HSV ½ інфекцією, віком 21–67 років. У 45 (11,8%) із них при використанні сучасної молекулярно-генетичної діагностики цих збудників на основі результатів полімеразної ланцюгової реакції була верифікована активна фаза хронічної HSV ½ інфекції, а в інших 335 (88,2%) пацієнтів HSV ½ перебував у латентній фазі. Для підтвердження основного діагнозу (СЗСТ) хворим проводились клінічні, загальнолабораторні, імунологічні та інструментальні дослідження, на основі результатів яких, згідно з міжнародними та вітчизняними критеріями діагностики з використанням міжнародних протоколів, були діагностовані такі СЗСТ: системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит і псоріаз. Контрольна група складалась з 20 практично здорових осіб, відповідного віку та статі.

Для оцінки стану природженого клітинного імунітету визначали показники фагоцитарної ланки: захоплююча здатність фагоцитів (нейтрофілів і моноцитів) — фагоцитарний показник спонтанний (ФПН сп., ФПМ сп.) та стимульований клітинами *E. Coli* (ФПН ст. *E. Coli*, ФПМ ст. *E. Coli*) [13]. Стимулюючу активність клітин *E. Coli* застосовували для вивчення резервного стану

системи фагоцитозу. Для збору та аналізу даних використовували проточний цитофлюориметр із програмним забезпеченням Cell Quest Pro ("Becton Dickinson", США). Клітини аналізували з використанням аргонного синьо-зеленого лазера (488 нм). Результати дослідження виражали у вигляді відсотка клітин.

Стан набутого клітинного імунного нагляду вивчали на основі аналізу результатів кількісного складу популяцій і субпопуляцій лімфоцитів, їх функціональної здатності щодо експресії ранніх та пізніх активізаційних маркерів із застосуванням методу проточної цитометрії з використанням моноклональних тіл ("Becton Dickinson", США) на поточному цитометрі FACS Calibur ("Becton Dickinson", США) з програмним забезпеченням Multi SET, із застосуванням загальноприйнятих методів варіаційної статистики за допомогою статистичного пакета прикладних програм "Microsoft Office Excel-2011" і "Statistica for Windows" з використанням t-критерію Стьюдента. Для оцінки достовірності відмінностей вибірок застосовували непараметричний метод за критерієм Wilcoxon. За мінімальний поріг вірогідності приймали значення $p < 0,05$ [14].

Результати дослідження та їх обговорення. Формування адекватної протигерпетичної імунної відповіді можливе лише при повноцінній роботі клітинних компонентів природженого та набутого імунітету. Важливою ланкою в елімінації збудника є клітини фагоцитарної системи — моноцити/макрофаги та нейтрофіли. Ці клітини здійснюють свою функцію без участі імунних механізмів, але можуть ініціювати специфічну імунну відповідь. Мононуклеарно-фагоцитарна система є важливою ланкою становлення і подальшої напруженості

інфекційно-вірусного імунітету [15]. Гіперреактивність клітин фагоцитарної системи має місце при розвитку інфекційного процесу. Тому було проведено вивчення захоплювальної здатності і оксидантної активності нейтрофілів та моноцитів у хворих на системні захворювання сполучної тканини з латентною та активною фазою хронічної HSV ½ інфекції.

Для оцінки стану потенціалу системи фагоцитозу в досліджуваних хворих застосовували стимулюючу активність клітин E. Coli. Результати дослідження фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів у хворих на СЗСТ з інфекцією HSV ½ представлено в таблиці 1. З отриманих результатів видно, що фагоцитарні показники нейтрофілів і моноцитів у цих хворих з латентною фазою інфекції достовірно не відрізнялись від здорових осіб. У пацієнтів з активованим HSV ½ відносна кількість фагоцитувальних (стимульованих) нейтрофілів була меншою на 15,2% ($74,8 \pm 4,27\%$, $p < 0,05$), ніж у здорових ($90,0 \pm 8,34\%$), та 12,4% порівняно з хворими з латентною фазою цієї інфекції ($87,2 \pm 6,68\%$, $p < 0,05$). Решта фагоцитарних показників нейтрофілів і моноцитів у пацієнтів з активованим простим герпесом були недостовірними.

Вивчення оксидантної активності нейтрофілів та моноцитів у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною HSV ½ інфекцією показало достовірне зростання цього показника (спонтанного) нейтрофілів при латентній на $7,06\%$ ($14,2 \pm 3,82\%$ $p < 0,05$) та більше при активній фазі цієї інфекції на $10,1\%$ ($17,2 \pm 4,02\%$ $p < 0,05$), порівняно із здоровими ($7,14 \pm 2,21\%$), що видно із таблиці 1. Оксидантна активність нейтрофілів, стимульована E. Coli, у двох

Таблиця 1
Показники фагоцитарної та оксидантної активності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові здорових осіб та хворих на системні захворювання сполучної тканини з латентною та активною фазою хронічної HSV ½ інфекції (M ± m)

Показники	Одиниця виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380):	
			- ДНК HSV ½ (n = 335)	+ ДНК HSV ½ (n = 45)
			1	2
ФПН сп.	%	$5,70 \pm 0,48$	$6,08 \pm 1,04$	$7,18 \pm 0,94$
ФПН ст. (E.Coli)	%	$90,0 \pm 8,34$	$87,2 \pm 6,68$	$74,8 \pm 4,27^{*\wedge}$
ФПМ сп.	%	$8,80 \pm 1,86$	$7,43 \pm 1,41$	$9,22 \pm 2,58$
ФПМ ст. (E.Coli)	%	$81,0 \pm 8,12$	$77,0 \pm 6,31$	$70,0 \pm 8,01$
ОВН сп.	%	$7,14 \pm 2,21$	$14,2 \pm 3,82^*$	$17,2 \pm 4,02^*$
ОВН ст. (E.Coli)	%	$91,5 \pm 5,51$	$88,4 \pm 5,02$	$80,4 \pm 6,47$
ОВМ сп.	%	$4,92 \pm 1,54$	$4,33 \pm 1,84$	$3,59 \pm 0,84$
ОВМ ст. (E.Coli)	%	$68,7 \pm 5,32$	$57,4 \pm 4,56^*$	$48,4 \pm 3,56^{**\wedge}$

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (достовірна різниця порівняно з контролем);
^ – $p < 0,05$ (достовірна різниця між групами хворих).

Оригінальні дослідження

групах пацієнтів з хронічним HSV ½ була меншою, ніж у здорових ($p > 0,05$), але без вірогідності. Що стосується оксидантної активності моноцитів, то вона достовірно змінювалась тільки у моноцитів, стимульованих *E. Coli*. Цей показник, порівняно із здоровими ($68,7 \pm 5,32\%$), зменшився у пацієнтів з латентною інфекцією HSV ½ на $11,3\%$ ($57,4 \pm 4,56\%$, $p < 0,05$), та найбільше — на $20,3\%$ у пацієнтів з активним HSV ½ ($48,4 \pm 3,56\%$, $p < 0,01$).

Таким чином, у хворих з активованою HSV ½ інфекцією виявлено зменшення кількості потенціальних фагоцитуючих (стимульованих *E. Coli*) нейтрофілів на $15,2\%$ ($p < 0,05$), що свідчить про послаблення резерву їх захоплювальної здатності. Спостерігається тенденція до зростання спонтанної оксидантної активності нейтрофілів: у пацієнтів із латентною фазою HSV ½ на $7,06\%$ ($p < 0,05$), а з активною — на $10,1\%$, $p < 0,05$; та зменшення оксидантної активності моноцитів, стимульованих *E. Coli*, у пацієнтів із латентною фазою HSV ½ на $11,3\%$ ($p < 0,05$), а з активною — на $20,3\%$ ($p < 0,01$).

Виявлений більш знижений потенціал стимульованих фагоцитувальних нейтрофілів та оксидантної активності стимульованих моноцитів у пацієнтів із активною фазою HSV ½, порівняно з пацієнтами з латентною фазою, може свідчити про невисокий резервний потенціал системи фагоцитозу, сповільнення процесів елімінації структурних елементів аутоагресивних клітин, що узгоджується з даними літератури [15].

Відомо, що на хронічну HSV ½ інфекцію активно реагує клітинна ланка природженого та набутого імунітету, зміни якої забезпечують основний імунологічний контроль над реплікацією цих вірусів [9].

Проте у хворих, в яких є пошкоджена або виснажена ця ланка імунного нагляду, спостерігається активація HSV ½, а також атипів форми цього інфекційного захворювання [12]. У зв'язку з цим, була проведена оцінка стану лімфоцитарної ланки природженого та набутого імунітету, а також визначення активності „ранніх” та „пізніх” активізаційних маркерів цих клітин у хворих на системні захворювання сполучної тканини з латентною та активною фазою хронічної HSV ½ інфекції.

Для цього були використані результати фенотипування лімфоцитів, отримані за допомогою методу проточної цитометрії, та оцінена експресія основних активізаційних маркерів у 380 хворих на СЗСТ з хронічною HSV ½ інфекцією. З отриманих результатів, представлених у таблиці 2, видно, що кількість Т-хелперів в осіб із латентною інфекцією HSV ½ достовірно збільшена на $7,7\%$ ($44,05 \pm 4,03\%$; $p < 0,05$), а з активною — на $9,7\%$ ($46,0 \pm 4,46\%$, $p < 0,05$), порівняно із здоровими ($36,3 \pm 3,26\%$).

Також збільшеним виявилось і число цитотоксичних лімфоцитів у цих двох груп хворих, проте достовірним воно було тільки у пацієнтів з активною фазою HSV ½ та зросло на $9,1\%$ ($29,7 \pm 3,54\%$; здорові — $20,6 \pm 2,91\%$, $p < 0,05$). Паралельно з цим спостерігалось зростання кількості НК-клітин, за числом яких пацієнти з активною фазою інфекції ($15,9 \pm 1,45\%$) перевищували таких із латентною ($10,5 \pm 2,05\%$) в 1,5 раза ($p < 0,05$). НК-клітин у пацієнтів з активним HSV ½ зросли на $6,13\%$ ($p < 0,05$), порівняно із здоровими ($9,77 \pm 1,49\%$). Зростання кількості В-лімфоцитів у досліджуваних групах хворих було недостовірним ($p > 0,05$).

Виявлено достовірне зменшення кількості регу-

Таблиця 2

Показники лімфограми та активізаційних маркерів лімфоцитів у здорових осіб та хворих на системні захворювання сполучної тканини з латентною та активною фазою хронічної HSV ½ інфекції (М ± m)

Показники	Одиниця виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380):	
			- ДНК HSV ½ (n = 335)	+ ДНК HSV ½ (n = 45)
			1	2
CD3+ – лімфоцити	%	68,3 ± 5,10	70,5 ± 6,41	77,5 ± 5,12
CD3+/4+ – лімфоцити	%	36,3 ± 3,26	44,0 ± 4,03*	46,0 ± 4,46*
CD3+/8+ – лімфоцити	%	20,6 ± 2,91	26,1 ± 3,74	29,7 ± 3,54*
CD19+ – лімфоцити	%	11,7 ± 2,67	14,2 ± 3,58	15,2 ± 2,23
CD16+/56+ – лімфоцити	%	9,77 ± 1,49	10,5 ± 2,05	15,9 ± 1,45*^
CD4+/25+ – лімфоцити	%	8,29 ± 1,09	6,61 ± 0,91*	5,12 ± 0,81*
CD25+ – лімфоцити	%	25,5 ± 3,51	30,5 ± 3,87	36,2 ± 4,29*
CD3+ HLA DR+ – лімфоцити	%	9,35 ± 1,47	16,6 ± 2,31*	18,3 ± 3,44*

Примітка: * – $p < 0,05$ (достовірна різниця порівняно з контролем);

^ – $p < 0,05$ (достовірна різниця між групами хворих).

ляторних лімфоцитів у пацієнтів із хронічною HSV ½ інфекцією, порівняно із здоровими. Їх кількість при латентній інфекції зменшилась на 1,68% ($6,61 \pm 0,91\%$; здорові — $8,29 \pm 1,09\%$, $p < 0,05$), та найбільше при активній інфекції — на 3,17% ($5,12 \pm 0,81\%$; здорові — $8,29 \pm 1,09\%$, $p < 0,05$).

Активізаційні маркери лімфоцитів у групі хворих з активною фазою HSV ½ характеризувались посиленою експресією рецепторів до IL-2 (CD25) на цих клітинах ($36,2 \pm 4,29$; здорові — $25,5 \pm 3,51$, $p < 0,05$) та молекул HLA DR ($18,3 \pm 3,44$; здорові — $9,35 \pm 1,47\%$, $p < 0,05$). У пацієнтів з латентним HSV ½ на лімфоцитах спостерігалось збільшення експресії тільки HLA DR ($16,6 \pm 2,31\%$), порівняно із здоровими особами ($9,35 \pm 1,47\%$, $p < 0,05$).

Таким чином, аналіз фенотипування лімфоцитів та їх активізаційних маркерів у хворих на СЗСТ з активною фазою HSV ½ інфекції показав зростання кількості Т-хелперів ($p < 0,05$), які стимулюють імунну відповідь і можуть поглибити імунорегуляторні процеси, цитотоксичних лімфоцитів ($p < 0,05$), які завершують клітинно-залежні процеси протівірусного захисту [7] та натуральних кілерів ($p < 0,05$), які забезпечують природний протівірусний нагляд [9]. З одного боку, це є позитивним чинником, який спричиняє активацію протівірусних механізмів не тільки клітиннозалежних, але й цитокін-опосередкованих. Але з іншого боку, ці зміни в організмі, які існують тривало і з частою активацією інфекції, створюють умови для аутоімунної перебудови в подальшому з послабленням протівірусних факторів імунного захисту.

Цікавим виявився факт, який підтверджує існування імунозалежних процесів з посиленням аутоагресії у хворих на СЗСТ з хронічно HSV ½ інфекцією [12]. Нами встановлено зменшення кількості регуляторних Т-лімфоцитів у хворих з латентною та активною HSV ½ інфекцією ($p < 0,05$), проте найбільше це спостерігалось при активній фазі інфекції ($p < 0,05$).

У цих хворих одночасно з наростанням числа Т-хелперів збільшувалась кількість раних активованих лімфоцитів — на 10,7% ($p < 0,05$) при активній інфекції HSV ½ і пізніх активованих лімфоцитів — на 8,95% ($p < 0,05$) при активній інфекції та на 7,25% ($p < 0,05$) — при латентній, що може свідчити про ризик формування у таких пацієнтів аутоімунних процесів з ураженням тканин та органів. Ці дані відповідають результатам дослідження авторів, які вказують на тригерну роль герпесвірусів у поглибленні розвитку аутоімунних захворювань [2].

Висновки

1. У хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною HSV ½ інфекцією виявлена тенденція до зменшення захоплюючої здатності стимульованих нейтрофілів ($p < 0,05$), що особливо проявлялось у пацієнтів з активною фазою вірусу, що свідчить про виснаження фагоцитарного потенціалу, сповільнення процесів елімінації елементів аутоагресивних клітин і є сприятливим фактором подальшого розвитку ауто-

імунних процесів.

2. Хронічна HSV ½ інфекція у хворих на системні захворювання сполучної тканини характеризувалась порушенням кисневозалежних механізмів фагоцитувальних клітин, а саме: зростанням спонтанної оксидантної активності нейтрофілів у пацієнтів із латентною фазою HSV ½ на 7,06% ($p < 0,05$) та на 10,1%, ($p < 0,05$) — з активною фазою HSV ½ ($p < 0,05$); зменшенням оксидантної активності стимульованих моноцитів у пацієнтів із латентною фазою HSV ½ на 11,3% ($p < 0,05$), та особливо з активною — на 20,3% ($p < 0,01$).

3. У хворих на системні захворювання сполучної тканини з активною HSV ½ інфекцією встановлено збільшення кількості Т-хелперів на 7,7% ($p < 0,05$), цитотоксичних лімфоцитів на 9,1% ($p < 0,05$), натуральних кілерів 6,13% ($p < 0,05$) та зменшення кількості регуляторних CD4+/25- лімфоцитів на 3,17% ($p < 0,05$), посилення експресії раних (CD25) та пізніх (HLADR) активізаційних маркерів на лімфоцитах, що підтверджує посилення аутоагресії та послаблення протівірусного імунного захисту при активації інфекції у цих хворих.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно продовжувати дослідження природженого та набутого клітинного імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною активованою HSV ½ інфекцією, що дасть можливість більш детально зрозуміти роль імунних порушень у розвитку цієї аутоімунної патології і своєчасно призначати протівірусну терапію таким хворим.

Список літератури

1. Hirsch MS. Herpes Simplex Virus. Principles and Practice of Infections Diseases. Hivington; 2015. 317 p.
2. Widener RW, Whitley RJ. Herpes simplex virus. Handb Clin Neurol. 2014;123:251-63.
3. Rose N, Mackay I, editors. The autoimmune diseases. 5th ed. S.l: Academic Press; 2013. 1304 p.
4. Казмірчук ВС, Мальцев ДВ. Сучасний погляд на етіологію, патогенез і лікування аутоімунних хвороб людини. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2009;4:23-32.
5. Чоп'як ВВ, Потьомкіна ГО, Синенька МЮ, Гаврилук АМ, Синенький ОВ, Вальчук ІВ, та ін. Системні хвороби сполучної тканини: досвід роботи. Український ревматологічний журнал. 2009;2:15-21.
6. Злотникова МВ, Новикова ІА. Механізми естественного и адаптивного иммунитета при инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типа. Проблемы здоровья и экологии. 2014;1:7-14.
7. Zhang J, Liu H, Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. J Zhejiang Univ Sci B. 2017;18(4):277-88.
8. Соколенко МО, Москалюк ВД, Соколенко АА. Вплив герпесвірусів на імунний статус пацієнтів, неінфікованих ВІЛ-інфекцією. Буковинський медичний вісник. 2016;1:161-66.
9. Egan KP, Wu S, Wigdahl B, Jennings SR. Immunological control of herpes simplex virus infections. J Neurovirol. 2013;19(4):328-45.
10. Сервецький КЛ, Чабан ТВ, Олійник АГ, Нікітіна ОС. Зміни показників клітинного імунітету у хворих на герпетичну інфекцію. В: Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії. Матеріали VIII з'їзду інфекціоністів України; 2010 жовт. 6-8; Вінниця, Україна. Тернопіль: ТДМУ; 2010. 107 с.

Оригінальні дослідження

11. Takakubo Y, Kontinen YT. Immune-regulatory mechanisms in systemic autoimmune and rheumatic diseases. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:941346.
 12. Дьяченко ПА, Дьяченко АГ. Иммуный ответ на HSV-инфекцию и причины персистенции вируса. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2011;5:26-8.
 13. Колісник НВ, Омелянчик ЛО. Методи лабораторної імунології. Запоріжжя: ЗНУ; 2010. 116 с.
 14. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиасфера; 2002. 312 с.
 15. Камбачокова ЗА. Функциональная активность фагоцитов у больных простым герпесом. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011;18(3):106-8.
- References**
1. Hirsch MS. Herpes Simplex Virus. Principles and Practice of Infections Diseases. Hivington; 2015. 317 p.
 2. Widener RW, Whitley RJ. Herpes simplex virus. *Handb Clin Neurol.* 2014;123:251-63. doi: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00011-0.
 3. Rose N, Mackay I. The autoimmune diseases. 5th ed. S.I: Academic Press; 2013. 1304 p.
 4. Kazmirchuk VІe, Mal'tsev DV. Suchasnyi pohliad na etiologiiu, patohenez i likuvannia avtoimunnykh khvorob liudyny [A modern look at the etiology, pathogenesis and treatment of human autoimmune diseases]. *Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia.* 2009;4:23-32. (in Ukrainian).
 5. Chop'iak VV, Pot'omkina HO, Synen'ka MІu, Havryliuk AM, Synen'kyi OV, Val'chuk IV, et al. Systemni khvoroby spoluchnoi tkanyny: dosvid roboty [Systemic connective tissue diseases: experience]. *Ukrains'kyi revmatolohichnyi zhurnal.* 2009;2:15-21. (in Ukrainian).
 6. Zlotnikova MV, Novikova IA. Mekhanizmy estestvennogo i adaptivnogo immuniteta pri infektsiyakh, vyzvannykh virusami prostogo herpesa 1-go i 2-go tipa [The mechanisms of natural and adaptive immunity in infections caused by herpes simplex viruses type 1 and type 2]. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2014;1:7-14. (in Russian).
 7. Zhang J, Liu H, Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017;18(4):277-88.
 8. Sokolenko MO, Moskaliuk VD, Sokolenko AA. Vplyv herpesvirusiv na imunnyi status patsientiv, neinfikovanykh VIL-infektsiieiu [Impact of herpesviruses on the immune status of patients uninfected with HIV]. *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk.* 2016;1:161-66. (in Ukrainian).
 9. Egan KP, Wu S, Wigdahl B, Jennings SR. Immunological control of herpes simplex virus infections. *J Neurovirol.* 2013;19(4):328-45. doi: 10.1007/s13365-013-0189-3.
 10. Serveczkyj KL, Chaban TV, Olijnyk AG, Nikitina OYe. Zminy pokaznykiv klitynnogo imunitetu u xvoryx na gerpetychnu infekciyu [Changes in the parameters of cellular immunity in patients with herpetic infection]. V: *Infekcijnі xvoroby: dosyagnennya i problemy v diagnostyци ta terapiyi. Materialy VIII zyzdu infekcionistiv Ukrayiny; 2010 zhovt. 6-8; Vinnytsya, Ukrayina.* Ternopil: TDMU; 2010. 107 с. (in Ukrainian).
 11. Takakubo Y, Kontinen YT. Immune-regulatory mechanisms in systemic autoimmune and rheumatic diseases. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:941346.
 12. D'yachenko PA, D'yachenko AG. Immunnyy otvet na HSV-infektsiyu i prichiny persistentsii virusa [Immune response to HSV infection and causes of virus persistence]. *Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia.* 2011;5:26-8. (in Russian).
 13. Kolisnyk NV, Omel'ianchuk LO. Metody laboratornoi imunohiі [Methods of laboratory immunology]. *Zaporizhzhia: ZNU; 2010. 116 p. (in Ukrainian).*
 14. Rebrova OYu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh danykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package]. Moscow: Mediasfera; 2002. 312 p. (in Russian).
 15. Kambachokova ZA. Funktsional'naya aktivnost' fagotsitov u bol'nykh prostym herpesom [Functional activity of phagocytes in patients with herpes simplex]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2011;18(3):106-8. (in Russian).

Відомості про авторів

Гайдучок І. Г. — кандидат медичних наук, доцент, генеральний директор ТзОВ «Львівський медичний інститут», м. Львів, Україна.

Федоров Ю. В. — доктор медичних наук, професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Ліщук-Якимович Х. О. — кандидат медичних наук, доцент, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Пукаляк Р. М. — кандидат медичних наук, асистент, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Сведения об авторах

Гайдучок И. Г. — кандидат медицинских наук, доцент, генеральный директор ОсОО «Львовский медицинский институт», г. Львов, Украина.

Федоров Ю. В. — доктор медицинских наук, профессор, Львовский национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого, г. Львов, Украина.

Ліщук-Якимович Х. О. — кандидат медицинских наук, доцент, Львовский национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого, г. Львов, Украина.

Пукаляк Р. М. — кандидат медицинских наук, ассистент, Львовский национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого, г. Львов, Украина.

Information about the authors

Gaiduchok I. G. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, General director of LLC "Lviv Medical Institute", Lviv, Ukraine.

Fedorov Y. V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Lviv National Medical University Danylo Halytsky, G. Lviv, Ukraine.

Lyshchuk-Yakymovych H. O. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Lviv National Medical University Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine.

Pukalyak R. M. — Candidate of Medical Sciences, assistant, Lviv National Medical University, Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine.

Надійшла до редакції 16.12.2019

Рецензент — проф.Коваль Г.Д.

© І.Г. Гайдучок, Ю.В. Федоров, Х.О. Ліщук-Якимович, Р.М. Пукаляк, 2020

DEPENDENCE OF THE PERIODONTAL STATE OF INDIVIDUALS WHO WERE BORN MACROSOMIC ON THEIR HEIGHT-WEIGHT INDEX AT BIRTH**O.V. Garmash**

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Keywords: fetal macrosomia, oral cavity, periodontal disease, bone mineral density.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 54-66.

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.8

E-mail: o.v.garmash@gmail.com

Abstract. The problem of long-term consequences of fetal macrosomia (birth weight greater than or equal to 4 kg), among which there are dental disorders, is urgent.

Objective. To identify the features of the periodontal state of individuals in the City of Kharkiv and adjacent area (Ukraine) population, born with macrosomia according to their weight-height index at birth. The identification takes into account intrauterine obesity, or intrauterine well-balanced development, or pre-natally formed relative body weight insufficiency.

A separate objective of this study is to determine qualitative and radio-morphometric indices as markers of the bone mineral density of the jaws in the individuals in the City of Kharkiv and adjacent area population, born macrosomic.

Material and methods. During 2014–2019, two hundred and nineteen persons with different dental health conditions have been examined using clinical and radiological methods. One hundred and forty individuals between the ages of 11 and 55, who were born with macrosomia, constituted the Main Group, and seventy nine individuals of the same age, whose birth-weight parameters were normal (fetal normosomia), were assigned to the Comparison Group.

Considering the weight-height parameters at birth, the participants included into the study were divided into subgroups. Considering the age of the participants included into the study, they were also divided into Age Periods.

To indirectly determine the optical density of bone tissue the following two X-ray morphometric indices have been used: the mental index (MI) (A. Taguchi, 1995) and the Panoramic Mandibular Index (PMI) (B. W. Benson, 1991).

In a straightforward manner, the density of the cortical and trabecular jawbone tissue was measured using an Easy Dent 3D Viewer CT scanner. The tomographic studies have been conducted with the cone-beam computer tomographs.

Results. In macrosomic-at-birth persons with prenatal obesity, in the oral cavity in ontogeny, dystrophic-inflammatory changes arise, with prevalence of a dystrophic component, which are accompanied by destruction of periodontal tissue of different degree of severity, which is manifested by the atrophy of the alveolar processes and the recession of the gums, and which is accompanied by the appearance of wedge-shaped defects. The results of direct and indirect calculations of the optical density of the bone tissue in such persons indicate a significantly reduced density of the cortical layer of the bone tissue of the jaws, as compared to normosomic at birth persons.

In macrosomic-at-birth persons with a well-balanced intrauterine development, as well as with a relative intrauterine insufficiency of body weight, in the later life, dystrophic-inflammatory changes arise in periodontal tissues with prevalence of an inflammatory component of different degree of severity. In such persons, a significantly reduced density of the trabecular tissue of the jaws has been revealed, as compared to the other participants in the study, in both the Main and Comparison Groups.

Conclusions. In the course of the intrauterine period, a specific type of metabolism forms, which has a decisive influence on the formation of dental disorders in individuals born with macrosomia.

Ключові слова:

макросомія плода, порожнина рота, патологія тканин пародонта, мінеральна щільність кісток.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 54-66.

Резюме. Проблема віддалених наслідків макросомії плода (маса тіла при народженні більша або дорівнює 4 кг), серед яких є стоматологічні порушення, — актуальна.

Мета роботи. Виявлення особливостей стану тканин пародонта в осіб популяції м.Харкова та прилеглих областей (Україна), народжених із макросомією, враховуючи їх індекс маси тіла при народженні, а саме: внутрішньоутробну надлишкову масу тіла або внутрішньоутробний збалансований розвиток, або внутрішньоутробну відносну недостатність маси тіла.

Окремою задачею цього дослідження є визначення якісних та радіоморфометричних показників, як маркери мінеральної щільності кісток щелеп, в учасників дослідження.

Матеріал і методи. Протягом 2014–2019 років за допомогою клінічних та рентгенологічних методів обстежено 219 осіб із різним станом стоматологічного здоров'я. Сто сорок осіб віком від 11 до 55 років, які народилися з макросомією, становили основну групу, а 79 осіб того ж віку з нормосомією при народженні склали групу порівняння.

Враховуючи масо-ростові параметри при народженні, учасники, що були включені до дослідження, розподілені на підгрупи. З огляду на вік учасників, вони також були розподілені на вікові періоди.

Для опосередкованого визначення оптичної щільності кісткової тканини використовувались два рентгенологічні морфометричні показники: ментальний індекс (МІ) (А. Тагучі, 1995) та Панорамний нижньоощелепний індекс (ПНЩІ) (В. В. Benson, 1991). Безпосередньо вимірювали щільність кортикальної та трабекулярної тканини щелепної кістки за допомогою КТ сканера Easy Dent 3D Viewer. Томографічні дослідження проводилися за допомогою конусно-променевих комп'ютерних томографів.

Результати. В осіб, що народились із макросомією з ожирінням, у порожнині рота, в онтогенезі виникають дистрофічно-запальні порушення, з превалюванням дистрофічного компонента (пародонтоз), і супроводжуються деструкцією тканин пародонта різного ступеня вираженості та атрофією альвеолярних відростків, рецесією ясен, супроводжуються появою клиноподібних дефектів. Результати прямого та непрямого обчислення оптичної щільності кісткової тканини у таких осіб порівняно з особами, які народились із нормосомією, свідчать про значно знижену щільність кортикального шару кісткової тканини щелеп.

В осіб, які народились із макросомією зі збалансованим розвитком, а також осіб, народжених із відносно внутрішньоутробною недостатністю маси тіла, у подальшому житті в тканинах пародонта виникають дистрофічно-запальні порушення з превалюванням запального компонента (пародонтит). У таких осіб, порівняно з іншими учасниками дослідження, виявлено значно знижену щільність трабекулярної тканини щелеп.

Висновки. У ході внутрішньоутробного періоду формується специфічний тип метаболізму, що має вирішальний вплив на формування стоматологічних порушень у осіб, народжених із макросомією.

Ключевые слова:

макросомия плода, полость рта, патология тканей пародонта, минеральная плотность костей.

ЗАВИСИМОСТЬ СОСТОЯНИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА ЛИЦ, РОДИВШИХСЯ С МАКРОСОМИЕЙ, ОТ ИХ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

О.В. Гармаш

Резюме. Проблема отдаленных последствий макросомии плода (масса тела при рождении больше или равна 4 кг), среди которых стоматологические нарушения, актуальна.

Оригінальні дослідження

Буковинський медичний вестник. Т.24, № 1 (93). С. 54-66.

Цель работы. Выявление особенностей состояния тканей пародонта у лиц популяции г. Харькова и близлежащих областей (Украина), рожденных с макросомией, учитывая их индекс массы тела при рождении, а именно: внутриутробную излишнюю массу тела или внутриутробное сбалансированное развитие, или внутриутробную относительную недостаточность массы тела.

Отдельной задачей данного исследования является определение качественных и радиоморфометрических показателей в качестве маркеров минеральной плотности костей челюстей у участников исследования.

Материал и методы. В течение 2014–2019 годов с помощью клинических и рентгенологических методов обследовано 219 человек с различным состоянием стоматологического здоровья. Сто сорок человек в возрасте от 11 до 55 лет, которые родились с макросомией, составляли основную группу, а 79 человек того же возраста с нормосомией при рождении составили группу сравнения.

Учитывая массо-ростовые параметры при рождении, участники, которые были включены в исследование, разделены на подгруппы, а также на возрастные периоды.

Для косвенного определения оптической плотности костной ткани использовали два рентгенологические морфометрические показателя: ментальный индекс (ИМ) (А. Тагучи, 1995) и Панорамный нижнечелюстной индекс (РМІ) (В. W. Bensen, 1991). Непосредственно измеряли плотность кортикальной и трабекулярной ткани челюстной кости с помощью КТ сканера Easy Dent 3D Viewer. Томографические исследования проводились с помощью конусно-лучевых компьютерных томографов.

Результаты. У лиц, которые родились с макросомией с избыточной массой тела, в полости рта в онтогенезе возникают дистрофически-воспалительные нарушения, с превалированием дистрофического компонента (пародонтоз) и проявляется деструкцией тканей пародонта различной степени выраженности, атрофией альвеолярных отростков, рецессией десен и сопровождаются появлением клиновидных дефектов. Результаты прямого и косвенного вычисления оптической плотности костной ткани у таких лиц, по сравнению с лицами, которые родились с нормосомией, свидетельствуют о значительно пониженной плотности кортикального слоя костной ткани челюстей.

У лиц, родившихся с макросомией со сбалансированным развитием, а также лиц, рожденных с относительной внутриутробной недостаточностью массы тела, в дальнейшей жизни в тканях пародонта возникают дистрофически-воспалительные изменения с превалированием воспалительного компонента (пародонтит). У таких лиц, по сравнению с другими участниками исследования, выявлено значительно пониженную плотность трабекулярной ткани челюстей.

Выводы. Во внутриутробном периоде формируется специфический тип метаболизма, который оказывает решающее влияние на формирование стоматологических нарушений у лиц, родившихся с макросомией.

Introduction. The high prevalence of periodontal diseases even in children, adolescents and young adults necessitates paying attention to the early diagnosis of dental disorders. [1–4]

The connection of obesity, accompanied by impaired microcirculatory processes and the immune response and, as a consequence, to the appearance of inflammatory-

dystrophic diseases of periodontal tissues in 25–55-year-old persons, has been considered in [5–7]. The carbohydrate and lipid metabolism disorders in the case of obesity, complicated by metabolic syndrome, in 26–50-year-old persons were examined by scientists in Ukraine [8], who came to the conclusion that a decrease in the indicators of non-specific immunity and in antioxidant protection in the oral fluid in

such persons causes severe periodontitis. The pathological influence of alimentary-constitutional obesity on the clinical course of periodontal diseases and on the severity of the inflammatory process in 16–18-year-old adolescents was investigated by O. I. Lebid and K. M. Duda [9].

Metabolic osteopathies are the cause of bone disorders. It is known that intrauterine patterns and metabolic disorders, which occur intrauterinally affect all systems and organs of the newborn and are a prerequisite for the formation of many diseases and pathological conditions in ontogeny [10, 11].

The significantly higher percentage of dentofacial anomalies in individuals born with macrosomia [12] (birth weight equal to or greater than 4 kg) causes the pathological changes to be identified. Today, a number of researchers [13] have proven that macrosomic newborns have a significantly reduced bone mineral density. The researchers explain this state of affairs by the reduced motion activity of the fetus due to its too large intrauterine size and point to a certain decrease in the bone mineral density with an increase in the body weight of the newborn [14]. However, we have not found the markers indicating the bone mineral density of the jaws in adults born macrosomic in the available literature. Such information could explain a large number of malocclusions in individuals whose birth-weight parameters were higher than normal.

Therefore, if the macrosomic-at-birth person at the time of the examination is obese or underweight, usually none of the physicians is interested in the birth weight or draws parallels between the general condition at birth and the condition of the oral tissues at the time of the examination. However, the study of such relationships may shed light on some links in the pathogenesis of dental disorders. The information on the effect of intrauterine large body weight on bone density and the occurrence of periodontal diseases in later life is extremely scarce and difficult to obtain and analyze, so we consider it appropriate to investigate this problem.

The purpose of the study is to identify the features of the periodontal state of persons born with macrosomia from their height-weight index at birth. The identification takes into account intrauterine obesity, or intrauterine well-balanced development, or pre-natally formed relative body weight insufficiency.

A separate objective of this study is to determine qualitative and radio-morphometric indices as markers of the bone mineral density of the jaws in individuals of the Kharkiv population and surrounding areas, born macrosomic.

Material and Methods. The study has been conducted at the Kharkiv National Medical University University Dental Center during 2014–2019. Clinical and radiological methods were used to examine 219 persons with different dental health conditions. One hundred and forty individuals between the ages of 11 and 55 who were born with macrosomia constituted the Main Group, and seventy nine individuals of the corresponding age, whose birth-weight parameters were normal (fetal normosomia), were assigned to the Comparison Group. The study did not include indi-

viduals with obesity or diseases that affect the condition of tissues and organs of the oral cavity. The information on the weight-height parameters at birth of the participants in the study was obtained from the delivery records at the maternity hospitals, the inpatient medical records, the child medical history sheets, the newborn identification bracelet tags and from other medical records stored in the archives of the medical institutions or retained by the participants taking part in the study.

Based on the intrauterine harmonious coefficient, coefficient takes into account the weight-height parameters of the newborn at birth, all participants in the Main Group were divided into four subgroups.

Subgroup I includes long and well-balancedly developed at the time of birth individuals. Subgroup II includes persons who, at birth, had a long body length and relatively low body weight. Subgroup III includes persons who, at birth, were of long length and great body weight. Grishchenko VI. and co-authors classified such infants as intrauterinally accelerated infants with obesity in the background. Subgroup IV includes persons who had an average body length and distincted overweight at birth.

The WHO classification is used as a basis for dividing the study participants by age, but the age period (AP), which coincides with the period of the permanent dentition development, is divided into two additional periods to account for changes in the oral cavity that are common for children in puberty.

The first AP included 11–17-year-old children who at the time of the study had all permanent teeth, with the exception of the third molars. The second AP included 18–24-year-old participants in the study. The 25–44-year-old participants with a completely formed permanent dentition were assigned to the third AP (according to the WHO classification, this age is young). The 45–55-year-old participants were included in the fourth AP. The distribution of the number of participants by groups and subgroups and somatometric indices of participants in the study at the time of birth is shown in Table 1.

The study has been conducted in accordance with the Council of Europe Convention on the Protection of Human Rights and Human Dignity in Respect of the Advances of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No. 164) of 04.04.1997, and the Declaration of Helsinki World Medical Association (2008). To participate in the study, each participant over the age of 18 has provided informed consent. For participants under the age of 18, the informed consent has been obtained from the parents or guardians.

During the examination of periodontal tissue, the shape, color and the condition of the gum margin, have been taken into account, as well as the presence of edema, bleeding, and clinical attachment loss. The OHI-S (Green — Vermillion, 1969) has been used to determine the hygienic condition of the oral cavity. The determination of inflammation in periodontal tissues has been performed using the papillary-marginal-alveolar (PMA) index modified by Parma (1960); the determination of the gum recession

Оригінальні дослідження

Table 1

Age distribution and values of mathematical expectation of weight-height parameters at birth of persons involved in the study

Group, Subgroup	Comparison	Main	Subgroup I	Subgroup II	Subgroup III	Subgroup IV
Number of Persons, Gender, Age Period I	14 (8 b., 6 g.)	26 (16 b., 10 g.)	7 (4 b, 3 g.)	6 (3 b., 3 g.)	6 (3 b., 3 g.)	7 (6 b., 1 g.)
Age Period II	27 (16 m., 11 w.)	39 (26 m., 13 w.)	10 (8m., 2 w.)	8 (4m., 4 w.)	9 (6m., 3 w.)	12 (8 m., 4 w.)
Age Period III	26 (15 m., 11w.)	50 (30m., 20w.)	12 (8m., 4 w.)	7 (5m., 2 w.)	9 (6m., 3 w.)	22 (10 m., 12w.)
Age Period IV	12 (7 m., 5 w.)	25 (15 m., 10 w.)	4 (2 m., 2 w.)	3 (1m., 2 w.)	5 (3 m., 2 w.)	13 (9 m., 4 w.)
Body weight at birth (kg), Age Period I	3.288	4.175* (p=0.0000)	4.100* (p=0.00024)	4.153* (p=0.00051)	4.357* (p=0.00052)	4.114* (p=0.00024)
Age Period II	3.311	4.28* (p=0.0000)	4.280* (p=0.0000)	4.138* (p=0.00002)	4.478* (p=0.00001)	4.242* (p=0.00000)
Age Period III	3.356	4.292* (p=0.0000)	4.304* (p=0.0000)	4.171* (p=0.00006)	4.611* (p=0.00001)	4.193* (p=0.00000)
Age Period IV	3.413	4.276* (p=0.0000)	4.075* (p=0.00134)	4.033* (p=0.00833)	4.480* (p=0.00139)	4.315* (p=0.00002)
Body Length at Birth (cm), Age Period I	51.86	54.96* (p=0.00124)	55.14* (p=0.00531)	58.67* (p=0.00050)	54.67* (p=0.00760)	51.86
Age Period II	52.15	54.82* (p=0.00017)	55.90* (p=0.00012)	58.13* (p=0.00005)	55.00* (p=0.00042)	51.58
Age Period III	51.85	54.56* (p=0.00001)	56.17* (p=0.00000)	58.29* (p=0.00005)	55.33* (p=0.00008)	52.18
Age Period IV	52.17	53.52	54.40	57.67* (p=0.01304)	54.40	51.77
Heigh-Weight Index at Birth (kg/m³), Age Period I	23.77	25.46	24.46	20.59* (p=0.02092)	26.67* (p=0.00831)	29.58* (p=0.00034)
Age Period II	23.55	26.34* (p=0.00654)	24.50	21.09* (p=0.00951)	26.89* (p=0.00122)	30.94* (p=0.0000)
Age Period III	24.62	26.71* (p=0.00144)	24.29	21.07* (p=0.00081)	27.23* (p=0.00044)	29.61* (p=0.0000)
Age Period IV	24.31	28.23* (p=0.00857)	24.83	21.07* (p=0.04312)	27.79* (p=0.03479)	31.21* (p=0.00022)

* the difference between Main Group and Comparison is statistically significant, at the $p \leq 0.05$ level of significance.

according to Miller (1985); and bleeding according to Sulcus Bleeding Index, Mühlemann-Cowell, (1975). To prevent confusion, the degree of destruction of the tooth supporting structures has been determined not by the depth of the periodontal pocket, but by loss of connective tissue attachment in dentogingival junction with the help of the periodontal probe in accordance with the technique described in [15]. The pathological changes in periodontal

tissues have been recorded using the periodontal disease classification (M. F. Danilevsky, 1994). The panoramic radiographs (PR) of the participants in the study were assessed qualitatively in accordance with the technique described in [16].

The following three X-ray morphometric indices have been used to indirectly determine the optical density of bone tissue. The mental index (MI) (A. Taguchi, 1995) or

cortical width of the mandible, which was measured on a line perpendicular to the lower part of the mandible in the middle of the mental foramen [17]; The Panoramic Mandibular Index (PMI) (B.W. Benson, 1991) was calculated as the ratio of the cortical layer of the mandible (MI) to the distance between the middle of the mental foramen and the lower margin of the mandible (L) [17]; the PMI index was chosen because it can be used to calculate the optical density of panoramic images taken with different equipment [17]. The panoramic radiographs (PR) has been obtained with the help of Soredex CRANEX D, NewTom Giano HR or Vatech co. ltd Pax-Uni 3D cone-beam computers. The length measurements have been performed with the E23D 2009 Viewer.

The optical density of the cortical bone has been measured under the mental foramen at the edge of the mandible, and the optical density of the trabecular bone tissue in the projection area of root apices 45 and 46 with the Easy Dent 3D Viewer program. The tomographic studies have been conducted with the NewTom Giano HR and Vatech co. ltd Pax-Uni 3D cone-beam computers. The thickness of the cortical layer along the edge of the mandible (MIct) and the distance between the middle of the mental foramen and the lower margin of the mandible (Lct) have also been measured.

The mean values of the parameters under study were estimated by using MS Excel 2016 application. The small-group mean difference hypotheses were tested using the nonparametric statistics (Mann-Whitney criterion) applying Statistica 13 software. The percentage of cases in the observations of certain features in groups and subgroups with corresponding confidence intervals with a probability of error $p < 0.05$ was estimated for the binomial distribution of a random variable.

Results of the Study and Their Discussion. The state of oral hygiene (Table 2) among the groups does not differ significantly, and among the subgroups, but in Subgroups III and IV tend to the more better hygienic conditions.

In the first AP, the dental examination has revealed that 24 (92.3% CI: 80.4% — 97.6%) adolescents in the Main Group were diagnosed with periodontal diseases; gingivitis was detected in 22 (85%) adolescents, and generalized periodontitis of the initial degree was found in 2 (8%) individuals under examination from Subgroups I and II, and the healthy periodontium was revealed in two individuals from Subgroups III and IV. In the Comparison Group, gingivitis was detected in 12 (85.7% CI: 66.1% — 95.3%) individuals.

High values of the PMA index in children with obesity, as compared to children with normal body weight, were found in the study by Kostura V.L. [18]. In our study, the children in Subgroups I and II (with well-balanced pre-natal development and relative insufficiency of body weight) were found to have the higher PMA index on average, but in the presence of pre-natal obesity, the index was at the level of that in the Comparison group.

The high values of the indices presented in Table 2 for the children in the Main Group and the Comparison

Group in this AP are associated with pubertal changes and indicate that preventive measures are needed.

In the second AP, periodontal tissue diseases were found in 37 (94.9% CI: 86.5% — 98.4%) persons (Table 2). The data on the high prevalence of periodontal diseases in this AP coincide with the data in [3, 19].

Pathological conditions of periodontal tissues include gingivitis (30% of individuals), generalized periodontitis of initial stage (35% of individuals), and gum recession with atrophy of the alveolar process (initial stage of periodontosis, according to the M.F. Danilevsky, (1994) classification) in 35% of the Main Group. The cases of periodontosis («low-inflammatory» destruction of the alveolar process) occurred only in persons who had intrauterine overweight (subgroups III and IV). Eleven of 21 individuals, the total number of individuals in the III and IV subgroups in this AP, exhibited gum recessions. In the Comparison Group, periodontal pathology was detected in 24 (85.7% CI: 71.8% — 93.9%) individuals, 50% of whom had gingivitis, and in the 50% had periodontitis of initial stage.

Among the participants of the third AP, which were assigned to the Main Group, diseases of periodontal tissues were registered in 47 (94.0% CI: 86.3% — 97.8%) individuals (Table 2). Fifty five percent of them, had a prevalence of inflammatory component: in 7 (15%) gingivitis 19 (40%) periodontitis; and 21 (45%) had a predominance of destructive component: atrophic processes, recessions accompanied by wedge-shaped defects. Only processes with prevalence of inflammatory component were recorded in subgroups I and II (Fig. 1). In Subgroups III and IV, total number of individuals 31, destructive processes with the «low-inflammatory» component was detected in 21 individuals (Fig. 2). In the Comparison Group, 25 (96.2% CI: 86.8% — 99.1%) individuals had periodontal tissue pathology, 7 (28%) gingivitis and 15 (60%) periodontitis. Three individual (12%) had the «low-inflammatory» destruction of periodontal tissues. It should be noted that two of them were born with a body weight of 3.8 kg, which today does not correspond to the fetal macrosomia, but is still a sufficiently large body weight for the newborn baby.

The persons in the Main Group in the fourth AP had periodontal tissue disease in 100% of cases (Table 2). All persons of Subgroups I and II had prevalence of inflammatory changes in the periodontium (Fig. 1), which were accompanied by hemorrhage and gum edema, and the presence of periodontal pockets. In subgroups III and IV, thirteen individuals out of 18, total number of persons of subgroups III and IV, suffered from the periodontosis («low-inflammatory destruction»), which was accompanied by atrophy of the alveolar process, gum recession, rated as grade 1 or 2 (Fig. 2). The presence of wedge-shaped defects was detected. In the Comparison Group, eleven individuals (91.7% CI: 73.5% — 97.9%) had pathological processes occurring in the periodontium: one (9%) had gingivitis, eight (73%) had 1–3 degree of generalized periodontitis, and two (18%) of the patients had periodontosis.

Analysis of panoramic radiographs (PR). In order to confirm the above results, the PR of the participants in the

Оригінальні дослідження

Table 2
Index assesment of the hygienic state of the oral cavity in Main and Comparison Groups: OHI-S index (Green—Vermillion, 1969), Sulcus Bleeding Index, (Mühlemann-Cowell, 1975), Papillary-Marginal- Alveolar (PMA) index modified by Parma (1960) and the level of clinical attachment loss in persons involved in the study

Group and Subgroup	Comparison	Main	Subgroup I	Subgroup II	Subgroup III	Subgroup IV
OHI-S Green-Vermillion (score), Age Period I	1.74	1.53	1.76	1.72	1.36	1.29
Age Period II	1.63	1.39	1.72	1.60	1.26	1.08* (p=0.02959)
Age Period III	1.69	1.28* (p=0.00384)	1.79	1.71	1.15* (p=0.00526)	0.91* (p=0.00006)
Age Period IV	1.78	1.40	2.13	1.89	1.40	1.03* (p=0.00421)
Mühlemann-Cowell (score) Age Period I	0.89	1.25	1.76* (p=0.01133)	1.61	0.86	0.78
Age Period II	0.82	0.76	1.27	1.04	0.22* (p=0.012710)	0.56
Age Period III	1.00	0.76	1.47	1.52	0.26* (p=0.00644)	0.33* (p=0.00128)
Age Period IV	1.04	0.74	1.66	2.33	0.40	0.23* (p=0.02597)
PMA index (Parma), %, Age Period I	24.82	28.94	35.53	34.53	20.85	24.50
Age Period II	29.80	23.46	35.46	33.91	9.26* (p=0.00736)	17.16
Age Period III	31.55	18.02* (p=0.00362)	35.91	35.01	4.76* (p=0.00051)	8.27* (p=0.00020)
Age Period IV	31.94	20.19	42.58	40.07	20.46	8.61* (p=0.01192)
attachment loss (mm), Age Period I	-	0.23	0.43	0.50	-	-
Age Period II	1.32	2.26* (p=0.01462)	2.20	1.38	2.44	2.75* (p=0.00818)
Age Period III	2.77	3.00	2.75	2.86	3.00	3.18
Age Period IV	3.90	4.92	5.00	5.00	5.20	4.77

* the difference between Main Group and Comparison is statistically significant, at the $p \leq 0.05$ level of significance.

study were selectively evaluated qualitatively and quantitatively. The number of evaluated panoramic radiographs and the averaged index values is shown in Table 3. The PR with defects was not evaluated, namely, the PR where the mental foramen was not visible, the PR of persons undergoing orthodontic treatment, or those with a history of trauma, or other diseases.

The group of specialists in the Department of Therapeutic Dentistry has analysed the PR trabecular pattern. They divided all PR under investigation into 3 parts, the first part includes images with sparse trabecular patterns and uneven (vertical) bone resorption, the second part includes images with lighter tone, with dense trabecular patterns and even (horizontal) bone resorption, and the

third part includes images with alternating dense and sparse trabeculation. It is known that the dense image of the trabecular bone with small intertrabecular spaces corresponds to the high bone mineral density, while the sparse pattern indicates a low mineral density [20]. It is also known that in presence of thin fenotype of gingiva horizontal resorption and gingival ressetion will occur [21]. And in case of thick gingival fenotype a vertical bony defect with periodontal pocket formation will take place.

The results of the image visual sorting completely confirmed the data obtained in the clinical study and revealed that the persons in Subgroups I and II had the radiological signs of mostly inflammatory destruction (periodontitis), and the persons in Subgroups III and IV had prevailing

Table 3
The number of panoramic radiographs, mathematical expectation X-ray morphometrical indices, and the number of individuals under study

Group , Subgroup	Comparison	Main	Subgroup I	Subgroup II	Subgroup III	Subgroup IV
Ortopantogram number, Age Period I	7 (4 b., 3 g.)	17 (10 b., 7 g.)	4 (2 b., 2 g.)	3 (1 b., 2 g.)	5 (3 b., 2 g.)	5 (4 b., 1 g.)
Age Period II	16 (10 m., 6w.)	31 (20 m., 11 w.)	6 (4m., 2 w.)	6 (3m., 3 w.)	8 (6 m., 2 w.)	11 (7 m., 4w.)
Age Period III	16 (8 m., 8w.)	32 (20m., 12w.)	9 (6m., 3 w.)	5 (4m., 1 w.)	6 (4m., 2 w.)	12 (6 m., 6w.)
Age Period IV	9 (4 m., 5 w)	17 (9 m., 8 w.)	4 (2 m., 2 w.)	3 (1m., 2 w.)	4 (3m., 1 w.)	6 (3m., 3 ж.)
PMI Index, Age Period I	0.249	0.254	0.224	0.193	0.266	0.301* (p=0.04236)
PMI. Age Period II	0.221	0.254	0.205	0.225	0.278* (p=0.03416)	0.280* (p=0.04526)
L. Age Period II	20.1875	19.59677	20.48333	20.66667	19.575	18.54545
MI. Age Period II	4.425	4.909677	4.166667	4.616667	5.425* (p=0.00586)	5.1* (p=0.03822)
PMI, Age Period III	0.222	0.244* (p=0.00566)	0.243	0.237	0.275* (p=0.02699)	0.296* (p=0.00125)
PMI, Age Period IV	0.245	0.322* (p=0.00321)	0.278	0.271	0.320* (p=0.03075)	0.377* (p=0.00146)
Number of Persons with third molars, Age Period II	15	29	6	5	7	11
Number and Percentage of Persons with RTMs, Age Period II	8 (53.3%)	24 (82.8%)	5(83.3%)	3(60.0%)	7 (100.0%)	9 (81.8%)
Number of Persons, Age Period II	14	26	7	3	4	12
Number and Percentage of Persons with RTMs, Age Period III	2 (14.3%)	12 (46.2%)	3 (42.9%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)	6 (50.0%)
Number and Percentage of Persons with RTMs, Age Period II+ Age Period III	10 (34,5%)	36 (65,5%)	8 (61,5%)	4 (50,0%)	9 (81,8%)	15 (68,2%)

* the difference between Main Group and Comparison is statistically significant, at the $p \leq 0.05$ level of significance.

signs indicating «low-inflammatory» destructive processes (periodontosis according to the periodontal disease classification (M. F. Danilevsky, 1994)) in the bone.

The primary adentia in at least one of the third molars on

the upper or lower jaw was observed in persons of AP I–III, namely, in twelve (15.0% CI: 8.9% — 23.3%) persons in the Main Group and in nine (23.1% CI: 13.0% — 36.5%) persons in the Comparison Group.

Оригінальні дослідження



Fig. 1. The image of the frontal area of the oral cavity of 36-year-old man T., born with macrosomia (Subgroup I). Thick gingival phenotype, prevalence of inflammatory changes in periodontal tissue; Angle Class II malocclusion with deep bite



Fig. 2. The image of the frontal area of the oral cavity of 44-year-old man St., born with macrosomia (Subgroup IV). Thin gingival phenotype, generalized dystrophic changes and gum recession; calculus deposits on the labial surface of the 31 and 41 teeth; V-shaped defects of 13, 23, 24, 25, 34, 35, 36, 44, and 45 teeth; a deviated dental midline; tremas; secondary partial adentia of 43 tooth

Кранекс Д



Fig. 3. The panoramic radiographic view of the female patient L., at age 40 born with macrosomia (Subgroup IV). Panoramic radiograph shows multiple tooth lesions, radiolucent lesions are observed at #36, 46 root areas. Mandibular front teeth crowding; partial primary adentia 12, 13 teeth, semi-retention of tooth 48 (vertical position); retention and dystopia of tooth 23

The investigation of the panoramic radiographs for API persons drew attention to the anomalous arrangement of the dermis of the third molars. We have detected the retained third molars (RTMs) in the Main Group even in AP 4. But since for all 44–55 year-old persons, the past histories are difficult to collect (in relation to third molars), and during the AP I the formation of these teeth is not yet completed [22], the number of persons with RTMs in the lower and upper jaws is calculated only for AP III. It is known that the formation of jaw tissues is completed by 25-year age, but given the information, obtained by other scientists, that 80% of people have third molar roots formed [22] at the age of 20–21, and the fact that the mean age of individuals examined in AP II was 22 years, we have decided to examine this age.

Table 3 summarizes the number and percentage of persons with RTMs in the mandible (taking into account only those cases where third molars were formed). In Comparison Group 10 out of 29 (34.5% CI: 20.7% — 50.8%) and Main Group 36 of 55 (65.5% CI: 53.3% — 76.2%), namely in Subgroup I, eight persons out of 13 (61.5% CI: 38.6% — 80.8%), in subgroup II, four persons out of 8 (50.0% CI: 24.5% — 75.5%), in subgroup III, nine persons out of 11 (81.8% CI: 58.7% — 94.0%), in the subgroup IV, fifteen persons of 22 (68.2% CI: 49.8% — 82.8%).

A significantly higher percentage of persons in the Main Group who had RTMs (Fig. 3–5) with impaired eruption axis is both a sign of lack of space in the dentition [23] and confirmation of our earlier assumption [12] that the mandible was underdeveloped in persons whose birth parameters were higher the norm. From the bibliography, the percentage of retention of third molars is very different. The Russian scientists have found RTMs in 25% of the individuals examined, while the European scientists indicate that RTMs have up to 75% of individuals [22, 24].

The percentage of persons with RTMs in the upper jaws was also calculated using the number of persons who had third molars formed. It was not significantly different among the groups and subgroups, accounting for 29.3% in the Main Group (CI: 19.5% — 40.9%) and 27.6% in the Comparison Group (CI: 15.3% — 43.5%). However, in some participants from AP II and AP III in the Main Group, retentions with unusual deviations of the axis of eruption of the teeth (Fig. 1) were found, which may also indicate insufficient space in the dentition.

Due to the fact that the PR visual examination has drawn attention to the disproportionately great thickness of the mandible cortical layer in the many participants in the Main Group (Fig. 4), the cortical layer was measured on PR. In AP II (18–24 year-old persons) all PR were performed on the same tomograph and by the same X-ray laboratory assistant, so it is possible to compare not only bone mineral density on relative scale, which is the PMI index, but also the absolute values of the geometric parameters (L and MI) for this age period (Table 3). From the results in



Fig. 4. The panoramic radiographic view of the male patient P., at age 20, born with macrosomia (Subgroup IV). Retention of tooth 38 (vertical position), retention of tooth 48 (horizontal position). A thick cortex (white arrow) is seen on panoramic radiograph



Fig. 5. The panoramic radiographic view of the male patient M., at age 30, born with macrosomia (Subgroup II). Panoramic radiograph shows multiple tooth lesions, semi-retention of tooth 38 (mesioangular position). A thin cortex (white arrow) is seen on panoramic radiograph

bone density with the densitometry, namely, seven persons (Subgroup I + Subgroup II, average age of 36.1); from participants of the total Subgroup III + IV were involved eight persons (average age of 36.0); and eight persons (average age of 36.63) from the Comparison Group.

As the Table 4 shows, the macrosomic-at-birth individuals, whose pre-natal period passed on the background of medium or relatively low height-weight index (combined group I + II), had a significantly reduced trabecular bone tissue optical density (ODT). That is, in combination with the results of the clinical examination described above, the reduction in optical density of trabecular bone tissue is the explanation of mainly inflammatory processes in the periodontium.

As can be seen from Table 4, the optical density of the cortical layer (ODC) is significantly smaller in individuals in the Combined Group III + IV, who have a larger thickness of the cortical layer. That is, in individuals with pre-natal overweight (obesity) in the past history, a compensatory thickening of a spongy cortical layer occur, along with an unreliable decrease in the density of the trabecular component of the jaw bone as compared to Control Group.

Table 3, it follows that the averaged values of the thickness of the mandible cortical layer are greater than in the Subgroups I and II individuals (Fig. 5), and significantly greater than in the Comparison Group in individuals, Subgroups III and IV, that is, the cortical jawbone is thicker in persons born with intrauterine overweight.

Also, for all PR, we calculated PMI, as is shown in Table 3, which shows that this index is higher for Subgroups III and IV even in the AP I. Therefore, this index could not indicate the prevalence of resorption processes upon the bone remodeling processes. And given the data obtained in the clinical study and the results of MI calculations, the index indicates a compensatory thickening, more pronounced in persons of Subgroups III and IV, of the mandible cortical layer.

An age-related aspect is also interesting, an increase in the value of PMI in Subgroups I, II and the Comparison Group due to the reduction of the distance between the margin of the mandible and the mental foramen, and in individuals in Subgroups III and IV, due to the thickening of the cortical layer.

Therefore, the results of our study indicate that the PMI index is informative, but its application requires additional conditions (e. g., an accurate definition of the MI index).

Densitometry. Because the densitometry is a more complicated procedure than the obtaining of the PR, this method has only been used in the studies that have been done on medical grounds to determine the bone density. From the study participants in the Main Group aged 25–55, fifteen persons were involved in determining the

It is known that the optical density of the mandible compact layer in inflammatory diseases of the mandible is virtually unchangeable quantity. Our study has shown that in non-inflammatory destructive processes in periodontal tissues occurring in ontogeny in macrosomic-at-birth individuals, who were born with signs of intrauterine obesity, a decrease in the density and thickening of the cortical layer of bone tissue occur. These phenomena are observed even in young people. The information established can explain the tendency for «low-inflammatory» destruction of jaw bone in such individuals. Also, given that the cortical component in the mandible occupy more than 50% of its volume, a significantly altered density of the mandible is definitely associated with a large percentage of malocclusions in such individuals [9].

The data in Table 4 shows a factor by which the cortical part of the mandible is denser than the trabecular, therefore, despite the reduced density of the cortical part of the jaw, the density of its trabecular part in persons of Subgroup III + IV is not significantly different from the Comparison Group. The ratio of Optical density of the lower jaw cortical bone/Optical density of the lower jaw trabecular bone ratio

Оригінальні дослідження

Table 4

Mathematical expectation of the optical density of lower jaw bone tissue in persons involved in the study

Group , Subgroup	Comparison (n-8 (5 m., 3w.))	Main (n-15 (9 m., 6 w.))	Subgroup I+II (n-7 (4 m., 3 w.))	Subgroup III+ IV (n-8 (5w., 3 w.))
ODC of the lower jaw (rel. units)	2196.625	1734.867 *(p=0.02014)	1885.714	1602.875 * (p=0.02086)
ODT of the lower jaw (rel. units)	843.625	546.000 *(p=0.00262)	391.857 * (p=0.00548)	680.857 † (p=0.02789)
ODC of the lower jaw / ODT of the lower jaw Ratio	2.74	4.35	6.61 * (p=0.02086)	2.37 † (p=0.00119)
MIct (mm)	3.3	3.76	3.23	4.23 * (p=0.00076) † (p=0.00118)
Lct (mm)	13.963	14.333	14.429	14.250
MIct / L ct ratio	0.24	0.26	0.23	0.30 *(p=0.00865) † (p=0.00381)

* the difference between Main Group and Comparison is statistically significant, at the $p \leq 0.05$ level of significance.
 † the difference between Subgroup I+II and Subgroup III+ IV is statistically significant, at the $p \leq 0.05$ level of significance.

given in Table 4 provides us with another confirmation that the processes of jaw bone remodeling go mainly through osteosclerotic changes in such individuals.

The data on the thickness of the cortical layer of the lower jaw (MIct) and the distance between the middle of the mental foramen and the lower margin of the mandible (Lct) obtained from the tomographic images and ratio, are shown in the last three rows in Table 4, confirm the similar data we have obtained by measuring PR. These measurements also confirm that in persons born with macrosomia with intrauterine obesity (Subgroup III + IV) the mandibular cortical layer is significantly thicker as compared to Subgroup I + II and in Main Group persons. It should be noted that the computer tomography and X-ray method are independent.

Conclusions

1. Along with the known exogenous and endogenous factors that cause periodontal tissue diseases, the course of the intrauterine period forms a specific type of metabolism and has a decisive influence on the formation of dental disorders in individuals born with macrosomia.

2. According to the results of clinical dental examination obtained in our study, it follows that metabolic disorders in the pre-natal period, namely, pre-natal overweight in persons born with macrosomia, cause dystrophic-inflammatory changes in the oral cavity in ontogeny, with prevalence of an dystrophic component, which are accompanied by destruction of periodontal tissue of a different degree of severity and are manifested by atrophy of the alveolar processes, recession of the gums, and accompanied by the

appearance of wedge-shaped defects.

3. The results of direct and indirect calculations of the optical density of the bone tissue indicate a significantly reduced density of the cortical layer of the bone tissue of the jaws and confirm the clinical data on the prevalence of «low-inflammatory» destructive processes in the overwhelming number of macrosomic-at-birth individuals with intrauterine overweight.

4. The intrauterine well-balanced development, as well as a relative intrauterine insufficiency of body weight in macrosomic-at-birth individuals in the later life is mainly result in dystrophic-inflammatory changes of periodontal tissues with prevalence of an inflammatory component of different degree of severity and in a significantly reduced optical density of the trabecular tissue.

5. A significantly higher percentage of individuals in the Main Group, as compared to the Comparison Group, who had retained third molars with a deviated axis of eruption serves to confirm the underdevelopment of the mandible in persons whose birth parameters were higher than normal.

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Список літератури

1. Al-Ghutaime H, Riba H, Al-Kahtani S, Al-Duhaimi S. Common Periodontal Diseases of Children and Adolescents. *Int J Dent*. 2014; 850674. Doi: 10.1155/2014/850674.
2. Хоменко ЛО, Остапко ОІ, Біденко НВ. Сучасний погляд на класифікацію захворювань пародонта у дітей. Профілактична та дитяча стоматологія. 2009; (1): 6–11. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ptdc_2009_1_5.
3. Петрушанко ТА, Черета ВВ, Лобань ГА. Динаміка бакте-

- риальной обсеменности десневой борозды при лечении катарального гингивита у лиц молодого возраста. *Young Scientist*. 2014;1(4):169–71. Режим доступа: <http://molodyvcheny.in.ua/files/journal/2014/1-1/37.pdf>.
- Siddharth M, Singla A, Kaur S. Periodontal Diseases In Children And Adolescents -A Review. *Journal of Oral Health & Research*. 2013; 4(1): 18–23. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/296700194>.
 - Хабибова НН, Вахидова МА, Жабборова ФУ. Эффективность комплексной терапии генерализованного пародонтита у больных с ожирением. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2016;(2):114–23. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-kompleksnoy-terapii-generalizovannogo-parodontita-u-bolnyh-s-ozhireniem>.
 - Martinez-Herrera M, Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ. Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017; 22(6): e708–15. Doi: 10.4317/medoral.21786.
 - Suvan JE, Finer N, D'Aiuto F. Periodontal complications with obesity. *Periodontol 2000*. 2018;78(1):98–128. Doi: 10.1111/prd.12239.
 - Глазунов ОА, Меладзе ИН, Глазунова СО. Особливості перебігу генералізованого пародонтиту у осіб з ожирінням, ускладненим метаболічним синдромом. *Інновації в стоматології*. 2016; (4): 40–4. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osoblivosti-perebigu-generalizovanogo-parodontitu-u-osib-z-ozhirinnyam-uskladnenim-metabolichnim-sindromom/viewer>.
 - Лебідь ОІ, Дуда КМ. Особливості клінічних проявів ураження тканин пародонта у підлітків на тлі аліментарно-конституціонального ожиріння. *Клінічна стоматологія*. 2017; (3): 57–62. Doi: 10.11603/2311-9624.2017.3.8026.
 - Gu S, X An, Fang L, Zhang X, Zhang C, Wang J, et al. Risk factors and long-term health consequences of macrosomia: a prospective study in Jiangsu Province, China. *J Biomed Res*. 2012 26(4): 235–40. Doi: 10.7555/JBR.26.20120037.
 - Rinaudo P, Wang E. Fetal Programming and Metabolic Syndrome. *Annu Rev Physiol*. 2012; 74: 107–30. Doi: 10.1146/annurev-physiol-020911-153245.
 - Garmash OV. Oral health abnormalities in children born with macrosomia established during mixed dentition period. *Wiad Lek*. 2019;72(5 cz 1): 823–31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31175780>.
 - Littner Y, Mandel D, Mimouni FB, et al. Decreased bone ultrasound velocity in large-for-gestational-age infants. *J Perinatol*. 2004;24(1): 21–3. Doi: 10.1038/sj.jp.7211013.
 - Schushan-Eisen I, Cohen M, Leibovitch L, et al. Bone Density Among Infants of Gestational Diabetic Mothers and Macrosomic Neonates *Maternal and Child Health Journal*. 2015; 19 (3): 578–82. Doi: 10.1007/s10995-014-1541-9.
 - Крайнов СВ, Михальченко ВФ, Яковлев АТ, Попова АН, Алеханова ИФ. «Глубина пародонтального кармана» или «величина потери прикрепления», какой параметр выбрать в геронтостоматологии? *Проблемы стоматологии*. 2017; 13(4), 9–14. Doi: 10.18481/2077-7566-2017-13-4-9-14.
 - Lindh C, Horner K, Jonasson G, Olsson P, Rohlin M, Jacobs R, et al. The use of visual assessment of dental radiographs for identifying women at risk of having osteoporosis: the OSTEODENT project. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 106(2): 285–93. Doi: 10.1016/j.tripleo.2007.09.008.
 - Bajoria AA, Mi A, Kamath G, Babshet M, Patil P, Sukhija P. Evaluation of Radiomorphometric Indices in Panoramic Radiograph – A Screening Tool. *Open Dent J*. 2015; (9):303–10. Doi: 10.2174/1874210601509010303.
 - Костура ВЛ. Індексна оцінка стану тканин пародонта у дітей з надмірною масою тіла. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018; 142(1), 360–3. Doi: 10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-360-363.
 - Шварцнау ЕГ, Ковач ІВ. Состояние твердых тканей зубов и пародонта у студентов медицинских учебных заведений. *Современная стоматология*. 2015; (3): 9–12. Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2015_3_4.
 - Geraets W, Jonasson G, Hakeberg M. Predicting fractures using trabecular patterns on panoramic radiographs. *Clin Oral Investig*. 2018; 22(1):377–84. Doi: 10.1007/s00784-017-2122-2.
 - Olsson M, Lindhe J. Periodontal characteristics in individuals with varying form of the upper central incisors. *J Clin Periodontol*. 1991; 18(1): 78–82. Doi: 10.1111/j.1600-051x.1991.tb01124.x.
 - Стадницька НІ, Рогинський ВВ, Стебелькова МА. Особенности формирования и развития зачатков третьих моляров. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2003; (3-4): 83–6.
 - Бондаренко НН, Балахонцева ЕВ. Измерение оптической плотности костной ткани альвеолярного отростка челюстей при заболеваниях пародонта с помощью трёхмерной компьютерной томографии. *Казанский медицинский журнал*. 2012; 93(4): 660–2. Doi: 10.17816/KMJ1566.
 - Santosh P. Impacted Mandibular Third Molars: Review of Literature and a Proposal of a Combined Clinical and Radiological Classification. *Ann Med Health Sci Res*. 2015 Jul-Aug; 5(4): 229–34. Doi: 10.4103/2141-9248.160177.

References

- Al-Ghutaime H, Riba H, Al-Kahtani S, Al-Duhaimi S. Common Periodontal Diseases of Children and Adolescents. *Int J Dent*. 2014; 850674. Doi: 10.1155/2014/850674.
- Khomenko LO, Ostapko OI, Bidenko NV. Suchasnyi pohliad na klasyfikatsiiu zakhvoriuvan parodontu u ditei. [A Modern Estimation of Classifications of Periodontal Diseases in Children]. *Profilaktychna ta dytiacha stomatolohiia*. 2009; (1): 6–11. Ukrainian. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ptdc_2009_1_5.
- Petrushanko TA, Chereda VV, Loban GA. Dinamika bakteriial'noj obsemennosti desnevoj borozdy pri lechenii kataral'nogo gingivita u lic mladogo vozrasta. [Bacterial colonization's dynamics of the gingival sulcus at catarrhal gingivitis treatment at persons of young age]. *Young Scientist*. 2014; 1(4): 169–71. Ukrainian. Available from: <http://molodyvcheny.in.ua/files/journal/2014/1-1/37.pdf>.
- Siddharth M, Singla A, Kaur S. Periodontal Diseases In Children And Adolescents -A Review. *Journal of Oral Health & Research*. 2013; 4(1): 18–23. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/296700194>.
- Habibiova NN, Vakhidova MA, Zhabborova FU. Jeffektivnost' kompleksnoj terapii generalizovannogo parodontita u bol'nyh s ozhireniem. [Efficiency of complex therapy of the generalized periodontal disease in patients with obesity]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2016; (2): 114–23. Russian. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-kompleksnoy-terapii-generalizovannogo-parodontita-u-bolnyh-s-ozhireniem>.
- Martinez-Herrera M, Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ. Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017; 22(6): e708–15. Doi: 10.4317/medoral.21786.
- Suvan JE, Finer N, D'Aiuto F. Periodontal complications with obesity. *Periodontol 2000*. 2018;78(1):98–128. Doi: 10.1111/prd.12239.
- Glazunov OA, Meladze IN, Glazunova SA. Osoblyvosti perebihu heneralizovanoho parodontytu u osib z ozhyrinnyam, uskladnenym metabolichnym syndromom. [Peculiarities of clinic of generalized periodontitis in patients with obesity complicated metabolic syndrome]. *Innovatsii v stomatolohii*. 2016; (4): 40–4.

Оригінальні дослідження

- Ukrainian. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/os-oblivnosti-perebigu-generalizovanogo-parodontitu-u-osib-z-ozhir-innyam-uskladnenim-metabolichnim-sindromom/viewer>.
9. Lebid OI, Duda KM. Osoblyvosti klinichnykh proiaviv urazhen-nia tkanyn parodonta u pidlitkiv na tli alimentarno-konstitut-sionalnoho ozhyrinnia. [Features of clinical manifestations of periodontal tissue damage in adolescents on the area of alimen-tary-constitutional obesity]. *Klinichna stomatolohiia*. 2017; (3): 57–62. Ukrainian. Doi: 10.11603/2311-9624.2017.3.8026.
 10. Gu S, X An, Fang L, Zhang X, Zhang C, Wang J, et al. Risk factors and long-term health consequences of macrosomia: a prospective study in Jiangsu Province, China. *J Biomed Res*. 2012 26(4): 235–40. Doi: 10.7555/JBR.26.20120037.
 11. Rinaudo P, Wang E. Fetal Programming and Metabolic Syn-drome. *Annu Rev Physiol*. 2012; 74: 107–30. Doi: 10.1146/annurev-physiol-020911-153245.
 12. Garmash OV. Oral health abnormalities in children born with macrosomia established during mixed dentition period. *Wiad Lek*. 2019;72(5 cz 1): 823–31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31175780>.
 13. Littner Y, Mandel D, Mimouni FB et al. Decreased bone ultra-sound velocity in large-for-gestational-age infants. *J Perinatol*. 2004;24(1): 21–3. Doi: 10.1038/sj.jp.7211013.
 14. Schushan-Eisen I, Cohen M, Leibovitch L, et al. Bone Density Among Infants of Gestational Diabetic Mothers and Macrosomic Neonates *Maternal and Child Health Journal*. 2015; 19(3): 578–82. Doi: 10.1007/s10995-014-1541-9.
 15. Krajnov SV, Mihalchenko VF, Yakovlev AT, Popova AN, Aleha-nova IF. «Glubina parodontal'nogo karmana» ili «velichina poteri prikrepnenija», kakoj parametr vybrat' v gerontostomatologii? [Depth of the periodontal pockets» or «attachment loss», which parameter to select in gerontostomatology?] *Problemy stomatologii*. 2017; 13(4), 9–14. Russian. Doi: 10.18481/2077-7566-2017-13-4-9-14.
 16. Lindh C, Horner K, Jonasson G, Olsson P, Rohlin M, Jacobs R, et al. The use of visual assessment of dental radiographs for identifying women at risk of having osteoporosis: the OSTEO-DENT project. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 106(2): 285–93. Doi: 10.1016/j.tripleo.2007.09.008.
 17. Bajoria AA, Ml A, Kamath G, Babshet M, Patil P, Sukhija P. Evaluation of Radiomorphometric Indices in Panoramic Ra-diograph – A Screening Tool. *Open Dent J*. 2015; (9):303–10. Doi: 10.2174/1874210601509010303.
 18. Kostura VL. Indeksna ocinka stanu tkanin parodonta u ditej z nadmirnoju masoju tila. [Index assessment of the state of periodontal tissues in overweight children]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2018; 142(1), 360–3. Ukrainian. Doi 10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-360-363.
 19. Shvartsnau E, Kovach I. Sostojanie tverdyh tkanej zubov i parodonta u studentov medicinskih uchebnyh zavedenij. [Con-dition of hard tissue of teeth and periodontal tissue in medical students]. *Sovremennaya stomatologiya* 2015; (3): 9–12. Russian. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2015_3_4.
 20. Geraets W, Jonasson G, Hakeberg M. Predicting fractures using trabecular patterns on panoramic radiographs. *Clin Oral Investig*. 2018; 22(1):377–84. Doi: 10.1007/s00784-017-2122-2.
 21. Olsson M, Lindhe J. Periodontal characteristics in individuals with varying form of the upper central incisors. *J Clin Peri-odontol*. 1991; 18(1): 78–82. Doi: 10.1111/j.1600-051x.1991.tb01124.x.
 22. Stadnickaja NP, Roginskij VV, Stebel'kova MA. Osobenno-sti formirovanija i razvitija zachatkov tret'ih moljarov. [Fea-tures of formation and development of germs of third molars]. *Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika*. 2003; 3(4): 83–6. Russian.
 23. Bondarenko NN, Balakhontseva EV. Izmerenie opticheskoy plotnosti kostnoj tkani al'veoljarnogo otrostka cheljustej pri zabojevanijah parodonta s pomoshh'ju trjohmernoj komp'juternoj tomografii. [Measurements of the optical density of the alveolar proesses bone tissue of the jaws during periodontal diseases with the use of three-dimentional computer tomography]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 93(4): 660–2. Russian. Doi: 10.17816/KMJ1566.
 24. Santosh P. Impacted Mandibular Third Molars: Review of Lit-erature and a Proposal of a Combined Clinical and Radiological Classification *Ann Med Health Sci Res*. 2015 Jul-Aug; 5(4): 229–34. Doi: 10.4103/2141-9248.160177.

Відомості про автора

Гармаш О.В. — к. мед. наук, доцент, докторант каф. терапевтичної стоматології, Харківський національний ме-дичний університет, м. Харків, Україна. ORCID: 0000–0001–7935–9371

Сведения об авторе

Гармаш О.В. — к.мед. наук, доцент, докторант каф. терапевтической стоматологии, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина.

Information about the author

Garmash O. V. — MD, PhD, Associate Professor, Therapeutic Dentistry Department, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

Надійшла до редакції 24.02.2020
Рецензент — проф. Годованець О.І.
 © O.V. Garmash, 2020

АДАПТАЦІЙНО-КОМПЕНСАТОРНІ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІЙНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**В.С. Джуряк**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова:

есенціальна артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, клітинна реактивність, адаптаційне напруження.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 67-73.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.9

E-mail: dzuryak@bsmu.edu.ua**Мета роботи** — встановити адаптаційно-компенсаторні механізми за рівнем клітинної реактивності організму та адаптаційного індексу у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) за хронічної хвороби нирок (ХХН).**Матеріал і методи.** Скринінг пройшли 100 хворих на ЕАГ, яким виконали комплекс клініко-лабораторного обстеження із вираховуванням імуногематологічних індексів клітинної реактивності, інтоксикації та визначенням імунологічних зон адаптації. ХХН визначали за швидкістю клубочкової фільтрації за Cockcroft-Gault і СКД-EPI (за креатиніном і цистатином-С з урахуванням статі), відповідно до рекомендацій KDIGO (2012). Контрольну групу склали 30 практично здорових людей, які не відрізнялись, вірогідно, за статевим розподілом і віком.**Результати.** У хворих на ЕАГ за розвитку ХХН клітинна реактивність організму зменшується у 6,9 раза, що підтверджується зниженням показників лейкоцитарних індексів інтоксикації за Я. Я. Кальф-Каліфом на 43,18%, за Б. А. Рейсом — на 39,23%, гематологічного показника інтоксикації за В. С. Васильєвим — на 8,39%. Зниження лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на 42,86% у хворих на ЕАГ за коморбідної ХХН засвідчує наявність інтоксикації організму, зумовленої автоімунними механізмами (дегенеративними процесами власних клітин) і підтверджується підвищенням індексу співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів на 16,25%.**Висновок.** Адаптаційні процеси у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію та хронічну хворобу нирок знаходяться у більшості (54,06%) пацієнтів у зоні спокійної та підвищеної активації, що є прогностичною сприятливою ознакою перебігу даної коморбідної патології і свідчить про коректне лікування.**Ключевые слова:**

эссенциальная артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, клеточная реактивность, адаптационное напряжение.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 67-73.

АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**В.С. Джуряк****Цель работы** — установить адаптационно-компенсаторные механизмы по уровню клеточной реактивности организма и адаптационного индекса у больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) при хронической болезни почек (ХБП).**Материал и методы.** Скрининг прошли 100 больных ЭАГ, которым выполнили комплекс клинико-лабораторных обследований с расчётом иммуногематологических индексов клеточной реактивности, интоксикации и определения иммунологических зон адаптации. ХБП почек определяли по скорости клубочковой фильтрации по Cockcroft-Gault и СКД-EPI (по креатинину и цистатину-С с учетом пола), в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012). Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей, которые не отличались достоверно по половому распределению и возрасту.

Оригінальні дослідження

Результаты. У больных ЭАГ при развитии ХБП клеточная реактивность организма уменьшается в 6,9 раз, что подтверждается снижением показателей лейкоцитарных индексов интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу на 43,18%, по Б. А. Рейсу — на 39,23%, гематологического показателя интоксикации по В. С. Васильеву — на 8,39%. Снижение лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса на 42,86% у больных ЭАГ с коморбидной ХБП свидетельствует о наличии интоксикации организма, вызванной аутоиммунными механизмами (дегенеративными процессами собственных клеток) и подтверждается повышением индекса соотношения абсолютного количества лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов на 16,25%. **Вывод.** Адаптационные процессы у больных эссенциальной артериальной гипертензией и хронической болезнью почек находятся в большинстве (54,06%) пациентов в зоне спокойной и повышенной активации, что является прогностическим благоприятным признаком течения эссенциальной артериальной гипертензией и хронической болезнью почек и свидетельствует о корректном лечении.

Keywords: essential arterial hypertension, chronic kidney disease, cellular reactivity, adaptive stress.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 67-73.

ADAPTIVE-COMPENSATORY REACTIONS OF THE ORGANISM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

V.S. Djuriak

Objective — to establish adaptive-compensatory mechanisms by the level of organism cellular reactivity and adaptation index in patients with essential arterial hypertension (EAG) and chronic kidney disease (CKD).

Material and methods. 100 patients were screened for EAH. Then they underwent a complex of clinical and laboratory examinations with the following calculation of immune-hematological indices of cellular reactivity, intoxication and determination of immunological adaptation zones. CKD was determined by glomerular filtration rate according to Cockcroft-Gault and CKD-EPI (by creatinine and Cystatin-C blood levels based on sex), according to the recommendations of KDIGO (2012). The control group consisted of 30 practically healthy subjects who did not differ significantly by sex and age.

Results. In patients with EAH and CKD the cellular reactivity of the body is reduced 6.9 times, which is confirmed by a decrease of leukocyte intoxication indices after Ya. Calf-Calif by 43.18%, after B. A. Reis — by 39.23%, hematologic index of intoxication after V. S. Vasilyev — by 8.39% respectively. A lymphocytic-granulocyte index decrease by 42.86% in patients with EAH with comorbid CKD indicates the presence of intoxication caused by autoimmune mechanisms (degenerative processes of own cells) and is confirmed by an increase in the ratio of the absolute number of leukocytes to erythrocyte sedimentation rate by 16.25%.

Conclusion. Adaptation processes in the majority (54.06%) of patients with EAH and CKD are found in the zone of calm and increased activation, which is a prognostic favorable sign of the course of EAH and CKD and indicates a correct treatment.

Вступ: Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найпоширеніших захворювань системи кровообігу в Україні та світі. За рівнем смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) Україна посідає перше місце в Європі серед жінок старших за 65 років і третє місце серед чоловіків. Недостатньо ефективна рання діагностика АГ призводить до ураження органів-мішеней

(гіпертрофії лівого шлуночка, хронічної хвороби нирок (ХХН), ураження судин тощо) за відсутності клінічної симптоматики, що визначає невтішний серцево-судинний прогноз пацієнта та знижує можливості ефективного лікування [1-3]. Есенційна АГ (ЕАГ) та цукровий діабет (ЦД) є провідними причинами ураження нирок у сучасному світі – на їх частку припадає 63 % всіх

випадків ХХН [4]. В американській популяції ХХН реєструють у 23 % хворих на АГ [5], в італійській – у 42 % [6]. З огляду на це, проблема ранньої діагностики генетичних, кардіометаболічних та імунологічних чинників формування уражень органів-мішеней за АГ, ІХС, серцевої недостатності (СН), цукрового діабету 2-го типу (ЦД 2) у континуумі ССЗ з метою ранньої вторинної профілактики є надзвичайно актуальною та потребує ретельного подальшого вивчення.

Мета дослідження – встановити адаптаційно-компенсаторні механізми за рівнем клітинної реактивності організму та адаптаційного індексу у хворих на ЕАГ за ХХН.

Матеріал і методи. Відбір хворих на ЕАГ здійснювали відповідно до протоколів і рекомендації вітчизняних та Європейських товариств кардіології та гіпертензії (Наказ МОЗ від 24.05.2012 р. № 384; ESC, ESH 2018), описаному в попередніх статтях [7-9]. Етап

скринінгу пройшли 100 хворих на ЕАГ II стадії, 1-3-го ступеня зростання артеріального тиску, помірного, високого, чи дуже високого серцево-судинного ризику, які підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Вік хворих коливався від 41 до 74 років, у середньому (59,87±8,02) років, серед них чоловіків – 25,0%, жінок – 75,0%. Комплексне обстеження включало: загальноклінічні, лабораторні (загальні аналізи крові і сечі, білок сечі, глюкоза венозної крові, біохімічні аналізи, у т.ч. креатинін крові, цистатин-С), інструментальні (ЕКГ у 12 відведеннях, ЕхоКГ, офісне вимірювання АТ, УЗО нирок), а також консультації офтальмолога і невролога. Всі обстежені мали об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней без клінічних симптомів з їх боку, чи порушення функції (II стадія ЕАГ). У 37 осіб діагностовано ХХН відповідно до рекомендацій Національної спілки нирок, США (KDIGO, 2012) [4]. Серед них 23 жінки і 14 чоловіків). Швидкість клубочкової фільтрації

Таблиця 1

Абсолютна і відносна кількість основних популяцій імунокомпетентних клітин периферичної крові хворих на есенційну артеріальну гіпертензію та хронічну хворобу нирок, М±m

Популяції імунокомпетентних клітин	Одиниці виміру	Хворі на ЕАГ та ХХН, n=37	Хворі на ЕАГ без ХХН, n=63	Ступінь імуних порушень	P
Лімфоцити	%	35,30±1,65	27,50±0,91	+I	<0,05
	x109/л	2,29±0,27	1,34±0,17	+III	<0,05
Моноцити	%	5,59±0,49	4,86±0,45	+I	>0,05
	x109/л	0,37±0,04	0,24±0,02	+II	<0,05
Агранулоцити	%	40,93±1,47	32,36±1,18	+I	<0,05
	x109/л	2,61±0,26	1,58±0,17	+II	<0,05
Гранулоцити	%	59,11±1,17	64,86±1,81	-I	<0,05
	x109/л	3,85±0,42	3,17±0,32	-I	>0,05
Нейтрофільні гранулоцити	%	56,59±1,16	62,63±1,61	-I	<0,05
	x109/л	3,68±0,41	3,06±0,30	+I	>0,05
Сегментоядерні нейтрофіли	%	51,19±1,14	59,53±2,89	-I	<0,05
	x109/л	3,31±0,39	2,91±0,31	+I	>0,05
Паличкоядерні нейтрофіли	%	5,41±0,49	3,10±0,52	+III	<0,05
	x109/л	0,36±0,04	0,15±0,02	+III	<0,05
Еозинофільні гранулоцити	%	2,44±0,18	2,23±0,17	+I	>0,05
Базофільні гранулоцити	%	у 4 хворих-по 1,0%	-	-	-
Лейкоцити	x109/л	6,01±0,62	4,88±0,97	+I	<0,05
Тромбоцити	Г/л	214,74±2,09	202,37±2,02	+I	<0,05
Еритроцити	x1012/л	4,50±0,57	4,73±1,01	-I	<0,05
ШОЕ	мм/год	6,46±0,33	6,08±0,31	+I	>0,05
Середній вік	роки	56,25±10,21	47,21±7,22	+I	>0,05

Оригінальні дослідження

(ШКФ) розраховували за формулою Cockcroft-Gault і СКД-ЕРІ за креатиніном і цистатином-С (з урахуванням статі). За знижений приймали показник ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73м², протягом ≥ 3 місяців із або без інших ознак ураження нирок, відповідно до рекомендацій KDIGO (2012) [4]. Контрольну групу склали 30 практично здорових людей (чоловіків – 36,67%, жінок – 63,33%) віком (47,21 \pm 7,22) років, що не відрізнялось вірогідно за віком та статевим розподілом із групою хворих.

Висновків дійшли щодо рівня адаптаційного напруження і клітинної реактивності організму з урахуванням основних популяцій імунокomпетентних клітин (ІКК) на підставі аналізу адаптаційного індексу (за співвідношенням відносної кількості лімфоцитів до сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів) та імуногематологічних індексів і коефіцієнтів, описаних раніше [10-12]. Інформативність змін показників системи імунітету визначали за ступенем імунологічних

порушень (СІП) кожного показника: СІП = (показник хворого / показник здорової особи – 1) x 100%. За наявності імунodefіциту показник був негативним ("–"), знак ("+") свідчив про гіперфункцію імунної системи. Значення результату в межах 1-33% трактували як I ступінь СІП, 34-66,7% - II ступінь, >66,7% - III ступінь.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили за методами варіаційної статистики за допомогою Microsoft Excel Professional for Windows XP і програмою Stat Plus Professional 2009 із визначенням середніх величин і стандартної похибки (M \pm m), критерію Student (t) і показника ймовірності (P). Достовірними вважали величини P<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Провідну роль у забезпеченні адаптаційної діяльності та клітинної реактивності організму людини відіграє система крові, як вторинний орган імунної системи. Роль системи крові визначається, насамперед, її функ-

Таблиця 2

Рівень клітинної реактивності організму хворих на есенційну артеріальну гіпертензію та хронічну хворобу нирок, M \pm m

Імуногематологічні показники	Одиниці виміру	Хворі на ЕАГ та ХХН	Хворі на ЕАГ без ХХН	СІП	p
Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я.Я.Кальф-Каліфом	у.о.	0,88 \pm 0,10	1,26 \pm 0,15	-I	<0,05
Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Б.А.Рейсом	у.о.	1,30 \pm 0,09	1,81 \pm 0,12	-I	<0,05
Гематологічний показник інтоксикації за В.С.Васильєвим	у.о.	33,02 \pm 0,29	35,79 \pm 0,33	-I	<0,01
Гематологічний індекс за Химичем	у.о.	0,34 \pm 0,4	0,31 \pm 0,04	+I	>0,05
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу	у.о.	0,11 \pm 0,01	0,05 \pm 0,01	+III	<0,01
Модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації	у.о.	1,34 \pm 0,13	1,84 \pm 0,18	-I	<0,05
Індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ	у.о.	0,93 \pm 0,07	0,80 \pm 0,06	+I	>0,05
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	у.о.	0,60 \pm 0,05	0,42 \pm 0,03	+II	<0,05
Показник інтоксикації	у.о.	0,34 \pm 0,03	0,37 \pm 0,04	-I	>0,05
Індекс клітинної реактивності	у.о.	121,41 \pm 1,11	820,44 \pm 4,27	-III	<0,001

цією транспорту поживних речовин і кисню - основних джерел енергії для клітин і тканин. Також система крові є одним із найважливіших носіїв інформації про процеси, що розвиваються і протікають на рівні тканинних структур, а ІКК, що виконують функції кровотворення

та імунної реактивності периферичної крові, дуже чутливі до змін зовнішнього середовища проживання і внутрішнього стану організму (патологічних процесів, захворювань тощо) [10, 13]. Тому нашим завданням стало вивчення абсолютної та відносної кількості ос-

Таблиця 3

Зони адаптаційного напруження у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію та хронічну хворобу нирок

Зони адаптаційного напруження	Хворі на ЕАГ та ХХН, n=37		Хворі на ЕАГ без ХХН, n=63		P
	абс.	%	абс.	%	
Зона стресу	8	21,62	0	-	-
Зона тренування	9	24,32	19	30,16	>0,05
Зона спокійної активації	11	29,74	38	60,32	<0,05
Зона підвищеної активації	9	24,32	6	9,52	<0,05

новних популяцій ІКК периферичної крові у хворих на ЕАГ із / без ХХН. Узагальнені результати досліджень наведені в таблиці 1.

У периферичній крові хворих на ЕАГ та ХХН зростає абсолютна кількість агранулоцитів на 65,19% за рахунок підвищення абсолютної кількості лімфоцитів на 70,90% і моноцитів – на 54,17% (p<0,05). Також підвищується абсолютна кількість паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові у 2,4 раза, тромбоцитів – на 6,11% (p<0,05). Підвищення абсолютної кількості лімфоцитів і моноцитів засвідчує формування адаптаційного специфічного імунітету чи автоімунного процесу у хворих на ЕАГ та ХХН.

Важливе значення у діагностиці, прогнозі та перебігу захворювання мають значення показників відносної кількості основних популяцій ІКК. Відносна кількість агранулоцитів у хворих на ХХН зростає на 26,48%, за рахунок підвищення відносної кількості лімфоцитів - на 28,36% і моноцитів - на 15,02%, що підтверджує факт формування специфічної імунної відповіді.

Разом з тим, відносна кількість гранулоцитарних лейкоцитів зменшується на 18,42% за рахунок зниження відносної кількості основної популяції – нейтрофільних гранулоцитів - на 10,67%, у тому числі зрілої популяції нейтрофільних гранулоцитів-сегментоядерних нейтрофілів - на 16,29%, а також молодих форм – паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів на 74,52% (p<0,05). Ці зміни підтверджують активацію неспецифічних факторів і механізмів протиінфекційного захисту організму хворих на ЕАГ, асоційовану з ХХН.

Враховуючи те, що система крові (ІКК та її гуморальна частина) є одним із найважливіших носіїв інформації про процеси, що протікають в організмі на клітинному та тканинному рівнях, необхідно звертати увагу на абсолютні та відносні показники ІКК при діагностиці, терапевтичній тактиці і прогнозуванні перебігу основного захворювання [13]. З цією метою проаналізували клітинну реактивність організму хворих на ЕАГ із / без ХХН, а також рівень адаптаційного напруження організму цих хворих (табл. 2).

Встановили, що у хворих на ЕАГ та ХХН клітинна реактивність знижується у 6,9 раза, що знаходить своє підтвердження у зменшенні інших імуногематологічних індексів і коефіцієнтів: показник лейкоцитарного

індексу інтоксикації за Я.Я. Кальф-Каліфом знизився на 43,18% (p<0,05), за Б.А. Рейсом – на 39,23% (p<0,05), гематологічний показник інтоксикації за В.С. Васильєвим – на 8,39% (p<0,05), модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації – на 35,07% (p<0,05), а також тенденцією до зростання на 9,68% гематологічного індексу інтоксикації за Химичем, ядерного індексу ступеня ендотоксикозу у 2,2 раза (p<0,01), лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на 42,86% (p<0,05). Останній показник засвідчує про підвищення інтоксикації, зумовленої дегенеративними процесами в організмі, що призводить до формування автоінтоксикації та інтоксикації, пов'язаної з інфекційним чи автоімунним процесом хворих на ЕАГ та ХХН [13]. Така концепція підтверджується підвищенням індексу співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і ШОЕ на 16,25%.

Таким чином, у хворих на ЕАГ та ХХН знижується клітинна реактивність організму, що підтверджується значенням лейкоцитарних індексів інтоксикації, підвищенням ядерного індексу ступеня ендотоксикозу, лімфоцитарно-гранулоцитарним індексом, які характеризують ендотоксикацію, зумовлену переважно автоімунними процесами.

Будь-яке захворювання людини супроводжується різними рівнями адаптаційного напруження. Адаптаційний індекс у хворих на ЕАГ та ХХН перевищував такий у пацієнтів без ХХН на 50% (p<0,05): 0,69±0,08 у.о. проти 0,46±0,04 у.о. у хворих на ЕАГ без ХХН, СІП=+ІІ. Зони адаптаційного напруження у хворих на ЕАГ та ХХН наведено в таблиці 3.

За значенням адаптаційного індексу рівень пристосувальних процесів в організмі хворих на ЕАГ та ХХН підвищуються і знаходяться в зоні підвищеної активації. Разом з тим, у 8 (21,62%) пацієнтів адаптаційні процеси знаходяться у стресових показниках (адаптаційний індекс 0,29). У більшості (54,06%) хворих на ЕАГ та ХХН пристосувальна діяльність знаходиться в зоні реакції спокійної і підвищеної активації, що є сприятливим прогностичним показником перебігу захворювання для осіб молодших за 60 років.

Висновки

1. У хворих на есенційну артеріальну гіпертензію та хронічну хворобу нирок клітинна реактивність організму зменшується в 6,9 раза, що підтверджується

Оригінальні дослідження

зниженням показників лейкоцитарних індексів інтоксикації за Я.Я. Кальф-Каліфом на 43,18% за Б.А. Рейсом – на 39,23%, гематологічного показника інтоксикації за В.С. Васильєвим – на 8,39%

2. Зниження лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на 42,86% у хворих із коморбідністю за хронічної хвороби нирок засвідчує наявність інтоксикації організму, зумовленої аутоімунними процесами (дегенеративними процесами власних клітин) і підтверджується підвищенням індексу співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів на 16,25%.

3. Адаптаційні процеси у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію та хронічну хворобу нирок знаходяться в переважній більшості (54,06%) у зоні спокійної та підвищеної активації, що є сприятливою прогностичною ознакою перебігу захворювання.

Перспективи подальших досліджень. Одержані результати є підставою для продовження досліджень неспецифічної реактивності та імунологічної резистентності організму хворих на ЕАГ та ХХН.

Список літератури

1. Наказ МОЗ України від 13.06.2016 № 564 "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Профілактика серцево-судинних захворювань." Київ: МОЗ; 2016. 54с. URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_564_PSSZ/2016_564_YKPMDD_PSSZ.pdf.
2. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія". Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії" / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. К.: МОЗ, 2012. 108 [1] с.
3. Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018; 39(33):3021-3104.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3:1-150.
5. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137(12):e67-e492.
6. Leoncini G, Viazzi F, Agabiti Rosei E, Ambrosioni E, et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in high-risk Italian hypertensive patients: the I-DEMAND study. *Journal of Nephrology*. 2012; 25(1):63-74.
7. Джурак ВС, Бондарчук ІВ, Сидорчук ЛП, Сем'янів ММ, та ін. Ризик виникнення хронічної хвороби нирок та цукрового діабету у хворих на артеріальну гіпертензію. *Семейная медицина*. 2017; 2:51-54. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2017_2_12.
8. Бондарчук ІВ, Джурак ВС, Сидорчук ЛП, Сем'янів ММ, та ін. Механізми розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням клінічно-лабораторних предиктів. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017; Т. XVI, 1(59):33-38.
9. Сидорчук ЛП, Джурак ВС. Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові хворих на ішемічну хворобу серця. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016; Т. XV, 2 (56), Ч. 1:151-56. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XV.2.56.2016.34>
10. Сидорчук ІЙ, Сидорчук ЛП, Каспрук НА, та ін. Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові хворих на гострий бронхіт. *Буковинський медичний вісник*. 2015; Т. 19, 2 (74): 172-76.
11. Iftoda OM, Sydorhuk LP, Kushnir OV, Repchuk YuV. Immunological Reactivity and Nonspecific Resistance in Children with Hearing Loss Depending on Genes' Polymorphic Variants CJB2 (C.35DelG) and IL-4 (C-590T). *European Journal of Medicine. Series B*. 2016; 5(1):4-11.
12. Sydorhuk LP, Syrota BV, Sydorhuk AR, et al. Clinical markers of immune disorders in pathogenesis of colenteritis. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019; 54(1):89-96.
13. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб. Львів: Ліга-прес; 2004. 231с.

References

1. Nakaz MOZ Ukrayiny vid 13.06.2016 № 564 "Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoi) medychnoyi dopomohy. Profilaktyka sertsevo-sudynnykh zakhvoryuvan' " [Order of the Ministry of Health of Ukraine from June 13, 2016 No. 564 "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Prevention of cardiovascular diseases"]. Kyiv:Ministry of Health; 2016. 54p. (In Ukrainian).
2. Nastanova ta klinichnyy protokol nadannya medychnoyi dopomohy "Arterial'na hipertenziya". Nakaz MOZ Ukrayiny vid 24.05.2012 №384 "Pro zatverdzhennya ta vprovadzhenya medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomohy pry arterial'niy hipertenzii" [Guidance and clinical protocol for the provision of arterial hypertension. Order of the Ministry of Health of Ukraine from May 24, 2012 No. 384 "On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care for arterial hypertension"]. Kyiv:Ministry of Health; 2012. 108 [1] p. (In Ukrainian).
3. Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018; 39(33):3021-3104.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3:1-150.
5. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137(12):e67-e492.
6. Leoncini G, Viazzi F, Agabiti Rosei E, Ambrosioni E, et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in high-risk Italian hypertensive patients: the I-DEMAND study. *Journal of Nephrology*. 2012; 25(1):63-74.
7. Dzhuryak VS, Bondarchuk IV, Sydorhuk LP, Semyaniv MM, et al. Ryzhky vynyknennya khronichnoyi khvoroby nyrok ta tsukrovoho diabetu u khvorykh na arterial'nu hipertenziyu. [The risk of chronic kidney disease and diabetes mellitus in patients with arterial hypertension]. *Family Medicine*. 2017; 2:51-54. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2017_2_12 (In Ukrainian).
8. Bondarchuk IV, Dzhuryak VS, Sydorhuk LP, Semyaniv MM, et al. Mekhanizmy rozvytku khronichnoyi khvoroby nyrok u khvorykh na arterial'nu hipertenziyu z urakhuvannyam klinichno-laboratorynykh predyktiv [Mechanisms of development of

- chronic kidney disease in patients with arterial hypertension depending on clinical and laboratory predictors]. Clinical and experimental pathology. 2017; T XVI, 1(59):33-38. (In Ukrainian).
9. Sydorчук LP, Dzhuryak VS. Reaktyvna vidpovid' neytrofil'nykh hranulotsytiv peryferiynoyi krovi khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsya. [Reactive response of neutrophilic granulocytes of peripheral blood of patients with ischemic heart disease]. Clinical and experimental pathology. 2016; T XV, (56), Ch.1:151-156. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XV.2.56.2016.34> (In Ukrainian).
 10. Sydorчук II, Sydorчук LI, Kaspruk NA, et al. Reaktyvna vidpovid' neytrofil'nykh hranulotsytiv peryferychnoyi krovi khvorykh na hostryy bronkhit. [The reactive response of neutrophilic granulocytes in the peripheral blood of patients with acute bronchitis]. Bukovinian Medical Herald. 2015; V.19, 2(74):172-76. (In Ukrainian).
 11. Iftoda OM, Sydorчук LP, Kushnir OV, Repchuk YuV. Immunological Reactivity and Nonspecific Resistance in Children with Hearing Loss Depending on Genes' Polymorphic Variants CJB2 (C.35DelG) and IL-4 (C-590T). European Journal of Medicine. Series B. 2016; 5(1):4-11.
 12. Sydorчук LP, Syrota BV, Sydorчук AR, et al. Clinical markers of immune disorders in pathogenesis of colienteritis. Archives of the Balkan Medical Union. 2019; 54(1):89-96.
 13. Radchenko OM. Adaptatsiyni reaktsiyy v klinitsi vnutrishnikh khvorob. [Adaptation reactions in the clinic of internal diseases]. Lviv: League Press; 2004. 231p. (In Ukrainian).

Відомості про автора

Джуряк В. С. — здобувач кафедри сімейної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторе

Джуряк В. С. — соискатель кафедры семейной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the author

Djuriak V. S. — postgraduate, researcher of the Family Medicine Department of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 19.02.2020

Рецензент — проф. Плеш І.А.

© В.С. Джуряк, 2020

РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПЕРЕНЕСЕНИМ ГОСТРИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ*О.Я. Михалойко, В.А. Гриб, М.Ю. Купновицька-Сабадош, І.Я. Михалойко, І.С. Михалойко*

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Ключові слова: аспірин, резистентність, оптична агрегатометрія.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 74-78.

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.10

E-mail: myhalojko@i.ua

Резюме. У роботі досліджена чутливість до аспірину у пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом у ранньому відновному періоді за допомогою оптичної агрегатометрії. Отримані результати свідчать про те, що на фоні прийому аспірину з метою вторинної профілактики інсульту, виявлені особи з відсутністю чутливості до нього.

Мета роботи — виявити частоту біохімічної аспіринорезистентності серед пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом на фоні прийому аспірину.

Матеріал і методи. Проведено клініко-лабораторний аналіз 80 осіб із перенесеним гострим ішемічним інсультом, які з профілактичною метою приймали 75 мг ацетилсаліцилової кислоти (АСК) на ніч. Чутливість до аспірину визначали методом оптичної агрегатометрії з індуктором адреналіном. При збільшенні оптичної проникності вище 60% констатували аспіринорезистентність.

Результати. Встановлено, що серед обстежених пацієнтів 20 (25%) були аспіринорезистентними, тобто вживання АСК з метою вторинної профілактики у них запобігти виникненню повторної судинної катастрофи.

Висновки. Моніторингування стану тромбоцитарної ланки за допомогою оптичної агрегатометрії дозволяє вчасно виявити відсутність відповіді до АСК та зумовлює потребу корекції застосованої антиагрегантної терапії.

Ключевые слова: аспирин, резистентность, оптическая агрегатометрия.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 74-78.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ*О.Я. Михалойко, В.А. Гриб, М.Ю. Купновицкая-Сабадош, И.Я. Михалойко, И.С. Михалойко*

Резюме. В работе исследована чувствительность к аспирину у больных с перенесенным ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде с помощью оптической агрегатометрии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне приема аспирина с целью вторичной профилактики инсульта, выявлены лица с отсутствием чувствительности к нему.

Цель работы — выявить частоту биохимической аспіринорезистентности среди пациентов с перенесенным ишемическим инсультом на фоне приема аспирина.

Материал и методы. Проведено клініко-лабораторний аналіз 80 больних с перенесенным острым ишемическим инсультом, которые с профилактической целью принимали 75 мг ацетилсаліцилової кислоти (АСК) на ночь. Чувствительность к аспірину определяли методом оптической агрегатометрии с індуктором адреналіном. При увеличении оптической проницаемости выше 60% констатировали аспіринорезистентность.

Результаты. Установлено, что среди обследованных пациентов 20 (25%) были аспіринорезистентными, то есть употребление АСК с целью вторичной профилактики у них не предупредит возникновение повторной сосудистой катастрофы.

Выводы. Мониторирование состояния тромбоцитарного звена с помощью оптической агрегатометрии позволяет вовремя выявить отсутствие ответа к АСК и обуславливает потребность коррекции примененной антиагрегантной терапии.

Keywords: aspirin, resistance, optical aggregometry.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 74-78.

ACETYLSALICYLIC ACID RESISTANCE IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

O.YA. Mykhalojko, V.A. Gryb, M.YU. Kupnovitska-Sabadosh, I.YA. Mykhalojko, I.S. Mykhaloyko

Abstract. This paper investigates the sensitivity to aspirin in patients with ischemic stroke in the early recovery period by optical aggregometry. The obtained results revealed individuals insensitive to aspirin.

The aim is to detect the incidence of biochemical aspirin resistance among patients with history of ischemic stroke on the background of aspirin.

Material and methods. Clinical and laboratory analysis of 80 patients with acute ischemic stroke who received 75 mg of acetylsalicylic acid (ASA) before bedtime as a preventive measure. Sensitivity to aspirin was determined by optical aggregometry with adrenaline inducer. With an increase in optical permeability above 60%, aspirin resistance was ascertained.

Results. It was found that among the surveyed patients, 20 (25%) were aspirin resistant, that is, the use of ASA for the purpose of secondary prevention in them will not prevent the recurrence of a vascular catastrophe.

Conclusions. Monitoring the state of platelet link using optical aggregometry allows timely to detect the lack of response to ASA and necessitates correction of the applied antiplatelet therapy.

Вступ. Застосування антиагрегантних препаратів визнано обов'язковою ланкою профілактики і терапії більшості серцево-судинних захворювань. На сьогоднішній день єдиним дезагрегантом, чия ефективність доведена численними клінічними дослідженнями, є ацетилсаліцилова кислота (аспірин). За даними мета-аналізу 287 досліджень, які включили 212 000 пацієнтів високого ризику серцево-судинних ускладнень, проведеного групою експертів АТТ Collaboration [1, 2], тривалий прийом аспірину (75–325 мг на добу) знижує сумарну частоту інсульту, інфаркту міокарда та серцево-судинної смерті на 25% [3, 4]. Однією з причин зниження ефективності вторинної профілактики ішемічних інсультів розглядають резистентність до антиагрегантної терапії. Клінічним підтвердженням цього є факт виникнення тромботичних ускладнень у пацієнтів, що приймають аспірин. Тому, пильну увагу привертає проблема так званої «аспіринорезистентності» (АР), яка стала однією з найбільш обговорюваних тем антитромбоцитарної терапії. Дискусія точиться навіть навколо назви цього феномену. Найчастіше під АР мають на увазі феномен кардіоваскулярних розладів у пацієнтів, які профілактично приймають АСК [2, 4, 5].

Залишається відкритим питанням, чи дійсно існує резистентність до антитромбоцитарних препаратів, як її оцінювати і чи є зв'язок лабораторного феномену з перебігом і результатом цереброваскулярних захворювань.

Смислове значення поняття «резистентності до аспірину» відрізняється залежно від того, чи базується

воно на результатах клінічних спостережень, чи за результатами лабораторних показників, у зв'язку з чим, виділяють «клінічну» та «лабораторну» резистентність до антиагрегантів [1, 6].

Суттєвою проблемою в констатації даного феномену є факт відсутності чітких критеріїв резистентності до антиагрегантів, що зумовлює накопичення даних про розповсюдженість АР у пацієнтів із різними клінічними проявами цереброваскулярної та серцево-судинної патології при використанні різних методів дослідження агрегаційної активності тромбоцитів і визначення ступеня пригніченості агрегації.

«Золотим стандартом» в оцінці впливу АСК на реактивність тромбоцитів визнаний метод оптичної агрегатометрії, котрий називають також світловою трансмісивною агрегатометрією (light transmission aggregometry — LTA). Дискутабельним у цьому питанні залишається і вибір індуктора агрегації. При визначенні антиагрегаційної дії аспірину та, відповідно, чутливості до нього, як індуктор агрегації застосовується АДФ, адреналін, арахідонова кислота [1, 4, 7]. Разом з тим, слід зазначити, що специфічними блокаторами рецепторів до АДФ є тієнопіридини, тоді як аспірин первинно впливає на арахідонат-залежний шлях. Використання АДФ, як індуктора, є специфічним для контролю ефектів тієнопіридинів і, відповідно, недостатньо об'єктивно відображатиме дезагрегаційні можливості аспірину. Тому вибір індуктора агрегації адреналіну є виправданим [2, 5].

Оригінальні дослідження

У літературі з'являється все більше доказів, що біохімічна резистентність до аспірину, незалежно від методу констатації, є реальним фактом, який має клінічну значимість і не піддається корекції збільшенням дози аспірину [7]. Аналіз, проведений у клініках Клівленда, виявив кореляцію між АР і клінічними результатами, а також дозволив встановити, що у хворих із резистентністю до аспірину більш ніж у три рази зростає ймовірність розвитку ішемічних ускладнень у майбутньому (смерть, інсульт або інфаркт міокарда) [2, 6].

Проблема резистентності до антиагрегантних препаратів є фундаментальною за своєю значимістю, оскільки створює передумови для індивідуалізації превентивної терапії і формування більш ефективних методик запобігання церебральним судинним катастрофам. Враховуючи цей факт, призначати той чи інший антиагрегант пацієнтам із ЦВЗ необхідно як відповідно до міжнародних рекомендацій, так і з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта, беручи до уваги можливий розвиток резистентності до антитромбоцитарних препаратів. Своєчасна діагностика та корекція порушень тромбоцитарної ланки атеротромбозу може стати запорукою поліпшення результатів профілактики та лікування життєвоzagрозливих станів і, як наслідок, зменшення показників серцево-судинної смертності.

Мета роботи. Виявити частоту біохімічної аспіринорезистентності серед пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом на фоні прийому аспірину.

Матеріал і методи. Проведено клініко-лабораторний аналіз 80 пацієнтів із перенесеним гострим ішемічним інсультом (ГІ), які з профілактичною метою виникнення повторної судинної катастрофи приймали ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 75–100 мг на ніч. Серед обстежених було 44 чоловіки та 36 жінок віком (58,42±6,9) років. Діагноз верифікувався за даними нейровізуалізації (СКТ та МРТ), дуплексного скану-

вання судин голови та шиї, лабораторного обстеження (ліпидограми, коагулограми). Вивчення функціональної активності тромбоцитів здійснювалось на лазерному агрегометрі Biola Aggregation Analyser з комп'ютеризованим аналізом кривих світлопропускання та особливостей агрегатів тромбоцитів. Визначали кількість тромбоцитів; ступінь, час та швидкість агрегації тромбоцитів, а також фактор фон Віллебранда. При цьому оцінювали стимульовану агрегацію з індуктором адреналіном у найменшій ефективній концентрації, яка викликала агрегацію, що підвищувало чутливість даного методу у визначенні функціональної активності тромбоцитів. АР констатовалась у випадку, коли оптична проникність була вище 60%. Статистична обробка результатів проводилась із використанням пакета програм Microsoft Excel, Windows XP.

Результати дослідження та їх обговорення. У всіх обстежених пацієнтів констатований перенесений ГІ у 2018 р., з яких у 56 (70%) він був атеротромботичний, у 16 (20%) — лакунарний та у 8 (10%) — криптогенний. Тромболітичну терапію в гострому періоді інсульту обстежені пацієнти не отримували, оскільки звернулися за медичною допомогою позатерапевтичним віком. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS при надходженні відповідав середньому ступеню тяжкості інсульту та становив 6,3±1,5 бала. Всі пацієнти мали фактори серцево-судинного ризику: артеріальну гіпертензію — 74 (92,5%), цукровий діабет — 26 (32,5%), церебральний атеросклероз — 72 (90%), надлишкову масу тіла — 49 (61,25%), обтяжену спадковість щодо ішемічного інсульту, ТІА, інфаркту міокарда — 35 (43,75%), паління в анамнезі було у 32 (40%) осіб, 10 пацієнтів курили на момент включення. Тривалість терапії аспірином у дозі 75–100 мг, з метою вторинної профілактики до моменту обстеження, становила не менше 6–8 місяців. Групу контролю склали 30 прак-

Таблиця
Показники оптичної агрегометрії у пацієнтів у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту на фоні застосування аспірину, Me [Q25%; Q75%]

Показники	Контрольна група (n=30)	Хворі з АР I група (n=20)	Хворі без АР II група (n=60)
Ступінь агрегації з Адр., (%)	44,5 [31,4; 50,6]	78,3 [65,4; 92,6]*	25,8 [20,5; 30,4]*#
Час агрегації, (с)	360 [340;445]	275 [254; 300]*	385,5[330; 440]
Швидкість агрегації за 30 с, (%/хв)	5,3 [4,7; 7,7]	4,6 [3,8; 5,1]*	8,6 [7,6; 10,2]*#
Фактор фон Віллебранда, (%)	51,3 [45,6; 53,8]	67,5 [60,8; 76,4]*	78,5 [65,8; 96,4]*
Кількість тромбоцитів, (тис./мкл)	262,2 [218,8; 279,7]	267,3 [204,6; 293,5]	246,4 [208,5; 292,3]

Примітки:

- * p<0,05 вірогідність відмінностей показників I та II групи відносно групи контролю.
- # p<0,05 вірогідність відмінностей показників II групи порівняно з I групою.

тично здорових осіб зіставлених за віком та статтю із досліджуваними хворими (16 чол. та 14 жін.), котрі не приймали аспірину.

Враховуючи факт застосування АСК у досліджуваних пацієнтів, логічно було б очікувати зниження в них функціональної активності тромбоцитів порівняно із групою контролю. Натомість, аналіз тромбоцитарної агрегації (за показником ступеня агрегації тромбоцитів з індуктором адреналіном) виявив, що у 60 (75%) пацієнтів вона була статистично значимо меншою за показники контрольної групи ($p < 0,05$), а в решти — 20 (25%) — оптична проникність була вищою за 60%, згідно з чим і констатовано АР (табл.). Залежно від отриманого результату, досліджуваних хворих розподілили на дві групи: до першої увійшли аспіринорезистентні пацієнти ($n=20$), а до другої — аспіриночутливі ($n=60$).

Деталізуючи інші показники агрегатограми, відзначено достовірну різницю зменшення часу агрегації у I групі порівняно з групою контролю та пацієнтів II групи, тобто тромбоцити аспіринорезистентних хворих ставали активніші за короткий проміжок часу. Швидкість агрегації тромбоцитів АР пацієнтів порівняно із контрольною групою також достовірно зменшувалась. Фактор фон Віллебранда в обидвох досліджуваних групах був достовірно вищим порівняно з групою контролю. Згідно з даними літератури, зростання фактора фон Віллебранда відзначається при інфаркті міокарда та інсульті, внаслідок атеросклеротичного ураження судинної стінки та виходу його з ендотелію в плазму, що зафіксовано і в нашому дослідженні. Достовірної різниці між показниками кількості тромбоцитів у всіх досліджуваних не було, їх діапазон коливався в межах норми і становив 220–293 тис./мкл відповідно.

Виходячи з цього, стає зрозумілим, що застосування АСК у пацієнтів I групи не зможе запобігти виникненню повторної судинної катастрофи, що спонукає до застосування у вторинній профілактиці інсульту антиагре-

гантів з іншою точкою прикладання або використання комбінації АСК із препаратами тієнопіридинового ряду, здебільшого клопідогрелю.

Висновки

1. Оптична агрегація тромбоцитів із використанням індуктора адреналіну дає можливість оцінити якісні та кількісні показники функціональної активності тромбоцитів у хворих у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту.

2. У ході вторинної профілактики інсультів, доцільним є моніторування стану тромбоцитарної ланки за допомогою оптичної агрегатометрії, що дозволяє вчасно виявити відсутність відповіді до ацетилсаліцилової кислоти.

3. Серед обстежених пацієнтів із перенесеним гострим ішемічним інсультом 20 (25%) були аспірино-резистентними, що зумовлює потребу корекції застосування антиагрегантної терапії, оскільки вживання ацетилсаліцилової кислоти у них не зможе запобігти виникненню повторної судинної катастрофи.

Список літератури

1. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P. Recommendation for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 1183–89.
2. Lordkipanidze M. Advances in monitoring of aspirin therapy. *Platelets* 2012; 23 (7): 526–36.
3. Han YL. Aspirin resistance in coronary heart disease: Current understandings and strategies. *J. Transl. Int. Med.* 2016; 4:7–10.
4. Paul R, Banerjee AK, Guha S. Study of platelet aggregation in acute coronary syndrome with special reference to metabolic syndrome. *Int J Appl Basic Med Res.* 2013; 3 (2): 117–21.
5. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and metaanalysis. *BMJ.* 2008; 336: 195–98.
6. Pettersen AA, Arnesen H, Seljeflot I. A brief review on high on-aspirin residual platelet reactivity. *Vascul Pharmacol.* 2015; 67: 6–9.
7. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357 (24): 2482–94.

Відомості про авторів

Михалойко О. Я. — к.мед. н., доц. кафедри неврології та нейрохірургії ІФНМУ, м. Івано-Франківськ, Україна.

Гриб В. А. — д.мед. н., професор, завідувач кафедри неврології та нейрохірургії ІФНМУ, м. Івано-Франківськ, Україна.
Купновицька-Сабадош М. Ю. — к.мед. н., доц. кафедри неврології та нейрохірургії ІФНМУ, м. Івано-Франківськ, Україна.

Михалойко І. Я. — к.мед. н., асистент кафедри хірургії стоматологічного факультету ІФНМУ, м. Івано-Франківськ, Україна.

Михалойко І. С. — к.мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ІФНМУ, м. Івано-Франківськ, Україна.

Сведения об авторах

Михалойко О. Я. — к. м. н., доц. кафедры неврологии и нейрохирургии ИФНМУ, г. Ивано-Франковск, Украина.

Гриб В. А. — д. м. н., профессор, завкафедрой неврологии и нейрохирургии ИФНМУ, г. Ивано-Франковск, Украина.
Купновицка-Сабадош М. Ю. — к. м. н., доц. кафедры неврологии и нейрохирургии ИФНМУ, г. Ивано-Франковск, Украина.

Михалойко И. Я. — к. м. н., ассистент кафедры хирургии стоматологического факультета ИФНМУ, г. Ивано-Франковск, Украина.

Михалойко И. С. — к. м. н., ассистент кафедры внутренней медицины № 1, клинической иммунологии и аллергологии ИФНМУ, г. Ивано-Франковск, Украина.

Оригінальні дослідження

Information about the authors

Mykhaloiko O. Ya. — Ph. D., associate professor, Department of Neurology and Neurosurgery, IFNMU, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Gryb V. A. — M.D, professor, Chief of the Department of Neurology and Neurosurgery, IFNMU, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Kupnovytska- Sabadosh M. Yu. — Ph. D., associate professor, Department of Neurology and Neurosurgery, IFNMU, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Mykhaloiko I. Ya. — Ph. D., assistant, Department of Surgery Faculty of Dental, IFNMU, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Mykhaloiko I. S. — Ph. D., assistant, Department of Internal Medicine № 1, Clinical Immunology and Allergology, IFNMU, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Надійшла до редакції 18.02.2020

Рецензент — проф. Пашковський В.М.

© О.Я. Михалойко, В.А. Гриб, М.Ю. Купновицька-Сабодаш, І.Я. Михалойко, І.С. Михалойко, 2020

ОСТЕОИНТЕГРАЦИЯ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ПОВЕРХНИ**О.М. Мищенко^{1,2}, О.В. Солодовник³, О.М. Олешко³**¹Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна²NanoPrime, м. Дембіца, Польща³Сумський державний університет, м. Суми, Україна**Ключові слова:**

остеоінтеграція,
морфологічні
аспекти інтерфейсу
імплантат-кістка,
імплантат.

Буковинський медичний
вісник. Т.24, № 1 (93).
С. 79-89.

DOI:

10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.11

E-mail: dr.mischenko@
icloud.com.

Короткий опис роботи. Незважаючи на чисельні модифікації поверхні імплантатів, використання кальцій-фосфатних складових є найбільш вживаною методикою через подібність за складом до екстрацелюлярного матриксу кістки. Саме наявність іонів кальцію та фосфору, а також оптимальні розміри структур поверхностей, здатні збільшити абсорбцію білків та адгезію клітин остеобластичного диферону на поверхні імплантату. Проте залишається багато питань щодо впливу модифікацій поверхні, можливості використання мікро- та нанорозмірних модифікацій та ефективності різних типів покриття у віддалені терміни постімплантаційного остеогенезу. Крім того, недостатньо вивчений вплив механічних параметрів самого імплантата в поєднанні з різними типами модифікації поверхні.

Мета роботи — вивчення за допомогою електронної мікроскопії механізмів остеоінтеграції в експерименті на лабораторних тваринах.

Матеріал і методи. З метою дослідження процесів, що відбуваються після імплантації, ми застосовували п'ять видів дентальних імплантатів. В експерименті використовували кролів породи Шиншила віком 4–5 місяців з початковою масою 3–3,5 кг у кількості 60 тварин. Для дослідження процесів остеоінтеграції в ранні терміни (5-та доба) імплантат відділяли від кістки та проводили його підготовку для растрової електронної мікроскопії.

Результати. Аналізуючи дані електронної мікроскопії, через місяць відбувається формування кісткової тканини, яка представлена пластинчастою та грубоволокнистою кісткою, а також сполучною тканиною, яка має меншу електронну щільність і добре візуалізується в комплексі з кальцифікованими тканинами. При цьому варто відзначити наявність достовірної різниці ($p \leq 0.05$) між сплавами без гідроксіапатитного покриття та КТЦ-125-НА і β (Ti-Zr)-НА. Наявність достовірно більшої кількості сполучної тканини навколо імплантатів з немодифікованою поверхнею свідчить про значний вплив гідроксіапатиту на розвиток кісткової тканини.

Висновки. На ранніх термінах після імплантації металевих конструкцій з біоінертних сплавів на їх поверхні відбувається адгезія органічного матриксу. Процеси утворення кісткової тканини відбуваються на поверхні імплантата. Біомеханічні параметри сплавів відіграють ключову роль у процесі перебудови кісткової тканини навколо імплантатів.

Ключевые слова:

остеоинтеграция,
морфологические
аспекты интерфейса
имплантат-кость,
имплантат.

ОСТЕОИНТЕГРАЦИЯ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ПОВЕРХНОСТИ**О.Н. Мищенко, А.В. Солодовник, А.Н. Олешко**

Краткое описание работы. Несмотря на многочисленные модификации поверхности имплантатов, использование кальций-фосфатных составляющих является наиболее применяемой методикой из-за сходства по составу к экстрацеллюлярному матриксу кости. Именно наличие ионов кальция и фосфора, а также оптимальные размеры структур поверхности, способны увеличить абсорбцию белков и адгезию клеток остеобластного

Оригінальні дослідження

Буковинський медичний вестник. Т.24, № 1 (93). С. 79-89.

дифферона на поверхності імплантата. Однак, остається багато во-просов относительно влияния модификаций поверхности, возможности использования микро- и наноразмерных модификаций и эффективности различных типов покрытия в отдаленные сроки постимплантационного остеогенеза. Кроме того, недостаточно изучено влияние механических параметров самого имплантата в сочетании с различными типами модификации поверхности.

Цель работы — изучение с помощью растровой электронной микроскопии механизмов остеоинтеграции в эксперименте на лабораторных животных.

Материал и методы. С целью исследования процессов, происходящих после имплантации, мы применяли пять видов дентальных имплантатов. В эксперименте использовали кроликов породы Шиншилла в возрасте 4–5 месяцев с начальной массой 3–3,5 кг в количестве 60 животных. Для исследования процессов остеоинтеграции в ранние сроки (5-е сутки) имплантат отделяли от кости и проводили его подготовку для растровой электронной микроскопии.

Результаты. Анализируя данные растровой электронной микроскопии, через месяц происходит формирование костной ткани, которая представлена пластинчатой и грубоволокнистой костью, а также соединительной тканью, которая имеет меньшую электронную плотность и хорошо визуализируется в комплексе с кальцифицированными тканями. При этом стоит отметить наличие достоверной разницы ($p \leq 0.05$) между сплавами без гидроксиапатитного покрытия и КТЦ-125-НА и β (Ti-Zr)-НА. Наличие достоверно большего количества соединительной ткани вокруг имплантатов с неизменённой поверхностью свидетельствует о значительном влиянии гидроксиапатита на развитие костной ткани.

Выводы. На ранних сроках после имплантации металлических конструкций биоинертных сплавов на их поверхности происходит адгезия органического матрикса. Процессы образования костной ткани происходят на поверхности имплантата. Биомеханические параметры сплавов играют ключевую роль в процессе перестройки костной ткани вокруг имплантатов.

Keywords:

osseointegration, morphological aspects of the implant-bone interface, implant.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 79-89.

OSSEOINTEGRATION OF DENTAL IMPLANTS WITH VARIOUS SURFACE TYPES

O. Mishchenko, O. Solodovnik, O. Oleshko

Brief description of the work. Despite numerous modifications to the surface of the implants, the use of calcium-phosphate components is the most used technique because of the similarity in composition to the extracellular bone matrix. It is the presence of calcium and phosphorus ions, as well as the optimal sizes of surface structures that can increase the absorption of proteins and the adhesion of osteoblastic differential cells on the implant surface. However, many questions remain regarding the effect of the size of surface modifications, the possibility of using micro- and nanoscale modifications, and the effectiveness of various types of coatings in the long-term post-implantation osteogenesis. In addition, the influence of the mechanical parameters of the implant itself in combination with various types of surface modification has not been sufficiently studied.

Objective — to study using tissue electron microscopy of tissue mechanisms of osseointegration in an experiment on laboratory animals.

Material and methods. In order to study the processes occurring after implantation, we used 5 types of dental implants. In the experiment, Chinchilla rabbits were used at the age of 4–5 months with an initial weight of 3–3.5 kg in an amount of 60 individuals. To study the processes of osseointegration in the early stages (5 days), the implant was separated from the bone and its preparation

was carried out for scanning electron microscopy.

Results. *Analyzing the data of scanning electron microscopy in a month, bone tissue is formed, which is represented by lamellar and coarse-fibered bone and also connective tissue, which has a lower electron density and is well visualized in combination with calcified tissues. It should be noted that there is a significant difference ($p \leq 0.05$) between alloys without a hydroxyapatite coating and KTZ-125-HA and β (Ti-Zr) -NA. The presence of a significantly larger amount of connective tissue around implants with an unchanged surface indicates a significant effect of hydroxyapatite on the development of bone tissue.*

Conclusions. *In the early stages after the implantation of metal structures with bioinert alloys, adhesion of the organic matrix occurs on their surface. Bone formation processes occur on the surface of the implant. The biomechanical parameters of alloys play a key role in the process of bone remodeling around implants.*

Вступ. Здатність поверхні впливати на ріст клітин була відома понад 100 років тому [1], у той час як термін "контактна інтеграція" почав використовуватись лише в 1950–1960-х роках. У 1980-х роках розуміння клітинно-топографічної взаємодії на мікромасштабному рівні з'ясовано завдяки таким технологіям, як фотолітографія та вологе/сухе травлення [2]. На зламі 21-го сторіччя такі технології, як електронно-променева літографія, колоїдна літографія [3], розділення полімерної фази, розділення блок-співполімеру [4] стають доступними для клітинних біологів. Ці субстрати дозволили зрозуміти, що клітини можуть реагувати на наноструктурні особливості поверхні [5].

Wong et al. [6] порівнювали різні модифікації поверхні на моделі свиней. Шорсткість (Ra) для обробленого імплантата становила 1,5 мкм, для імплантата, обробленого піском — 2,3 мкм, для blasted-etched імплантата — 1,9 мкм, для імплантата з НАР — 6 мкм. Топографічні дані вказують на найбільшу шорсткість імплантатів з нанесеним НАР. Після 12 тижнів випробування на виймання продемонстрували сильну кореляцію з підвищенням шорсткості та міжфазної сили. У дослідженнях Gotfredsen et al. [7] та Gottlander et al. [8] встановлено, що зміна від мінімальної шорсткості до помірної шорсткості призводить до посилення реакції кісток. Так, Gotfredsen et al. порівнювали механізовану обробку (Sa 0.31 мм), обробку піском (Sa 0.61 мм) та імплантати з НАР (Sa 1.89 мм) на моделі кролика. Топографію вимірювали конфокальним лазерним профілометром. Через 3 та 12 тижнів імплантати після піскоструйної обробки потребували значно меншої сили для екстракції ніж ті, що мали НАР покриття [7]. А Gottlander et al. порівнювали CaP-покриття з необробленими титановими імплантатами. Топографію вимірювали конфокальною лазерною профілометрією. Необроблені Ti-імплантати мали Sa 0,53 мкм, а імплантати з покриттям — 1,42 мкм. Більшу площу контакту через чотири місяці мали покриття з НАР, тоді як через шість місяців достовірної різниці між групами не виявлено [8].

Vercaigne et al. порівнювали поверхні з розміром

модифікації 0,35, 2,39, 2,59 і 3,31 мкм — остання була представлена кальцій-фосфатним покриттям. Поверхні вимірювали конфокальним профілометром. У стегновій кістці кролів було виявлено значно більшу площу контакту з кісткою в імплантатах з покриттям з НАР вже через три місяці [9]. Інший автор виявив, що збільшення розміру поверхні від гладенької до середньої шорсткості з гідроксіапатитним покриттям має пряму кореляцію з площею контакту імплантат-кістка через 1–3 місяці [10].

Проте багато дослідників не виявили чіткого зв'язку між процесами остеоінтеграції та наявністю мікрометрової модифікації поверхні за допомогою гідроксіапатиту. Так, Yeo et al. порівнювали поверхні, модифіковані електроокисацією та мікрометровими частинками гідроксіапатиту з відповідними розмірами 0,7 мкм та 1,4 мкм. Через шість тижнів автори виявили більшу площу контакту з кісткою на електроокисованих поверхнях і більшу силу, необхідну для екстракції імплантата [11]. Vercaigne et al. досліджували поверхні імплантатів з різною шорсткістю — від 0,5 до 4,5 мкм з та без гідроксіапатитного покриття. Дослідження, проведені упродовж 12 місяців, не показали наявності достовірної різниці залежно від наявності покриття. Основним фактором, який впливав на якість остеоінтеграції, був розмір шорсткості з оптимальним розміром близько 2 мкм [12].

Останнім часом багато уваги приділяється нанорозмірним модифікаціям поверхні для зміни умов функціонування клітин. Так, Mendes et al. використовували нанокристали для модифікації двох сплавів титану. Наявність нанокристалів дала змогу підвищити швидкість остеоінтеграції та збільшити площу контакту імплантата з кісткою [13]. Meirelles et al. використовували нанорозмірні часточки CaP та TiO₂ для визначення впливу фактору розміру або хімічного складу на процеси остеоінтеграції. Дослідники дійшли висновку, що незалежно від хімічного складу кристалів, відбувається більш швидка проліферація остеобластів та ріст кісткової тканини. Таким чином, висновок авторів полягає у відсутності впливу хімічної складової на нанорівні [14].

Оригінальні дослідження

Schliephake et al. також досліджували вплив хімічної структури та розміру кристалів на процеси остеогенезу. Дослідники використовували дві поверхні з розмірами шорсткуватості 0,5 та 2,5 мкм, а також наномодифіковану поверхню з середнім розміром шорсткуватості 100 нм. Дослідження показало достовірне покращення формування кістки на наномодифікованій поверхні [15].

Таким чином, незважаючи на чисельні модифікації поверхні імплантатів, використання кальцій-фосфатних складових є найбільш вживаною методикою через подібність за складом до екстрацелюлярного матриксу кістки. Саме наявність іонів кальцію та фосфору, а також оптимальні розміри структур поверхні здатні збільшити абсорбцію білків та адгезію клітин остеобластичного диферону на поверхні імплантата. Проте залишається багато питань щодо впливу модифікацій поверхні, можливості використання мікро- та нанорозмірних модифікацій та ефективності різних типів покриття у віддалені терміни постімплантаційного остеогенезу. Крім того, недостатньо вивчений вплив механічних параметрів самого імплантата в поєднанні з різними типами модифікації поверхні.

Мета дослідження. Вивчення за допомогою електронної мікроскопії механізмів osteointegraції в експерименті на лабораторних тваринах.

Матеріал і методи. З метою дослідження процесів, що відбуваються після імплантації, ми застосовували п'ять видів дентальних імплантатів, що мали різні типи сплавів та характер поверхні, а саме:

1. Титановий сплав BT-6 (TiVT6), тип поверхні SLA;
2. Цирконієвий сплав КТЦ-125, тип поверхні SLA;
3. Цирконієвий сплав КТЦ-125-НА з двошаровим покриттям (кальцій термічний цирконій та гідроксіапатит із трикальційфосфатом у співвідношенні 60/40%, нанесений шляхом плазмової електрооксидзації);
4. β (Ti-Zr) сплав, тип поверхні SLA;
5. β (Ti-Zr)-НА сплав із двошаровим покриттям (сплав β (Ti-Zr) та гідроксіапатит із трикальційфосфатом

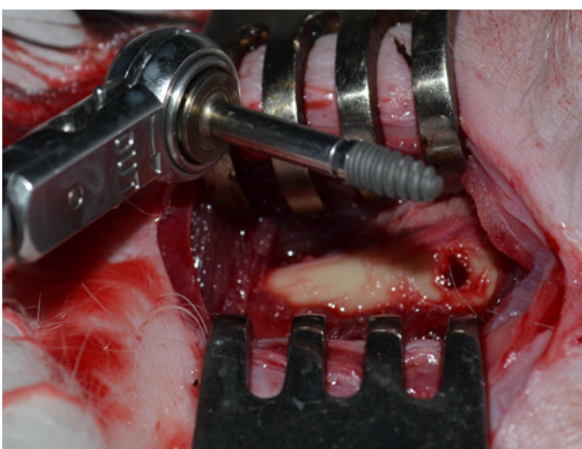
у співвідношенні 60/40%, нанесені шляхом плазмової електрооксидзації.

В експерименті використовували кролів породи Шиншила віком 4–5 місяців з початковою масою 3–3,5 кг у кількості 60 тварин. Всі процедури проводилися відповідно до «Європейської конвенції із захисту тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes і були узгоджені з Комісією з біомедичної етики Медичного інституту СумДУ (протокол № 7/12 від 11.06.2013 року). Тварини були розподілені на п'ять серій відповідно до типу імплантата. Під загальною анестезією (розчин Кетаміну в дозі 7 мг/кг і Тіопенталу в дозі 10 мг/кг) була проведена імплантація дентальних імплантатів (8 мм, \varnothing 3,7 мм) у дистальний епіфіз стегнової кістки при навантаженні на імплантат від 25 до 35 Н/см (рис. 1).

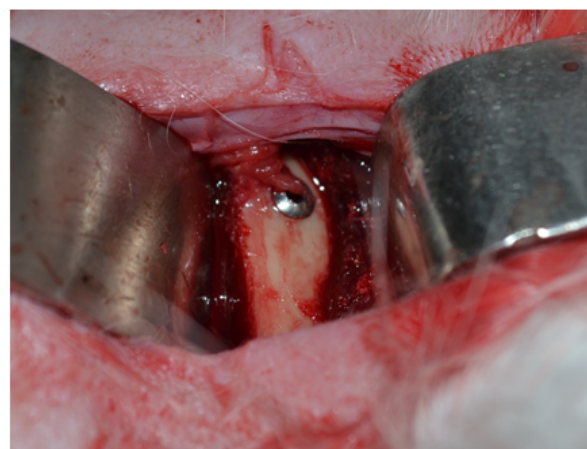
Після операції рану зашивали і, з метою профілактики інфекційних ускладнень, проводили ін'єкції антибіотиків протягом одного тижня. Тварин виводили з експерименту шляхом передозування наркозу (розчин Кетаміну 70 мг/кг, в/м) через п'ять днів, один, три та шість місяців після імплантації.

Для дослідження процесів osteointegraції в ранні терміни (5-та доба) імплантат відділяли від кістки та проводили його підготовку для растрової електронної мікроскопії. Для вивчення процесів osteointegraції у віддалені терміни після імплантації, ділянку імплантату з кісткою виділяли шляхом сколу та проводили підготовку комплексу «імплантат-кісткова тканина» для дослідження на електронному мікроскопі.

Для цього зразки фіксували в 2% розчині глютаральдегіду протягом 24 годин та поміщали в 1% розчин тетраоксиду осмію на 12 годин. На далі проводили дегідратацію зразків у спиртах зростаючої концентрації (50–70–80–90 і 100%) з подальшим заливанням суміш-



А



В

Рис. 1. Процедура встановлення дентального імплантата в дистальний епіфіз стегнової кістки щура: А – проведення імплантації; В – вигляд кістки з імплантатом

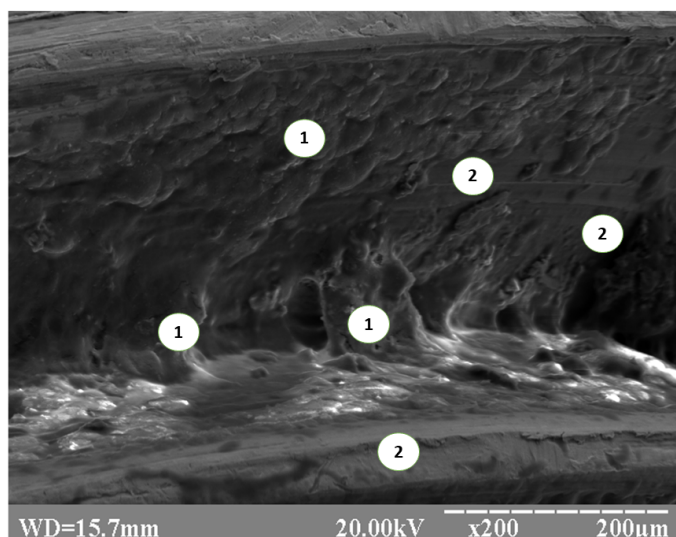


Рис. 2. Електронна мікроскопія поверхні імплантата складу TiVT6 через 5 днів після операції. x 200: 1 – білковий субстрат на поверхні зразка; 2 – поверхня зразка

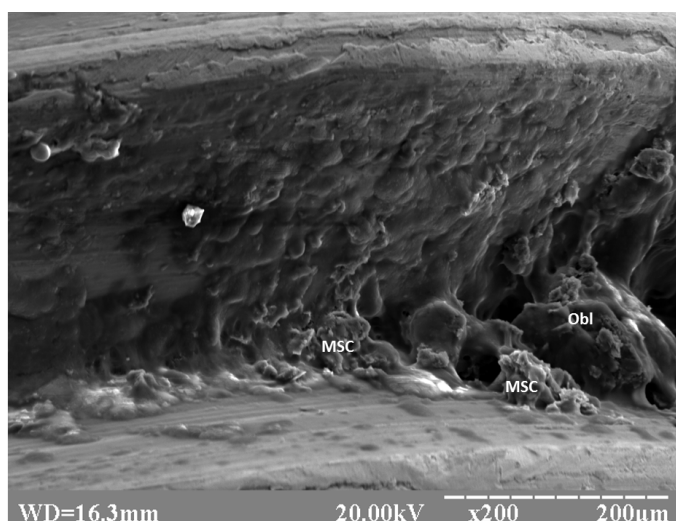


Рис. 3. Електронна мікроскопія поверхні імплантата складу β (Zr-Ti) через 5 днів після операції. x 200: MSC – мезенхімальні стовбурові клітини; Obl – остеобласти.

шю смол «Епон-аралдит». Для поліпшення візуалізації на поверхню зразків напилювали срібло в стандартній вакуумній установці (ВУП-5). Аналіз морфології поверхні в системі кістка/імплантат і контроль вмісту іонів (Ca і P) проводили за допомогою електронного мікроскопа PEMMA-102 (Selmi, Україна) та Hitachi TM-3000 (Японія).

Розрахунок площі імплантата, покритого білковим субстратом, проводили за допомогою електронної мікроскопії та програмного забезпечення "SEO Image Lab 2.0".

Отримані дані оброблялися методом варіаційної статистики за допомогою програми для обробки статистичної інформації IBM SPSS Statistics 21 з використанням параметричних методів. Порівняння показників у різних серіях здійснювали з використанням критерію Ст'юдента. Відмінності вважали значущими з рівнем імовірності не менше 95% ($p \leq 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Через п'ять днів після встановлення імплантатів у стегнову кістку, на їх поверхні спостерігали накопичення гомогенного субстрату, який щільно прилягав до поверхні гвинтів і спостерігався у всіх міжвиткових просторах. Вірогідно, це відбувалося внаслідок адсорбції білкової фракції крові та міжклітинної рідини, як першого етапу остеоінтеграції [16]. Завдяки накопиченню білків, які мають так званий RGD-Domain, зокрема фібрoneктин, ламінін, колаген, кістковий сіалопротейн тощо, клітини кісткового мозку (мезенхімальні стовбурові клітини) та камбіального шару окістя (остеобласти) адгезуються на поверхні імплантата, що є початком синтезу міжклітинного матриксу. Як видно з рис. 2, на поверхні сплаву TiVT6 спостерігалися ділянки, вільні від гомогенної субстанції, що може свідчити про недостатню адгезію протеїнів міжклітинного матриксу.

Подібна картина спостерігалася і на поверхні сплавів КТЦ-125 та β (Zr-Ti), що свідчить про однаковий тип взаємодії з поверхнями, які мають різну хімічну структуру. При цьому тісний контакт з материнською кісткою та оточуючими рідинами (кров, інтерстиційна рідина) все ж дає можливість осадження білків на поверхні імплантата. Проте

Таблиця 1

Відсотковий вміст тканин навколо імплантатів різного складу через місяць спостереження, за даними електронної мікроскопії

Показник	Пластинчаста кісткова тканина, %	Грубоволокниста кісткова тканина, %	Сполучна кісткова тканина, %
TiVT6	54,5±8,1	25,2±3,1	9,5±0,9
КТЦ-125	58,1±3,7	21,8±4,7	10,1±5,7
β (Ti-Zr)	67,2±9,2	17,4±2,9	10,6±2,4
КТЦ-125-НА	73,7±3,9	15,3±4,2	6,7±2,1
β (Ti-Zr)-НА	71,8±4,3	13,7±2,3	7,9±0,6

Оригінальні дослідження

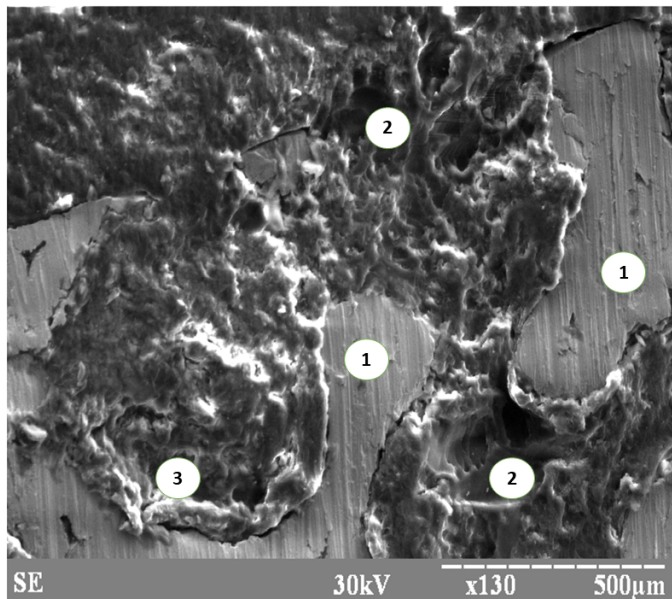


Рис. 4. Растрова електронна мікроскопія ділянки навколо імплантата складу TiVT6 через 1 місяць після операції. x 130: 1 – поверхня імплантата; 2 – кісткова тканина; 3 – сполучна тканина

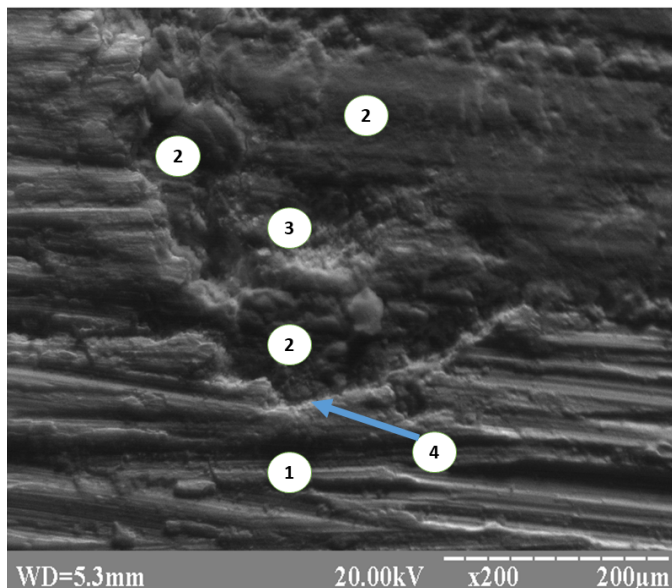


Рис. 5. Растрова електронна мікроскопія ділянки навколо імплантата складу β (Zr-Ti) через 1 місяць після операції. x 200: 1 – поверхня імплантата; 2 – кісткова тканина; 3 – сполучна тканина; 4 – місця контакту поверхні імплантата з кісткою

сполучної тканини. При цьому спостерігався достатньо значний прошарок пухкої неструктурованої тканини в міжжиткових просторах, яка за своєю будовою нагадувала пухку сполучну тканину (рис. 4).

Слід відзначити наявність проміжків між поверхнею імплантата та сполучною тканиною, що може призвести до нестабільності імплантата у віддалені терміни. Формування сполучної тканини навколо імплантата характерне для непрямой (дистанційної) остеоінтеграції,

коли відбувається ріст тканини від «материнської» кістки в напрямку до імплантата. При цьому з часом відбувається часткове заміщення сполучної тканини кістковою, проте зазвичай воно неповне.

Кількість сполучної тканини навколо імплантатів з КТЦ-125 не відрізнялася від попередньої серії, що свідчить про значну залежність процесів утворення тканин від первинних умов, в яких перебував імплантат. Як і в попередній серії, кількість вільних від білка

не відбувається повного покриття поверхні імплантата білковим субстратом, що може знизити якість остеоінтеграції, зокрема зменшити вірогідність адгезії клітин на поверхні імплантата. Відсутність росту клітин на поверхні активує ріст кісткової тканини від «материнської кістки», що характеризується як «вторинна остеоінтеграція», яка часто проявляється розвитком сполучної тканини.

За наявності гідроксіапатитного покриття на поверхні імплантатів з КТЦ-125 та β (Zr-Ti) спостерігається більш рівномірне розташування білкового субстрату та наявність клітин, які мають морфологічні ознаки мезенхімальних стовбурових клітин та остеобластів (рис. 3). Відомо, що наявність справжньої (контактної) остеоінтеграції відбувається завдяки ранньому синтезу міжклітинної речовини, у тому числі колагену та протеогліканів з подальшим їх звалненням. Наявність клітин остеогенного диферону на поверхні імплантатів з гідроксіапатитом є основою для подальшого розвитку кісткової тканини. Серед факторів, які відіграють ключову роль в адгезії білків на поверхні, є хімічний склад, топографія (у тому числі, наявність нано- та мікструктурованої поверхні) та поверхневий заряд. Можливо, завдяки наявності кальцій-фосфатних груп на поверхні сплаву відбувається більш рівномірний розподіл білків та їх рання адгезія, що визначає наявність клітинних елементів на поверхні.

За даними морфометрії, проведений розрахунок площі імплантата, який покритий білковим субстратом. Так, площа контактної поверхні для TiVT6, КТЦ-125 та β (Zr-Ti) становила відповідно $83,5 \pm 11,5\%$, $87,1 \pm 9,7\%$ та $85,4 \pm 15,7\%$. При цьому площа контакту поверхні сплавів, які мали гідроксіапатитне покриття, становила відповідно $93,7 \pm 5,9\%$ для КТЦ-125 та $94,9 \pm 4,9\%$. Статистична обробка даних не показала наявності достовірної різниці між типами імплантатів.

У більш віддалені терміни спостереження картина взаємодії імплантатів з оточуючими тканинами та будова кісткової тканини навколо них мала відмінність та залежала не лише від структури поверхні, але й від типу сплаву, з якого був виготовлений імплантат.

Через місяць після імплантації навколо імплантата з TiVT6 відбувалося формування кісткової та

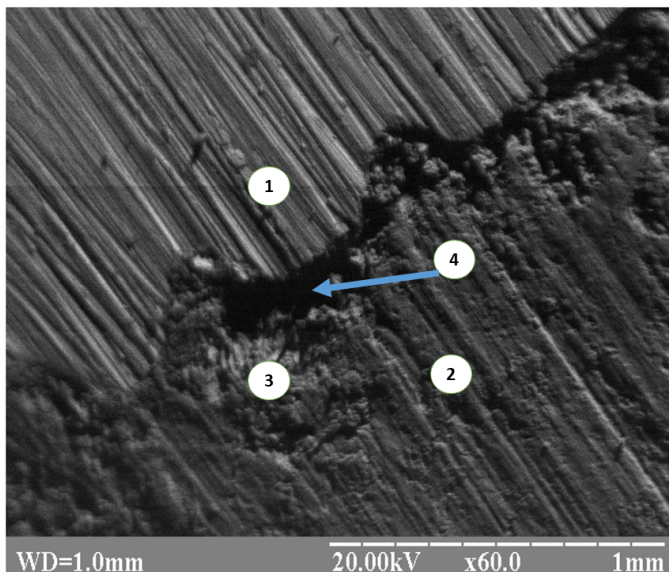


Рис. 6. Електронна мікроскопія ділянки навколо імплантату складу TiVT6 через 3 місяці після операції. x 60: 1 – поверхня імплантату; 2 – кісткова тканина; 3 – сполучна тканина; 4 – відсутність прямого контакту кістки з імплантатом

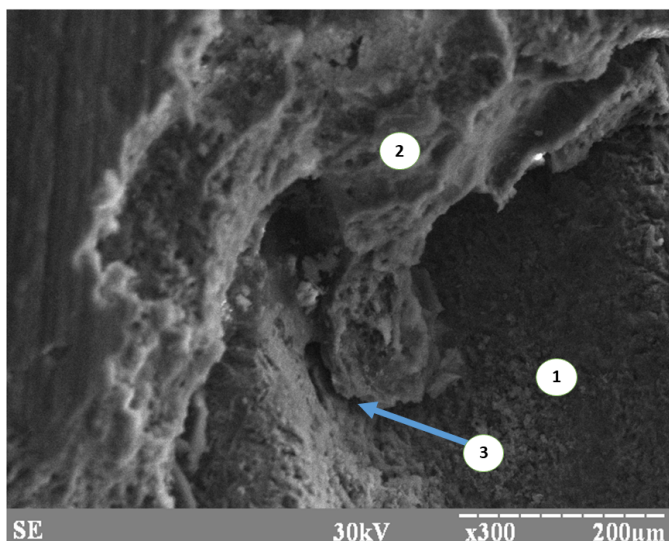


Рис. 7. Електронна мікроскопія ділянки навколо імплантату з β (Zr-Ti) сплаву з гідроксіапатитним покриттям через 3 місяці після операції. x 300: 1 – поверхня імплантату; 2 – кісткова тканина; 3 – місце контакту кісткової тканини з імплантатом

поверхнею свідчить про значний вплив гідроксіапатиту на розвиток кісткової тканини.

На 3-й місяць спостереження відзначається перебудова тканин навколо імплантатів складу TiVT6 та КТЦ-125. Відзначається зменшення ділянок сполучної тканини та розвиток кісткових трабекул, що свідчить про прогресування процесів остеоінтеграції. Незважаючи на це, площа контакту кісткової тканини з імплантатом не перевищує 70%. Як і в попередній термін, відзначалась наявність щілин між імплантатом

ділянок була достатньо значною, що є лімітуючим фактором для формування кісткової тканини.

Після імплантації сплаву β (Zr-Ti) через 30 днів відзначається подібна картина навколо імплантата, проте відсоток сполучної тканини є меншим, порівняно з попередніми групами. Такий феномен може бути пояснений низьким модулем Юнга сплаву, що забезпечує більш стабільну фіксацію в системі «імплантат-кістка» і зменшення інтенсивності впливу на оточуючі тканини.

Через місяць після операції навколо імплантата, виготовленого з β (Zr-Ti) сплаву з гідроксіапатитним покриттям, спостерігається формування кісткової тканини з незначними прошарками сполучної тканини (рис. 5). Характерною ознакою даної групи є майже повна відсутність порожнин між імплантатом та новоформованою тканиною. Можливо, завдяки високій адсорбції білків у першу фазу остеоінтеграції та адгезії остеогенних клітин, відбувається ранній синтез міжклітинного матриксу з розвитком прямої остеоінтеграції — формування тканин від імплантату в напрямку до «материнської кістки».

Подібна картина характерна і для імплантату з КТЦ-125 сплаву з гідроксіапатитним покриттям, що свідчить про важливу роль кальцій-фосфатного покриття для формування прямої остеоінтеграції.

Аналізуючи дані електронної мікроскопії, через місяць відбувається формування кісткової тканини, яка представлена пластинчастою та грубоволокнистою кісткою, а також сполучною тканиною, яка має меншу електронну щільність і добре візуалізується в комплексі з кальцифікованими тканинами. Як видно з таблиці 1, переважно навколо імплантата спостерігається пластинчаста кісткова тканина. Варто відзначити наявність достовірної різниці ($p \leq 0.05$) між сплавами без гідроксіапатитного покриття та КТЦ-125-НА і β (Ti-Zr)-НА. При цьому тип сплаву не має впливу на достовірність різниці. Відсоток грубоволокнистої кістки, наявність якої характерна в перші терміни репаративного процесу, становить від $13,7 \pm 2,3\%$ навколо імплантата β (Ti-Zr)-НА до $25,2 \pm 3,1\%$ ($p \leq 0.05$) — навколо TiVT6. Наявність достовірно більшої кількості сполучної тканини навколо імплантатів з немодифікованою

та новоутвореними тканинами, що може вплинути на мікрорухомість конструкції та викликати реакцію оточуючих тканин (рис. 6).

При імплантації конструкцій з гідроксіапатитним покриттям гістологічна картина також характеризувалась перебудовою структур навколо імплантата. Відзначалось зменшення ділянок сполучної тканини та розвиток пластинчастої кісткової тканини навколо імплантата (рис. 7). Даний термін характеризувався формуванням повноцінної кісткової тканини з тісними

Оригінальні дослідження

Таблиця 2

Відсотковий вміст тканин навколо імплантатів різного складу через 3 місяці спостереження, за даними растрової електронної мікроскопії

Показник	Пластинчаста кісткова тканина, %	Грубоволокниста кісткова тканина, %	Сполучна кісткова тканина, %
TiVT6	82,3±2,7*	11,5±2,0*	5,4±0,4*
КТЦ-125	81,8±4,5*	9,6±1,4*	3,8±1,2*
β (Ti-Zr)	85,4±2,1*	6,2±0,9*	2,1±0,5*
КТЦ-125-НА	94,7±1,4*	4,3±1,0*	-
β (Ti-Zr)-НА	96,3±2,6*	2,3±0,4*	-

Примітка* - достовірність різниці з аналогічним показником у попередній термін спостереження $p \leq 0.05$.

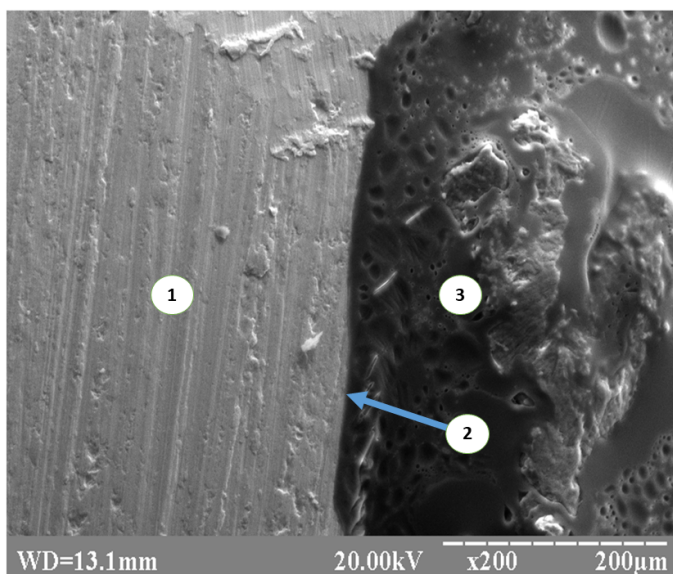


Рис. 8. Електронна мікроскопія ділянки навколо імплантата з β (Zr-Ti) сплаву через 6 місяців після операції. x 200: 1 – поверхня імплантата; 2 – місце контакту поверхні імплантата з кісткою; 3 – кісткова тканина

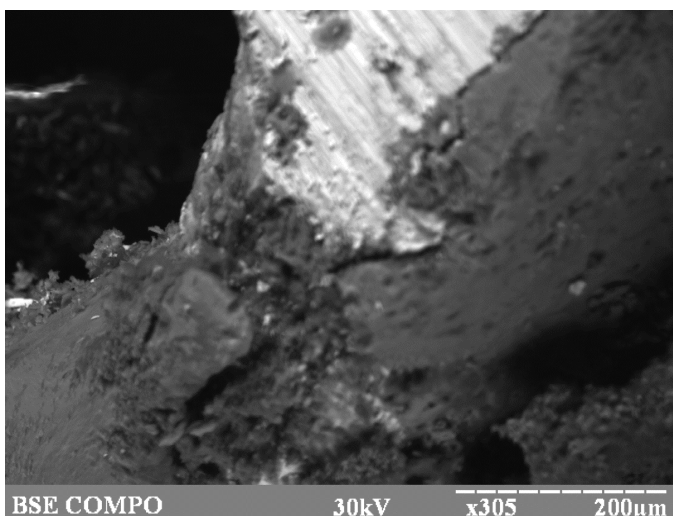


Рис. 9. Електронна мікроскопія ділянки навколо імплантата з β (Zr-Ti) сплаву з гідроксіапатитним покриттям через 6 місяців після операції. x 305

зв'язками між останньою та поверхнею імплантата, що забезпечувало стабільність конструкції. Відмінністю між імплантатами складу β (Zr-Ti) та КТЦ-125 була наявність мікротріщин біля імплантата складу КТЦ-125, що може свідчити про наявність великих градієнтів механічного напруження між кісткою та металевою конструкцією. Проте кількість тріщин та їх розмір є значно меншими порівняно з конструкціями без гідроксіапатитного покриття.

Через шість місяців після операції структура тканин навколо імплантатів без покриття суттєво не відрізнялась від попереднього терміну спостереження. Відбувалось поступове заміщення сполучнотканинних елементів кістковою тканиною, проте остання була бідна на клітинні елементи. Така тканина повільно піддається ремоделюванню, що може спричинити розвиток мікроушкоджень від різниці напруги в системі «імплантат-кістка» з подальшим розвитком рухливості конструкції. Слід відзначити зростання площі контакту між імплантатом та кісткою при використанні сплаву β (Zr-Ti) та майже повну відсутність щілин у цьому випадку (рис. 8). При цьому площа щілин між імплантатом та тканинами у даній групі значно зменшилась порівняно з попереднім терміном спостереження, що може свідчити про стабілізацію імплантату і зменшення його мікрорухомості.

Ділянка контакту імплантатів з гідроксіапатитним покриттям з кістковою тканиною через шість місяців після операції характеризується наявністю «містків», які свідчать про ріст кістки з поверхні імплантатів і про наявність хімічного зв'язку між покриттям та структурами новоутвореної тканини (рис. 9). Щільність кісткової тканини значно вища, ніж у попередніх групах, при цьому кількість клітин у товщі тканини значно перевищує групу без покриття. Незважаючи на позитивну динаміку осифікації, у поодиноких ділянках наявна сполучна тканина, яка відмежовує поверхню імплантата від кісткової тканини. Проте кількість таких «острівців» у групі з β (Zr-Ti)-НА є меншою, ніж у групі КТЦ-125-НА.

Визначення площі різних типів тканин, за даними електронної мікроскопії, показало перебудову грубоволокнистої кісткової тканини на пластинчасту навколо всіх типів імплантатів. Як видно з таблиці 6, відбувається достовірно зростання пластинчастої кісткової тканини навколо імплантатів без гідроксіапатитного покриття порівняно з попереднім терміном спостереження. Зважаючи на високий відсоток даного типу тканини навколо імплантатів з покриттям через три місяці після операції, різниця на 6-й місяць спостереження є недостовірною. Більше ніж у два рази зменшується площа грубоволокнистої кісткової тканини навколо імплантатів у тварин 1–3-ї серії. За даними електронної мікроскопії, кількість сполучної тканини є мінімальною

навколо всіх типів імплантатів, при цьому навколо конструкцій β (Ti-Zr) та КТЦ-125 з гідроксіапатитним покриттям її відсоток є достовірно меншим ($p \leq 0,05$) (табл. 3).

Аналізуючи відсоток контакту поверхні імплантата з кістковою тканиною через місяць після операції, за даними електронної мікроскопії (табл. 4), слід відзначити достовірну різницю між сплавами TiVT6 та β (Zr-Ti) без гідроксіапатитного покриття ($p \leq 0,05$). Також характерною ознакою є достовірно більша площа контакту кістки навколо імплантатів з гідроксіапатитним покриттям ($p \leq 0,001$) порівняно з немодифікованими сплавами. Відповідність механічних характеристик імплантата та кісткової тканини в останньому випадку ймовірно

Таблиця 3
Відсотковий вміст тканин навколо імплантатів різного складу через 6 місяців спостереження, за даними електронної мікроскопії

Показник	Пластинчаста кісткова тканина, %	Грубоволокниста кісткова тканина, %	Сполучна кісткова тканина, %
TiVT6	88,5±4,2*	4,8±1,9*	5,4±1,23*
КТЦ-125	89,1±2,7*	3,5±1,1*	4,6±0,95*
β (Ti-Zr)	92,9±3,2*	4,1±0,4*	3,1±0,4*
КТЦ-125-НА	91,1±0,7	2,7±0,3	3,2±0,3
β (Ti-Zr)-НА	92,5±1,9	2,1±0,9	3,5±0,6

Примітка* - достовірність різниці з аналогічним показником у попередній термін спостереження $p \leq 0,05$.

має значення для росту кістки на поверхні імплантата. При цьому наявність кальцій-фосфатного покриття є ключовим фактором у розвитку прямої остеointegraції і значно підвищує площу контакту кісткової тканини з імплантатом.

Через три місяці після імплантації слід відзначити зростання щільності кістки навколо всіх типів конструкцій (табл. 4). Достовірна різниця з попереднім терміном спостерігалася для всіх імплантатів без покриття ($p \leq 0,05$), що свідчить про активізацію процесів ремоделювання кістки навколо конструкцій. Особливо значне зростання відсотка контакту кістки з імплантатом спостерігалось для сплаву β (Zr-Ti) — до 77,2%, що може бути наслідком більш оптимальної біомеханічної

взаємодії в системі «імплантат-кістка». Зважаючи на високий вихідний рівень контакту імплантата з кісткою, відсоток зростання контакту в групі з гідроксіапатитним покриттям є недостовірним, порівняно з попереднім терміном.

Визначення відсотка контакту поверхні імплантата з кісткою через шість місяців спостереження свідчить про незначний ріст кісткової тканини біля поверхні сплавів TiVT6 та КТЦ-125 — різниця з попереднім терміном є недостовірною. Незважаючи на відсутність достовірної різниці з попереднім терміном для сплаву β (Zr-Ti), відсоток кісткової тканини навколо імплантата є достовірно вищим порівняно з попередніми групами ($p \leq 0,05$), що свідчить про вплив механічних параметрів

Таблиця 4
Відсоток контакту поверхні імплантата з кістковою тканиною, за даними електронної мікроскопії, через місяць після імплантації

Сплав	TiVT6	КТЦ-125	β (Zr-Ti)	КТЦ-125-ГАП	β (Zr-Ti)-ГАП
1 місяць	58,6±3,56	61,2±5,3	69,6±7,2	83,5±4,7	89,8±2,5
2 місяці	68,3±2,5*	67,9±1,2*	77,2±2,8*	89,1±5,4	91,4±2,9
3 місяці	72,9±3,2	74,6,9±2,3	81,9±3,8	92,4±3,9	94,1±4,2

Примітка* - достовірність різниці з аналогічним показником у попередній термін спостереження $p \leq 0,05$.

Оригінальні дослідження

імплантата на перебіг процесів остеointegraції. Зважаючи на високий вихідний рівень контакту імплантатів з кісткою при наявності гідроксіапатитного покриття, різниця з попереднім терміном була недостовірною. Проте, як видно з таблиці 4, площа контакту в даних групах є достатньою для забезпечення механічної стабільності конструкції.

Висновки

1. На ранніх термінах після імплантації металевих конструкцій із біоінертних сплавів на їх поверхні відбувається адгезія органічного матриксу, при цьому наявність гідроксіапатитного покриття забезпечує більш стабільну адгезію та поліморфний клітинний склад, що є предиктором прямої остеointegraції.

2. Процеси утворення кісткової тканини відбуваються від поверхні імплантата (прямий остеогенез), проте якість контакту в системі «імплантат-кістка» має залежність як від наявності покриття, так і від типу сплаву — імплантат із більш фізіологічними біомеханічними параметрами має більшу площу контакту з кістковою тканиною в пізні терміни спостереження.

3. Біомеханічні параметри сплавів відіграють ключову роль у процесі перебудови кісткової тканини навколо імплантатів. «Класичні» сплави призводять до активізації ремоделювання, що морфологічно проявляється у витонченні трабекул, зростанні кількості кісткових одиниць ремоделювання та розвитку мікропошкоджень. Імплантація конструкцій зі сплаву β (Zr-Ti) призводить до незначної перебудови тканин у ділянці імплантації. Наявність гідроксіапатитного покриття забезпечує більшу площу контакту імплантата з кістковою тканиною і є лише додатковим чинником, який впливає на інтенсивність ремоделювання.

References

- Harrison RG. On the stereotropism of embryonic cells. *Science*. 1911; 34 (870): 279-81.
- Wilkinson CD. Making structures for cell engineering. *Eur. Cells Mater*. 2004; 8: 21-25.
- Denis FA, Hanarp P, Sutherland DS, Gold J, Mustin C, Rouxhet PG, Dufrene Y. F. Protein adsorption on model surfaces with controlled nanotopography and chemistry. *Langmuir* 2002; 18(3): 819-28.
- Krishnamoorthy S, Hibert C, Liley M, Meister A, Dalby M, Oreffo R, Brugger J, Pugin R, Heinzelmann H, Hinderling CA. Flexible Platform Based on Self-Assembly of Block-Copolymer Micelles to Create Nanotopographies of Tunable Dimensions in Different Materials. Combination with Top-Down Methods and first Applications as Cell Growth Substrates. presented at International Conference on Nanoscience and Technology ICN&T 2006, Basel, Switzerland, 30 July - 4 Aug, 2006.
- Yim EK, Reano RM, Pang SW, Yee AF, Chen CS, Leong KW. Nanopattern-induced changes in morphology and motility of smooth muscle cells. *Biomaterials*. 2005; 26(26): 5405-13.
- Wong M, Eulenberger J, Schenk R, Hunziker E. Effect of surface topology on the osseointegration of implant materials in trabecular bone. *J Biomed Mater Res*. 1995; 29(12): 1567-75.
- Gottfredsen K, Wennerberg A, Johansson C, Skovgaard LT, Hjørtting-Hansen E. Anchorage of TiO₂-blasted, HA-coated, and machined implants: An experimental study with rabbits. *J Biomed Mater Res*. 1995; 29(10): 1223-31.
- Gottlander M, Johansson CB, Wennerberg A, Albrektsson T, Radin S, Ducheyne P. Bone tissue reactions to an electrophoretically applied calcium phosphate coating. *Biomaterials*. 1997; 18(10): 551-57.
- Vercaigne S, Wolke JG, Naert I, Jansen JA. Bone healing capacity of titanium plasma-sprayed and hydroxylapatitecoated oral implants. *Clin Oral Implants Res*. 1998; 9(4): 261-71.
- Li J. Behaviour of titanium and titania-based ceramics in vitro and in vivo. *Biomaterials*. 1993; 14(3): 229-32.
- Yeo IS, Han JS, Yang JH. Biomechanical and histomorphometric study of dental implants with different surface characteristics. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008; 87(2): 303-11.
- Vercaigne S, Wolke JG, Naert I, Jansen JA. A histological evaluation of TiO₂-gritblasted and Ca-P magnetron sputter coated implants placed into the trabecular bone of the goat: part 2. *Clin Oral Implants Res*. 2000; 11(4): 314-24.
- Mendes VC, Moineddin R, Davies JE. The effect of discrete calcium phosphate nanocrystals on bone-bonding to titanium surfaces. *Biomaterials*. 2007; 28(32): 4748-55.
- Meirelles L, Currie F, Jacobsson M, Albrektsson T, Wennerberg A. The effect of chemical and nano topographical modifications on early stage of osseointegration. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2008; 23(4): 641-47.
- Schliephake H, Aref A, Scharnweber D, Rossler S, Sewing A. Effect of modifications of dual acid-etched implant surfaces on periimplant bone formation. Part II: calcium phosphate coatings. *Clin Oral Implants Res*. 2009; 20(1): 38-44.
- Xu R, Hu X, Yu X, Wan S, Wu F, Ouyang J, Deng F. Micro-/ nano-topography of selective laser melting titanium enhances adhesion and proliferation and regulates adhesion-related gene expressions of human gingival fibroblasts and human gingival epithelial cells. *Int J Nanomedicine*. 2018; 13: 5045-57.

Відомості про авторів

Мищенко Олег Миколайович — к.мед. н., доцент, Запорізький державний мед. університет, м. Запоріжжя, Україна.
Солодовник Олександр Вікторович — к.мед. н., асистент кафедри загальної хірургії, радіаційної медицини та фтизіатрії Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Олешко Олександр Миколайович — к.мед. н., ст. наук. спів., заступник керівника Центру колективного користування науковим обладнанням Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Сведения об авторах

Мищенко Олег Николаевич — к.мед. н., доцент, Запорожский государственный мед. университет, г. Запорожье, Украина.

Солодовник Александр Викторович — к.мед. н., ассистент кафедры общей хирургии, радиационной медицины и фтизиатрии Сумского государственного университета, г. Сумы, Украина.

Олешко Александр Николаевич — к.мед. н., ст. науч. сотр., заместитель начальника Центра коллективного пользования научным оборудованием Медицинского института Сумского государственного университета, г. Сумы, Украина.

Information about the authors

Mishchenko Oleh Mykolaiovych — PhD in Medicine, Associate Professor, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Solodovnyk Oleksandr Viktorovych — PhD in Medicine, Assistant of the Department of General Surgery, Radiology and Phthisiatry, Sumy State Medical University, Sumy, Ukraine.

Oleshko Oleksandr Mykolaiovych — PhD in Medicine, Senior Research Associate, Deputy of the Center of Collective Use of Scientific Equipment of Sumy State Medical University, Sumy, Ukraine.

Надійшла до редакції 22.02.2020

Рецензент — проф.Кривецький В.В.

© О.М. Міщенко, О.В. Солодовник, О.М. Олешко, 2020

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕЧІНКИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ**В.Є. Молодцов¹, І.С. Давиденко², О.І. Федів²**¹Комунальне некомерційне підприємство Миколаївської міської ради «Міська лікарня №1», м. Миколаїв, Україна.²Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.**Ключові слова:***алкогольний гепатит, артеріальна гіпертензія, морфологічні особливості.**Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 90-98.***DOI:***10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.12***E-mail:** *o.fediv@gmail.com***Мета роботи** — дослідити морфологічні особливості печінки при алкогольному гепатиті в поєднанні з гіпертонічною хворобою.**Матеріал і методи.** Досліджено аутопсійний матеріал (34 випадки) печінки померлих з клінічним діагнозом «Алкогольна хвороба печінки». Остаточний діагноз форми алкогольного ураження печінки з'ясувався при мікроскопічному дослідженні гістологічних зрізів печінки з використанням методики оглядового забарвлення (гематоксилін і еозин) та трьох гістохімічних методик: забарвлення хромотропом -водним блакитним за Н. З. Слінченком (для оцінки стану колагенових білків), забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo (для оцінки процесів окиснювальної модифікації білків та для оцінки загальної концентрації білків), забарвлення вільних аміногруп білків у нінгідриново-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa для оцінки процесів обмеженого протеолізу.**Результати.** Гістологічне дослідження препаратів печінки хворих на алкогольний гепатит показало типову картину запального процесу в поєднанні із стеатозом. Запалення локалізувалося переважно в сполучній тканині портальних трактів у вигляді лімфоцитарних інфільтратів із домішками поліморфноядерних лейкоцитів. Питомий об'єм інфільтратів у хворих на гіпертонічну хворобу в середньому не відрізнявся від хворих без гіпертонічної хвороби. Густина інфільтрації лімфоцитами та поліморфноядерними лейкоцитами була дуже нерівномірною навіть у межах однієї печінки. Але можна відзначити, що інфільтрація портальних трактів у цілому була більшою, ніж перипортальних зон печінкових часточок. Строма портальних трактів у окремих пацієнтів була трохи набряклою. Синусоїди печінкових часточок децю розширені, з повнокров'ям. Спостерігаються крововиливи в строму портальних трактів та навколо них. При гіпертонічній хворобі питомий об'єм крововиливів більше, ніж у два рази перевищує показники хворих на алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби.При гіпертонічній хворобі значно вищим є як відсоток гепатоцитів у стані жирової дистрофії, так і в стані некрозу. Жирова дистрофія носила переважно великокраплинний характер в обох групах дослідження, частина гепатоцитів була з ознаками середньокраплинної жирової дистрофії. Характер жирових крапель не залежав від наявності гіпертонічної хвороби. Некроз носив або коліквацийний характер (траплялося частіше), або в інших випадках некроз був жировим. При гіпертонічній хворобі був вищим питомий об'єм сполучної тканини портальних трактів та колагенових волокон ($p < 0,05$). Для гепатоцитів з ознаками жирової дистрофії коефіцієнт R/B при гіпертонічній хворобі перевищував цей показник у спостереженнях алкогольного гепатиту без гіпертонічної хвороби. При алкогольному гепатиті на фоні гіпертонічної хвороби у всіх гепатоцитах спостерігається також зростання процесів обмеженого протеолізу. Важливим фактом стало встановлення більшого рівня протеолізу в сполучнотканинних волокнах.

Висновки. При алкогольному гепатиті у пацієнтів з гіпертонічною хворобою порівняно з пацієнтами без гіпертонічної хвороби спостерігається збільшення відсотка гепатоцитів у стані жирової дистрофії та відсотка гепатоцитів у стані некрозу, зростання питомого об'єму крововиливів, підвищення питомого об'єму сполучної тканини з паралельним збільшенням питомого об'єму колагенових волокон та оптичної густини забарвлення колагенових волокон. Також має місце інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення білків та обмеженого протеолізу в гепатоцитах та сполучнотканинних волокнах.

Ключевые слова:

алкогольный гепатит,
артериальная
гипертензия,
морфологические
особенности.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 90-98.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В.Е. Молодцов, И.С. Давыденко, А.И. Федив

Цель работы — исследовать морфологические особенности печени при алкогольном гепатите в сочетании с гипертонической болезнью.

Материал и методы. Исследован аутопсийный материал (34 случая) печени умерших с клиническим диагнозом «Алкогольная болезнь печени». Окончательный диагноз формы алкогольного поражения печени выяснялся при микроскопическом исследовании гистологических срезов печени с использованием методики смотровой окраски (гемаоксилин и эозин) и трех гистохимических методик: окраска хромотропом -водным голубым по Н. З. Слинченку (для оценки состояния коллагеновых белков), окраска бромфеноловым синим по Mikel Salvo (для оценки процессов окислительной модификации белков и для оценки общей концентрации белков), окраска свободных аминок групп белков в нингидриново-шифововской реакции по Yasuta и Ichikawa для оценки процессов ограниченного протеолиза.

Результаты. Гистологическое исследование препаратов печени больных алкогольным гепатитом показало типичную картину воспалительного процесса в сочетании со стеатозом. Воспаление локализовалось преимущественно в соединительной ткани портальных трактов в виде лимфоцитарных инфильтратов с примесью полиморфноядерных лейкоцитов. Удельный объем инфильтратов у больных с гипертонической болезнью в среднем не отличался от больных без гипертонической болезни. Плотность инфильтрации лимфоцитами и полиморфноядерными лейкоцитами была очень неравномерной даже в пределах одной печени. Но можно отметить, что инфильтрация портальных трактов в целом была более густой, чем перипортальных зон печеночных долек. Строма портальных трактов в отдельных пациентов была немного отечной. Синусоиды печеночных долек несколько расширены, с полнокровием. Наблюдаются кровоизлияния в строму портальных трактов и вокруг них. При гипертонической болезни удельный объем кровоизлияний больше, чем в два раза превышает показатели больных алкогольным гепатитом без гипертонической болезни. При гипертонической болезни значительно выше процент гепатоцитов в состоянии жировой дистрофии, так и в состоянии некроза. Жировая дистрофия носила преимущественно в виде крупных капель в обеих группах исследования, часть гепатоцитов была с признаками среднекапельной жировой дистрофии. Характер жировых капель не зависел от наличия гипертонической болезни. Некроз носил или колликвационный характер (встречалось чаще), либо в других случаях некроз был жировым. При гипертонической болезни был выше удельный объем соединительной ткани портальных трактов и коллагеновых волокон ($p < 0,05$). Для гепатоцитов с признаками жировой дистрофии коэффициент R/B при гипертонической

Оригінальні дослідження

болезни превышал этот показатель в наблюдениях алкогольного гепатита без гипертонической болезни. При алкогольном гепатите на фоне гипертонической болезни во всех гепатоцитах наблюдается также усиление процессов ограниченного протеолиза. Важным фактом стало установление большего уровня протеолиза в соединительнотканых волокнах.

Выводы. При алкогольном гепатите у пациентов гипертонической болезнью по сравнению с пациентами без гипертонической болезни наблюдается увеличение процента гепатоцитов в состоянии жировой дистрофии и процента гепатоцитов в состоянии некроза, рост удельного объема кровоизлияний, повышение удельного объема соединительной ткани с параллельным увеличением удельного объема коллагеновых волокон и оптической плотности окраски коллагеновых волокон. Также имеет место интенсификация процессов свободнорадикального окисления белков и ограниченного протеолиза в гепатоцитах и в соединительнотканых волокнах.

Keywords: alcoholic hepatitis, arterial hypertension, morphological features.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 90-98.

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF THE LIVER IN ALCOHOLIC HEPATITIS IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V.E. Molodtsov, I.S. Davydenko, O.I. Fediv

The purpose of the study is to investigate the morphological features of the liver with alcoholic hepatitis in combination with arterial hypertension.

Material and methods. Autopsy material (34 cases) of the liver of the deceased with the clinical diagnosis of alcoholic liver disease was investigated. The definitive diagnosis of the form of alcoholic liver damage was revealed by microscopic examination of histological sections of the liver using the method of inspection staining (hematoxylin and eosin) and three histochemical methods: staining with chromotropic-aqueous blue by N. Z. Slinchenko, bromphenol blue according to Mikel Calvo (to evaluate the processes of oxidative modification of proteins and to estimate the total protein concentration), staining free amino groups of proteins in ninhydrin-Schiff and reaction Yasuma Ichikawa and evaluation processes for limited proteolysis.

Results. Histological examination of liver preparations of patients with alcoholic hepatitis showed a typical picture of the inflammatory process in combination with steatosis. The inflammation was localized mainly in the connective tissue of the portal tracts in the form of lymphocytic infiltrates with impurities of polymorphonuclear leukocytes. The proportion of infiltrates in patients with hypertension did not differ, on average, from patients without hypertension. The density of infiltration by lymphocytes and polymorphonuclear leukocytes was very uneven, even within one liver. But it can be noted that the infiltration of the portal tracts was generally more dense than the periportal areas of the liver lobules. The portal tract stroma in some patients was slightly swollen. The sinusoids of the liver lobules are somewhat enlarged, with plethora. There are hemorrhages in the stroma of the portal tracts and around them. In hypertension, the specific volume of hemorrhage is more than twice the rate of patients with alcoholic hepatitis without arterial hypertension.

In arterial hypertension, the percentage of hepatocytes in the state of fatty dystrophy and in the state of necrosis is much higher. Fatty dystrophy was predominantly a large droplet in both groups of the study, some of the hepatocytes were with signs of medium-sized fatty dystrophy. The nature of the fat droplets did not depend on the presence of hypertension. Necrosis was either colliquative (more common), or in other cases, necrosis was fat. In arterial hypertension, the specific connective tissue volume of portal tracts and collagen fibers was higher ($p < 0.05$). For hepatocytes with signs of fatty dystrophy, the R/B coefficient in

hypertension exceeded this in observations of alcoholic hepatitis without hypertension. Alcoholic hepatitis on the background of hypertension in all hepatocytes there is also an increase in processes of limited proteolysis. An important fact was the establishment of a higher level of proteolysis in connective tissue fibers.

Conclusions. *In alcoholic hepatitis in patients with hypertension compared with patients without hypertension, there is an increase in the percentage of hepatocytes in the state of fatty dystrophy and the percentage of hepatocytes in a state of necrosis, increase in the specific volume of hemorrhage, increase in the specific volume of tissue. collagen fibers and the optical color density of collagen fibers. There is also an intensification of the processes of free radical oxidation of proteins and limited proteolysis in hepatocytes and connective tissue fibers.*

Вступ. Алкогольна хвороба печінки (АХП) є важливою медично-соціальною проблемою. Систематичне споживання алкоголю призводить, насамперед, до розвитку алкогольного стеатозу (АС), надалі — до хронічного гепатиту (жирова дистрофія з некрозами гепатоцитів, мезенхімальною реакцією), а за умови подальшого прогресування — до цирозу печінки (ЦП) із системними проявами алкоголізму [1, 2, 3].

Алкогольний стеатогепатит (АСГ) проявляється змішаним мікро-макроевезикулярним стеатозом із накопиченням у гепатоцитах нейтральних ліпідів (у 60–75% хворих), у досить частому поєднанні з білковою і гідропічною дистрофією гепатоцитів. Характерною також є центролобулярна локалізація алкогольного гіаліну, який гістологічно складається з грудок і мотків щільного еозинофільного матеріалу, який іноді утворює кільце навколо ядра. Запальний інфільтрат при АСГ переважно багатий макрофагами Купфера та

нейтрофілами, які оточують або навіть інфільтрують гепатоцити з тільцями Малорі-Денка в зонах найбільшого пошкодження їх стеатозом, а також виявляються в порталних трактах [4].

Доведена роль печінки у ремоделюванні гіпертензивного серця, що зумовлено змінами функціонального стану печінки і призводить до порушення метаболічних процесів в організмі, які підсилюють трофічні та структурно-функціональні зміни в міокарді. Ураження печінки у хворих на АГ може бути зумовлене токсичним впливом антигіпертензивних препаратів [5].

Мета роботи — дослідити морфологічні особливості печінки при алкогольному гепатиті у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Матеріал і методи. Досліджено аутопсійний матеріал (34 випадки) печінки померлих з клінічним діагнозом «Алкогольна хвороба печінки». Остаточний діагноз форми алкогольного ураження печінки з'ясувався

при мікроскопічному дослідженні гістологічних зрізів печінки з використанням методики оглядового забарвлення (гематоксилін і еозин) та трьох гістохімічних методик: забарвлення хромотропом -водним блакитним за Н. З. Слінченком (для оцінки стану колагенових білків), забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo (для оцінки процесів окиснювальної модифікації білків та для оцінки загальної концентрації білків), забарвлення вільних аміногруп білків у нінгідриново-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa для оцінки процесів обмеженого протеолізу. При гістологічному дослідженні як у спостереженнях без гіпертонічної хвороби, так і при гіпертонічній хворобі виявлений алкогольний гепатит.

Результати дослідження та їх обговорення.

Гістологічне дослідження препаратів печінки хворих на алкогольний гепатит показало типову картину запального процесу у поєднанні із стеатозом. Запалення локалізувалося переважно в сполучній тканині порталних трактів у вигляді лімфоцитарних інфільтратів із домішками поліморфноядерних лейкоцитів (рис. 1, 2), хоча в низці спостережень можна було бачити запальні інфільтрати і в тканині печінкових часточок.

Як видно з даних таблиці 1, питомий об'єм

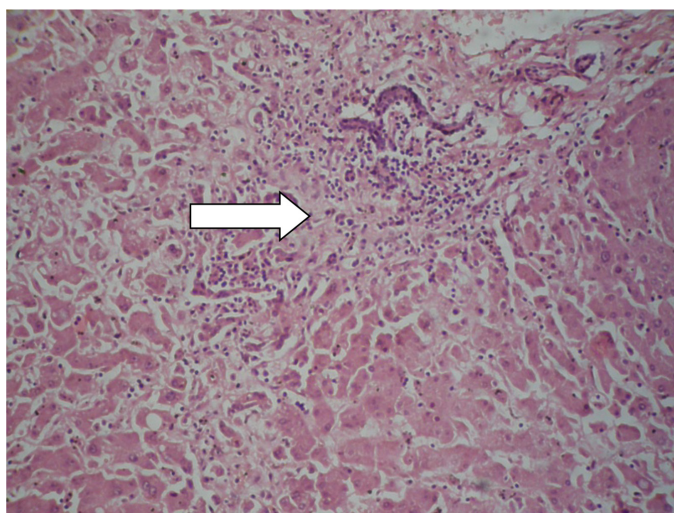


Рис. 1. Печінка хворого на алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби. Осередок запальної інфільтрації вказаний стрілкою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)

Оригінальні дослідження

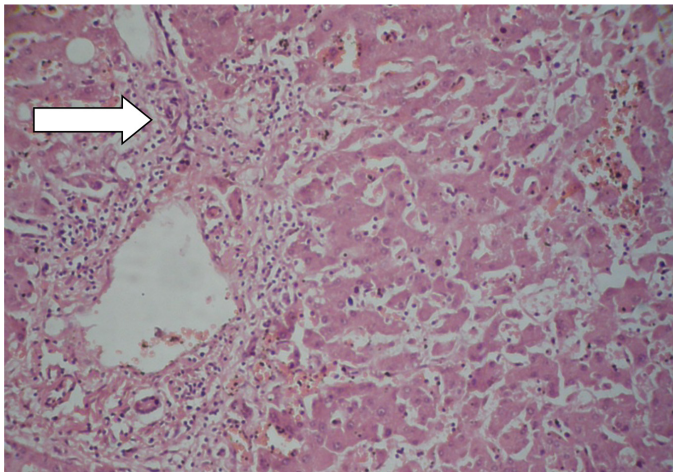


Рис.2. Печінка хворого на алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою. Осередок запальної інфільтрації вказаний стрілкою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)

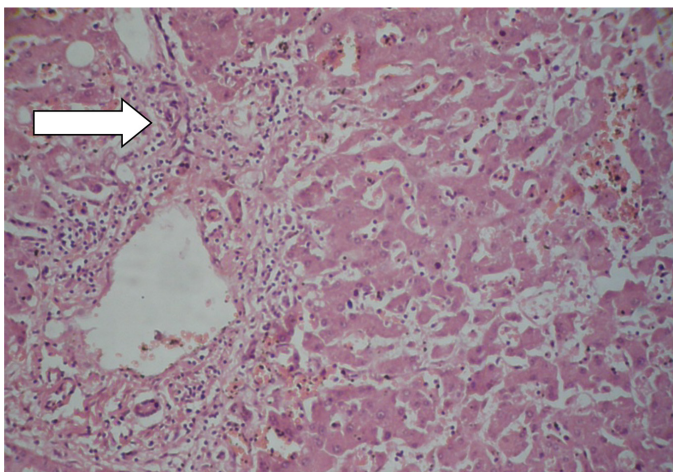


Рис. 3. Печінка хворого на алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби. Гепатоцити у стані жирової дистрофії позначені стрілкою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.20х. (оптичне збільшення 200х)

лення з хромотропом — водним блакитним виявлені й інші розбіжності у будові сполучної тканини (рис. 5 та 6), що найкраще можна показати на основі вимірювань (табл. 2). Зокрема, при гіпертонічній хворобі був вищим питомий об'єм колагенових волокон та більш значною оптична густина забарвлення колагенових волокон. Це стосувалося сполучної тканини портальних трактів. Вказані зміни в цілому вказують на більшу щільність сполучної тканини портальних трактів при гіпертонічній хворобі за умов алкогольного гепатиту.

Особливості процесів окиснювальної модифікації білків при алкогольному гепатиті залежно від наявності гіпертонічної хвороби показані на рисунках 7 та 8, з поданням відповідних цифрових даних у таблиці 3.

інфільтратів у хворих на гіпертонічну хворобу, у середньому, не відрізнявся від хворих без гіпертонічної хвороби. Густина інфільтрації лімфоцитами та поліморфноядерними лейкоцитами була дуже нерівномірною навіть у межах однієї печінки. Але можна відзначити, що інфільтрація портальних трактів у цілому була більш густою, ніж перипортальних зон печінкових часточок. Строма портальних трактів у окремих пацієнтів була трохи набряклою. Синусоїди печінкових часточок дещо розширені, з повнокров'ям. Спостерігаються крововиливи в строму портальних трактів та навколо них. При гіпертонічній хворобі питомий об'єм крововиливів більше, ніж у два рази перевищує показники хворих на алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби (табл. 1).

Тільця Малорі, які вважають маркерами алкогольного ураження печінки, траплялися не у всіх спостереженнях. Статистичної розбіжності між групами дослідження з гіпертонічною хворобою або без неї за частотою тілець Малорі не виявлено.

Суттєві відмінності виявлені щодо стану гепатоцитів. Зокрема, при гіпертонічній хворобі значно вищим є як відсоток гепатоцитів у стані жирової дистрофії, так і в стані некрозу. Жирова дистрофія носила переважно великокраплинний характер в обох групах дослідження, частина гепатоцитів були з ознаками середньокраплинної жирової дистрофії (рис. 3 та 4). Характер жирових крапель не залежав від наявності гіпертонічної хвороби. Некроз носив або коліквацийний характер («вологий» некроз або онкоз), що траплялися частіше, або в інших випадках некроз був жировим (одна велика крапля жиру заповнювала всю цитоплазму без'ядерного гепатоцита).

Ще цікавим моментом було те, що при гіпертонічній хворобі був вищим питомий об'єм сполучної тканини (табл. 1). Ця різниця була не дуже великою, але все ж вірогідною ($p < 0,05$).

Разом із збільшеним загальним об'ємом сполучної тканини за допомогою методики забарв-

Так, якщо в цитоплазмі гепатоцитів, які не зазнали жирових змін, коефіцієнт R/B не відрізнявся між групами порівняння ($p > 0,05$), то для гепатоцитів з ознаками жирової дистрофії коефіцієнт R/B при гіпертонічній хворобі перевищував цей показник у спостереженнях алкогольного гепатиту без гіпертонічної хвороби. Тобто, стосовно гепатоцитів відзначена та ж сама закономірність, що і для алкогольного стеатозу. Але на відміну від алкогольного стеатозу при алкогольному гепатиті у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (рис. 8) порівняно з пацієнтами без гіпертонічної хвороби (рис. 7) коефіцієнт R/B був значно вищим у сполучнотканинних волокнах портальних трактів (табл. 3).

Кількісні параметри щодо оцінки процесів обме-

Таблиця 1

Окремі морфометричні показники печінки, які реєстрували в гістологічних препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозином, при алкогольному гепатиті залежно від наявності гіпертонічної хвороби (М ± m)

Показник / одиниці вимірювання	Алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби, n=18	Алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою, n=16
Питомий об'єм запальних інфільтратів / %	9,4±0,14	9,8±0,16
Питомий об'єм крововиливів (портальні тракти та перипортальні зони) / %	6,2±0,11	14,5±0,18 P<0,001
Відсоток гепатоцитів у стані жирової дистрофії / %	28,8±0,29	42,3±0,64 P<0,001
Відсоток гепатоцитів у стані некрозу / %	5,9±0,12	8,4±0,13 P<0,001
Питомий об'єм сполучної тканини / %	6,9±0,11	8,9±0,13 P<0,001

Таблиця 2

Окремі морфометричні показники печінки, які реєстрували в гістохімічних препаратах, забарвлених хромотропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком, при алкогольному гепатиті залежно від наявності гіпертонічної хвороби (М ± m)

Показник / одиниці вимірювання	Алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби, n=18	Алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою, n=16
Питомий об'єм колагенових волокон / %	66,8±1,23	74,3±1,11 P=0,003
Оптична густина забарвлення колагенових волокон / в.од.опт.густ.	0,216±0,0009	0,244±0,0010 P=0,044

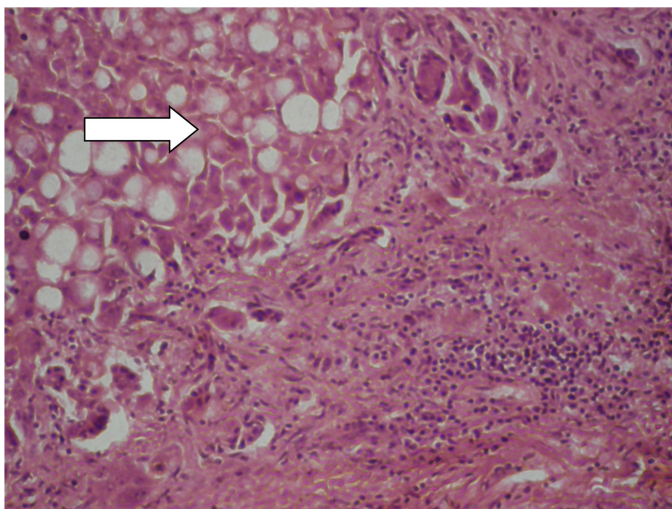


Рис. 4. Печінка хворого на алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою. Гепатоцити у стані жирової дистрофії позначені стрілкою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)

женого протеолізу в структурах печінки при алкогольному гепатиті залежно від гіпертонічної хвороби подані в таблиці 4 та проілюстровані (рис. 9, 10).

З наведених даних видно, що оптична густина забарвлення при застосуванні гістохімічної методики на вільні аміногрупи білків у нінгідриново-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa в гепатоцитах без жирової дистрофії при гіпертонічній хворобі у хворих на алкогольний гепатит, у середньому, є більшою, ніж у хворих без гіпертонічної хвороби. Аналогічні середні тенденції встановлені і для білків оболонки гепатоцитів з жировою дистрофією.

Отже, при алкогольному гепатиті на фоні гіпертонічної хвороби у всіх гепатоцитах спостерігається зростання процесів обмеженого протеолізу, що не повною мірою узгоджується з даними про окиснювальну модифікацію білків у гепатоцитах (табл. 3), і може вказувати на наявність інших механізмів активації обмеженого протеолізу в гепатоцитах, окрім, інтенсифікації процесів окиснювальної модифікації білків при

Оригінальні дослідження

Таблиця 3

Коефіцієнт R/B в окремих структурах печінки, який реєстрували в гістохімічних препаратах, забарвлених бромфеноловим синім за Mikel Calvo, при алкогольному гепатиті залежно від наявності гіпертонічної хвороби (M ± m)

Показник / одиниці вимірювання	Алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби, n=18	Алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою, n=16
Питомий об'єм колагенових волокон / %	66,8±1,23	74,3±1,11 P=0,003
Оптична густина забарвлення колагенових волокон / в.од.опт.густ.	0,216±0,0009	0,244±0,0010 P=0,044

Таблиця 4

Оптична густина забарвлення гепатоцитів при застосуванні гістохімічної методики на вільні аміногрупи білків у нінгідріново-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa при алкогольному гепатиті залежно від наявності гіпертонічної хвороби (M ± m)

Показник / одиниці вимірювання	Алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби, n=18	Алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою, n=16
Оптична густина забарвлення в гепатоцитах без жирової дистрофії / в.од.опт.густ.	0,182±0,0026	0,198±0,0029 P=0,005
Оптична густина забарвлення в оболонці гепатоцитів з жировою дистрофією / в.од.опт.густ.	0,184±0,0027	0,202±0,0031 P=0,004
Оптична густина забарвлення в сполучнотканинних волокнах / в.од.опт.густ.	0,212±0,0029	0,222±0,0033 P=0,029

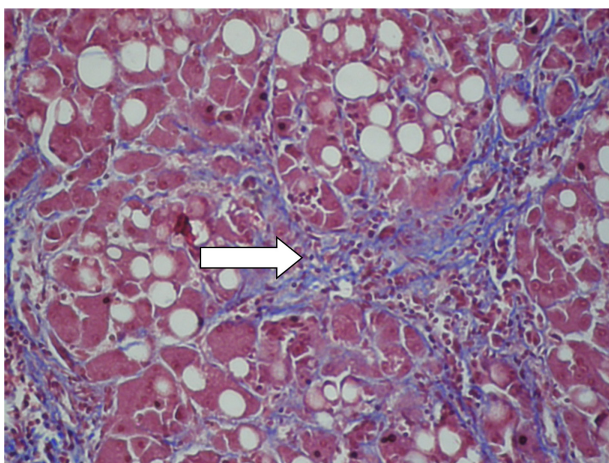


Рис. 5. Печінка хворого на алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби. Блакитне забарвлення відповідає колагеновим волокнам. Найбільші накопичення колагенових волокон вказані стрілками. Забарвлення хромотропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком. Ок.10х. Об.20х. (оптичне збільшення 200х)

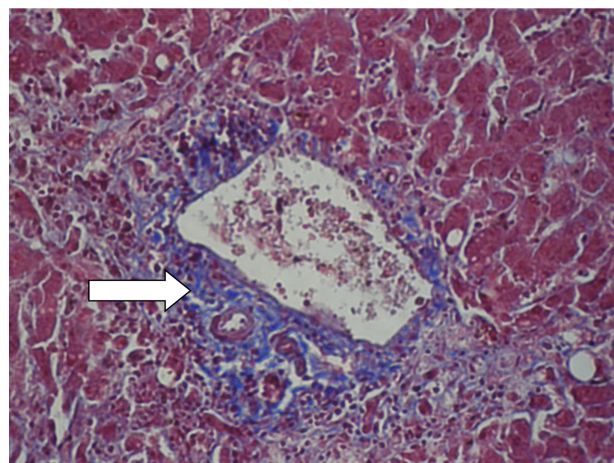


Рис. 6. Печінка хворого на алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою. Блакитне забарвлення відповідає колагеновим волокнам. Найбільші накопичення колагенових волокон вказані стрілками. Забарвлення хромотропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком. Ок.10х. Об.20х. (оптичне збільшення 200х)

гіпертонічній хворобі у хворих на алкогольний гепатит.

Важливим фактом стало встановлення більшого рівня протеолізу в сполучнотканинних волокнах (табл. 4, рис. 9 та 10). Ці дані добре узгоджуються з оцінкою процесів окиснювальної модифікації білків (табл. 3).

Висновки. При алкогольному гепатиті у пацієнтів

з гіпертонічною хворобою порівняно з пацієнтами без гіпертонічної хвороби спостерігається збільшення відсотка гепатоцитів у стані жирової дистрофії та відсотка гепатоцитів у стані некрозу, зростання питомого об'єму крововиливів, підвищення питомого об'єму сполучної тканини з паралельним збільшенням питомого об'єму

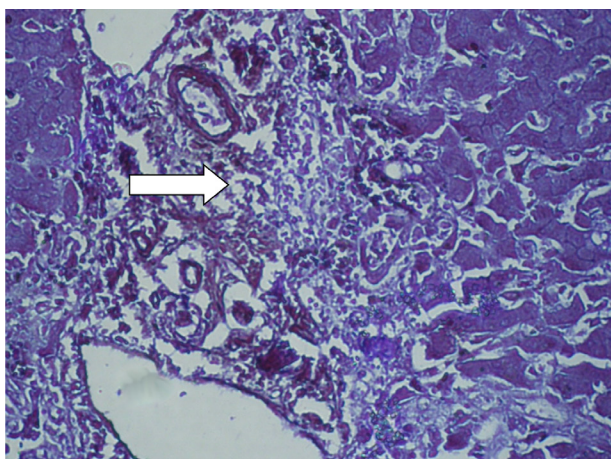


Рис. 7. Печінка хворого на алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби. Стрілкою вказана сполучна тканина портального тракту. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)

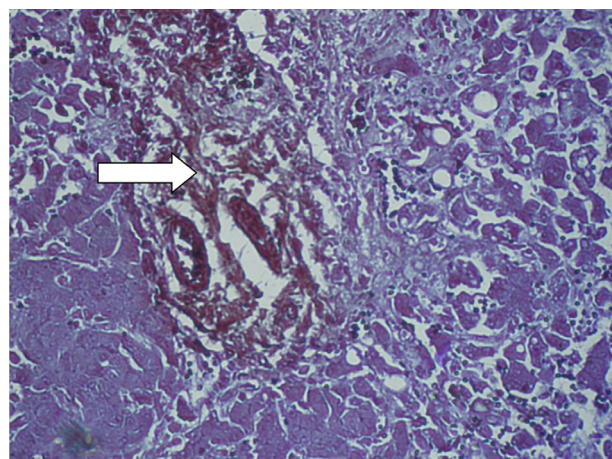


Рис.8. Печінка хворого на алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою. Стрілкою вказана сполучна тканина портального тракту. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Ок.10х. Об.10х. (оптичне збільшення 100х)

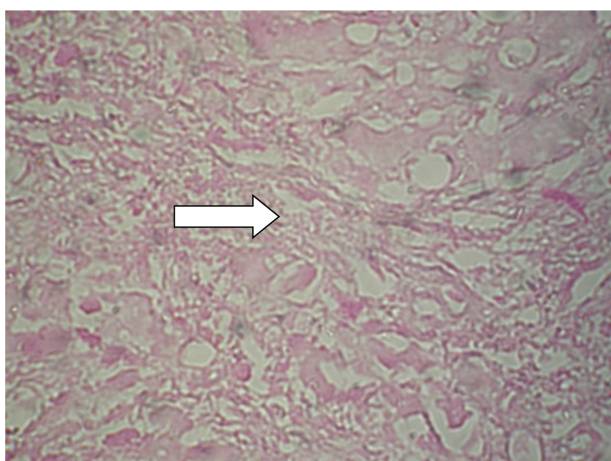


Рис. 9. Печінка хворого на алкогольний гепатит без гіпертонічної хвороби. Стрілкою вказана сполучна тканина портального тракту. По сторонах від портального тракту – гепатоцити. Гістохімічна методика на вільні аміногрупи білків у нінгідринно-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa . Ок.10х. Об.20х. (оптичне збільшення 200х)

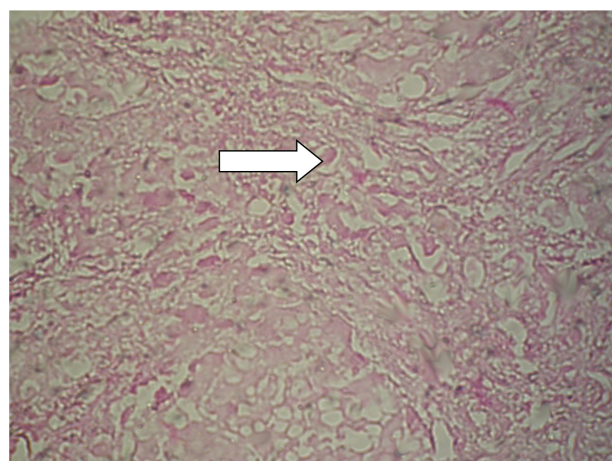


Рис. 10. Печінка хворого на алкогольний гепатит з гіпертонічною хворобою. Стрілкою вказана сполучна тканина портального тракту. По сторонах від портального тракту – гепатоцити. Гістохімічна методика на вільні аміногрупи білків у нінгідринно-шифововській реакції за Yasuma та Ichikawa . Ок.10х. Об.20х. (оптичне збільшення 200х)

колагенових волокон та оптичної густини забарвлення колагенових волокон. Також має місце інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення білків та обмеженого протеолізу в гепатоцитах та сполучнотканинних волокнах.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є вивчення морфологічних особливостей печінки при алкогольній хворобі печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

Список літератури

1. Скрипник ІМ, Маслово ГС. Алкогольна хвороба печінки: шляхи підвищення детоксикаційної функції печінки. Семейная медицина. 2015; №6(62): 7-15.
2. Singal A, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. Am. J. Gastroenterol. 2018; 113(2): 175–94.
3. Shipley LC, Kodali S, Singal AK. Recent updates on alcoholic hepatitis. Dig Liver Dis. 2019; 51(6):761-68.
4. Туманский ВА, Фень СВ, Туманская ЛМ. Патоморфологический анализ неблагоприятных последствий неалкогольного и алкогольного стеатогепатита. Морфология. 2017;11,4: 59–74.
5. Колесникова ЕВ. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании

Оригінальні дослідження

- проблеми. Український медичний часопис. 2014; 3 (101): 3-14.
- References**
1. Skrypnyk IM, Maslova HS. Alkoholna khvoroba pechinky:shliakhy pidvyshchennia detoksykatsiinoi funktsii pechinky [Alcoholic liver disease: ways to increase liver detoxification function]. *Semeinaia medytsyna*. 2015; №6(62): 7-15.
 2. Singal A, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2018; 113(2): 175–94.
 3. Shipley LC, Kodali S, Singal AK. Recent updates on alcoholic hepatitis. *Dig Liver Dis*. 2019; 51(6):761-68.
 4. Tumanskij VA, Fen' SV, Tumanskaja LM. Patomorfologicheskij analiz neblagoprijatnyh posledstvij nealkogol'nogo i alkogol'nogo steatogepatita [Pathomorphological analysis of the adverse effects of non-alcoholic and alcoholic steatohepatitis]. *Morfologija*. 2017; 11(4):59–74.
 5. Kolesnikova EV. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pecheni i arterial'naja gipertenzija: chego my dostigli v ponimani problemi [Non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension: what have we achieved in understanding the problem]. *Ukraïns'kij medichnij chasopis*. 2014; 3 (101): 3-14.

Відомості про авторів

Молодцов В. Є. — медичний директор Комунального некомерційного підприємства Миколаївської міської ради «Міська лікарня № 1», м. Миколаїв, Україна.

Давиденко І. С. — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Федів О. І. — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах

Молодцов В. Е. — медицинский директор коммунального некоммерческого предприятия Николаевского городского совета «Городская больница № 1», г. Николаев, Украина.

Давыденко И. С. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Федив А. И. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины и инфекционных болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors

Molodtsov V. E. — Medical Director of the Municipal Non-Profit Enterprise of Mykolaiv City Council «City Hospital No. 1», Mykolaiv, Ukraine.

Davydenko I. S. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Fediv O. I. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of the Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 24.02.2020

Рецензент — проф. Олійник І.Ю.

© В.Є. Молодцов, І.С. Давиденко, О.І. Федів, 2020

ОСОБЛИВОСТІ ТЕРМОГРАФІЇ У ШКОЛЯРІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ*Д.Ю. Нечитайло, Ю.М. Нечитайло, Т.М. Міхєєва*

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»,
м. Чернівці, Україна

Ключові слова: діти, серцево-судинна система, інфрачервона термографія, артеріальна гіпертензія.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93).
С. 99-106.

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.13

E-mail: tmikhieieva@gmail.com

Резюме. Артеріальна гіпертензія виникає в результаті порушень механізмів нейрогуморальної регуляції діяльності серцево-судинної системи. Найбільш схильні до розвитку артеріальної гіпертензії діти препубертатного і пубертатного віку, що визначається властивими цим періодам дитинства вегетативними дисфункціями і мікроциркуляторними розладами у них. Доведено, що мікроциркуляторні розлади лежать і в основі порушень роботи серцево-судинної системи, зокрема в регуляції артеріального тиску. Стан мікроциркуляції можна оцінити за допомогою інфрачервоної термографії.

Мета роботи — вивчити особливості та діагностичну цінність термографії дистальних відділів верхніх кінцівок у дітей шкільного віку з артеріальною гіпертензією.

Матеріал і методи. Обстежено 61 дитину шкільного віку. Дітей розподілено на три групи: до 1-ї, основної групи (21 особа), увійшли діти з артеріальною гіпертензією, до 2-ї, основної групи (20 осіб), — діти з передгіпертензією, контрольну групу (20 осіб) склали діти з нормальним рівнем артеріального тиску.

У дітей проводилися анамнестичне опитування та загальне клінічне обстеження. Вимірювання АТ виконувалося сертифікованими автоматичними тонометрами (OMRON 705IT, фірми OMRON, Японія) у ранковий час, на обох руках, тричі, з інтервалом у 2 хвилини. Середні значення тиску оцінювалися за перцентильними таблицями відносно віку, статі і зросту. Інфрачервону термографію у дітей проводили дистанційно за допомогою сертифікованого тепловізора Flir One Pro. Термографію дітям проводили на руках, на тильній поверхні, особливу увагу приділяли дистальній частині пальців (проекції нігтьових пластинок). Допустима похибка при вимірюванні температури була $\pm 0,15^{\circ}\text{C}$.

Результати. За результатами тонометрії отримано такі дані: у 20 дітей (32,8%) рівень артеріального тиску був у межах коридору 90–95%, що оцінено як артеріальну передгіпертензію (2-га основна група); у 21 дитини (34,4%) — перевищував 95%, що розцінено як артеріальну гіпертензію (1-ша основна група); у 20 дітей (32,8%) — знаходився в межах 25–75 перцентильного коридору, що відповідає нормальному рівню (контрольна група). За даними термографії, середня найвища температура тильної поверхні дистальних фаланг у цих дітей становила $29,7 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$ та коливалась від $25,7^{\circ}\text{C}$ до $32,1^{\circ}\text{C}$. У дітей з контрольної групи середня найвища температура дорівнювала $30,7 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$ і коливалась від $28,9^{\circ}\text{C}$ до $32,1^{\circ}\text{C}$. Найвища температура реєструвалась на фаланзі 3-го пальця у 17 (85,0%) дітей, на фаланзі 2-го пальця — у двох дітей (10,0%) та в однієї дитини (5,0%) — на фаланзі 4-го пальця, найнижча — на фаланзі 5-го пальця.

У дітей з артеріальною гіпертензією спостерігалось зниження максимальної температури термоемісії на тильній поверхні кисті, та зміщення зони найвищої термоемісії на вказівний палець порівняно з дітьми з контрольної групи, у яких ця зона знаходилася переважно на середньому пальці. Також у них виявлялася зміна термографічної картини кистей рук

Оригінальні дослідження

із зниженням тепловипромінювання в 4-му та 5-му пальцях, на відміну від дітей із контрольної групи.

Висновки. 1. Діти з артеріальною гіпертензією мають особливості термографічної картини, які проявляються зниженням максимальної температури термодіагностики, що, очевидно, пов'язано зі збільшенням периферійного опору току крові та уповільненням капілярного кровотоку. Розширенням максимальної зони та домінуванням тепловипромінювання на вказівному пальці, на відміну від дітей із нормальним рівнем артеріального тиску, можна розцінювати як діагностичну ознаку артеріальної гіпертензії.

2. Діти з передгіпертензією за результатами термографії мають бути віднесені до групи ризику з розвитку артеріальної гіпертензії.

3. До факторів ризику, які погіршують тепловипромінювання, можна віднести розлади мікроциркуляції (зменшення лінійної щільності капілярів), а також зайву вагу та гіподинамію у школярів.

4. Інфрачервону термографію можна рекомендувати як один із методів ранньої діагностики артеріальної гіпертензії у дітей.

Ключевые слова: дети, сердечно-сосудистая система, инфракрасная термография, артериальная гипертензия.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 99-106.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРМОГРАФИИ В ШКОЛЬНИКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Д.Ю. Нечитайло, Ю.Н. Нечитайло, Т.М. Михеева

Резюме. Артериальная гипертензия возникает в результате нарушения механизмов нейрогуморальной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Наиболее склонны к развитию артериальной гипертензии дети подросткового возраста, что определяется присущими этому периоду детства вегетативными дисфункциями и микроциркуляторными расстройствами у них.

Доказано, что микроциркуляторные расстройства лежат и в основе нарушения работы сердечно-сосудистой системы, в частности в регуляции артериального давления. Состояние микроциркуляции можно оценить с помощью инфракрасной термографии.

Цель работы — изучить особенности и диагностическую ценность термографии дистальных отделов верхних конечностей у детей школьного возраста с артериальной гипертензией.

Материал и методы. Обследовано 61 ребенка школьного возраста. Дети разделены на три группы: в 1-ю, основную группу (21 человек), вошли дети с артериальной гипертензией, во 2-ю, основную группу (20 человек), — дети с передгипертензией, контрольную группу (20 человек) составляли школьники с нормальным уровнем артериального давления.

У детей проводили анамнестический опрос и общее клиническое обследование. Измерение АД выполнялось сертифицированными автоматическими тонометрами (OMRON 705 ИТ, фирмы OMRON, Япония) в утренние часы, на обеих руках, трижды, с интервалом в 2 минуты. Средние значения давления оценивались по перцентильным таблицам относительно возраста, пола и роста.

Инфракрасную термографию у детей проводили дистанционно с помощью сертифицированного тепловизора Flir One Pro. Термографию детям проводили на руках, на тыльной поверхности, особое внимание уделяли дистальной части пальцев (проекции ногтевых пластинок). Допустимая погрешность при измерении температуры была $\pm 0,15^\circ\text{C}$.

Результаты. По результатам тонометрии получены следующие данные: у 20 детей (32,8%) уровень артериального давления был в пределах коридора 90–95%, что оценили как артериальную передгипертензию (2-я основная группа) у 21 ребенка (34,4%) — превышал 95%, что расценено

как артериальную гипертензию (1-я основная группа) у 20 детей (32,8%) — находился в пределах 25–75 перцентильного коридора, что соответствует нормальному уровню (контрольная группа).

По данным термографии средняя самая высокая температура тыльной поверхности дистальных фаланг у этих детей составила $29,7 \pm 0,8^\circ\text{C}$, и колебалась от $25,7^\circ\text{C}$ до $32,1^\circ\text{C}$. У детей из контрольной группы средняя самая высокая температура была равна $30,7 \pm 0,7^\circ\text{C}$ и колебалась от $28,9^\circ\text{C}$ до $32,1^\circ\text{C}$. Самая высокая температура регистрировалась на фаланге 3-го пальца у 17 (85,0%) детей, на фаланге 2-го пальца — в двух детей (10,0%) и у одного ребенка (5,0%) — на фаланге 4-го пальца, самая низкая — на фаланге 5-го пальца.

У детей с артериальной гипертензией наблюдалось снижение максимальной температуры термоэмиссии на тыльной поверхности кисти, и смещение зоны высокой термоэмиссии на указательном пальце по сравнению с детьми из контрольной группы, у которых эта зона преимущественно находилась на среднем пальце. Также у них было изменение термографической картины кистей рук со снижением тепловыделения в 4-м и 5-м пальцах, в отличие от детей из контрольной группы.

Выводы. 1. Дети с артериальной гипертензией имеют особенности термографической картины, которые проявляются снижением максимальной температуры термоэмиссии, что, очевидно, связано с увеличением периферического сопротивления тока крови и замедлением капиллярного кровотока. Расширение максимальной зоны и доминирование термоизлучения на указательном пальце, в отличие от детей с нормальным уровнем артериального давления, можно расценивать как диагностический признак артериальной гипертензии.

2. Дети с передгипертензией по результатам термографии должны быть отнесены к группе риска по развитию артериальной гипертензии.

3. К факторам риска, которые ухудшают теплоизлучение, можно отнести расстройства микроциркуляции (уменьшение линейной плотности капилляров), а также лишний вес и гиподинамия у школьников.

4. Инфракрасную термографию можно рекомендовать как один из методов ранней диагностики артериальной гипертензии у детей.

Keywords: children, cardiovascular system, infrared thermography, arterial hypertension.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 99-106.

FEATURES OF THERMOGRAPHY IN SCHOOLCHILDREN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

D.Yu. Nechytailo., Yu.M. Nechytailo, T.M. Miheeva

Objective. Arterial hypertension occurs as a result of violations of the mechanisms of neurohumoral regulation of the cardiovascular system. Children of pubertal age are most prone to the development of arterial hypertension; it is determined by the vegetative dysfunctions and microcirculatory disorders inherent in these childhood periods.

It is proved that microcirculatory disorders are also the basis of disorders of the cardiovascular system, in particular in the regulation of blood pressure. The state of microcirculation can be assessed using infrared thermography.

The purpose of the work: to study the features and diagnostic value of thermography of the distal upper limbs in schoolchildren with arterial hypertension.

Material and methods. A total of 61 school-age children were examined. Children were divided into three groups: the first main group (21 people) included children with hypertension, the second main group (20 people) included children with hypertension, the control group (20 people) consisted of children with normal blood pressure.

Anamnestic survey and general clinical examination were performed in chil-

Оригінальні дослідження

dren. Blood pressure measurement was performed by certified automatic blood pressure monitors (OMRON 705IT, OMRON, Japan) in the morning, in both arms, three times with an interval of 2 minutes. Average pressure values were estimated from percentile tables for age, gender, and height.

Infrared thermography in children was performed remotely using a certified Flir One Pro thermal imager with thermal matrix resolution 160x120 pixels. Children were thermographed on their hands, on the back surface, with special attention paid to the distal part of the fingers (projections of the nail plates). The permissible error when measuring the temperature was $\pm 0.15^\circ\text{C}$.

Results. The following data were obtained by tonometry: in 20 children (32.8%), the level of blood pressure was within the range of 90-95%, which is estimated as arterial hypertension (2nd main group) in 21 children (34.4%) - exceeded 95%, which is regarded as arterial hypertension (1st main group) in 20 children (32.8%) - was within 25-75 percentile corridor, corresponds to the normal level (control group).

According to thermography, the average highest temperature of the back surface of the distal phalanges in these children was $29.7 \pm 0.8^\circ\text{C}$, and ranged from 25.7°C to 32.1°C . In children from the control group, the average highest temperature was $30, 7 \pm 0, 7^\circ\text{C}$ and ranged from 28.9°C to 32.1°C . The highest temperature was recorded on the phalanx of the 3rd finger in 17 (85.0%) children, on the phalanx of the 2nd finger - in 2 children (10.0%) and one child (5.0%) - on the phalanx of the 4th finger; the lowest - on the phalanx of the 5th finger.

In children with hypertension, a decrease in the maximum fusion temperature on the dorsal surface of the hand was observed, and a shift in the area of the highest fusion on the index finger compared to children in the control group, who had this area mostly on the middle finger. Children with hypertension also exhibited a change in the thermographic pattern of the hand with a decrease in heat radiation in the 4th and 5th fingers, unlike children in the control group.

Conclusions. 1. Children with arterial hypertension have features of a thermal picture, which are manifested by a decrease in the maximum temperature of thermionic emission, which, obviously, is associated with an increase in peripheral resistance of blood flow and a slowdown of blood flow in capillaries. The expansion of the maximum zone and the dominance of thermal radiation on the index finger, unlike children with normal levels of blood pressure, can be regarded as a diagnostic sign of arterial hypertension.

2. Children with hypertension according to the results of thermography should be assigned to the risk group for the development of arterial hypertension.

3. Risk factors that worsen heat radiation include microcirculation disorders (a decrease in the linear density of capillaries), as well as overweight and lack of exercise in schoolchildren.

4. Infrared thermography can be recommended as one of the methods for the early diagnosis of arterial hypertension in children.

Вступ. Артеріальна гіпертензія, як стійке підвищення системного артеріального тиску (АТ), за даними різних авторів, діагностується в 1-14% дітей. У дітей раннього і переддошкольного віку АТ розвивається вкрай рідко і в більшості випадків має вторинний симптоматичний характер, у той час як у школярів старших класів поширеність сягає 12-18% [2]. У патогенезі АТ беруть участь не тільки порушення механізмів центральної гемодинаміки та нейрогуморальної регуляції діяльності серцево-судинної системи, але і процеси, що

ведуть до зростання периферійного опору току крові [1, 9]. Найбільш схильні до розвитку АТ діти препубертатного і пубертатного віку, що багато в чому визначається властивими цим періодам дитинства вегетативними дисфункціями і можливими мікроциркуляторними розладами у них [1, 3].

У мікроциркуляторній ланці реалізується забезпечення транскапілярного обміну внаслідок впливу факторів зовнішнього і внутрішнього середовища на організм [3]. Очевидним є факт, що зміни в системі

мікроциркуляції (МЦ) крові тісно корелюють зі змінами в центральній гемодинаміці, що дозволяє використовувати їх як критерії оцінювання загального розвитку дитячого організму та стану здоров'я обстежуваних осіб [4]. Вивчення МЦ має велике значення у сучасній педіатрії, оскільки вона відображає дію різних фізіологічних та патологічних чинників, а її порушення можуть бути ранніми ознаками захворювань [5]. Доведено, що мікроциркуляторні розлади лежать і в основі порушень роботи серцево-судинної системи, і, зокрема, в регуляції артеріального тиску [6, 7, 8]. Стан МЦ та інтенсивність капілярного кровотоку можна оцінити в термінальних відділах кінцівок за допомогою біомікроскопії та інфрачервоної термографії (ІТ) [5]. Методика ІТ проводиться неінвазивно, не потребує введення в організм будь-яких речовин, не викликає ніякого шкідливого впливу на організм та немає протипоказів [10]. Тому ІТ може проводитись у дітей будь-якого віку, навіть у новонароджених [5]. Інфрачервона термографія забезпечує зображення теплового рельєфу поверхні тіла і температури в будь-якій ділянці [10]. За допомогою цієї методики можна зафіксувати порушення інфрачервоного випромінювання при зміні тону судин, при мікроциркуляторних розладах, порушеннях венозного кровотоку, локальних змінах теплопродукції та теплопровідності у пацієнтів [5, 10].

Мета дослідження – вивчити особливості та діагностичну цінність термографії дистальних відділів верхніх кінцівок у дітей шкільного віку з артеріальною гіпертензією.

Матеріал і методи. Обстежено 61 дитину шкільного віку (середній вік $15,2 \pm 0,11$ року). Дітей розподілено на три групи: до першої увійшли діти з АТ вище 95 перцентилія віко-статевої та зростової норми (21 особа), до другої - з передгіпертензією (90-95 перцентиль АТ) (20 дітей), контрольну групу склали діти з нормальним рівнем АТ (20 осіб). Групи дітей не відрізнялися за віко-статевими показниками. У дітей проводилися анамнестичне опитування та загальне клінічне обстеження. Вимірювання АТ виконувалося сертифікованими автоматичними тонометрами (OMRON 705IT, фірми OMRON, Японія) у ранковий час, на обох руках, тричі, з інтервалом у 2 хвилини. Середні значення тиску оцінювалися за перцентильними таблицями відносно віку, статі і зросту. Біомікроскопія проводилася за допомогою цифрового мікроскопа при збільшенні $\times 200$. Термоемісію з дистальних відділів рук визначали за допомогою інфрачервоної термографії сертифікованим тепловим зором FlirOnePro (програмним забезпеченням MyFlir та Termalimaging), з тепловим датчиком до довжини хвиль двох діапазонів (3-5 мкм та 8-13 мкм) з розмірами пікселя 12 мкм, роздільною здатністю теплової матриці 160x120 пікселів і реєстрацією оптичного зображення 1440x1080 у форматі *.jpeg. Допустима похибка при вимірюванні температури була $\pm 0,15^\circ\text{C}$. Термографію дітям проводили на руках, на тильній поверхні, особливу увагу приділяли дистальній частині пальців (проекції нігтьових пластинок). Перед

проведенням термографії пацієнт адаптувався до температури в кімнаті ($19-23^\circ\text{C}$) протягом 20-30 хвилин. Вимірювання тепловим зором проводилося з відстані 5 см від шкіри впродовж 15 с. Нормальною температурою вважали $30,5-32,5^\circ\text{C}$. Результати оброблялися статистично параметричними та непараметричними методами з використанням програм пакета Microsoft Office Excel та «Статистика 6,0», для твердження про вірогідність різниці враховувалася загальноприйнята в медикобіологічних дослідженнях величина рівня ймовірності (p) - $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Після обстеження дітей та проведення тонометрії були обраховані середні показники АТ та пульсу - у першій групі вони були такими: систолічний артеріальний тиск (САТ) склав $139,3 \pm 2,45$ мм рт.ст., діастолічний АТ (ДАТ) – $79,5 \pm 2,23$ мм рт.ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) $95,8 \pm 2,26$ ударів/хв. У школярів другої групи середній САТ склав $126,1 \pm 1,38$ мм рт.ст., ДАТ – $73,7 \pm 4,39$ мм рт.ст., ЧСС $90,3 \pm 2,26$ ударів/хв, що було значно вище показників контрольної групи (САТ – $111,8 \pm 1,14$ мм рт.ст., ДАТ – $66,3 \pm 1,18$ мм рт.ст., ЧСС $86,6 \pm 1,98$ ударів/хв). Привертає увагу збільшена частота серцевих скорочень у дітей з підвищеним АТ, що скоріше всього пов'язано з підвищеною емоційною лабільністю дітей з АГ.

Інфрачервону термографію усім дітям проводили на дистальній частині пальців рук у проекції нігтьових пластинок. За даними термографії, середня найвища температура тильної поверхні дистальних фаланг у цих дітей становила $29,7 \pm 0,8^\circ\text{C}$ та коливалась від $25,7^\circ\text{C}$ до $32,1^\circ\text{C}$. У дітей із контрольної групи середня найвища температура дорівнювала $30,7 \pm 0,7^\circ\text{C}$ і коливалась від $28,9^\circ\text{C}$ до $32,1^\circ\text{C}$. Найвища температура реєструвалась на фаланзі 3-го пальця у 17 дітей (85,0%), на фаланзі 2-го пальця – у двох дітей (10,0%) та в однієї дитини на фаланзі 4-го пальця, найнижча - на фаланзі 5-го пальця.

Типова термограма дитини з контрольної групи представлена на рисунку 1.

На наведеному зображенні чітко видно, що найбільш гаряча точка знаходиться в дистальній частині середнього пальця і її температура становить $31,0^\circ\text{C}$. Ця температурна точка розташована посередині пальця біля основи нігтя, навколо неї реєструється ділянка високої температури, яка на рисунку представлена білим кольором. Прицільна термографія середнього пальця у цієї дитини дає можливість чіткіше зрозуміти стан периферичної МЦ і свідчить про найбільш інтенсивний рівень кінцевого капілярного кровотоку серед пальців долоні, що і відображається відповідним ступенем тепловипромінювання.

Так само і на інших пальцях, зона найвищої температури знаходилась приблизно в тій самій ділянці, різниця була лише в тому, що на деяких пальцях ця ділянка була більшою, на деяких – меншою. На рисунку 1 розмір ділянки найбільшої термоемісії в довжину становив 0,6 см, а ширину - 0,3 см. У середньому у дітей контрольної групи розмір даної ділянки становив

Оригінальні дослідження

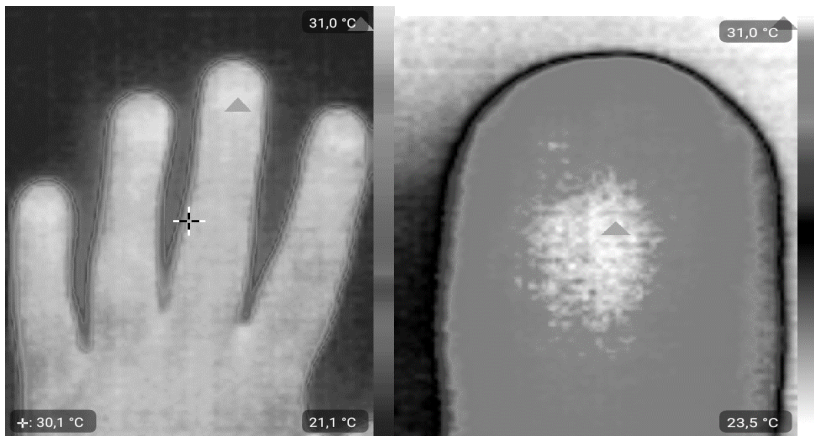


Рис. 1. Типова термографічна картина тильної поверхні кисті та нігтьового ложа середнього пальця лівої руки дитини з контрольної групи (пацієнт А., 15 років)

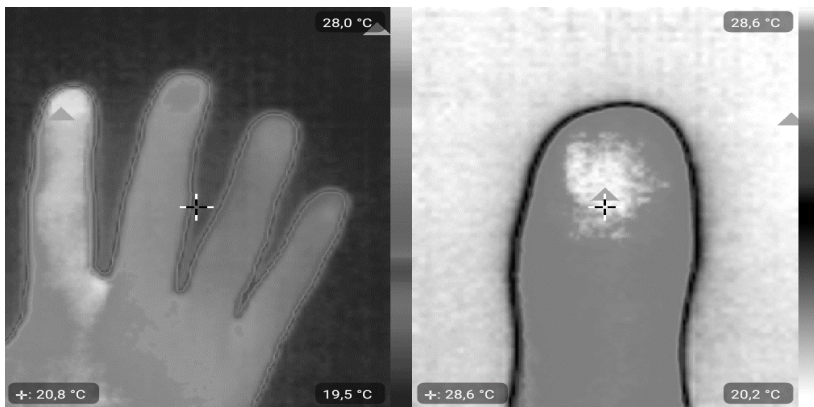


Рис. 2. Типова термографія тильної поверхні кисті та нігтьового ложа вказівного пальця у дитини з артеріальною гіпертензією (пацієнтка В., 16 років)

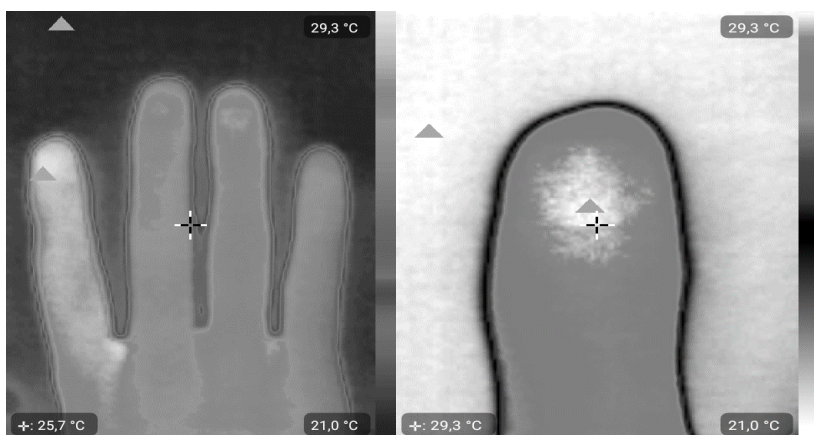


Рис. 3. Типова термографія тильної поверхні кисті та нігтьового ложа вказівного пальця правої руки у дитини з передгіпертензією (пацієнтка К., 15 років)

0,5±0,2 см x 0,3±0,1 см. Потрібно зауважити, що даний розмір залежав від розміру пальця дитини, тому правильніше було би оцінювати розміри даної ділянки у відсотковому співвідношенні до поперечного розміру дистальної фаланги. Виходячи з цього, середній розмір ділянки з найбільшим тепловипромінюванням на середньому пальці становив у поздовжньому напрямі 53,2±2,1% від ширини пальця і у поперечному – 29,4±1,5%. Найменша термоємійна ділянка у дітей з контрольної групи реєструвалась на мізинці. Вагомій різниці між тепловипромінюванням дистальних фаланг правої та лівої руки не виявлено.

Аналізуючи особливості термографічної картини у дітей з першої групи з АГ, ми виявили, що в них найвища температура тильної поверхні кисті становила 28,1±0,6°C і коливалась в межах від 25,7°C до 30,1°C. Ділянка найбільшої термоємії на вказівному пальці реєструвалась у 17 дітей (80,9%), на середньому – у 4 дітей (19,1%) (рис. 2). На зображенні добре видно, що тепловипромінювання мізинця та четвертого пальця значно знижені, порівняно з вказівним пальцем, а в середньому пальці воно займає проміжне становище між першим та четвертим пальцями. Подібна картина спостерігалась у переважної більшості дітей з першої групи і значно відрізнялась від термографічної картини у дітей з контрольної групи, де тепловипромінювання на всіх пальцях було приблизно в однакових межах.

Ділянка найбільшої термоємії, наведена на рисунку 2, мала розмір 0,5 см x 0,4 см і знаходилась так само ближче до середини пальця, в основі нігтьового ложа. Середній розмір ділянки з найбільшим тепловипромінюванням у дітей з гіпертензією у відсотковому відношенні до ширини пальця становив у поздовжньому напрямі 57,2±2,2% і в поперечному – 39,7±1,9%. У цілому, розмір цієї ділянки у дітей з АГ був більшим, ніж у дітей із контрольної групи, що

Таблиця 1

Значення максимальних температур кисті у дітей з досліджуваних груп

Група	M±m, °C	Min, °C	Max, °C
Контрольна	30,7±0,7*	28,9	32,1
Перша	28,1±0,6*	25,7	30,1
Друга	29,2±0,8	27,7	31,2

Примітка: * — вірогідна різниця ($p < 0,05$)

можна пояснити компенсаторною інтенсифікацією МЦ у вказівному пальці на фоні її зниження в інших пальцях, особливо в 3-му та 4-му.

У дітей із другої групи середня температура тильної поверхні кисті становила $29,2 \pm 0,8^\circ\text{C}$ і коливалась у межах від $27,7^\circ\text{C}$ до $31,2^\circ\text{C}$. Ділянка найбільшого тепловипромінювання на вказівному пальці реєструвалась у 10 дітей (50,0 %), на середньому пальці – у 8 (40,0 %) дітей, та у двох дітей (10 %) – на 4-му пальці. Типова термографічна картина дитини з 2-ї основної групи наведена на рисунку 3.

Термографічна картина у дітей з передгіпертензією займала проміжну позицію між термографією дітей з контрольної групи та дітей з АГ. Термоемісія в мизинці в них була знижена, так само, як і в дітей з АГ, у той же час теплове випромінювання в 2-му та 3-му пальцях було кращим.

Ділянка найбільшої термоемісії на рисунку 3 мала довжину 0,5 см та ширину 0,3 см. Середній розмір ділянки з найбільшим тепловипромінюванням у дітей з 2-ї основної групи у відсотковому відношенні до ширини пальця становив: довжина $54,2 \pm 2,1\%$, ширина – $29,4 \pm 1,8\%$. Таким чином, розмір цієї ділянки у дітей з передгіпертензією був дещо більшим, ніж у дітей з контрольної групи, але меншим, ніж у дітей з АГ.

У таблиці 1 наведено порівняння найвищих температур на тильній поверхні кисті у дітей із досліджуваних груп. З даних таблиці 1 випливає, що у дітей з контрольної групи середнє значення максимальної температури тильної поверхні кисті було вірогідно вищим, ніж у дітей з першої групи. У дітей з передгіпертензією значення даної температури було нижчим, ніж у дітей з контрольної групи, та вищим, ніж у дітей з АГ, що, знову ж таки, вказує на проміжне положення дітей цієї групи.

Для кращого розуміння особливостей термоемісії в обстежених дітей ми провели корелятивний аналіз. Нами виявлена зворотна кореляція між максимальною температурою тепловипромінювання на тильній поверхні кисті та рівнем САТ ($R = -0,68$, $p < 0,05$), з ІМТ ($R = -0,56$; $p < 0,05$) та лінійною щільністю капілярів ($R = 0,74$; $p < 0,05$), причому остання кореляція мала найбільшу силу, що свідчить про прямий вплив МЦ на термоемісію. Ще один корелятивний зв'язок був між максимальною температурою та регулярністю заняття спортом ($R = 0,49$; $p < 0,05$), що може бути зумовлене

кращою МЦ у таких дітей.

Таким чином, у дітей з АГ спостерігається зниження максимальної температури термоемісії на тильній поверхні кисті, та зміщення зони найвищого випромінювання на вказівний палець порівняно з дітьми з контрольної групи, у яких ця зона знаходиться переважно на середньому пальці. Окрім того, у дітей з АГ спостерігається зміна термографічної картини кистей рук із зниженням тепловипромінювання в 4-му та 5-му пальцях, що відсутнє у дітей з контрольної групи.

Висновки. 1. Діти з артеріальною гіпертензією мають особливості термографічної картини, які проявляються зниженням максимальної температури термоемісії, що, очевидно, пов'язано зі збільшенням периферійного опору току крові та уповільненням капілярного кровотоку. Розширенням максимальної зони та домінуванням термовипромінювання на вказівному пальці, на відміну від дітей із нормальним рівнем артеріального тиску, можна розцінювати як діагностичну ознаку артеріальної гіпертензії.

2. Діти з передгіпертензією, за результатами термографії, мають бути віднесені до групи ризику з розвитку артеріальної гіпертензії.

3. До факторів ризику, які погіршують тепловипромінювання, можна віднести розлади мікроциркуляції (зменшення лінійної щільності капілярів), а також зайву вагу та гіподинамію у школярів.

4. Інфрачервону термографію можна рекомендувати як один з методів ранньої діагностики артеріальної гіпертензії у дітей.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є подальше детальніше вивчення особливостей термографії у дітей з підвищеним рівнем артеріального тиску.

Список літератури

1. Гишак ТВ, Марушко ЮВ. Фази адаптації у дітей з первинною артеріальною гіпертензією. Современная педиатрия. 2016;7(79):88-93.
2. Державна служба статистики. [Електронний ресурс] Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua>.
3. Жмеренецкий КВ, Каплиева ОВ, Сиротина ЗВ. Место микроциркуляции в развитии сосудистых нарушений у детей и подростков. Дальневосточный медицинский журнал. 2012;2:59-62.
4. Марушко ЮВ, Гишак ТВ. Аналіз і перспективи клінічних рекомендацій ААР (2017) скринінгу і контролю високого артеріального тиску у дітей та підлітків. 2018;4(92):27-39.

Оригінальні дослідження

5. Термографія в медицині – загальні принципи. Остафійчук ДІ, Шайко-Шайковський ОГ, Рожнов ОО, та ін. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2019;1(33):68-74.
6. Anyaegbu E, Dharnidharka V. Hypertension in the teenager. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(1):131–51.
7. Wen-Yi Yang, Jesus D. Melgarejo, Lutgarde Thijs, et al. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. <http://www.mif-ua.com/archive/article/47852> JAMA. 2019;322(5):409-20.
8. Mie Jin Lim, Seong Reul Kwon, Kyong-Yee Jung, et. al. Digital thermography of the fingers and toes in raynaud's phenomenon. *Journal of Korean medical science.* 2014. Apr, 29(4):502-6.
9. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et. al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:38-360.
10. Zhuravlev AS, Shustakova GV, Karchinsky AA. The possibilities of using remote infrared thermography to diagnose and determine the effectiveness of the treatment of certain ENT organs diseases. *Folia Otorhinolaryngol. Pathol. Respirator.* 2015;1:24–26.

References

1. Hyshchak TV, Marushko YuV. Fazy adaptatsii u ditei z pervynnoiu arterialnoi hipertenziiu [Adaptation phases in children with primary hypertension]. *Sovremennaja pedyatryja.* 2016;7(79): 88-93. (in Ukrainian).
2. Derzhavna sluzhba statistiki [Electronic resource] Access mode: <http://www.ukrstat.gov.ua>.
3. Zhmerenetskyi KV, Kaplyeva OV, Syrotyna ZV. Mesto mykrotrasykulyatsyy v razvytyy sosudytykh narushenyi u ditei y podrostkov [The place of microcirculation in the development of vascular disorders in children and adolescents]. *Dalnevostochnyi medytsynskyi zhurnal.* 2012;2:59-62. (in Russian).
4. Marushko YuV, Hyshchak TV. Analiz i perspektyvy klinichnykh rekomendatsii AAR (2017) skryninhu i kontroliu vysokoho arterialnogo tysku u ditei ta pidlitkiv [Analysis and prospects for clinical recommendations AAR (2017) for screening and control of high arterial blood pressure in children and adolescents]. *Sovremennaja pedyatryja.* 2018;4(92):27-39. (in Ukrainian).
5. Ostafijchuk DI, Shajko-Shajkovskij OG, Rozhnov OO, et. al. Termografiya v mediczini – zagalni princzipi. [Thermography in medicine - general principles]. *Problemi bezperervnoyi medichnoyi osviti ta nauki.* 2019;№1(33):68-74. (in Ukrainian).
6. Anyaegbu E, Dharnidharka V. Hypertension in the teenager. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(1):131–51.
7. Wen-Yi Yang, Jesus D. Melgarejo, Lutgarde Thijs, Zhen-Yu Zhang, José Boggia, Fang-ei Wei, et al. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. <http://www.mif-ua.com/archive/article/47852> JAMA. 2019;322(5):409-20.
8. Mie Jin Lim, Seong Reul Kwon, Kyong-Yee Jung, et. al. Digital thermography of the fingers and toes in raynaud's phenomenon. *Journal of Korean medical science.* 2014. Apr, 29(4):502-506.
9. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et. al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:38-360.
10. Zhuravlev AS, Shustakova GV, Karchinsky AA. The possibilities of using remote infrared thermography to diagnose and determine the effectiveness of the treatment of certain ENT organs diseases. *Folia Otorhinolaryngol. Pathol. Respirator.* 2015;1:24–26.

Відомості про авторів

Нечитайло Юрій Миколайович — д.мед.н., професор, зав. кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці, Україна.

Нечитайло Дмитро Юрійович — к.мед.н., доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці, Україна.

Міхеєва Тетяна Миколаївна — к.мед.н., асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах

Нечитайло Юрий Николаевич — д.мед.н., профессор кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина.

Нечитайло Дмитрий Юрьевич — к.мед.н., доцент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина.

Михеева Татьяна Николаевна — к.мед.н., ассистент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина.

Information about the authors

Nechytailo Yu. M. — PhD, professor of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Nechytailo D. Yu. — PhD, associate professor of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Miheeveva T. N. — assistant of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 18.02.2020

Рецензент — проф. Сорокман Т.В.

© Д.Ю. Нечитайло, Ю.М. Нечитайло, Т.М. Міхеєва, 2020

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ВАГІНАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІЮ ПРИ МІСЦЕВОМУ ЛІКУВАННІ АТРОФІЧНИХ ВАГІНІТІВ

І.М. Нікітіна, В.І. Бойко, Н.В. Калашник, С.А. Сміян, Т.В. Бабарь, Н.А. Іконописцева, А.В. Бойко

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Ключові слова:

атрофічний вагініт, аеробний вагініт, бактеріальний вагіноз, гель Клімона, багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 107-114.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.14

E-mail: *nikitina1med@gmail.com*

Резюме. *Атрофічний вагініт є найпоширенішим захворюванням піхви в перит- та постменопаузальному періоді. Своєчасне призначення патогенетичної терапії та спостереження пацієнок у гінеколога, є необхідним компонентом для досягнення позитивної динаміки таких хворих, що істотно дозволить полішити якість життя жінок, котрі вступили в менопаузу. Мета роботи — оцінити клінічну та мікробіологічну ефективність і безпечність застосування вагінального гелю Клімона в лікуванні атрофічних вікових вагінітів.*

Матеріал і методи. *Для вирішення поставленого завдання проведено обстеження і лікування 60 жінок менопаузального віку з діагнозом атрофічного вагініту. Проведено оцінку клінічної та мікробіологічної ефективності терапії. Вивчено терміни зникнення об'єктивних і суб'єктивних симптомів запального процесу, особливості функціональної активності епітелію піхви, вплив препарату на стан нормальної мікрофлори піхви. Дослідження проведено у відповідності з міжнародними нормативами і правилами.*

Результати. *У результаті проведеного дослідження встановлено, що комбінований вагінальний гель Клімона завдяки дії складових компонентів є ефективним по відношенню до умовно-патогенних мікроорганізмів — збудників аеробного вагініту, сприяє регенерації епітелію, має протизапальну, антибактеріальну та фунгіцидну дію і є препаратом вибору для лікування атрофічного вагініту. Гель Клімона не здійснює імуносупресивного впливу на епітелій піхви, завдяки цьому відновлення функціональної активності епітелію після лікування цим препаратом відбувається швидше, ніж після лікування іншими середниками. Відзначено швидке заживлення мікротріщин, зволоження слизової, зникнення клінічної симптоматики вагініту та покращення якості життя пацієнок після лікування.*

Висновки. *Відзначена висока ефективність комбінованого вагінального гелю Клімона по відношенню до широкого спектра мікрофлори, доведена висока терапевтична активність та безпечність у використанні в пацієнок з атрофічними віковими вагінітами. Гель Клімона добре переноситься та не викликає резистентності мікрофлори.*

Ключевые слова:

атрофический вагинит, аэробный вагинит, бактериальный вагиноз, гель Климона, многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ВАГИНАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ АТРОФИЧЕСКИХ ВАГИНИТОВ

И.Н. Никитина, В.И. Бойко, Н.В. Калашник, С.А. Смиян, Т.В. Бабарь, Н.А. Иконописцева, А.В. Бойко

Резюме. *Атрофический вагинит является самым распространенным заболеванием влагалища в пери- и постменопаузе. Своевременное назначение патогенетической терапии и наблюдение пациенток у гинеколога, является необходимым компонентом для достижения положительной динамики таких больных, существенно позволит улучшить качество жизни женщин, которые вступили в менопаузу.*

Цель работы - *оценить клиническую и микробиологическую эффектив-*

Оригінальні дослідження

Буковинський медичний
вісник. Т.24, № 1
(93). С. 107-114.

ность и безопасность применения вагинального геля Климона в лечении атрофических возрастных вагинитов.

Материал и методы. Для решения поставленной задачи проведено обследование и лечение 60 женщин менопаузального возраста с диагнозом атрофического вагинита. Проведена оценка клинической и микробиологической эффективности терапии. Изучены сроки исчезновения объективных и субъективных симптомов воспалительного процесса, особенности функциональной активности эпителия влагалища, влияние препарата на состояние нормальной микрофлоры влагалища. Исследование проведено в соответствии с международными нормативами и правилами.

Результаты. В результате проведенного исследования было установлено, что комбинированный вагинальный гель Климона благодаря действию составляющих компонентов является эффективным по отношению к условно-патогенным микроорганизмам - возбудителям аэробного вагинита, способствует регенерации эпителия, обладает противовоспалительным, антибактериальным и фунгицидным действием и является препаратом выбора для лечения атрофического вагинита. Гель Климона не осуществляет иммуносупрессивного воздействия на эпителий влагалища, благодаря этому восстановление функциональной активности эпителия после лечения этим препаратом происходит быстрее, чем после других препаратов. Отмечено быстрое заживление микротрещин, увлажнение слизистой, исчезновение клинической симптоматики вагинита и улучшение качества жизни пациенток после лечения.

Выводы. Отмечена высокая эффективность комбинированного вагинального геля Климона по отношению к широкому спектру микрофлоры, доказана высокая терапевтическая активность и безопасность в использовании у пациенток с атрофическими возрастными вагинитами. Гель Климона хорошо переносится и не вызывает резистентности микрофлоры.

Keywords: atrophic vaginitis, aerobic vaginitis, bacterial vaginosis, Climon gel, multicenter randomized controlled trial.

Bukovinian Medical
Herald. V.24, № 1 (93).
P. 107-114.

FEATURES OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF VAGINAL EPITELIUM IN LOCAL TREATMENT OF ATROPHIC VAGINITES

I.N. Nikitina, V.I. Boyko, N.V. Kalashnik, S.A. Smiyan, T.V. Babar,
N.A. Iconopystseva, A.V. Boyko

Abstract. Atrophic vaginitis is the most common vaginal disease in the peri- and postmenopausal period. The timely prescription of pathogenetic therapy and the observation of patients by a gynecologist is a necessary component to achieve positive dynamics in such patients, which will significantly improve the quality of life of women who have entered menopause.

Objective – to evaluate the clinical and microbiological efficacy and safety of the use of Climon vaginal gel in the treatment of atrophic age-related vaginitis.

Material and methods. To solve this problem, we examined and treated 60 menopausal women diagnosed with atrophic vaginitis. The clinical and microbiological efficacy of the therapy were evaluated. The time of disappearance of objective and subjective symptoms of inflammatory process, features of functional activity of vaginal epithelium, influence of the drug on the state of normal vaginal microflora have been studied. The study was conducted in accordance with international regulations.

Results. As a result of the study, it was found that the combined vaginal Climon gel due to the action of the constituent components is effective against conditionally pathogenic microorganisms - causative agents of aerobic vaginitis, promotes the regeneration of epithelium, has anti-inflammatory, antibacterial and fungicidal effect. The Climon gel does not have an immunosuppressive effect on the vaginal epithelium, thus restoring the functional activity of the epithelium

after treatment with this drug is faster than after treatment with other agents. Rapid healing of microcracks, mucous membrane moistening, disappearance of clinical symptoms of vaginitis and improvement of quality of life of patients after the treatment were noted.

Conclusions. *High efficacy of the combined vaginal Climon gel with respect to a wide range of microflora was noted, high therapeutic activity and safety in use in patients with atrophic age-related vaginitis was demonstrated. The climax is well tolerated and does not cause resistance of the microflora. The drug can be used in gynecology for the purpose of regeneration of the mucosa in inflammatory processes of the vagina (bacterial vaginosis, candidiasis), as well as for the prevention of long-term use of glucocorticosteroids, antibacterial agents, after carrying out surgical interventions, in the presence of symptoms and radiotherapy.*

Вступ. Урогенітальні розлади мають значну питому вагу серед гінекологічних хворих, котрі звертаються за амбулаторною допомогою, на жаль, істинну частоту даних розладів об'єктивно встановити немає можливості, оскільки більша частина жінок замовчує про свої проблеми, що негативно впливають на якість життя. Вагініти в перименопаузі та менопаузальному періоді є поліетіологічним захворюванням, як причини запального процесу на тлі гіпоестрогенії і дисбіозу в складі мікрофлори піхви різного ступеня вираженості можуть виступати різні мікроорганізми [1].

Вагінальна екосистема характеризується поліморфною ендogenous мікрофлорою, якісний і кількісний склад якої є надзвичайно нестабільною величиною і залежить від впливу ендogenous та екзогенних факторів [2, 3]. Найбільш частими формами захворювання в пери- і постменопаузі є бактеріальний вагіноз, кандидозний і неспецифічний вагініт [4, 5]. Лікування захворювань нерідко проводиться тільки антисептичними засобами для загального і локального застосування, які часто призводять до дестабілізації екосистеми піхви і кишечника з розвитком їх дисбіозу, що сприяє формуванню затяжних, рецидивних запальних процесів [5, 6]. Існуюча тісна анатомічна близькість товстої кишки і геніталій, єдність системи іннервації, крово- і лімфообігу визначає наявність єдиного дисбіотичного процесу [7]. Бактеріальний вагіноз — це не що інше, як дисбактеріоз вагінального біотопу. При бактеріальному вагінозі відбувається повне або часткове заміщення лактобацил (менше 10 у IV ступені КУО/мл) анаеробними бактеріями і *Gardnerella vaginalis*. Для БВ характерна масивна (більше 10 у IX ступені КУО/мл) полімікробна забрудненість вагінального біотопу (*Mobilincus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*) [3]. Кандидозний вульвовагініт викликається дріжджоподібними грибами роду *Candida albicans*. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* є умовно-патогенними мікроорганізмами і можуть бути наявними в піхві у здорових жінок (10–20%) у концентрації, що не перевищує 10 у IV ступені КУО/мл (при домінуванні в складі мікробних асоціацій лактобацил), що розцінюється як кандиданосійство. Для

кандидозного вульвовагініту характерні такі клінічні ознаки: свербіж, еритема, патологічні виділення білого кольору, сирнисті за характером, дизурія, набряк вульви і слизової піхви. При мікроскопічному дослідженні виділень піхви визначають гриби роду *Candida* у вигляді бластоспор і ниток міцелію, а також мікрофлору, характерну нормальному вагінальному біотопу. При бактеріологічному дослідженні при істинному кандидозному вульвовагініті визначають високий титр грибів роду *Candida* (більше 10 у IV ступені КУО/мл) і лактобацил (більше 10 у VI ступені КУО/мл) при відсутності діагностично значимих титрів будь-яких інших умовно-патогенних мікроорганізмів. Часто трапляється поєднання вагінального кандидозу і бактеріального вагінозу, при якому дріжджоподібні гриби беруть участь у полімікробних асоціаціях як збудники захворювання. Гриби роду *Candida* виявляють на тлі масивної кількості (понад 10 у IV ступені КУО/мл) облигатно-анаеробних бактерій і гарднерел при різкому зниженні або відсутності лактобацил [8].

Атрофічний вагініт (АВ) є найпоширенішим захворюванням піхви у жінок у постменопаузальному періоді (або штучно викликаного менопаузою) і основною причиною патологічних виділень із піхви (у 80% випадків). Найчастіше перебіг даного захворювання набуває рецидивного характеру. Серед жінок, які вступили в постменопаузу (середній вік 58 років), найбільш поширеним гінекологічним захворюванням є АВ (частота варіює до 70%). Дане захворювання проявляється через 4–7 років після настання природної або штучної менопаузи. До факторів, що сприяють розвитку даного захворювання, відносяться порушення системного імунітету, ендокринного балансу, зміна мікрофлори піхви внаслідок прийому лікарських препаратів. Останніми роками проблема урогенітальних порушень стала першочерговою у жінок перименопаузального віку, що пов'язано з вираженим негативним впливом на якість життя жінки в постменопаузі. У перименопаузальному періоді урогенітальні розлади реєструються у 30% жінок, тоді як у віковій групі 55–60 років — у 50%. До 65 років вже 2/3 жінок відчують урогенітальний дискомфорт, а після 70 років важко зустріти жінку, у якої

Оригінальні дослідження

не спостерігалось окремих симптомів урогенітальних розладів [9].

Згідно з класичним визначенням під АВ розуміють зниження вмісту естрогенів, який призводить до витончення багатошарового плоского епітелію піхви, його сухості, диспареунії, рецидивної запальної реакції. Зміна мікрофлори в піхві характеризується значним зниженням концентрації лактобактерій і збільшення патологічних мікроорганізмів. При проведенні диференційної діагностики слід враховувати ймовірність інфекцій, що передаються статевим шляхом [1, 2].

У розвитку вагінітів мікробний фактор має таке ж важливе значення, як обставини, що змінюють його імунологічні властивості. До факторів ризику відносять порушення обміну речовин, загальні інфекційні захворювання, хронічні стресові стани, токсична дія деяких лікарських препаратів (антибіотики, цитостатики, антациди, глюкокортикоїди), різноманітні екстрагенітальні захворювання, аліментарний фактор [4].

Серед вагінітів все частіше виявляються полімікробні процеси (так звані мікст-інфекції), при яких етіологічним фактором є асоціація різних мікроорганізмів з характерними лише їй біологічними властивостями. Самі по собі вагініти не мають прямої загрози життю і здоров'ю пацієнтки, проте їх ускладнення і наслідки можуть значно нашкодити пацієнтам. У зв'язку з цим раціональне і ефективне лікування запальних захворювань жіночих статевих органів складають непросте і надзвичайно актуальне завдання.

Терапія вагінітів спрямована на елімінацію патогенних мікроорганізмів і відновлення біоценозу піхви, що передбачає при цьому виключення негативного впливу на організм антимікробних засобів. Локальний шлях введення лікарських засобів дозволяє знизити фармакологічне навантаження на організм жінки. Його перевагою є простота і зручність застосування, відсутність абсолютних протипоказів (окрім індивідуальної непереносимості компонентів препарату). Відповідно, для лікування вагінітів найбільш раціональним є місцеве застосування препаратів з широким спектром антимікробної дії, що найбільш повноцінно деконтамінують слизову оболонку. Окрім того, під час лікування вагініту необхідно забезпечити виключення провокуючих чинників, до яких відносять: антибіотикотерапію, застосування кортикостероїдів і ін. Необхідно враховувати, що ендокринні, гематологічні та онкологічні захворювання сприяють зниженню імунореактивності організму в цілому і місцевих факторів захисту, що також провокує розвиток вагінітів. При неадекватному лікуванні виникають рецидиви захворювань, що здійснює негативний вплив на якість життя жінок. Наявність в арсеналі препаратів, що являють собою комбіновані протимікробні засоби, дозволяє клініцистам забезпечити ранній початок терапії даної групи пацієнтів.

Мета роботи. Оцінити клінічну та мікробіологічну ефективність і безпечність застосування вагінального гелю Клімона в лікуванні атрофічних вікових вагінітів.

Матеріал і методи. Для вирішення поставлених

завдань на базі Сумського обласного клінічного перинатального центру проведено проспективне дослідження 60 жінок у менопаузі зі встановленим діагнозом атрофічного вагініту. Критеріями виключення були: тяжка соматична патологія, гострі або хронічні захворювання малого таза, супутні інфекції, що передаються статевим шляхом — сифіліс, гонорея, хламідіоз, гострокінцеві кондиломи і т. д. Пацієнтки, які відповідали строго визначеними критеріями, були включені в дослідження після письмової згоди. Дослідження проведено з урахуванням принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та відповідних законів України про проведення експериментальних і клінічних досліджень.

При первинному обстеженні оцінювали вираженість симптомів атрофічного вагініту, якості життя і маси тіла. Для оцінки вираженості вагінозу запропоновано відповісти на тест, створений нами, де симптоми оцінювалися за 4 — бальною шкалою від 0 до 3 (0 — відсутність ознак, 1 — слабо виражені симптоми, 2 — помірно виражені, 3 — сильно виражені). Якість життя оцінювали за допомогою опитувальника MOS SF-36. Обстеження жінок проводилося в амбулаторних умовах (збір анамнезу, огляд піхви в дзеркалах, рН-метрія, бактеріологічний посів, мазок на ступінь чистоти, кольпоскопія). Порівняльний аналіз ознак і симптомів проводилися на різних етапах спостереження жінок. А саме — первинне звернення пацієнток, на 14-й день і 30-й день (заклучний). Фактичне лікування, що призначали хворим, визначали шляхом чіткої послідовності на основі випадкової вибірки. Всі пацієнтки були розподілені на дві групи залежно від препарату, що призначався: у 1-й групі (n=30) був застосований вітчизняний препарат Клімона, виробництво «Фармаком ПТФ ООО (Україна, Харків)» у вигляді вагінального гелю; у 2-й групі (n=30) застосовували вагінальні супозиторії «Ревітакса» вітчизняного виробника ПРО-фарма ООО (Україна, Київ).

Групи були стратифіковані між собою на початковому етапі дослідження (під час першого візиту) за клінічними проявами захворювання: характер виділень, запах, свербіж, біль, гіперемія слизової оболонки, ознаки диспареунії, а також за результатами лабораторних (мікроскопічних, кольпоцитологічних, біохімічних) методів дослідження, що дозволило порівнювати групи між собою. Статистично достовірною різницею відзначена лише по віку обстежуваних пацієнток (p=0,01), що не мало принципового значення і не впливало на результати дослідження.

Препарати Клімона і Ревітакса призначалися відповідно до інструкції по медичному застосуванню препарату. Препарат Клімона — це негормональний вагінальний зволожувальний гель, що усуває вагінальний дискомфорт, відновлює баланс вагінальної мікрофлори і підтримує фізіологічний рівень рН, забезпечує відновлення і захист слизової після перенесених інфекційно-запальних станів піхви, має регенеруючу, протизапальну, антибактеріальну, протигрибкову, зво-

ложувальну дію. Активними компонентами препарату є екстракт алое, що посилює місцевий імунітет, сприяє регенерації слизової оболонки піхви, зволожує, усуває роз'ятрення і свербіж; екстракт мальви надає пом'якшувальну, заспокійливу і протизапальну дію; екстракт ромашки має протизапальний ефект, посилює процеси регенерації, сприяє швидкому загоєнню мікротравм і тріщин, має тонізуючу дію; пантенол нормалізує клітинний метаболізм, прискорює процеси регенерації тканин, має протизапальний ефект; гіалуринова кислота (у вигляді натрію гіалуронату), будучи природним молекулярним біополімером, володіє унікальною здатністю зв'язувати і утримувати молекули води, що супроводжується активним зволоженням піхви, сприяє загоєнню і зняттю запальних реакцій; токоферол істотно зменшує симптоми вагінальної сухості, стимулюючи вироблення секрету; молочна кислота є природним компонентом вагінального секрету, відновлює баланс вагінальної мікрофлори і підтримує фізіологічний рівень рН. Препарат Клімона — це негормональний вагінальний зволожувальний гель, який рекомендується застосовувати:

— для запобігання появи симптомів сухості піхви, пов'язаної з віковими змінами, дефіцитом естрогенів, замісної гормональної терапії або використанням оральних контрацептивів;

— при станах, що супроводжуються свербіжем, печінням, роз'ятренням або сухістю слизової піхви;

— як допоміжний засіб при необхідності загоєння ушкоджень слизової піхви після пологів, гінекологічних та хірургічних втручань;

— при наявності симптомів атрофії слизової піхви в результаті хіміотерапії, променевої або радіотерапії;

— як профілактика при тривалому застосуванні глюкокортикостероїдів, антибактеріальних засобів, після відвідування місць громадського користування (сауна, баня, басейн, водойми), за відсутності можливості застосовувати гігієнічної процедури;

— для усунення сухості піхви і дискомфорту при статевому акті;

— з метою відновлення слизової при запальних станах піхви (бактеріальний вагіноз, молочниця та ін.), для підтримки і відновлення оптимального показника

кислотності вагінального секрету.

Гель Клімона призначався по одній дозі інтравагінально на ніч протягом 10 днів. При рецидивних вагінітах курс лікування продовжували до 15 днів. Препарат Ревітакса застосовували по 1 вагінальному супозиторію 1 раз на добу протягом 10 днів.

У процесі лікування і після його закінчення через 2–3 дні (другий візит) для оцінки ефективності та безпечності проведеної терапії вивчали клінічні симптоми атрофічного вагініту: гіперемію, набряк, болісність, наявність чи відсутність патологічних виділень; а також проводили рН-метрію вмісту піхви, аміотест і відбір проб вагінального ексудату для проведення мікроскопічних та культуральних досліджень. Бактеріологічні дослідження проводили у профільних мікробіологічних лабораторіях з використанням стандартних культуральних методів дослідження. Посіви для бактеріологічної оцінки отримували не пізніше, ніж за три дні до початку лікування. Матеріалом для дослідження вважався вагінальний вміст із заднього склепіння. Повторне обстеження проводилось після закінчення лікування. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми «Startistica 6,0». Використовували непараметричні методи. Розраховували середні, відносні величини. Для порівняння величин використовували критерії χ^2 , двобічний точний Фішера, Манна-Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення. Всі обстежувані пацієнтки достовірно не відрізнялися за віком, наявністю соматичних захворювань, акушерсько-гінекологічним анамнезом. У процесі дослідження пацієнткам обох груп проводилося піхвове дослідження, огляд дзеркалами, бактеріологічний посів, кольпоскопія, рН-метрія. Кольпоскопічна картина: на блідо — рожевій поверхні видно розгалужені судини та прилегли тканини. Кровоносні судини дуже тендітні і легко травмуються з утворенням крововиливів, епітелій нерівномірно забарвлюється розчином Люголя. рН від 5,0–7,0 (середнє статистичне значення серед набраної групи пацієнток).

Групова характеристика пацієнток подана в таблиці.

У бактеріологічному посіві було висіяно: *Esherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella akitoka*, *Candida Albicans*, *Streptococcus epidermidis*, *Streptococcus*

Таблиця

Загальна характеристика обстежуваних хворих

Ознака	Досліджувана група, $\chi^2 \pm \sigma$		p	Критерій
	I (n=30)	II (n=30)		
Вік, років	45,4±4,7	47,2±7,9	0,01	Манна-Уїтні
Вага, кг	72,8±5,2	69,6±5,8	0,8	
Зріст, см	161,5±19,9	161,6±20,2	0,9	
Менархе, років	12,1±1,2	12,5±0,7	0,07	
Паритет	1,4±1,2	1,4±2,1	0,2	
Пологи	0,4±0,7	0,6±0,9	0,2	
Аборти	1,0±0,9	0,7±1,3	0,03	

Оригінальні дослідження

ruogenes. Всі хворі до початку лікування скаржились на рясні виділення, причому у 2 (6,66%) жінок II групи ці виділення мали сироподібний характер, решта 28 (93,3%) пацієнок мали пінисті виділення. У I групі 3 (10%) пацієнтки скаржились на сироподібні виділення, решта 27 (90%) пацієнок відзначали наявність виділень пінистого характеру. У процесі лікування відзначена позитивна динаміка, кількість виділень у пацієнок обох груп зменшувалась і до третього візиту в 30 (100%) пацієнок I і 28 (93,3%) жінок II групи виділення були незначними і носили слизовий характер.

При проведенні порівняльного аналізу ознак і симптомів атрофічного вагініту на різних етапах терапії були виявлені наступні особливості. При первинному зверненні 75% жінок пред'являли скарги на свербіж, 50% — на виділення, 37,5% — на печіння, 20% — на біль, 12,5% — набряк слизової піхви, у процесі лікування (через 14 днів — 2-й візит) у 25% досліджуваних пацієнтів свербіж зберігся, у 12,5% продовжилися виділення, у 10% — біль. На 30-й день (3-й візит) динаміка лікування у відсотковому співвідношенні становила — у 12,5% зберігся дискомфорт. Для оцінки ефективності та безпеки лікування вивчали клінічні ознаки і симптоми: гіперемія, набряк, виділення з піхви, свербіж, печіння, болючість. Після закінчення лікування через 1 місяць проведена оцінка ефективності лікування, відмінний ефект спостерігався у 23 (76,7%) хворих, у 6 (19,9%) жінок відзначений хороший ефект і в однієї пацієнтки (3,4%) — задовільний ефект. У II групі в 19 (63,4%) жінок спостерігався відмінний ефект, хороший результат відзначений у 8 (26,6%) жінок, у 2 (6,6%) пацієнок спостерігався задовільний ефект і в однієї пацієнтки (3,4%) лікування було неефективним у зв'язку з виявленням при культуральних дослідженнях грибів роду *Candida* у значній кількості за відсутності клінічної симптоматики.

Після закінчення лікування ми провели порівняльну характеристику суб'єктивних відчуттів пацієнтів I-ї і 2-ї груп до і після терапії. Окрім об'єктивного обстеження і суб'єктивної оцінки симптомів, проводилась оцінка якості життя, у цілому відзначене покращення якості життя пацієнок обох груп у процесі лікування.

Перша група до призначення терапії оцінили якість життя: 0% — відмінно, 25% — «хороший стан», 55% — «задовільний стан», 20% — «незадовільний стан».

На 30-й день спостереження (заключний візит) жінки оцінили якість життя:

35% — «відмінний стан», 55% — «хороший стан», 10% — «задовільний стан», 0% — «незадовільний стан».

Аналогічний тест пройшла друга група пацієнтів, котрим призначали як терапію свічки Ревітакса. На момент первинного звернення якість життя оцінювали: 0% — «відмінний стан», 20% — «хороший стан», 50% — «задовільний стан», 30% — «незадовільний стан».

На заключний візит (на 30-й день спостереження) жінки оцінили якість життя: 15% — «відмінний стан», 30% — «хороший стан», 50% — «задовільний стан»,

5% — «незадовільний стан».

Небажаних результатів та побічних ефектів у процесі лікування пацієнок обох груп не виявлено. Результати терапії атрофічного вагініту вагінальним гелем Клімона і свічками Ревітакса показали високу ефективність та безпечність обох препаратів. Отримані результати дозволяють рекомендувати вагінальний гель Клімона для лікування атрофічних вікових вагінітів та запальних захворювань піхви.

Висновки. Таким чином, за результатами проведеного дослідження можна зробити такі висновки:

1. Відзначена висока ефективність комбінованого вагінального гелю Клімона по відношенню до широкого спектра мікрофлори, доведена висока терапевтична активність та безпечність у використанні його у пацієнок з атрофічними віковими вагінітами та запальними процесами піхви (неспецифічний вагініт, бактеріальний вагіноз, кандидоз).

2. Вагінальний гель Клімона не здійснює імуносупресивного впливу на вагінальний епітелій, завдяки чому відновлення функціональної активності вагінального епітелію після лікування гелем проходить швидше, ніж після лікування свічками Ревітакса.

3. Гель Клімона добре переноситься та не викликає резистентності мікрофлори. Препарат може використовуватись у гінекології з метою регенерації слизової піхви, а також із метою профілактики при тривалому застосуванні глюкокортикостероїдів, антибактеріальних засобів, після проведення хірургічних втручань, при наявності симптомів атрофії слизової оболонки піхви в результаті хіміотерапії, променевої та радіотерапії.

Перспективи подальших досліджень полягають у використанні даного препарату в гінекологічних хворих із метою регенерації слизової при запальних процесах піхви (бактеріальний вагіноз, кандидоз), а також з метою профілактики при тривалому застосуванні глюкокортикостероїдів, антибактеріальних засобів, після проведення хірургічних втручань, при наявності симптомів атрофії слизової оболонки піхви в результаті хіміотерапії, променевої та радіотерапії.

Список літератури

1. Анкирская АС, Муравьева ВВ. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов (Медицинская технология). Москва, GEOTAR-Media; 2011.
2. Тихомиров АЛ, Олейник ЧГ. Инфекции влагалища: взгляд гинеколога. Рациональная терапия кандидозного и смешанных вульвовагинитов. Венеролог. 2006; 9–15.
3. Солманова КС. Атрофический вагинит в постменопаузальном периоде. Студенческий: электрон. научн. журн. 2017; 11. URL: <https://sibac.info/journal/student/11/81643>.
4. Васильченко ОН, Баев ОР. Эффективность лечения бактериального вагиноза у беременных антисептиком октенидина дигидрохлорид. Мед. совет. 2016; 12: 21–23.
5. Подгорная АВ, Махмудходжаев АШ, Михеенко ГА, Кох ЛИ. Ведение беременных женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом. Современ. проблемы науки и образования. 2016 (6): 172 с.
6. Уиткин Стивен С. Вагинальный микробиом, механизмы антимикробной защиты влагалища и клиническая пробле-

- ма снижения риска преждевременных родов, связанных с инфицированием. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2016; 1 (11): 20–6.
- Aguin T, Akins RA, Sobel JD. High-dose vaginal maintenance metronidazole for recurrent bacterial vaginosis: a pilot study. *Sex Transm Dis.* 2014; 41 (5): 290–1.
 - Amaya-Guio J, Viveros-Carreco DA, Sierra-Barrios EM, et al. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD011701.
 - Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Pinto C, et al. Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35 (4): 657–64.
- References**
- Ankirkaya AS, Murav'eva VV. Integral'naia otsenka sostoiianiia mikrobioty vlagalishcha. Diagnostika opportunisticheskikh vaginitov (Meditsinskaia eknologiya) [Integral assessment of the state of vaginal microbiota. Diagnosis of opportunistic vaginitis (medical technology)]. Moskva: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian).
 - Tykhomyrov AL, Oleinyk ChH. Ynfektsyy vlahalishcha: vzhliad hynekologa. Ratsionalnaia terapiya kandydoznoho y smeshannikh vulvovahnytov [Vaginal infections: the view of a gynecologist. Rational therapy of candidiform and mixed vulvovaginitis]. *Veneroloh.* 2006; 9–15. (in Russian).
 - Solmanova KS. Atroficheskiy vahnyet v postmenopauzalnom peryode [Atrophic vaginitis in the postmenopausal period]. *Studencheskiy: elektron. nauchn. Zhurn.* 2017. 11(11). URL: <https://sibac.info/journal/student/11/81643>. (in Russian).
 - Vasil'chenko ON, Baev OR. Effektivnost' lecheniia bakterial'nogo vagozozu u beremennykh antiseptikom oktenidina digidrokhlord [The effectiveness of the treatment of bacterial vaginosis in pregnant women with antiseptic octenidine dihydrochloride]. *Med. sovet.* 2016; 12: 21–23. (in Russian).
 - Podgornaya AV, Makhmutkhodzhaev ASH, Mikheenko GA, Kokh LI. Vedenie beremennykh zhenshchin s retsidiviruiushchim bakterial'nym vagozozom [Management of pregnant women with recurrent bacterial vaginosis] *Sovrem. problemy nauki i obrazovaniia.* 2016 (6): 172. (in Russian).
 - Uitkin Stiven S. Vaginal'nyi mikrobiom, mekhanizmy ntimikrobnoi zashchity vlagalishcha i klinicheskaia problema snizheniia riska prezhevremennykh rodov, svyazannykh s infitsirovaniem [Vaginal microbiome, vaginal antimicrobial defense mechanisms, and the clinical problem of reducing the risk of preterm delivery associated with infection]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniia, obuchenie.* 2016; 1(11): 20–6. (in Russian).
 - Aguin T, Akins RA, Sobel JD. High-dose vaginal maintenance metronidazole for recurrent bacterial vaginosis: a pilot study. *Sex Transm Dis.* 2014; 41 (5): 290–1.
 - Amaya-Guio J, Viveros-Carreco DA, Sierra-Barrios EM, et al. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 10: CD011701.
 - Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Pinto C, et al. Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016; 35 (4): 657–64.

Відомості про авторів

Нікітіна Ірина Миколаївна — доктор медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Бойко Володимир Іванович — доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Калашник Наталія Володимирівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Сміян Світлана Анатоліївна — кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Бабар Тетяна Володимирівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Іконописцева Наталія Анатоліївна — кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Бойко Алесь Валеріївна — кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства та гінекології Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Сведения об авторах

Никитина Ирина Николаевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Сумского государственного университета, г. Сумы, Украина.

Бойко Владимир Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Сумского государственного университета, г. Сумы, Украина.

Калашник Наталья Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Сумского государственного университета, г. Сумы, Украина.

Смиян Светлана Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Сумского государственного университета, г. Сумы, Украина.

Бабар Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Сумского государственного университета, г. Сумы, Украина.

Иконописцева Наталья Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Сумского государственного университета, г. Сумы, Украина.

Бойко Алесь Валерьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Сумского государственного университета, г. Сумы, Украина.

Оригінальні дослідження

Information about the authors

Nikitina Iryna Mykolaivna — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Boyko Volodymur Ivanovych — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Kalashnik Natalia Volodymyrivna — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Smiyan Svitlana Anatoliivna — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Babar Tetyana Volodymyrivna — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Iconopystseva Natalia Anatoliivna — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Boyko Alesya Valeriivna — Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Надійшла до редакції 31.01.2020

Рецензент — проф. Юзько О.М.

*© І.М. Нікітіна, В.І. Бойко, Н.В. Калашник, С.А. Сміян, Т.В. Бабар,
Н.А. Іконописцева, А.В. Бойко, 2020*

КІР У ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ

О.В. Прокопів, С.А. Лишенюк, Н.М. Прикуда

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ключові слова: кір,
діти першого року
життя, профілактика.

Буковинський медичний
вісник. Т.24, № 1 (93).
С. 115-120.

DOI:

10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.15

E-mail: ovprokopiv@ukr.
net, svitlana0210@ukr.
net, n.prykuda@
gmail.com

Мета роботи — вивчити епідеміологічні дані, клінічну симптоматику та перебіг кору серед госпіталізованих у Львівську обласну інфекційну клінічну лікарню (ЛОІКЛ) дітей першого року життя.

Матеріал і методи. Упродовж 2018 р. на стаціонарному лікуванні у ЛОІКЛ перебували 235 хворих на кір дітей віком від 1 місяця до 1 року. Діагноз кору базувався на типових клінічних проявах хвороби, даних епідеміологічного анамнезу, загальноприйнятих лабораторних (гемограма, загальний аналіз сечі), імунологічних досліджень (визначення вмісту специфічних антитіл класів IgM у сироватці крові).

Результати. Серед госпіталізованих у ЛОІКЛ дітей першого року життя з діагнозом кір переважали мешканці міст (74,9%). Найчастіше випадки хвороби реєстрували в дітей 7–9 міс. (33,6%) та 10–12 міс. (29,4%). У 87,7% хворих джерелом інфекції були старші діти шкільного віку та хворі батьки. Помилкові діагнози на догоспітальному етапі встановлені у 22,1% випадків. У 71,1% випадків діти надходили до ЛОІКЛ до появи висипу, у 28,9% — у періоді висипань. Клінічна картина кору характеризувалась типовим перебігом із мінімальними катаральними проявами в початковому періоді хвороби. З початком періоду висипань у 34,9% дітей посилювались прояви кон'юнктивіту, блефароспазму. Плями Копліка, як правило, нетипові і спостерігали лише у 79,6% хворих. Переважали середньотяжкі форми хвороби (70,2%). Ускладнення розвинулися лише у пацієнтів з тяжкою формою хвороби, з обтяженим преморбідним фоном. З-поміж ускладнень домінували пневмонія (5,5%) та обструктивний бронхіт (2,1%).

Висновки. Кір у дітей першого року життя зберігає усі типові риси та характеризується переважанням середньотяжких форм. При легких формах хвороби слабо виражена клінічна симптоматика, що дозволяє прирівняти її до мітигovanого кору. Тяжкі форми з розвитком ускладнень з боку респіраторного тракту спостерігали у 7,7% дітей, як правило, з обтяженим преморбідним фоном. Різке збільшення уражених хворобою дітей першого року життя є закономірним віддзеркаленням ситуації, що склалася в результаті неповного проведення профілактичних заходів щодо запобігання кору, насамперед, недотримання термінів схем вакцинації дітей та обов'язковим виконанням протиепідемічних заходів у воєнній інфекції.

Ключевые слова: корь,
дети первого года
жизни, профилактика.

Буковинский медицин-
ский вестник. Т.24, № 1
(93). С. 115-120.

КОРЬ У ДІТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

О.В. Прокопів, С.А. Лишенюк, Н.М. Прикуда

Цель работы — изучить эпидемиологические данные, клиническую симптоматику и течение болезни среди госпитализированных во Львовскую областную инфекционную клиническую больницу (ЛОИКБ) детей первого года жизни.

Материал и методы. На протяжении 2018 г. на стационарном лечении в ЛОИКБ находились 235 больных корью детей в возрасте от 1 месяца до 1 года. Диагноз корь базировался на типичных клинических симптомах болезни, данных эпидемиологического анамнеза, общепринятых лабораторных (гемограмма, общий анализ мочи), иммунологических обследований (определение содержания специфических антител клас-

Оригінальні дослідження

са IgM в сыворотке крови).

Результаты. Среди госпитализированных во ЛОИКБ детей первого года жизни с диагнозом корь большую часть составляли жители городов (74,9%). Чаще всего случаи кори регистрировались у детей 7–9 мес. (33,6%) и 10–12 мес. (29,4%). У 87,7% больных источником инфекции были старшие дети школьного возраста и больные родители. Ошибочные диагнозы на догоспитальном этапе установлены в 22,1% случаев. В 71,1% случаев дети поступали во ЛОИКБ до начала высыпаний, в 28,9% — в периоде высыпаний. Клиническая картина кори характеризовалась типичным течением с незначительными катаральными явлениями в начальном периоде болезни. С началом периода высыпаний у 34,9% детей усиливались проявления конъюнктивита, блефароспазма. Пятна Коплика, как правило, не типичные и обнаруживались лишь у 79,6% больных. Наблюдались преимущественно среднетяжелые формы болезни (70,2%). Осложнения развились только у больных тяжелыми формами болезни с отягощенным преморбидным фоном. Среди осложнений доминировали пневмония (5,5%) и обструктивный бронхит (2,1%).

Выводы. Корь у детей первого года жизни сохраняет все типичные черты и характеризуется преобладанием среднетяжелых форм. При легких формах болезни слабо выражена клиническая симптоматика, что позволяет приравнять ее к митигированной кори. Тяжелые формы с развитием осложнений со стороны респираторного тракта наблюдали у 7,7% детей, как правило с отягощенным преморбидным фоном. Резкое увеличение больных корью детей первого года жизни является закономерным в ситуации, возникшей в результате неполного проведения профилактических мероприятий для предупреждения кори, прежде всего нарушение сроков вакцинации детей и обязательным проведением эпидемиологических мероприятий в очаге инфекции.

Keywords: measles, infants in the first year of life, prevention.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 115-120.

MEASLES IN INFANTS DURING THE FIRST YEAR OF LIFE

O.V. Prokopiv, S.A. Lyshenyuk, N.M. Prykuda

Aim of the research — to study epidemiological data, clinical symptoms and the course of measles among hospitalized infants during the first year of life in Infectious Diseases Communal Clinical Hospital, Lviv city.

Material and methods. In 2018, 235 infants with measles aged from one month to one year were treated in an inpatient department of Infectious Diseases Communal Clinical Hospital. Diagnosis of measles was based on typical clinical manifestations of the disease, data of epidemiological anamnesis, common laboratory (hemogram, urinalysis), and immunological investigations (determination of the level of specific IgM class antibodies in blood serum).

Results. Among hospitalized infants in the first year of life with the diagnosis “measles” to Infectious Diseases Communal Clinical Hospital, city residents prevailed — 74.9%. Most frequently, the disease cases were recorded in 7–9-month-old (33.6%) and 10–12-month-old infants (29.4%). In 87.7% of patients, the sources of infection were school age children and ill parents. Incorrect diagnoses at pre-hospital stage were established in 22.1% cases. In 71.1%, infants were admitted to Infectious Diseases Communal Clinical Hospital before the rash originated, in 28.9% — during rash period. A clinical picture of measles was characterized by typical course with minimal catarrhal manifestations in early period of the disease. Signs of conjunctivitis and blepharitis intensified in 34.9% of children from the onset of rash. Koplik’s spots, as a rule, were atypical and observed only in 79.6% of patients. Moderate forms of the disease prevailed (70.2%). Complications developed only in patients with severe forms of the

disease and burdened premorbid background. Among complications, pneumonia (5.5%) and obstructive bronchitis (2.1%) dominated.

Conclusions. *Measles in infants during the first year of life demonstrates all typical features and is characterized by the prevalence of moderate forms. In mild forms of the disease, clinical symptoms are not evident, which enables to compare it to mitigated measles. Severe forms with the development of complications on the part of the respiratory tract were observed in 7.7% of children, usually with premorbid background. Rapid increase in the number of infants with measles in the first year of life is a predictable consequence of the situation, which occurred due to incomplete conduction of prophylactic measures aimed at prevention of measles, primarily, non-compliance of vaccination schedule for children and mandatory conduction of anti-epidemic measures in the focus of infection.*

Вступ. Масова активна імунізація населення проти кору, розпочата у 60-ті роки минулого століття, суттєво вплинула на зниження захворюваності та показники смертності, насамперед у дітей раннього віку. Проте на сьогодні, кір продовжує залишатися однією з найбільш поширених інфекційних хвороб як у дітей, так і в дорослих з розвитком тяжких та ускладнених форм хвороби [1]. Починаючи з другого півріччя 2017 р., численні епідеміологічні спостереження засвідчили про небувалий досі підйом захворюваності на кір не лише в Україні, але й в інших країнах світу. За даними ВООЗ, найбільшу кількість випадків реєстровано в Румунії, Італії, Німеччині, дещо менше – у Франції, Болгарії, Чехії, Греції та інших країнах Європи. Великі спалахи спостерігали в Таїланді, Нігерії, Гвінеї, Сомалі, Ефіопії, Демократичній Республіці Конго [2, 3].

У довакцинальний період кір відносився до так званих "дитячих інфекційних хвороб". Назву "дитячої інфекції" отримав, головним чином, через ураження дітей віком 2–8 років. Діти першого року життя хворіли на кір вкрай рідко. Лише поодинокі випадки хвороби спостерігали серед цієї вікової групи. Кір у дітей перших трьох місяців життя спостерігали у спорадичних випадках, адже наявність материнських антитіл у новонароджених, внаслідок природженого трансплацентарного імунітету, що підтримувався лактаційним, забезпечували надійний захист від цієї хвороби. Важливим було і те, що новонароджені та грудні діти в перші місяці життя більш ізольовані та рідко контактують із джерелом інфекції.

На сьогодні, за даними В.Н. Тимченка та співавторів, кір у гіперендемичних країнах реєструється зазвичай у дітей віком 4–6 місяців, у розвинених країнах – старше 12 місяців. В африканських і азійських країнах, що розвиваються, під час епідемій кору частка уражених хворобою дітей віком до 9 місяців сягала 18–45% [4].

У сучасних умовах формування неімунного прошарку серед жінок фертильного віку сприяло почастишанню випадків природженого кору. Небезпека летальних випадків природженого кору пов'язана, насамперед, з ранніми ускладненнями та пізніми наслідками хвороби [5]. У новонароджених частіше виникають вторинні

бактеріальні ускладнення: пневмонія, отит, піодермія, флегмона, ентероколіт. При тяжкому перебігу хвороби перинатальна смертність у доношених сягає 20–30%, у недоношених – до 50% і переважно є наслідком корової пневмонії. Тяжкість ускладнень часто не корелює з вираженістю клінічних проявів, вони можуть спостерігатися навіть за умови субклінічного перебігу [6]. У разі інфікування вірусом кору дитини віком до одного року, а також у перинатальному періоді, можливим є розвиток віддаленого в часі та загрозового для життя ускладнення – підгострого склерозивного паненцефаліту (ПСПЕ), що може бути зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями нервової та незрілістю імунної системи у дитячому віці [7–11]. Насторожують дані ретроспективного дослідження, проведеного співробітниками Каліфорнійського університету, з метою виявлення ризиків виникнення ПСПЕ після перенесеного кору. За результатами проведеного дослідження, у 12 (71%) із 17 хворих на ПСПЕ (віком 3–35 років) в анамнезі перенесений кір до досягнення ними 15-місячного віку [12].

У 2018 році привернуло нашу увагу різке збільшення хворих на кір дітей першого року життя.

Мета роботи – вивчити епідеміологічні дані, клінічну симптоматику та перебіг кору серед госпіталізованих у Львівську обласну інфекційну клінічну лікарню (ЛОІКЛ) дітей першого року життя.

Матеріал і методи. Упродовж 2018 р. на стаціонарному лікуванні в ЛОІКЛ перебувало 235 хворих на кір дітей віком від 1 місяця до 1 року. Діагноз кору базувався на типових клінічних проявах хвороби, даних епідеміологічного анамнезу. Крім загальноприйнятих лабораторних (гемограма, загальний аналіз сечі) та імунологічних досліджень (визначення вмісту специфічних антитіл класів IgM у сироватці крові), за потреби проводили інструментальні дослідження (рентгенографію органів грудної клітки, УЗД органів черевної порожнини).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналізуючи медичні карти стаціонарного хворого, госпіталізованих у ЛОІКЛ дітей першого року життя з діагнозом кір, виявлено наступне. Серед уражених хворобою

Оригінальні дослідження

переважали мешканці міст – 176 (74,9%) дітей. Випадки хвороби з однаковою частотою реєструвалися упродовж року, з незначним підвищенням рівня захворюваності у вересні – листопаді. Щодо вікової структури дітей: від 1 до 3 міс. – 25 (10,6%),

4–6 міс. – 62 (26,4%), 7–9 міс. – 79 (33,6%), 10–12 міс. – 69 (29,4%).

Дані епідеміологічного аналізу свідчать про те, що у 206 (87,7%) хворих джерелом інфекції були старші діти шкільного віку та хворі батьки. З'ясовано, що у 18 (7,7%) дітей встановлений контакт з хворими на кір у медичних закладах, де вони лікувалися з приводу інших хвороб. В 11 (4,7%) хворих епідеміологічний анамнез встановити не вдалося. Доречно зазначити, що 116 (49,4%) матерів хворих дітей були вакциновані у дитячому віці та не хворіли на кір. Перехворіли у дитинстві 30 (12,8%), інші 89 (37,9%) не знали свого імунного статусу.

Незважаючи на епідемічне неблагополуччя та поінформованість лікарів і населення, значній частині хворих на догоспітальному етапі діагноз кір не був встановлений. Дані аналізу попередніх діагнозів, які ставили хворим у продромальному періоді хвороби, свідчать, що настороженості в лікарів до кору серед дітей першого року життя немає. Цим можна пояснити той факт, що в катаральному періоді у 40 (17,0%) випадків виставляли помилкові діагнози, а в періоді висипань – у 12 (5,1%), створюючи тим самим велику епідемічну небезпеку.

Так, у 52 (22,1%) дітей першого року життя встановлено помилкові діагнози на догоспітальному етапі при зверненні за медичною допомогою. Явища ентериту на тлі високої гарячки розцінені як прояви гострої кишкової інфекції, тривала гарячка в поєднанні з катаральними явищами – ГРВІ з гінгівостоматитом і стенозуювальним ларинготрахеїтом. Серед інших помилкових діагнозів – гострий тонзиліт, інфекційний мононуклеоз, кандидоз, гостра кропив'янка, скарлатина, вітряна віспа, токсико-алергічний дерматит. У катаральному періоді серед хибних діагнозів спостерігали гостру кишкову інфекцію з явищами ентериту у 30,8%, ГРВІ – у 28,8%, а також хвороби, що супроводжуються гострим запальним ураженням ротоглотки (лакунарний тонзиліт, інфекційний мононуклеоз, кандидоз) у 17,3% дітей; у періоді висипань – синдром екзантеми (23,1%).

Схожість симптомів катарального періоду кору з багатьма іншими інфекційними хворобами є підставою для проведення диференційної діагностики, тому помилки на даному етапі розвитку хвороби вважаємо закономірними. У даному випадку слід ретельніше збирати епідеміологічний анамнез та, не менш ретельно, проводити огляд ротової порожнини, де, за нашими даними, у 187 (79,6%) дітей до 1 року виявлено плями Копліка.

Відома усім тріада симптомів – гарячка, кашель, кон'юнктивіт – це лише частковий перелік симптомів початкового періоду кору. Однак явища ентериту характерні для клініки кору, і не лише у дітей, що в

сукупності з іншими ознаками мали б насторожити лікаря щодо діагнозу кір. Те ж стосується гіпертермії, тонзиллярного синдрому, "кандидозу" в поєднанні з гарячкою, катаральними явищами та лімфополіаденопатією.

Більшість дітей – 167 (71,1%), надходили до ЛОІКЛ на 2–3-тю добу хвороби до появи висипу, у періоді висипань – 68 (28,9%). У госпіталізованих дітей клінічна картина кору характеризувалась типовим перебігом зі зміною чотирьох періодів: інкубаційного (9–13 днів), катарального (1–5 днів), періоду висипань (2–3 дні), пігментації (4–7 днів). Привернули увагу мінімальні катаральні прояви в початковому періоді хвороби: сухий кашель, закладеність та/або незначні слизові виділення з носа, кон'юнктивіт. З початком періоду висипань у 82 (34,9%) хворих посилювалися прояви кон'юнктивіту та подекуди й блефароспазму, найбільш виражені у дітей вікових груп 4–6 і 7–9 міс. Плями Копліка на слизовій щік нетипові (невизначні та ніжні) спостерігали у 187 (79,6%) хворих, у 48 (20,4%) дітей – були відсутні.

Щодо клінічної картини різних за тяжкістю форм кору отримано такі дані. Середньотяжку форму хвороби діагностовано у 165 (70,2%) пацієнтів, легку – у 52 (22,1%), тяжку з розвитком ускладнень – у 18 (7,7%) дітей.

Легкі форми характеризувалися слабо вираженими клінічними проявами на всіх етапах хвороби: скороченням катарального періоду – до одного - двох днів, періоду висипань – до двох днів, ледь помітною пігментацією, що дозволяє їх прирівняти до мітигovanого кору.

Середньотяжкі форми хвороби характеризувалися класичним, гострим циклічним перебігом із тривалістю катарального періоду від трьох до п'яти днів, періоду висипань – від трьох до чотирьох днів, періодом пігментації – до семи днів. Ускладнення у дітей із середньотяжкою формою кору не розвивалися.

При тяжких формах спостерігали гострий перебіг із більш вираженою температурною реакцією як у катаральному періоді хвороби, так і в періоді висипань. Гарячка в періоді висипань у цій групі хворих сягала фебрильних чисел і тяжко піддавалася корекції антипіретичними засобами. Тривалість періодів хвороби у пацієнтів із тяжкою формою кору з розвитком ускладнень не відрізнялася від такої при середньотяжких формах. З-поміж ускладнень домінували пневмонії, які розвинулися у 13 (5,5%) дітей, обструктивний бронхіт діагностовано у 5 (2,1%) хворих. В усіх випадках розвитку ускладнень сприяв обтяжений преморбідний фон (анемія, гіпо- або паратрофія, недоношеність, часті ГРВІ в анамнезі).

Слід зазначити, що незалежно від тяжкості хвороби, неврологічних ускладнень у дітей даної вікової групи не спостерігали.

Отже, дані наших спостережень дають підстави стверджувати, що кір у дітей першого року життя зберігає усі типові риси та характеризується переважанням середньотяжких форм. Значне збільшення уражених

хворобою дітей першого року життя є наслідком формування неімунного прошарку населення, що виник у результаті порушень схем імунізації проти кору. Формування захисних титрів антитіл у вакцинованих є необхідною передумовою запобіганню хвороби в осіб всіх вікових груп.

Висновки

1. Кір у дітей першого року життя зберігає усі типові риси та характеризується переважанням середньотяжких форм. При легких формах хвороби слабо виражена клінічна симптоматика, що дозволяє прирівняти її до мітигованого кору. Тяжкі форми з розвитком ускладнень з боку респіраторного тракту спостерігали в 7,7% дітей, як правило, з обтяженим преморбідним фоном.

2. Різке збільшення уражених хворобою дітей першого року життя є закономірним відзеркаленням ситуації, що склалася в результаті неповного проведення профілактичних щеплень щодо запобіганню кору, насамперед, дотримання термінів схем вакцинації дітей з обов'язковим виконанням протиепідемічних заходів у вогнищі інфекції.

Список літератури

1. Трихліб ВІ, Щур АБ, Грушкевич ВВ, Гришин ОС, Павловська МО, Мусієнко ТІ, та ін. Особливості клінічних проявів та перебігу кору. Актуальна інфектологія. 2018;6(3):36-47. DOI:10.22141/2312-413x.6.3.2018.136647.
2. Measles. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Measles>.
3. Fila A, Bella A. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 – what is making elimination so difficult? Euro Surveill. 2017 Sep 14;22(37). pii: 30614. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.37.30614.
4. Тимченко ВН, Павлова ЕБ. Клинико-эпидемиологическая эволюция и современная терапия кори у детей. Журнал инфектологии. 2015;7(1):39-46. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-1-39-46>.
5. Колоскова ОК, Иванова ЛА. Врожденный кір (клінічний випадок). Здоровье ребенка. 2019;14(1):40-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.14.1.2019.157878>.
6. Gershon AA. Chapter 22 - Chickenpox, measles, and mumps. In: Remington JS, Wilson CB, Baker CJ, eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2006. 722-23 pp. DOI: 10.1016/B0-72-160537-0/50024-4.
7. Прокопів ОВ, Лищенко СА. Неврологічні ускладнення кору у дітей. Інфекційні хвороби. 2019;1(95):14-19.
8. Fisher DL, Defres S. Measles-induced encephalitis. QJM.2015;108(3):177-82.
9. Buchanan R, Bonthius DJ. Measles virus and associated central nervous system sequelae. Semin. Pediatr. Neurol. 2012;19(3):107-14. DOI: 10.1016/j.spen.2012.02.003.
10. Sawaishi Y, Abe T. SSPE following neonatal measles infection.

Відомості про авторів

Прокопів О. В. — д.мед. н., професор кафедри дитячих інфекційних хвороб ЛНМУ ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Лищенко С. А. — к.мед. н., доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб ЛНМУ ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

Прикуда Н. М. — к.мед. н., асистент кафедри інфекційних хвороб ЛНМУ ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Сведения об авторах

Прокопів О. В. — д.мед. н., профессор кафедры детских инфекционных болезней ЛНМУ им. Данила Галицкого, г. Львов Украина.

Pediatr Neurol. 1999;20(1):63-5.

11. Cruzado D, Masserey-Spicher V. Early onset and rapidly progressive subacute sclerosing panencephalitis after congenital measles infection. Eur J Pediatr. 2002 Aug;161(8):438-41. DOI: 10.1007/s00431-002-0979-8.
12. Wendorf KA, Winter K, Zipprich J, Schechter R, Hacker JK, Preas C, et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis: The Devastating Measles Complication That Might Be More Common Than Previously Estimated. Clin Infect Dis. 2017;15;65(2):226-32. DOI: 10.1093/cid/cix302.

References

1. Trykhlіb VІ, Shchur АВ, Hrushkevych VV, Hryshyn OS, Pavlovska MO, Musienko TI. Osoblyvosti klinichnykh proiaviv ta perebihu koru [Peculiarities of measles clinical manifestations and course]. Aktualna infektologia. 2018;6(3):36-47. (in Ukrainian). DOI:10.22141/2312-413x.6.3.2018.136647.
2. Measles. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Measles>.
3. Fila A, Bella A. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 – what is making elimination so difficult? Euro Surveill. 2017 Sep 14;22(37). pii: 30614. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.37.30614.
4. Timchenko VN, Pavlova EB. Kliniko-epidemiologicheskaiia evoliutsia i sovremennaia terapia kori u detei. [Clinical and epidemiological evolution of modern therapy and measles in children]. Journal Infectology. 2015;7(1):39-46. (in Russian). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-1-39-46>.
5. Koloskova OK, Ivanova LA. Vrozhdenyi kir (klinichnyi vypadok). [Congenital measles (clinical case)]. Zdorov'e Rebenka. 2019;14(1):40-43. (in Ukrainian). DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.14.1.2019.157878>.
6. Gershon AA. Chapter 22 - Chickenpox, measles, and mumps. In: Remington JS, Wilson CB, Baker CJ, eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2006. 722-23 pp. DOI: 10.1016/B0-72-160537-0/50024-4.
7. Prokopiv OV, Lyshenyuk SA. Nevrolohichni uskladnennia koru u ditei [Neurological complications of measles in children]. Infektsiini khvoroby. 2019;1(95):14-19. (in Ukrainian).
8. Fisher DL, Defres S. Measles-induced encephalitis. QJM.2015;108(3):177-82.
9. Buchanan R, Bonthius DJ. Measles virus and associated central nervous system sequelae. Semin. Pediatr. Neurol. 2012;19(3):107-14. DOI: 10.1016/j.spen.2012.02.003.
10. Sawaishi Y, Abe T. SSPE following neonatal measles infection. Pediatr Neurol. 1999;20(1):63-5.
11. Cruzado D, Masserey-Spicher V. Early onset and rapidly progressive subacute sclerosing panencephalitis after congenital measles infection. Eur J Pediatr. 2002 Aug;161(8):438-41. DOI: 10.1007/s00431-002-0979-8.
12. Wendorf KA, Winter K, Zipprich J, Schechter R, Hacker JK, Preas C, et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis: The Devastating Measles Complication That Might Be More Common Than Previously Estimated. Clin Infect Dis. 2017;15;65(2):226-232. doi: 10.1093/cid/cix302.

Оригінальні дослідження

Лышенко С. А. — к.мед. н., доцент кафедри детских инфекционных болезней ЛНМУ им. Данила Галицкого, г. Львов Украина

Прикуда Н. М. — к.мед. н., ассистент кафедры инфекционных болезней ЛНМУ им. Данила Галицкого, г. Львов Украина.

Information about the authors

Prokopiv O. V. — MD, PhD, professor, Department of Child Infectious Diseases of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Lyshenyuk S. A. — MD, PhD, Department of Child Infectious Diseases of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Prykuda N. M. — MD, PhD, Department of Child Infectious Diseases of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Надійшла до редакції 17.01.2020

Рецензент — проф. Москалюк В.Д.

© О.В. Прокопів, С.А. Лишенко, Н.М. Прикуда, 2020

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПРОЯВУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У ХВОРИХ НА НЕРВОВУ АНОРЕКСІЮ

Л.Л. Решетник

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

Ключові слова:

генералізовані захворювання пародонта, генералізований пародонтит, гіперчутливість сповільненого типу, нервова анорексія, остеопороз.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 115-120.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.16

E-mail: reshetnik.

lujdmila@gmail.com

Резюме. Генералізовані захворювання пародонта (ГЗП) — одні з поширених стоматологічних захворювань, які посідають значне місце в структурі хвороб людини, що досягає 60–90%. Це певною мірою зумовлено як складністю розуміння етіопатогенетичних механізмів розвитку ГЗП, так і високою асоціацією їх із низкою захворювань внутрішніх органів і систем із спільними точками дотику взаємозумовленості та взаємовпливу, зокрема з нервовою анорексією (НА). Останнім часом частота НА суттєво збільшилась і становить серйозну державну, соціальну, психологічну і медичну проблему. При НА відбуваються наявні серйозні зміни з боку осі гіпоталамус — гіпофіз — амигдали, статевих та щитоподібної залоз, які спонукають зниження метаболізму тиреоїдного гормону, викликають гіпоестрогенію, гіпогонадизм, вторинний гіперпаратиреоз, гіперкортицизм, що потенціюють розвиток та особливості прояву ГЗП у хворих на НА.

Мета роботи — встановити особливості конфігурації генералізованих захворювань пародонта і їх клінічних проявів у форматі базисних характеристик нервової анорексії.

Матеріал і методи. Використані клініко-рентгенологічні, імунологічні, аналітичні та статистичні методи. Об'єктом були 75 пацієнтів із ГЗП, при НА, віком 18–36 років (середній вік $26 \pm 3,8$), які склали основну групу (О), та 60 хворих на ГЗП без ознак анорексії аналогічного віку — група порівняння (П). Для детального аналізу особливостей клінічного прояву ГЗП у хворих на НА всі пацієнти основної (О) і порівняльної (П) груп були розподілені на декілька підгруп. О1 підгрупа — пацієнти з різними формами гінгівіту. О2 підгрупа представлена пацієнтами з генералізованим пародонтитом (ГП) при НА як базовій патології. Порівняльна (П) група включала в себе дві підгрупи (П1), (П2) з різними формами гінгівіту та ГП відповідно.

Результати. Діагностована висока частота ГЗП, досягаючи 100%, включаючи як самостійні захворювання м'яких тканин пародонта, так і всіх складових пародонтального комплексу, що притаманна всім віковим групам і змінювалася з віком пацієнтів, тривалістю НА та її стадій. Серед самостійних форм гінгівіту найбільш поширеним був хронічний катаральний маргінальний гінгівіт ($86,7 \pm 8,8\%$), з окремими випадками загострення на тлі переважної відсутності скарг з поодинокими проявами агравації, складністю психологічного союзу. ГП переважно I-II ступеня, хронічного перебігу превалював над іншими формами ГЗП ($80 \pm 4,6\%$). Рентгенологічно у всіх хворих незалежно від ступеня тяжкості ГП притаманно розширення періодонтальної щілини і остеопороз кісткової складової пародонтального комплексу, горизонтальний тип резорбції. Не простежувались переваги і пріоритети різних сегментів ураження пародонтального комплексу у хворих на НА. Для всіх пацієнтів із ГП фіналізований високий ступінь тканинної сенсibiliзації до кісткового антигену, що характеризує суттєві зміни в кістковій складовій пародонтального комплексу при НА.

Висновок. Встановлені прямий взаємозв'язок та взаємозумовленість генералізованих захворювань пародонта у форматі базисних характеристик нервової анорексії.

Оригінальні дослідження

Ключевые слова:

генерализованные заболевания пародонта, генерализованный пародонтит, гиперчувствительность замедленного типа, нервная анорексия, остеопороз.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 115-120.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИЕЙ

Л. Л. Решетник

Резюме. Генерализованные заболевания пародонта (ГЗП) — одни из самых распространенных стоматологических заболеваний, занимают значительное место в структуре болезней человека, достигая 60–90%. Это в определенной степени обусловлено как сложностью понимания этиопатогенетических механизмов развития ГЗП, так и высокой ассоциацией их с рядом заболеваний внутренних органов и систем с общими точками соприкосновения взаимообусловленности и взаимовлияния, в частности с нервной анорексией (НА). В последнее время частота НА существенно увеличилась и составляет серьезную государственную, социальную, психологическую и медицинскую проблему. При НА происходят серьезные изменения со стороны оси гипоталамус — гипофиз — амигдалы, половых и щитовидной желез, которые побуждают снижение метаболизма тиреоидного гормона, вызывают гипоестрогению, гипогонадизм, вторичный гиперпаратиреоз, гиперкортицизм, потенцируют развитие и особенности проявления ГЗП у больных при НА.

Цель работы — установить особенности конфигурации генерализованных заболеваний пародонта и их клинических проявлений в формате базисных характеристик нервной анорексии.

Материал и методы. Использованы клиничко-рентгенологические, иммунологические, аналитические и статистические методы. Объектом были 75 пациентов с ГЗП, при НА, в возрасте 18–36 лет (средний возраст $26 \pm 3,8$), которые составили основную группу (О) и 60 больных с ГЗП без признаков анорексии аналогичного возраста — группа сравнения (С). Для детального анализа особенностей клинического проявления ГЗП у больных при НА все пациенты основной (О) и сравнительной (С) групп были разделены на несколько подгрупп. О1 подгруппа — пациенты с различными формами гингивита. О2 подгруппа была представлена пациентами с генерализованным пародонтитом (ГП) при НА как базовой патологии. Сравнительная (С) группа включала в себя две подгруппы (С1), (С2) с различными формами гингивита и ГП соответственно.

Результаты. Диагностирована высокая частота ГЗП, достигающая 100%, включая как самостоятельные заболевания мягких тканей пародонта, так и всех составляющих пародонтального комплекса, которая была присуща всем возрастным группам и менялась с возрастом пациентов, длительностью НА и её стадий. Среди самостоятельных форм гингивита наиболее распространенным был хронический катаральный маргинальный гингивит ($86,7 \pm 8,8\%$), с отдельными случаями обострения на фоне подавляющего отсутствия жалоб с редкими проявлениями агравации, сложностью психологического союза. ГП преимущественно I–II ступеней, хронического течения превалировал над другими формами ГЗП ($80 \pm 4,6\%$). Рентгенологически у всех больных независимо от степени тяжести ГП было характерно расширение периодонтальной щели и остеопороз костной составляющей пародонтального комплекса, горизонтальный тип резорбции. Не прослеживались преимущества и приоритеты различных сегментов поражения пародонтального комплекса у больных при НА. Для всех пациентов с ГП финализована высокая степень тканевой сенсibilизации к костному антигену, характеризующего существенные изменения в костной составляющей пародонтального комплекса при НА.

Вывод. Установлены прямая взаимосвязь и взаимообусловленность генерализованных заболеваний пародонта в формате базисных характеристик нервной анорексии.

Keywords: *generalized parodontal diseases, generalized parodontitis, hypersensibilisation, anorexia nervosa, osteoporosis.*

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 115-120.

FEATURES OF THE CLINICAL MANIFESTATION OF GENERALIZED PARODONTAL DISEASES IN PATIENTS WITH ANOREXIA NERVOSA

L.L. Reshetnyk

Abstract. *Generalized parodontal diseases (GPD) are one of the most common dental diseases, which occupy a significant place in the structure of human diseases, reaching 60–90%. This is due to the complexity of understanding the etio-pathogenetic mechanisms of the development GPD and the high association of them with a number of diseases of the internal organs and systems with common points of contact between interdependence and mutual influence, in particular with anorexia nervosa (AN). Recently, the incidence of AN has increased significantly and poses a serious state, social, psychological and medical problem. There are serious changes on the axis hypothalamus — pituitary — amygdala, genital and thyroid glands, which cause a decrease in thyroid hormone metabolism, cause hypoestrogenia, hypogonadism, secondary hyperparathyroidism due to AN.*

Objective. *To establish the features of the configuration of generalized parodontal diseases and their clinical manifestations in the format of basic characteristics of anorexia nervosa statistical methods were used. Objects were 75 patients with GPD, with AN, aged 18–36 years (average age 26 ± 3.8) — the main group (M), and 60 patients with GPD without signs of anorexia of the same age — comparison group (C). For a detailed analysis of the clinical manifestations of GPD in patients with AN, all patients in the main (M) and comparative (C) groups were divided into several subgroups. M1 subgroup — patients with various forms of gingivitis. The M2 subgroup was presented with patients with generalized parodontitis (GP) with AN as the basic pathology. The comparative (C) group consisted of two subgroups (C1), (C2) with different forms of gingivitis and GP, respectively.*

Results. *A high incidence of GPD up to 100% was diagnosed, including both independent parodontal soft tissue disease and all components of the parodontal complex, which had characteristic of all age groups and varied with patient age, duration of AN and its stages. Among the independent forms of gingivitis, the most common was chronic catarrhal marginal gingivitis ($86.7 \pm 8.8\%$), with some cases of exacerbation on the background of the overwhelming absence of complaints with single manifestations of aggravation, complexity of psychological alliance. GP was predominantly I–II degree, with chronic course prevailing over other forms of GPD ($80 \pm 4.6\%$). Radiographically, in all patients, regardless of the severity of GP, there was an extension of the parodontal cleft and osteoporosis of the bone component of the parodontal complex, horizontal type of resorption. Advantages and priorities of different segments of parodontal complex lesions in patients with AN were not observed. For all patients with GP, a high degree of tissue sensitization to the bone antigen, characterizing significant changes in the bone component of the parodontal complex with AN, was finalized.*

Conclusion. *Thus, direct correlation and interdependence of generalized parodontal diseases in the format of basic characteristics of anorexia nervosa were established.*

Оригінальні дослідження

Вступ. Генералізовані захворювання пародонта (ГЗП) — одні з найбільш розповсюджених стоматологічних захворювань, що посідають значне місце в структурі хвороб людини [1]. Останнім часом відзначена стійка тенденція до збільшення поширеності ГЗП не тільки у працюючих, але й в осіб молодого віку з відсутністю гендерних переваг. За даними ВООЗ, розповсюдженість ГЗП становить 60–90% [2].

Незважаючи на підвищення стоматологічної культури населення, тенденція до якої спостерігається останнім часом і спонукає раннє звернення пацієнтів за допомогою, результат лікування ГЗП нерідко є незадовільним. Це певною мірою зумовлено як складністю розуміння етіопатогенетичних механізмів розвитку цих захворювань, так і високою асоціацією ГЗП з низкою захворювань внутрішніх органів і систем зі спільними точками дотику взаємозумовленості та взаємовпливу [3].

Ряд дослідників вказують на високу імовірність патогенетичного зв'язку ГЗП з ендокринною патологією, системними захворюваннями сполучної тканини людини, порушенням вітамінного, білкового та ліпідного обміну, наголошуючи на тезисі асоціативності, афілійованості і, навіть, коморбідності цих захворювань, пропонуючи специфічні підходи до лікування ГЗП у пацієнтів з такою базисною патологією [4, 5]. Але в літературі трапляються лише фрагментарні роботи, що припускають можливий взаємозв'язок нервової анорексії (НА) і ГЗП та пропонують специфічний підхід до особливостей їх лікування, що, на наш погляд, є значним недоліком [6, 7].

Останнім часом частота НА суттєво збільшилась і становить серйозну державну, соціальну, психологічну і медичну проблеми. За даними ВООЗ, у загальній популяції розповсюдженість нервової анорексії коливається від 0,37 до 1,0 на 100 000 населення, з частотою 0,9–4,3% у жінок і 0,3% у чоловіків і має тенденцію до суттєвого збільшення [2]. Виявлено особливо високий ризик смерті при критично низькій масі тіла і при більш пізньому початку хвороби.

При НА відзначаються наявні серйозні зміни з боку нейроендокринної системи, що включають вісь гіпоталамус — гіпофіз — амігдали — статеві та щитоподібну залози. Ці зміни супроводжують зниження продукції

естрогену, зумовлюючи передменархіальну аменорею і потенціюючи рівень кортизолу, аномальну секрецію інсуліноподібного фактора росту-1 та зниження метаболізму тиреоїдного гормону. Гіпоестрогенія може бути тригером розвитку остеопенії та остеопорозу, що призводить до зниження мінеральної щільності кісткових тканин. Виникаючий гіпогонадізм та вторинний гіперпаратиреоз, як результат дезорганізаційної харчової поведінки при НА, низького вживання кальцію і недостатності вітаміну D та гіперкортицизм, також можуть бути одним із важливих компонентів, що зумовлюють ГЗП у хворих на НА.

Відсутність чітких уявлень щодо взаємодії і взаємовпливу не дозволяють розробити адекватних методів лікування ГЗП в осіб при НА.

Мета дослідження. Встановити особливості конфігурації генералізованих захворювань пародонта і їх клінічних проявів у форматі базисних характеристик нервової анорексії.

Матеріал і методи. Для досягнення поставленої мети використані клініко-рентгенологічні методи оцінки стану пародонта для верифікації діагнозу (за системою хвороб пародонта М. Ф. Данилевського, 1994), а також імунологічні (реакція гальмування мігруючих лейкоцитів) за методом М. George та статистичні методи (STATISTICA 6.0).

Об'єктом нашого дослідження, за інформованою згодою, були 75 пацієнтів з ГЗП, що страждають на НА, віком 18–36 років (середній вік $26 \pm 3,8$), які склали основну групу (О), та 60 хворих на ГЗП без ознак анорексії аналогічного віку — група порівняння (П). Для детального аналізу особливостей клінічного прояву ГЗП на НА всі пацієнти основної (О) і порівняльної (П) груп були розподілені на декілька підгруп. О1 підгрупа — пацієнти з різними формами гінгівіту. О2 підгрупа представлена пацієнтами з генералізованим пародонтитом (ГП) при НА як базовій патології.

Порівняльна (П) група включала в себе дві підгрупи (П1), (П2) з різними формами гінгівіту та ГП відповідно.

Всі пацієнти з НА перебували на амбулаторному і стаціонарному лікуванні в психоневрологічному відділенні Київської клінічної лікарні на ЗТ № 1 Філії ЦОЗ ПАТ «Укрзалізниця» (зав. відділення — О. В. Моска-

Таблиця 1
Частота генералізованих захворювань пародонта у хворих основної та порівняльної груп

Групи обстежених	Самостійні форми гінгівіту (без деталізації форми і перебігу), кількість осіб (%)	Генералізований пародонтит (без деталізації ступеня та перебігу), кількість осіб (%)
Основна група	15 осіб $20 \pm 4,6\%$	60 осіб $80 \pm 4,6\%$
Порівняльна група	48 осіб $80 \pm 5,2\%$	12 осіб $20 \pm 5,2\%$

ленко).

Зауважимо, у всіх обстежених пацієнтів діагностовано НА, обмежувальної форми. У жодному випадку не виявлена НА, очисної форми.

Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні дослідження, в цілому, встановлена висока частота ГЗП у осіб із НА, включаючи як самостійні захворювання м'яких тканин пародонта, так і складових всього пародонтального комплексу (табл. 1).

Зауважимо, що серед обстежених хворих О2 підгрупи, ГП мав хронічний перебіг, і лише у двох пацієнтів ($3,3 \pm 2,3\%$) було загострення процесу, як результат нещодавно перенесеного інфекційного процесу. У м'яких

тканинах пародонта спостерігався симптоматичний катаральний маргінальний гінгівіт. Вважаємо, що переважно хронічний перебіг ГП у хворих О2 підгрупи, на наш погляд, міг бути зумовлений суттєвими змінами в загальній імунологічній реактивності організму, характерними для НА, що не давало можливості запустити активну запальну реакцію.

У результаті рентгенологічного дослідження хворих О2 підгрупи із ГП початкового-І ступеня встановлено розширення періодонтальної щілини і остеопороз кісткової складової пародонтального комплексу, горизонтальний тип резорбції у всіх пацієнтів, а також розволокнення кортикальної пластинки в сегменті

Таблиця 2

Розподіл уражень пародонта у хворих, асоційованими з нервовою анорексією

Група обстежених	ГП, початкового-І ступеня, хронічного перебігу	ГП, І-ІІ ступеня, хронічного перебігу
Основна група	12 осіб $20 \pm 5,2\%$	48 осіб $80 \pm 5,2\%$

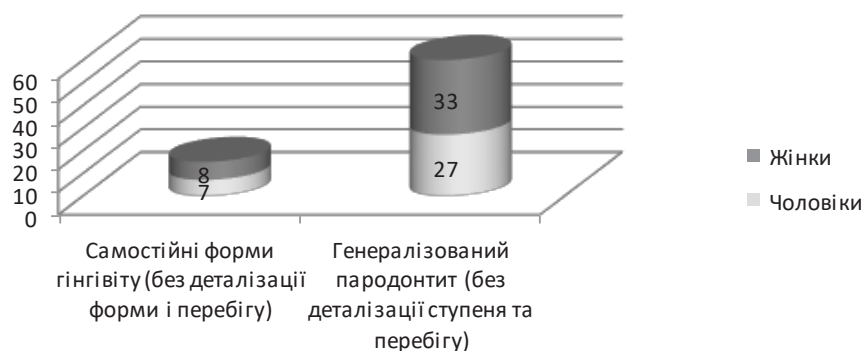


Рис.1. Вплив статі пацієнтів із нервовою анорексією на особливості прояву генералізованих захворювань пародонта

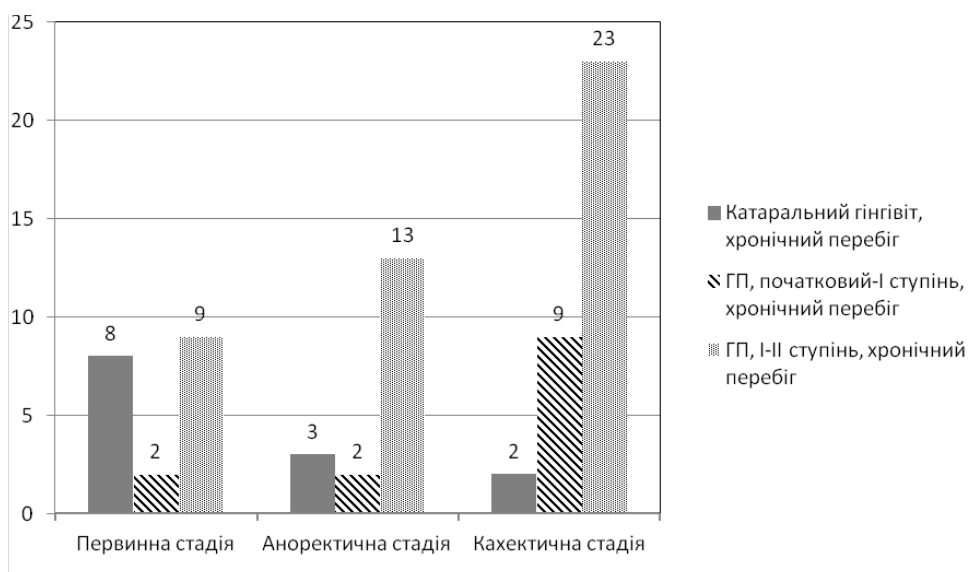


Рис.2. Вплив стадій нервової анорексії на частоту генералізованих захворювань пародонта

Оригінальні дослідження

Таблиця 3

Вплив віку на частоту генералізованих захворювань пародонта у хворих на нервову анорексію

Основне захворювання	Вік пацієнтів, роки	Діагностовано ГХКГ	Захворювання тканин пародонта	
			ГП, початковий –I ступінь, хронічний перебіг	ГП, I-II ступінь, хронічний перебіг
Нервова анорексія	18-25	7 53,8+13,8% P > 0,05	8 61,5+13,5% P > 0,05	11 24,4+6,4% P > 0,05
	25-30	4 30,8+12,8% P > 0,05	4 30,8+12,8% P > 0,05	16 35,6+7,1% P > 0,05
	31-36	2 15,4+10,0% P < 0,01	1 7,7+7,4% P > 0,05	18 40,0+7,3% P > 0,05
Всього		13 93,2%	13 84,0+2,4%	45 16,0+2,4%

Таблиця 4

Вплив тривалості нервової анорексії на прояв генералізованих захворювань пародонта

Тривалість нервової анорексії, роки	Всього хворих	Діагностовано ГХКГ	Захворювання тканин пародонта	
			ГП, початковий –I ступінь, хронічний перебіг	ГП, I-II ступінь, хронічний перебіг
1-3	15	4 30,8+12,8% P > 0,05	3 23,1+11,7% P > 0,05	8 24,4+6,4% P > 0,05
4-8	19	5 30,8+12,8% P > 0,05	3 23,1+11,7% P > 0,05	11 17,8+5,7% P > 0,05
9-12	37	4 30,8+12,8% P < 0,01	7 53,8+13,8% P > 0,05	26 57,8+7,4% P > 0,05
Всього		13 93,2%	13 84,0+2,4%	45 16,0+2,4%

початкового ступеня та зниження висоти альвеолярного відростка на 1/3 в сегменті I ступеня. Не простежувались переваги і пріоритети різних сегментів ураження пародонтального комплексу у хворих на НА.

При визначенні гіперчутливості сповільненої дії до кісткового антигену в цій групі у всіх пацієнтів від-

значався високий ступінь тканинної сенсibiliзації, що свідчило про суттєві зміни в кістковій складовій пародонтального комплексу. Це могло бути предиктором і індикативним фактором, що спрощує діагностику ГП початкового ступеня, коли рентгенологічна картина не чітко виражена.

При вивченні взаємозумовленості ГЗП при НА зі статтю пацієнтів, віком та їх характеристики від тривалості, форми та стадії основного захворювання встановлені деякі особливості.

Встановлено, що висока частота ГЗП властива всім віковим категоріям хворих при НА, а ступінь тяжкості ГП збільшувався з віком (табл. 3). Відзначимо, що оскільки загострений перебіг як катарального гінгівіту, так і ГП спостерігався у двох осіб відповідно, то ми вважали доцільним проводити аналіз впливу віку пацієнтів на частоту ГЗП тільки серед осіб із ГЗП хронічного перебігу при НА.

Встановлено, із прогресуванням стадій НА, зокрема первинної, аноректичної та кахектичної, збільшувалась частка осіб із ГП. Так, якщо при первинній стадії НА вона становила 14,7%, а при аноректичній досягла 20%, то при кахектичній стадії НА становила вже 42,7% (рис.2).

Результати дослідження показали відсутність зв'язку між тривалістю НА та проявом захворювань тканин пародонта (табл. 4).

Висновки

1. Встановлена висока частота захворювань пародонта, що досягала 100% у пацієнтів при нервовій анорексії.
2. Серед самостійних форм гінгівіту найбільш поширеним був хронічний катаральний гінгівіт з акцентом вираженості в маргінальній частині ясен у пацієнтів при нервовій анорексії.
3. Встановлено, що генералізований пародонтит превалював над іншими формами генералізованих захворювань пародонта (80±4,6%), переважно I-II ступеня, хронічного перебігу у пацієнтів при нервовій анорексії.
4. Встановлено вплив віку на частоту генералізованих захворювань пародонта.

Відомості про автора

Решетник Людмила Леонідівна — аспірант кафедри стоматології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Сведения об авторе

Решетник Людмила Леонидовна — аспирант кафедры стоматологии Института последипломного образования Национального медицинского университета имени О.О. Богомольца, г. Киев, Украина.

Information about the author

Reshetnyk Liiumyla Leonidivna — PhD student of the Department of Dentistry of Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine.

5. Ступінь тяжкості генералізованого пародонтиту залежав від віку пацієнтів з нервову анорексію.
6. Встановлено взаємозв'язок основних клініко-рентгенологічних проявів генералізованого пародонтиту від стадії нервової анорексії (первинна аноректична→кахектична).

Список літератури

1. Joy E, Kussman A, Nattiv A. 2016 update on eating disorders in athletes: A comprehensive narrative review with a focus on clinical assessment and management. *Br J Sports Med.* 2016;50(3):154-62. doi: 10.1136/bjsports-2015-095735.
2. WHO Health of the oral cavity: inform. bullet No. 318 [Internet]. 2012 May [cited on Dec. 23, 2018]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/en>.
3. DeBate RD, Tedesco LA, Kerschbaum WE. Knowledge of oral and physical manifestations of anorexia and bulimia nervosa among dentists and dental hygienists. *J Dent Educ.* 2005;69(3):346-54.
4. Winston AP, Alwazeer AE, Bankart MJ. Screening for osteoporosis in anorexia nervosa: prevalence and predictors of reduced bone mineral density. *Int J Eat Disord.* 2008;41(3):284-7. DOI: 10.1002/eat.20501.
5. Brandys MK, De Kovel CG, Kas MJ, Van Elburg AA, Adan RA. Overview of genetic research in anorexia nervosa: The past, the present and the future. *Int J Eat Disord.* 2015;48(7):814-25. DOI: 10.1002/eat.22400.
6. Solmi M, Veronese N, Manzato E, Sergi G, Favaro A, Santonastaso P, et al. Oxidative stress and antioxidant levels in patients with anorexia nervosa: A systematic review and exploratory meta-analysis. *Int J Eat Disord.* 2015;48(7):826-41. DOI: 10.1002/eat.22443.
7. Reshetnyk LL, Antonenko MYu, Zelinskaya NA. Substantive view about local immunity of the oral cavity in patients with anorexia nervosa. The results of scientific mind's development. 2019. DOI: 10.36074/22.12.2019.v1.38.

Надійшла до редакції 14.01.2020
Рецензент — проф. Годованець О.І
 © Л.Л. Решетник, 2020

DIAGNOSIS OF THE TIME SINCE DEATH BY USING OF THE AZIMUTH-INVARIANT MULLER-MATRIX MICROSCOPY METHOD OF THE HUMAN VITREOUS BODY*Y.V. Sarkisova*

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

Keywords: laser polarimetry, forensic medicine, time since death, vitreous body.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 128-133.

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.17**E-mail:** liquiritia.s@gmail.com**Abstract.** This paper discusses the possibilities of azimuth-invariant Muller-matrix mapping of coordinate distributions of the magnitude of the phase invariant of the vitreous body structure for use in forensic practice, in particular, to solve one of the most important problems for forensic experts - determining the time since death.**The purpose of the work** is to develop a complex of new forensic medical objective criteria to extend the ability of accurately establishing time since death according to the azimuthally invariant Muller-matrix mapping of coordinate distributions of the phase Muller-matrix invariant of the structure of vitreous body preparations.**Material and methods.** Object of study – layers of vitreous body of the human eye, selected from 76 bio-mannequins. The azimuth-invariant Muller-matrix mapping method for coordinate distributions of the phase invariant of the structure of vitreous body preparations was used for the study.**Results.** We obtained the numerical values of the change in the magnitude of the statistical moments of the 1-4th order, which characterize the coordinate distributions of the phase Muller-matrix invariant of the layers of the vitreous body by the magnitude of the time since death. The results illustrate the existence of differences between the optical anisotropy of fibrillar collagen networks of layers of vitreous body with different time since death. It is established that the value of SM1 varies within the range of the mean values determined for all groups of samples from 0.49 to 0.19, SM2 - from 0.27 to 0.09, SM3 - from 0.51 to 0.97, SM4 - from 0.61 to 1.19.**Conclusion.** The results confirm the diagnostic performance of the technique to accurately determine the time of death, which will provide scientific validity, specificity and objectivity of expert opinion.**Ключові слова:** лазерна поляриметрія, судова медицина, давність настання смерті, склоподібне тіло.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 128-133.

ДІАГНОСТИКА ДАВНОСТІ НАСТАННЯ СМЕРТІ МЕТОДОМ АЗИМУТАЛЬНО-ІНВАРІАНТНОЇ МЮЛЛЕР-МАТРИЧНОЇ МІКРОСКОПІЇ СКЛОПОДІБНОГО ТІЛА ЛЮДИНИ*Ю.В. Саркісова***Резюме.** У даній роботі розглянуто можливості азимутально-інваріантного Мюллер-матричного картографування координатних розподілів величини фазового інваріанта структури препаратів склоподібного тіла людини для застосування в судово-медичній практиці, зокрема для вирішення однієї з найактуальніших проблем — встановлення давності настання смерті.**Мета роботи** — розробити комплекс нових судово-медичних об'єктивних критеріїв для розширення функціональних можливостей точного встановлення давності настання смерті за даними азимутально-інваріантного Мюллер-матричного картографування координатних розподілів величини фазового Мюллер-матричного інваріанта структури препаратів склоподібного тіла людини.**Матеріал і методи.** Об'єкт дослідження: шари склоподібного тіла ока людини, відібрані від 76 біоманекенів. Для дослідження використовували метод азимутально-інваріантного Мюллер-матричного картографування координатних розподілів величини фазового інваріанта структури пре-

паратів склоподібного тіла.

Результати. Ми отримали числові значення зміни величини статистичних моментів 1–4-го порядків, які характеризують координатні розподіли величини фазового Мюллер-матричного інваріанта шарів склоподібного тіла за величиною ДНС. Одержані результати ілюструють наявність відмінностей між оптичною анізотропією фібрилярних колагенових мереж шарів склоподібного тіла з різною ДНС. Встановлено, що величина $SM1$ змінюється в межах діапазону визначених для всіх груп зразків середніх значень від 0,49 до 0,19, $SM2$ — від 0,27 до 0,09, $SM3$ — від 0,51 до 0,97, $SM4$ — від 0,61 до 1,19.

Висновок. Отримані результати підтверджують діагностичну ефективність методики для точного встановлення часу настання смерті, що забезпечить наукову обґрунтованість, конкретність і об'єктивність експертного висновку.

Ключевые слова:

лазерная поляриметрия,
судебная медицина,
давность наступления
смерти, стекловидное
тело.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 128-133.

**ДИАГНОСТИКА ДАВНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ
МЕТОДОМ АЗИМУТАЛЬНО-ИНВАРИАНТНОЙ МЮЛЛЕР-
МАТРИЧНОЙ МИКРОСКОПИИ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА
ЧЕЛОВЕКА**

Ю.В. Саркисова

Резюме. В данной работе рассмотрены возможности азимутально-инвариантного Мюллер-матричного картографирования координатных распределений величины фазового инварианта структуры препаратов стекловидного тела человека для применения в судебно-медицинской практике, в частности для решения одной из самых актуальных проблем — установление давности наступления смерти.

Цель работы — разработать комплекс новых судебно-медицинских объективных критериев для расширения функциональных возможностей точного установления давности наступления смерти по данным азимутально-инвариантного Мюллер-матричного картографирования координатных распределений величины фазового Мюллер-матричного инварианта структуры препаратов стекловидного тела человека.

Материал и методы. Объект исследования: слои стекловидного тела глаза человека, отобранные от 76 биоманекенов. Для исследования использовали метод азимутально-инвариантного Мюллер-матричного картографирования координатных распределений величины фазового инварианта структуры препаратов стекловидного тела.

Результаты. Мы получили числовые значения изменения величины статистических моментов 1–4-го порядков, которые характеризуют координатные распределения величины фазового Мюллер-матричного инварианта слоев стекловидного тела по величине давности наступления смерти. Полученные результаты иллюстрируют наличие различий между оптической анизотропией фибриллярных коллагеновых сетей слоев стекловидного тела с разной давностью наступления смерти. Установлено, что величина $SM1$ меняется в пределах диапазона определенных для всех групп образцов средних значений от 0,49 до 0,19, $SM2$ — от 0,27 до 0,09, $SM3$ — от 0,51 до 0,97, $SM4$ — от 0,61 до 1,19.

Вывод. Полученные результаты подтверждают диагностическую эффективность методики для точного установления времени наступления смерти, обеспечит научную обоснованность, конкретность и объективность экспертного заключения.

Оригінальні дослідження

Introduction. In recent years, the advances in medical science clearly show the desire of scientists to objectify the results in the study of biological tissues and physical mediums of the body that are being analyzed [11, 15]. This is a general trend in evidence-based medicine that uses various instrumental diagnostic methods to specify the extent of pathological changes detected in the study [7–9]. The state of scientific research in forensic medicine, which tends to use biophysical methods of diagnosis, is no exception [1–6]. This is due to the fact that they provide a quantitative objectivity, instead of a subjective evaluation by a medical expert. Biophysical techniques also provide rapid results, allowing them to be used as express diagnostics. In this research, we propose to consider the possibility of laser polarization techniques for the investigation of biological tissues and fluids of the human body for use in forensic practice, in particular for the establishment of time since death (TSD), because this problem is one of the most relevant for the practitioner expert.

The purpose of the work. To develop a set of new forensic objective criteria to extend the functionality of accurate TSD detection according to azimuth-invariant Muller-matrix mapping of the coordinate distributions of the Muller phase matrix invariant of the structure of human vitreous body (VB).

Material and methods of research. The VB was collected at the department of the MMI “Regional Bureau of Forensic Expertise” of the Department of Health of Chernivtsi Regional State Administration under mixed lighting, air temperature +18–22 °C and relative humidity of 60–75%. Sampling was performed with an insulin syringe (needle was inserted in the area of the outer corner of the eye) in the amount of 0.25 ml in people who died of cardiovascular pathology with a known time of death (n=76) at different intervals.

Measurements of the magnitudes of the phase distribution of the Muller matrix invariant (MMI) of VB preparations were carried out with a classical Stokes polarimeter,

the optical scheme of which is shown in Fig. 1 [12–14].

The results of azimuthal-invariant mapping of the coordinate distributions of the phase MMI value illustrate the differences between the optical anisotropy of the fibrillar collagen networks of the layers of the human VB with different TSD. It is found that the coordinate distributions of the phase MMI value of the sample of the VB at TSD 12 hours are characterized by a larger average value and a range of random values compared to the similar coordinate distributions of phase MMI determined for the VB at TSD for 3 hours.

The established fact can be explained by the value of the optical anisotropy, which is inversely proportional to the phase modulation at the points of the plane of the layer of VB [6–10]. Therefore, with the increase of TSD due to necrotic changes, the level of optical anisotropy decreases. Accordingly, the depth of phase modulation of laser radiation is increased by optically anisotropic structures of the VB sample. This necrotic process is accompanied by larger random values of phase MMI [3,4].

The results of the statistical analysis of the temporal dynamics of necrotic changes of the phase MMI maps of the VB layers at different TSD are accompanied by opposite tendencies — the increase of the mean and the variance (Fig. 2). On the contrary, the magnitudes of the statistical moments of the 3rd and 4th orders, which characterize the asymmetry and excess, decrease.

Quantitatively, this scenario of changing the phase structure of fibrillar networks of samples of human VB with different TSD illustrates the statistical moments of the 1st — 4th orders, which are shown in table 1.

We found that the linear range of change in the magnitude of the statistical moments of the 1–4th order, which characterize the coordinate distributions of the phase MMI of the layers of the human VB by the TSD is 24 h. The value of SM1 varies within the range defined for all sample groups by the average values from 0.49 to 0.19, SM2 from 0.27 to 0.09, SM3 from 0.51 to 0.97, SM4 from 0.61 to 1.19.

Table 1
Temporal dynamics of changes in the magnitude of the statistical moments of the 1st - 4th orders (SMi=1;2;3;4), that characterize the phase MMI distributions

SMi	T=1	T=3	T=6	T=12	T=18	T=24
SM1	0,49±0,022	0,45±0,019	0,41±0,017	0,33±0,014	0,26±0,011	0,19±0,008
p	p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05
SM2	0,27±0,012	0,25±0,011	0,22±0,01	0,17±0,008	0,13±0,006	0,09±0,004
p	p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05
SM3	0,51±0,023	0,57±0,025	0,62±0,027	0,74±0,034	0,85±0,039	0,97±0,044
p	p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05
SM4	0,61±0,027	0,65±0,029	0,72±0,033	0,87±0,038	1,01±0,045	1,19±0,052
p	p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05

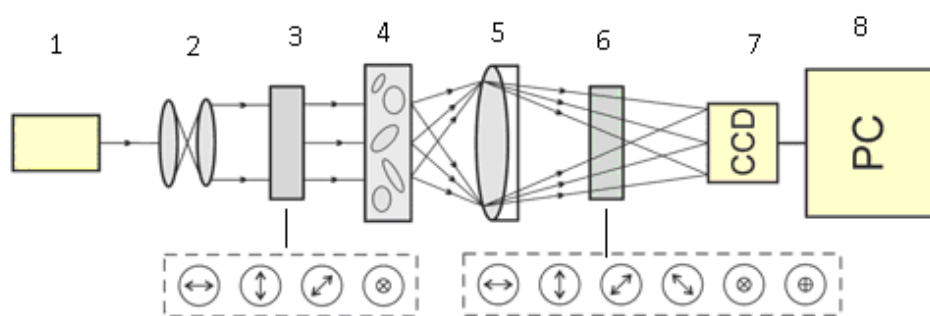


Fig. 1 Optical Stokes polarimeter scheme: 1 –He-Ne laser with wavelength $\lambda=0,6328\mu\text{m}$; 2 – optical node (collimator) - flat wave formation; 3 – polarizing irradiator; 4 – layer of VB; 5 – polarizing microlens; 6 – polarization analyzer; 7 – CCD camera; 8 – device for analytical data processing – PC

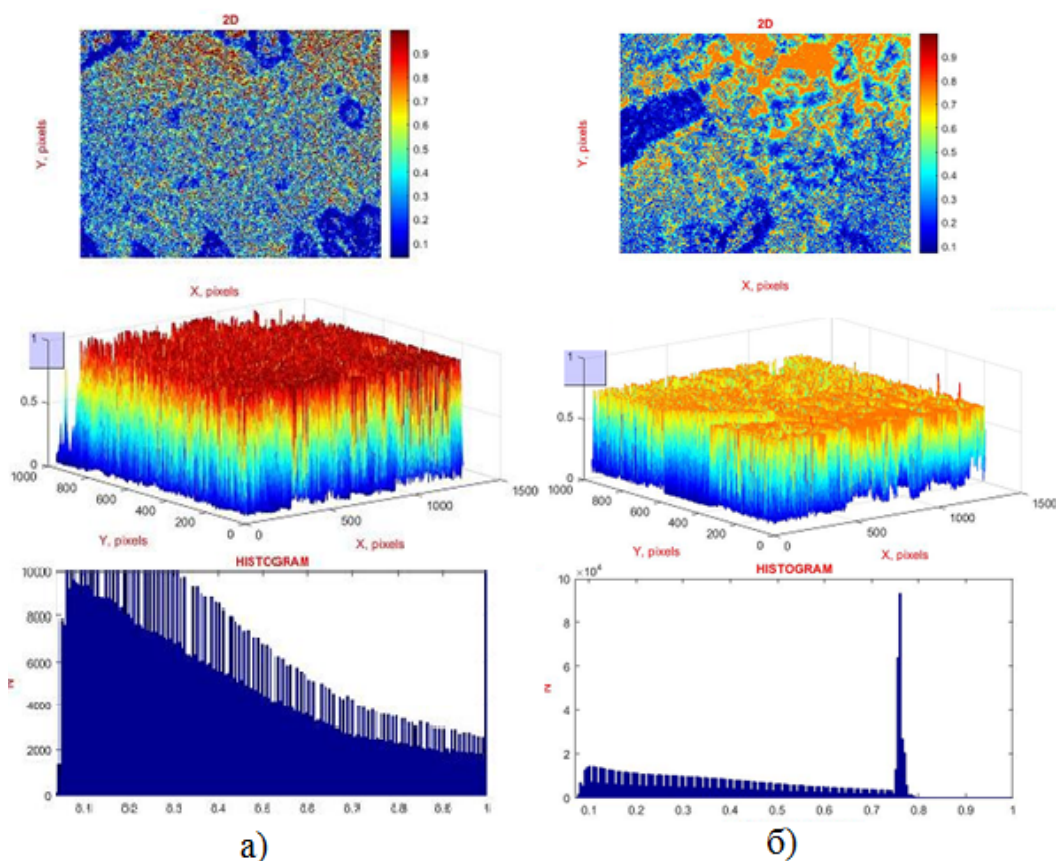


Fig. 2. Maps and distributions of the phase MMI of the layers of VB at TSD 3 hours (a) and 12 hours (b)

The results of changing the magnitude of the set of statistical moments $SM_{1;2;3;4}$ are presented in the form charts in Figs. 3.

From the obtained data (Fig. 3) it is evident that the values of the mean, variance, asymmetry and excesses linearly change within 24 hours. In this case, the most sensitive to necrotic changes in the polycrystalline structure of the VB were the temporal changes of the asymmetry SM_3 and excess SM_4 . Quantitatively, this is manifested in the increase

of the slope angles of such linear dependencies of higher order statistical moments — Table 2.

Analysis of the obtained data on the time dependences of the set of statistical moments of 1–4th orders, which characterize the distribution of magnitude of phase MMI at different intervals of the TSD, revealed the maximum level (highlighted in gray) of accuracy in the determination of the TSD within 44 min. — 46 minutes.

Оригінальні дослідження

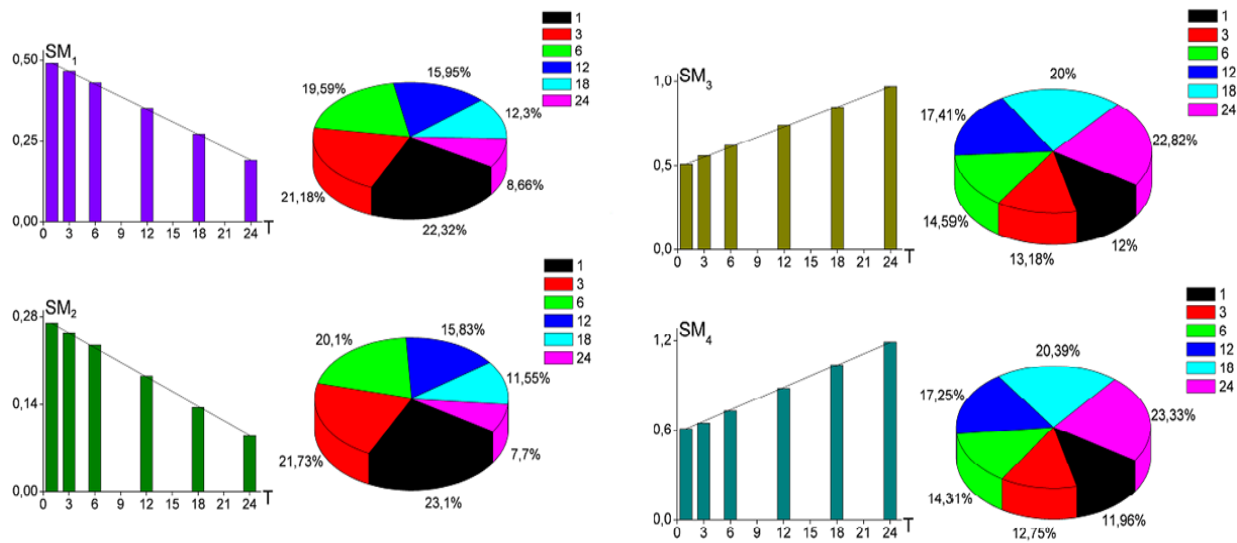


Fig. 3. Time diagrams of changes in the magnitude of the statistical moments of the 1st - 4th orders (SM1;2;3;4), which characterize the phase MMI distributions of the layers of VB with different TSD (T, h)

Table 2
Accuracy of TSD determination by Muller-matrix mapping of VB layers

SM _i	T=1	T=3	T=6	T=12	T=18	T=24
SM ₁	55 min.	56 min.	55 min.	57 min.	60 min.	61 min.
SM ₂	52 min.	53 min.	52 min.	53 min.	53 min.	52 min.
SM ₃	45 min.	46 min.	48 min.	47 min.	48 min.	48 min.
SM ₄	44 min.	45 min.	44 min.	45 min.	46 min.	46 min.

Conclusions

1. The method of azimuthal-invariant Muller-matrix mapping of coordinate distributions of phase MMI of layers of human VB with different TSD was tested.

2. The time dynamics of the change in the magnitude of the statistical moments of the 1st — 4th orders, which characterize the distribution of the phase MMI of the layers of the human VB with different TSD, is investigated. The range of sensitivity (24 h) and accuracy (44–46 min) of the Muller-matrix mapping method of VB layers into determined TSD were established

3. In order to increase the range of sensitivity and to improve the accuracy of the Muller-matrix mapping method of VB layers, in our opinion, it will be promising to use the information capabilities of the scale-selective wavelet analysis of the coordinate distributions of the phase MMI.

Список літератури

1. Буйнов АА. Стекловидное тело глаза человека как объект для судебно-медицинского исследования. Материалы международной научно-практической конференции. Минск, 2016; 38-40.
2. Angelsky OV, Bachinskiy VT, Boichuk TM. Optical Measurements: Polarization and Coherence of Light Fields. In the book «Modern Metrology Concerns» edited by Luigi Cocco. 2012; 263-316.
3. Bachinsky VT, Vanchulyak OY, Zavolovich AI. Optical methods of investigation in forensic practice. Info-Med Revista stiintifico-practica. 2014;32-3.
4. Bachyns'kyi VT, Pavliukovych OV, Wanchuliak OY, Savka IH. Temporal spectral change of the degree of depolarization of laser radiation scattered by the hepatic tissue to diagnose the prescription of death coming. Буковинський медичний вісник. 2010;14(4(56)):119-21.
5. Garazdiuk MS. Post-mortem interval estimation by laser-induced fluorescence of polycrystalline cerebro-spinal fluid films images. Судово-медична експертиза. 2016; 2: 32-8.
6. Garazdiuk M, Garazdiuk M, Vanchuliak O, Garazdiuk O, Rak M, Grynychuk V. The comparative analysis of different techniques of laser polarimetry for determination of time of death in the study of polycrystalline films of cerebrospinal fluid. Georgian medical news. 2019;(286):126-32.
7. Michal K, Wujtewicz M. Eye temperature measured after death in human bodies as an alternative method of time of death estimation in the early post mortem period. A successive study on new series of cases with exactly known time of death. Legal Medicine. 2019; 38:10-3. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2019.03.004>.
8. Muthukrishnan S, Narasimhan M, Paranthaman SK, Hari T, Viswanathan P, Rajan ST. Estimation of time since death based on light microscopic, electron microscopic, and electrolyte analysis in the gingival tissue. Journal of forensic dental sciences. 2018;10(1):34.
9. Ondruschka B, Babian C, Neef M, Zwirner M, Schwarz M. Entomological and Cardologic Evidence of Time Since Death in Short Postmortem Intervals. Journal of forensic sciences. 2019; 64(5): 1563-7. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.14010>.
10. Sakhnovskiy MY, Dubolazov AV, Ushenko VA, Sokolnuik SO,

- Grygoryshyn PM, Vanchuliak OY, Besaga RM. Diffusive laser tomography of multilateral biological tissues. *Advanced Topics in Optoelectronics, Microelectronics, and Nanotechnologies IX*. International Society for Optics and Photonics, 2019; 10977.
- Skeie JM, Roybal CN, Mahajan VB, Skeie JM. Proteomic insight into the molecular function of the vitreous. *PLoS one*. 2015; 10(5): e0127567.
 - Garazdiuk M, Bachynskiy V, Wanchuliak O, Ushenko A, Garazdiuk O. Post-mortem interval estimation by cerebrospinal fluid films polarization images optical structure changing. *CBU International conference proceedings 2016 Innovations in science and education*. 2016:711-8.
 - Ushenko VO, Olar OV, Ushenko YO. Polarization correlometry of polycrystalline films of human liquids in problems of forensic medicine. *Proc.SPIE*. 2015;9809:98091B-98091B-6.
 - Ushenko AG, Ushenko AG, Zhytaryuk VG, Sidor MI, Wanchulyak OY, Motrich AV, Soltys IV, Pavliukovich N. System 3D Jones-matrix polarimetry of polycrystalline films of biological fluids. *Nanoimaging and Nanospectroscopy VI*. 2018; 10726.
 - Weiser M, Freytag Y, Erdmann B, Hubig M, Mall G. Optimal design of experiments for estimating the time of death in forensic medicine. *Inverse Problems* 34.12 (2018): 125005.
 - Sudovo-medychna ekspertyza. 2016; 2: 32-8.
 - Garazdiuk M, Garazdiuk M, Vanchuliak O, Garazdiuk O, Rak M, Grynychuk V. The comparative analysis of different techniques of laser polarimetry for determination of time of death in the study of polycrystalline films of cerebrospinal fluid. *Georgian medical news*. 2019;(286):126-32.
 - Michal K, Wujtewicz M. Eye temperature measured after death in human bodies as an alternative method of time of death estimation in the early post mortem period. A successive study on new series of cases with exactly known time of death. *Legal Medicine*. 2019; 38:10-3. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2019.03.004>
 - Muthukrishnan S, Narasimhan M, Paranthaman SK, Hari T, Viswanathan P, Rajan ST. Estimation of time since death based on light microscopic, electron microscopic, and electrolyte analysis in the gingival tissue. *Journal of forensic dental sciences*. 2018;10(1):34.
 - Ondruschka B, Babian C, Neef M, Zwirner M, Schwarz M. Entomological and Cardiac Evidence of Time Since Death in Short Postmortem Intervals. *Journal of forensic sciences*. 2019; 64(5): 1563-7. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.14010>
 - Sakhnovskiy MY, Dubolazov AV, Ushenko VA, Sokolnuik SO, Grygoryshyn PM, Vanchuliak OY, Besaga RM. Diffusive laser tomography of multilateral biological tissues. *Advanced Topics in Optoelectronics, Microelectronics, and Nanotechnologies IX*. International Society for Optics and Photonics, 2019; 10977.
 - Skeie JM, Roybal CN, Mahajan VB, Skeie JM. Proteomic insight into the molecular function of the vitreous. *PLoS one*. 2015; 10(5): e0127567.
 - Garazdiuk M, Bachynskiy V, Wanchuliak O, Ushenko A, Garazdiuk O. Post-mortem interval estimation by cerebrospinal fluid films polarization images optical structure changing. *CBU International conference proceedings 2016 Innovations in science and education*. 2016;711-8.
 - Ushenko VO, Olar OV, Ushenko YO. Polarization correlometry of polycrystalline films of human liquids in problems of forensic medicine. *Proc.SPIE*. 2015;9809:98091B-98091B-6.
 - Ushenko AG, Ushenko AG, Zhytaryuk VG, Sidor MI, Wanchulyak OY, Motrich AV, Soltys IV, Pavliukovich N. System 3D Jones-matrix polarimetry of polycrystalline films of biological fluids. *Nanoimaging and Nanospectroscopy VI*. 2018; 10726.
 - Weiser M, Freytag Y, Erdmann B, Hubig M, Mall G. Optimal design of experiments for estimating the time of death in forensic medicine. *Inverse Problems* 34.12 (2018): 125005.

References

- Bujnov AA. Steklovidnoe telo glaza cheloveka kak obekt dlja sudebno-medicinskogo issledovaniya [The vitreous body of the human eye as an object for forensic research] *Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Minsk, 2016; 38-40. (in Russian).
- Angelsky OV, Bachynskiy VT, Boichuk TM. Optical Measurements: Polarization and Coherence of Light Fields. In the book «Modern Metrology Concerns» edited by Luigi Cocco. 2012; 263-316.
- Bachynskiy VT, Wanchulyak OY, Zavolovich AI. Optical methods of investigation in forensic practice. *Info-Med Revista stiintifico-practica*. 2014;32-3.
- Bachynskiy VT, Pavliukovich OV, Wanchuliak OY, Savka IH. Temporal spectral change of the degree of depolarization of laser radiation scattered by the hepatic tissue to diagnose the prescription of death coming. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*. 2010;14(4(56)):119-21.
- Garazdiuk MS. Post-mortem interval estimation by laser-induced fluorescence of polycrystalline cerebro-spinal fluid films images.

Відомості про автора

Саркісова Юлія Володимирівна — аспірант кафедри судової медицини та медичного правознавства ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-6095-1957>.

Сведения об авторе

Саркісова Юлия Владимировна — аспирант кафедры судебной медицины и медицинского правоведения ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the author

Sarkisova Yulia Volodymyrivna — PhD student of the Department of Forensic Medicine and Medical Law of HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 10.02.2020
Рецензент — проф. Давиденко І.С.
 © Ю.В. Саркісова, 2020

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕННЯ БІОМАРКЕРА ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ІЗ ОЖИРІННЯМ ТА ПОРУШЕННЯМ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ*О.А. Солов'юк*

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна

Ключові слова:*оментин, цукровий діабет типу 2, надлишкова маса тіла, ожиріння.**Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 134-141.***DOI:***10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.18***E-mail:***cardiology@mail.ru***Резюме.** Цукровий діабет 2-го типу (ЦД) — гетерогенне захворювання, яке характеризується комплексом метаболічних порушень, характерними ознаками якого є інсулінорезистентність та недостатність функції клітин підшлункової залози різного ступеня вираженості.**Мета роботи** — дослідження клініко-діагностичного та прогностичного значення рівня оментину при цукровому діабеті 2-го типу в поєднанні із надлишковою масою тіла (НМТ) та ожирінням.**Матеріал і методи.** Обстежено 98 осіб із ЦД 2-го типу. До першої групи увійшли 64 особи з НМТ та ожирінням (індекс маси тіла > 25). Другу групу склали 34 особи з ЦД типу 2 та нормальною масою тіла (індекс маси тіла ≤ 25). Як контроль була обстежена група з 28 практично здорових осіб, яка була зіставленою з першою та другою групою за статтю та віком.**Результати.** Наявність у пацієнтів із ЦД 2-го типу надлишкової маси тіла та ожиріння призводить до зниження рівня маркера компенсації порушеного метаболізму вуглеводів та ліпідів, зменшення інсулінорезистентності — оментину на 127,48% відносно пацієнтів із ЦД типу 2 без НМТ та ожиріння. Пацієнти зі значеннями глікованого гемоглобіну HbA1c більше 8% демонстрували зменшення значень оментину порівняно з пацієнтами з компенсованим перебігом ЦД, різниця була більш виражена у пацієнтів із НМТ та ожирінням (28,29%, $p < 0,05$), за відсутності НМТ та ожиріння різниця становила 13,66%. Збільшення тривалості перебігу ЦД 2-го типу призводило до депресії досліджуваного маркера оментину в пацієнтів із ожирінням на 39,24% ($p < 0,05$), за відсутності ожиріння — на 25,95%. Розвиток ускладненого перебігу ЦД 2-го типу в пацієнтів з ожирінням призводив до зниження значень оментину на 51,09% ($p < 0,05$), за відсутності ожиріння — на 13,39%. Високий та дуже високий кардіоваскулярний ризик у хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням призводив до різниці в значеннях оментину на 39,48% ($p < 0,05$) на користь високого ризику, а в пацієнтів без ожиріння — на 25,66%.**Висновок.** Рівні оментину при цукровому діабеті 2-го типу залежать від наявності в пацієнтів надлишкової маси тіла та ожиріння, а також від особливостей клінічного перебігу коморбідності, знижуючись при розвитку декомпенсації та ускладнень.**Ключевые слова:***оментин, сахарный диабет тип 2, избыточная масса тела, ожирение.**Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 134-141.***КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЯ БИОМАРКЕРА ЖИРОВОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА С ОЖИРЕНИЕМ И НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА***Е.А. Соловьяк***Резюме.** Сахарный диабет 2-го типа (СД) — гетерогенное заболевание, характеризующееся комплексом метаболических нарушений, характерными признаками которого являются инсулинорезистентность и недостаточность функции клеток поджелудочной железы различной степени выраженности.

Цель работы — исследование клинико-диагностического и прогностического значения уровня оментина при сахарном диабете 2-го типа в сочетании с избыточной массой тела (ИМТ) и ожирением.

Материал и методы. Обследовано 98 больных СД 2-го типа. Первая группа состояла из 64 человек с ИМТ и ожирением (индекс массы тела > 25). Вторая группа состояла из 34 человек с СД тип 2 и с нормальной массой тела (индекс массы тела ≤ 25). В качестве контроля обследована группа из 28 практически здоровых лиц, которая была сопоставима с первой и второй группой по полу и возрасту.

Результаты. Наличие у пациентов СД 2-го типа, избыточной массы тела и ожирения приводит к снижению уровня маркера компенсации нарушенного метаболизма углеводов, липидов и уменьшения инсулинорезистентности — оментина на 127,48% относительно пациентов с СД 2-го типа без ИМТ и ожирения. Пациенты со значениями гликированного гемоглобина HbA1c более 8% демонстрировали уменьшение значений оментина по сравнению с пациентами с компенсированным течением СД, разница была более выражена у больных с ИМТ и ожирением (28,29%, $p < 0,05$), при отсутствии ИМТ и ожирения разница составляла 13,66%. Увеличение длительности течения СД 2-го типа приводило к депрессии исследуемого маркера оментина у пациентов с ожирением на 39,24% ($p < 0,05$), при отсутствии ожирения — на 25,95%. Развитие осложненного течения СД 2-го типа у пациентов с ожирением приводило к снижению значений оментина на 51,09% ($p < 0,05$), при отсутствии ожирения — на 13,39%. Высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск у больных СД 2-го типа с ожирением приводил к разнице в значениях оментина в 39,48% ($p < 0,05$) в пользу высокого риска, а у пациентов без ожирения — в 25,66%.

Вывод. Уровни оментина при сахарном диабете 2-го типа зависят от наличия у пациентов избыточной массы тела и ожирения, а также от особенностей клинического течения коморбидности, снижаясь при развитии декомпенсации и осложнений.

Keywords: omentin, type 2 diabetes mellitus, excess body weight, obesity.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 134-141.

CLINICAL-DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IMPAIRMENT OF THE FATTY TISSUE BIOMARKER IN PATIENTS WITH OBESITY AND DISTURBANCE OF CARBOHYDRATE

O.A. Solovyuk

Abstract. Type 2 diabetes mellitus (DM) is a heterogeneous disease characterized by a complex of metabolic disorders, the main features of which are insulin resistance and insufficient of pancreatic cell function of varying severity.

Objective — to study the clinical, diagnostic and prognostic value of the level of omentin in type 2 diabetes mellitus in combination with excess body weight (EBW) and obesity.

Material and methods. 98 people with diabetes mellitus were examined, the first group consisted of 64 people with EBW and obesity (body mass index > 25). The second group consisted of 34 people with type 2 diabetes mellitus and normal body weight (body mass index ≤ 25). As a control, a group of 28 practically healthy individuals were examined, which were comparable to the first and second groups by gender and age.

Results. The presence of type 2 diabetes, EBW and obesity in patients leads to a decrease in the marker of compensation for impaired metabolism of carbohydrates, lipids and a decrease in insulin resistance — omentine by 127.48% relative to patients with type 2 diabetes without EBW and obesity. Patients with glyated hemoglobin HbA1c values of more than 8% showed a decrease in omentin values compared with patients with compensated diabetes, the difference was more

Оригінальні дослідження

pronounced in patients with EBW and obesity (28.29%, $p < 0.05$), in the absence of EBW and obesity the difference was 13.66%. An increase in the duration of type 2 DM led to a depression of the studied marker of omentin in patients with obesity by 39.24% ($p < 0.05$), in the absence of obesity — by 25.95%. The development of the complicated course of type 2 DM in patients with obesity led to a decrease in the values of omentin by 51.09% ($p < 0.05$), in the absence of obesity — by 13.39%. A high and very high cardiovascular risk in patients with type 2 DM with obesity led to a difference in omentine values by 39.48% ($p < 0.05$) in favor of high risk, and in patients without obesity — by 25.66%.

Conclusion. *Omentin levels in type 2 diabetes mellitus depend on the presence of excess body weight and obesity in patients and on the characteristics of the clinical course of comorbidity, decreasing with the development of decompensation and complications.*

Вступ. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД) — гетерогенне захворювання, яке характеризується комплексом метаболічних порушень, характерними ознаками якого є інсулінорезистентність та недостатність функції клітин підшлункової залози різного ступеня вираженості [1]. Як відомо, в основі ЦД типу 2 лежить комплекс метаболічних змін, зумовлених переважно генетично детермінованим зниженням чутливості м'язової, жирової та інших тканин до інсуліну і дефектами секреції інсуліну. Інсулінорезистентність характеризується недостатньою біологічною відповіддю клітин і тканин на інсулін при достатній його концентрації в крові. Порушення дії гормонів, що секретуються жировою тканиною, таких, як лептин і адипонектин, може бути одним із чинників у розвитку інсулінорезистентності при ЦД типу 2 [2].

Не менш актуальною проблемою сучасної охорони здоров'я є ожиріння, яке також, як і цукровий діабет, відноситься до числа багатофакторних захворювань ендокринної системи. Ожиріння тісно асоційоване з цілою низкою серйозних ускладнень, таких, як атеросклероз, ішемічна хвороба серця, ЦД 2-го типу, артеріальна гіпертензія, що призводить до втрати працездатності, інвалідизації та скорочення тривалості життя людини. Протягом останніх років проблема ожиріння є однією з найбільш досліджуваних у науковій і практичній медицині, що пов'язано з високою поширеністю даної патології. В економічно розвинених країнах у середньому кожен третій житель має масу тіла, що перевершує максимально допустиму. Ожирінням страждають від 20 до 50% активного населення і не менше 18% становлять діти та підлітки [3]. Відкриття, які були зроблені в фундаментальній та експериментальній фізіології, дозволили розглядати ожиріння як причину і одночасно наслідок серйозних метаболічних порушень в організмі. З практичної точки зору до ожиріння перестали ставитися як до простого супутника багатьох патологічних процесів. Стало очевидно, що ожиріння — це хронічне захворювання, що виявляється надлишковим розвитком жирової тканини, яке при прогресуючому перебігу ускладнюється порушенням функцій різних органів і систем, змінюючи зовнішній вигляд людини,

сприяючи формуванню психологічного дискомфорту, а також призводячи до розвитку вторинних психологічних і психовегетативних порушень.

Необхідність лікування ожиріння обґрунтована тим, що це захворювання істотно збільшує частоту і прояв соціально значущих захворювань, інвалідизацію населення, скорочує тривалість життя та знижує соціальну активність людини. Однак причини, за якими ожиріння не завжди піддається ефективному лікуванню, у ряді випадків недостатньо зрозумілі. Відомо, що численні методи зниження маси тіла досягають задовільних стабільних результатів лікування менш ніж у 20% випадків. Це обґрунтовує необхідність подальших досліджень у зоні патогенезу ожиріння і вивчення факторів, що впливають на формування ожиріння, корекція яких призводила б до стійкого контролю маси тіла. Багато пацієнтів фактично потребують зниження маси тіла за медичними показаннями [4].

Зниження маси тіла у хворих на ожиріння дозволяє зменшити потребу в цукрознижувальних препаратах. Крім позитивного впливу на компенсацію діабету, зниження маси тіла у хворих на ЦД 2-го типу супроводжується поліпшенням інших факторів ризику. Зокрема, на тілі зниження маси тіла відбувається поліпшення показників тригліцеридів, холестерину. У хворих на ЦД 2-го типу та ожиріння схуднення також супроводжується зниженням показників систолічного і діастолічного артеріального тиску [5].

Жирова тканина синтезує ряд адипоцитокінів (лептин, адипонектин, резистин, вісфатин, чемерин, васпін, апелін), що беруть участь у метаболізмі вуглеводів і жирів. Одним із нещодавно відкритих секреторних білків вісцеральної жирової тканини є оментин. Ідентифіковано дві ізоформи оментину: оментин-1 і оментин-2. У крові переважно циркулює оментин-1, концентрація якого коливається в межах від 100 до 1 мкг/мл. У хворих на ЦД типу 2 з ожирінням, інсулінорезистентний рівень оментину в крові знижений. При цих захворюваннях низький рівень оментину поєднується з високим індексом маси тіла та інсулінорезистентністю, а також із високим рівнем тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Зниження рівня оментину

супроводжується зниженням у крові рівня адипонектину і холестерину ліпопротеїнів високої щільності [6].

Оментин — це білок, який складається із 313 амінокислот з молекулярною масою 38 Кд. Ген, що кодує амінокислотну послідовність оментину, розташований у хромосомі 1 у локусі 1q22-q23 і складається з восьми екзонів і семи інтронів. В екзоні 4, у позиції 326 є поліморфна ділянка, зумовлена заміною в кодоні GAC нуклеотиду аденіну на тимін GTC, що призводить до амінокислотної заміни аспарагіну на валін у позиції 109 білка оментину [7].

У рамках нашого дослідження представляє інтерес оментин-1, новий білок, що є досить специфічним для вісцерального жиру та виробляється вісцеральними стромальними судинними клітинами. Оментин-1 може збільшити споживання глюкози, стимульоване інсуліном, і фосфорилування Akt в адипоцитах людини. Зниження концентрації оментину-1 виявлено у пацієнтів із резистентністю до інсуліну і при ЦД. Нещодавно показано, що оментин-1 відіграє протизапальну роль у гладеньких м'язових клітинах судин [8].

Дослідниками встановлено, що при виявленні у пацієнта маси жирової тканини > 25% загальної маси тіла, підвищенні рівнів фракталкіну до 750 нг/мл, кластерину — до 100 нг/мл, васпіну — до 460 нг/мл, зниженні вмісту оментину до 500 нг/мл незалежно від ІМТ необхідно починати профілактичні заходи щодо розвитку інсулінорезистентності. Накопичення жирової тканини > 34% загальної маси тіла, яке супроводжується підвищенням рівнів фракталкіну \geq 900 нг/мл, кластерину \geq 120 нг/мл, васпіну \geq 650 нг/мл, зниженням вмісту оментину в циркулюючій крові \leq 400 нг/мл, зумовлює необхідність застосування активної лікувальної тактики [9].

Отже, дослідження, спрямовані на вивчення механізмів розвитку і зв'язку ожиріння і ЦД 2-го типу, сприятимуть формуванню більш ефективних підходів до питання лікування та профілактики цих захворювань. Із зростанням медичної, економічної та соціальної значущості проблеми ожиріння при цукровому діабеті 2-го типу та його ускладнень, все більше актуалізуються питання ефективної і комплексної діагностики та лікування даного захворювання.

Мета роботи. Дослідити клініко-діагностичне та прогностичне значення рівня оментину при цукровому діабеті 2-го типу в поєднанні з надлишковою масою тіла (НМТ) та ожирінням.

Матеріал і методи. Обстежено 98 осіб із ЦД, які перебували на стаціонарному лікуванні в КУ «ОК Ендокриндиспансер» ЗОР. Діагноз ЦД верифікований згідно із первинною документацією. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Серед обстежених до першої групи увійшли 64 особи (34 жінки та 30 чоловіків) із НМТ та ожирінням (індекс маси тіла > 25), середнім віком (56,3 \pm 10,23) років, тривалість ЦД становила в середньому (7,47 \pm 5,07) років (з розбігом від вперше виявленого до 28 років). Другу групу склали 34 особи (19 жінок та 15 чолові-

ків) із нормальною масою тіла (індекс маси тіла \leq 25), середній вік склав (55,6 \pm 11,92) років, тривалість ЦД склала в середньому (6,5 \pm 5,70) років (з розбіжністю від вперше виявленого до 22 років). Як контроль обстежена група з 28 практично здорових осіб, яка була зіставною з першою та другою групою за статтю та віком.

Забір крові для досліджень здійснювали вранці натщесерце між 800 і 900 з кубітальної вени. Для взяття зразків крові використовували стерильні системи «Vacutainers Systems» виробництва фірми «Becton Dickinson and Company». Для отримання сироватки крові використовувалися пробірки із сепаруючим гелем. Забір крові і подальша обробка проводилася відповідно до інструкції виробника.

Концентрацію оментину досліджували ІФА-методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем та набору фірми Bender MedSystems GmbH (Австрія) згідно з інструкцією в умовах *in vitro*. Всі ІФА-методики застосовували з використанням повнопланшетного напівавтоматичного імуоферментного аналізатора «SUNRISE TS» виробництва фірми Tecan (Австрія). Дослідження проводилися в центральній науково-дослідній лабораторії ГУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Комплект для визначення оментину-1 (ОМТ-1) застосовує конкурентну методику імуоферментного аналізу, використовуючи моноклональні анти-ОМТ-1 антитіла та кон'югат ОМТ-1-HRP. Зразок аналізу та буфер інкубують разом із кон'югатом ОМТ-1-HRP у лунках пластини протягом однієї години. Після інкубаційного періоду лунки декантують і промивають п'ять разів. Потім лунки інкубують із субстратом для ферменту HRP. Продукт реакції фермент-субстрат утворює комплекс синього кольору. Нарешті, для зупинки реакції додається стоп-розчин, який згодом стане жовтим. Інтенсивність кольору вимірюється спектрофотометрично при 450 нм у спеціальному зчитувачі для мікропланшетів. Інтенсивність забарвлення обернено пропорційна концентрації ОМТ-1, оскільки ОМТ-1 у зразках та кон'югат ОМТ-1-HRP конкурують за місце зв'язування антитіла ОМТ-1. Оскільки кількість сайтів обмежена та більшість сайтів займає ОМТ-1 з досліджуваного зразка, менше сайтів залишається для зв'язування кон'югату ОМТ-1-HRP. Нанесена стандартна крива відповідає інтенсивності забарвлення концентрації стандартів. Концентрація ОМТ-1 у кожному зразку інтерполюється від цієї стандартної кривої.

Робота є фрагментом НДР кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» «Перебіг артеріальної гіпертензії в сполученні з загальними захворюваннями легень та суглобів як прояви коморбідності: традиційні та додаткові фактори ризику кардіоваскулярних подій, механізми розвитку, діагностика і лікування», ВН.Р. 03.23.03–15, № держ. реєстрації 0115U000658.

Дані представлені у вигляді середнього і стандартної похибки середнього. Для встановлення на-

Оригінальні дослідження

прямку та характеру взаємозв'язку використовували кореляційний аналіз між групами незалежних виборок із використанням коефіцієнта кореляції Spearman. Статистичну значимість міжгрупових відмінностей оцінювали, використовуючи метод Mann-Whitney. Статистичний аналіз проводили з використанням програми «Statistica 6.1» (StatSoft Inc., США, серійний №RGXR412D674002FWC7). Для всіх видів аналізу

статистично значущими вважали відмінності при рівні значущості менш ніж 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Концентраційний показник метаболізму оментину в обстежених осіб залежно від наявності надлишкової маси тіла, зазначений у таблиці 1.

Пацієнти першої групи із ЦД типу 2 та ожирінням мали найнижчі рівні оментину відносно пацієнтів дру-

Таблиця 1
Концентраційний показник метаболізму оментину в обстежених осіб залежно від наявності надлишкової маси тіла (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показник	1-ша група (n=40)	2-га група (n=25)	Контроль (n=11)	% різниця 2 vs 1
	1	2	3	
Оментин, нг/мл	8,08 [5,04 – 11] #	18,38 [13,67 – 21,88] *#	21,08 [11,83 – 48]	127,48%

Примітки: * – статистично значні розбіжності при рівні $p < 0,05$ порівняно з контролем; # – статистично значні розбіжності при рівні $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою.

гої групи, що не мали ожиріння (різниця становила 127,48%, $p < 0,05$) та особливо відносно здорових людей контрольної групи. Надлишкова маса тіла та ожиріння призвели до суттєвого зменшення оментину в сироватці крові пацієнтів першої групи, а це, у свою чергу, призводить до підвищення інсулінорезистентності та погіршення перебігу ЦД типу 2, а також активації патогенетичних ланцюгових механізмів розвитку ушкодження серцево-судинної системи та цілого ряду супутніх метаболічних змін. Крім того, зниження значень оментину призводить до підвищення рівнів тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Зниження рівня оментину супроводжується також зниженням у крові рівня адипонектину і холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

Концентраційний показник метаболізму оментину в обстежених осіб залежно від ступеня компенсації ЦД 2-го типу у пацієнтів різних груп представлений у таблиці 2.

Декомпенсований перебіг ЦД типу 2 у пацієнтів із НМТ при значеннях $HbA1c \geq 8\%$ відображався в стійкому зниженні рівня оментину в осіб даної когорти — на 28,29% менше відносно пацієнтів із ЦД і НМТ при компенсованому перебігу захворювання. У відносно здорових осіб контрольної групи оментин був удвічі вище (48,86%) від показників у пацієнтів першої групи із компенсованим ЦД, та на 63,33% вище від показників у пацієнтів із $HbA1c \geq 8\%$ ($p < 0,05$).

В обстежених осіб другої групи із ЦД типу 2 та без НМТ особливості перебігу діабету та якість контролю

Таблиця 2
Концентраційний показник метаболізму оментину в обстежених осіб залежно від ступеня компенсації ЦД 2-го типу у пацієнтів різних груп (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показник	HbA1c < 8%	HbA1c ≥ 8%	Контроль	% 2 vs 1	% 1 vs 3	% 2 vs 3
	1	2				
1-ша група						
Оментин, нг/мл	10,78 [10,41 – 11,33]	7,73 [4,93 – 10,74] *	21,08 [11,83 – 48]	-28,29%	-48,86%	-63,33%
2-га група						
Оментин, нг/мл	19,55 [13,75 – 21,88]	16,88 [13,61 – 21,95]	21,08 [11,83 – 48]	-13,66%	-7,26%	-19,92%

Примітка: * – статистично значні розбіжності при рівні $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою.

глікемії не так суттєво впливали на рівні оментину. При хорошому контролі глікемії та $HbA1c < 8\%$ оментин був на 13,66% вище, ніж при декомпенсації ЦД типу 2 без НМТ та $HbA1c \geq 8\%$.

Концентраційний показник метаболізму оментину в обстежених осіб залежно від тривалості ЦД 2-го типу у хворих різних груп наведений у таблиці 3.

Збільшення тривалості перебігу ЦД типу 2 більше п'яти років як у пацієнтів із ожирінням, так і без нього маніфестувало зниженням рівня оментину на 39,24 та 25,95% відповідно ($p < 0,05$). За наявності у хворих на ЦД типу 2 тривалістю до п'яти років, НМТ та ожиріння, оментин визначався на рівні 8,13 нг/мл (різниця із контрольною групою 61,43%), за відсутності НМТ та ожиріння — 19,11 нг/мл, тобто майже наближався до значень здорових людей — 21,08 нг/мл (різниця 9,35%) ($p < 0,05$).

Концентраційний показник метаболізму оментину в обстежених осіб залежно від наявності діабетичних ускладнень у хворих різних груп представлений у таблиці 4.

Розвиток ускладнень перебігу ЦД типу 2 за наявності в пацієнтів НМТ та ожиріння супроводжувався зниженням рівня оментину вдвічі — із 12,33 до 6,03 нг/мл

Розвиток ускладнень перебігу ЦД типу 2 за наявності в пацієнтів НМТ та ожиріння супроводжувався зниженням рівня оментину вдвічі — із 12,33 до 6,03 нг/мл

Таблиця 3

Концентраційний показник метаболізму оментину в обстежених осіб залежно від тривалості ЦД 2-го типу у хворих різних груп (Me [Q25; Q75])

Показник	До 5 років	Більше 5 років	Контроль	% 2 vs 1	% 1 vs 3	% 2 vs 3
	1	2	3			
1-ша група						
Оментин, нг/мл	8,13 [5,8 – 11,13]	4,94 [0,76 – 11,05] *	21,08 [11,83 – 48]	-39,24%	-61,43%	-76,57%
2-га група						
Оментин, нг/мл	19,11 [13,38 – 22]	14,15 [13,78 – 19,5] *	21,08 [11,83 – 48]	-25,95%	-9,35%	-32,87%

Примітка: * – статистично значні розбіжності при рівні $p < 0,05$ порівняно із 1-ю групою.

Таблиця 4

Концентраційний показник метаболізму оментину в обстежених осіб залежно від наявності діабетичних ускладнень у хворих різних груп (Me [Q25; Q75])

Показник	Ускладнень немає	Ускладнення присутні	Контроль	% 2 vs 1	% 1 vs 3	% 2 vs 3
	1	2	3			
1-ша група						
Оментин, нг/мл	12,33 [0,76 – 16,02]	6,03 [3,13 – 8,96] *	21,08 [11,83 – 48]	-51,09%	-41,51%	-71,39%
2-га група						
Оментин, нг/мл	17,63 [14,03 – 21,92]	19,99 [12,89 – 21,9]	21,08 [11,83 – 48]	13,39%	-16,37%	-5,17%

Примітка: * – статистично значні розбіжності при рівні $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою.

(51,09%), при значенні аналогічного показника у контрольній групі осіб на 41,51 та 71,39% більше відносно хворих з ускладненим перебігом ЦД та без ускладнень ($p < 0,05$).

Пацієнти другої клінічної групи характеризувалися наступною залежністю рівнів оментину від особливостей перебігу ЦД типу 2: за наявності ускладнень оментин був на 5,17% нижче контролю, за відсутності ускладнень — на 16,37%. Когорта пацієнтів із ЦД типу 2 та НМТ без ускладнень мала на 13,39% нижче значення оментину, ніж пацієнти цієї ж групи, але з

ускладненим перебігом.

Концентраційний показник метаболізму оментину в обстежених осіб залежно від кардіоваскулярного ризику у хворих різних груп представлений в таблиці 5.

Зниження рівнів оментину відбувалося при підвищенні кардіоваскулярного ризику: пацієнти із ЦД типу 2 та ожирінням і високим кардіоваскулярним ризиком мали на 39,48% вищий показник оментину відносно пацієнтів із ЦД, ожирінням та дуже високим кардіоваскулярним ризиком ($p < 0,05$). Контрольна група мала показник оментину на рівні 21,08 нг/мл, що на 61,43 та

Оригінальні дослідження

Таблиця 5

Концентраційний показник метаболізму оментину в обстежених осіб залежно від кардіоваскулярного ризику у хворих різних груп (Ме [Q25; Q75])

Показник	Високий	Дуже високий	Контроль	%	%	%
	1	2	3			
1-ша група						
Оментин, нг/мл	8,13 [5,43 – 10,96]	4,92 [0,76 – 11,9] *	21,08 [11,83 – 48]	-39,48%	-61,43%	-76,66%
2-га група						
Оментин, нг/мл	21,63 [20,49 – 22,14]	16,08 [13,38 – 21,33]	21,08 [11,83 – 48]	-25,66%	2,61%	-23,72%

Примітка: * – статистично значні розбіжності при рівні $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою.

76,66% більше, ніж у хворих на ЦД типу 2 із НМТ та високим або дуже високим кардіоваскулярним ризиком.

Аналогічна ситуація спостерігалася і в другій групі пацієнтів із ЦД типу 2 без НМТ: зниження рівня оментину при підвищенні кардіоваскулярного ризику становило 25,66%. Майже не виявлено статистично значущої різниці між пацієнтами із ЦД типу 2 без ожиріння з високим кардіоваскулярним ризиком та групою контролю — 2,61%. У той же час за наявності дуже високого кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із ЦД без ожиріння різниця із контролем становила 23,72% на користь останнього.

Висновки

1. Наявність у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу надлишкової маси тіла та ожиріння призводить до зниження рівня маркера компенсації порушеного метаболізму вуглеводів та ліпідів, зменшення інсулінорезистентності — оментину на 127,48% відносно пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 без надлишкової маси тіла та ожиріння.

2. Пацієнти зі значеннями глікованого гемоглобіну HbA1c більше 8% демонстрували зменшення значень оментину порівняно із пацієнтами з компенсованим перебігом цукрового діабету, різниця була більш виражена у хворих із надлишковою масою тіла та ожирінням (28,29%, $p < 0,05$), за відсутності надлишкової маси тіла та ожиріння різниця становила 13,66%.

3. Збільшення тривалості перебігу цукрового діабету 2-го типу призводило до депресії досліджуваного маркера оментину в пацієнтів з ожирінням на 39,24% ($p < 0,05$), за відсутності ожиріння — на 25,95%.

4. Розвиток ускладненого перебігу цукрового діабету 2-го типу в пацієнтів з ожирінням призводив до зниження значень оментину на 51,09% ($p < 0,05$), за відсутності ожиріння — на 13,39%.

5. Високий та дуже високий кардіоваскулярний ризик у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням призводив до різниці в значеннях оментину на 39,48% ($p < 0,05$) на користь високого ризику, а в пацієнтів без ожиріння — на 25,66%.

Перспективи подальших досліджень. Перспективою для наступних досліджень є вивчення динаміки рівня трансформуючого фактора росту бета-1 сировотки крові у хворих із метаболічним синдромом при терапії інгібіторами SGLT2.

Список літератури

1. INTEGRA study protocol: primary care intervention in type 2 diabetes patients with poor glycaemic control. Molló À, Berenguera A, Rubinat E, Vlachos B, Mata M, Franch J, Bolibar B, Mauricio D. BMC Fam Pract. 2019 Feb 7;20(1):25. DOI: 10.1186/s12875-019-0916-9.
2. Fifteen years of continuous improvement of quality care of type 2 diabetes mellitus in primary care in Catalonia, Spain. Mata-Cases M, Roura-Olmeda P, Berengué-Iglesias M.; Diabetes Study Group in Primary Health Care (GEDAPS: Grup d'Estudi de la Diabetis a l'Atenció Primària de Salut, Catalanian Society of Family and Community Medicine). Int J Clin Pract. 2012 Mar;66(3):289-98. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02872.x.
3. Intranasal Targeting of Hypothalamic PTP1B and TCPTP Reinstates Leptin and Insulin Sensitivity and Promotes Weight Loss in Obesity. Dodd GT, Xirouchaki CE, Eramo M, Mitchell CA, Andrews ZB, Henry BA, Cowley MA, Tiganis T. Cell Rep. 2019 Sep 10;28(11):2905-22.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.08.019.
4. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. Trends Pharmacol Sci. 2015;36(7):461-70. DOI: 10.1016/j.tips.2015.04.014.
5. Кунцевич АК. Риск метаболічного синдрому і питання. Ожирение и метаболизм. 2015; 12. (№1): 3-10. DOI: 10.14341/omet20151.
6. Abd-Elbaky AE, Abo-Elmatty DM, Mesbah NM, Ibrahim SM. Omentin and apelin concentrations in relation to obesity, diabetes mellitus type two, and cardiovascular diseases in Egyptian population. International Journal of Diabetes in Developing Countries. 2015;36(1):52-58. DOI: 10.1007/S13410-015-0416-y.
7. Splichal Z, Bienertova-Vasku J, Novak J, et al. The common polymorphism Val109Asp in the omentin gene is associated with daily energy intake in the Central-European population. Nutr Neurosci. 2015;18(1):41-48. doi: 10.1179/1476830513y.0000000100.
8. Исакова ЖТ, Талайбекова ЭТ, Асамбаева ДА, Керимкулова АС, Лунегова ОС, Алдашева НМ, Алдашев АА. Ассоциация полиморфного маркера Val109Asp гена оментина с абдоминальным ожирением в кыргызской популяции. Проблемы эндокринологии. 2016;62(3):4-8. https://doi.org/10.14341/probl20166234-8.

9. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology. 2014. <https://www.aace.com/files/2014>.

References

- INTEGRA study protocol: primary care intervention in type 2 diabetes patients with poor glycaemic control. Molló À, Berenguera A, Rubinat E, Vlachó B, Mata M, Franch J, Bolívar B, Mauricio D. BMC Fam Pract. 2019 Feb 7;20(1):25. DOI: 10.1186/s12875-019-0916-9.
- Fifteen years of continuous improvement of quality care of type 2 diabetes mellitus in primary care in Catalonia, Spain. Mata-Cases M, Roura-Olmeda P, Berengué-Iglesias M.; Diabetes Study Group in Primary Health Care (GEDAPS: Grup d'Estudi de la Diabetis a l'Atenció Primària de Salut, Catalanian Society of Family and Community Medicine). Int J Clin Pract. 2012 Mar;66(3):289-98. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02872.x.
- Intranasal Targeting of Hypothalamic PTP1B and TCPTP Restores Leptin and Insulin Sensitivity and Promotes Weight Loss in Obesity. Dodd GT, Xirouchaki CE, Eramo M, Mitchell CA, Andrews ZB, Henry BA, Cowley MA, Tiganis T. Cell Rep. 2019 Sep 10;28(11):2905-22.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.08.019.
- Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. Trends Pharmacol Sci. 2015;36(7):461-70. DOI: 10.1016/j.tips.2015.04.014.
- Kuntsevych AK. Rysk metabolicheskogo syndroma u pytanye [Metabolic syndrome risk and nutrition]. Ozhynenye y metabolizm. 2015; 12(1): 3-10. DOI: 10.14341/omet20151. (in Russian).
- Abd-Elbaky AE, Abo-Elmatty DM, Mesbah NM, Ibrahim SM. Omentin and apelin concentrations in relation to obesity, diabetes mellitus type two, and cardiovascular diseases in Egyptian population. International Journal of Diabetes in Developing Countries. 2015;36(1):52-58. DOI: 10.1007/S13410-015-0416-y.
- Splichal Z, Bienertova-Vasku J, Novak J, et al. The common polymorphism Val109Asp in the omentin gene is associated with daily energy intake in the Central-European population. Nutr Neurosci. 2015;18(1):41-48. doi: 10.1179/1476830513y.0000000100.
- Isakova ZhT, Talaybekova ET, Asambaeva DA, Kerimkulova AS, Lunegova OS, Aldasheva NM, et al. Assotsiatsiya polimorfnoho markera Val109Asp gena omentina s abdominalnym ozhireniem v kyrgyzskoy populyatsii. Problemy endokrinologii [Association of the polymorphic marker Val109Asp of the omentin gene with abdominal obesity in the Kyrgyz population]. 2016;62(3):4-8. <https://doi.org/10.14341/probl20166234-8>. (in Russian).
- The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology. 2014. <https://www.aace.com/files/2014>.

Відомості про автора

Солов'юк Олена Анатоліївна — аспірант кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна.

Сведения об авторе

Соловьёв Елена Анатольевна — аспирант кафедры терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина.

Information about the authors

Solovyuk O. A. — post graduate student, Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Endocrinology, State Institution “Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine”, Zaporizhzhia, Ukraine.

Надійшла до редакції 17.02.2020
Рецензент — проф. Пашковська Н.В.
 © О.А. Солов'юк, 2020

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КАРДІОЦИТОПРОТЕКЦІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ ШЛЯХОМ ЦИФРОВОЇ ОБРОБКИ ЕКГ (ДИГІТАЛІЗАЦІЇ) З ПОДАЛЬШОЮ ЇЇ ЕКСПЕРТНОЮ ОЦІНКОЮ

В.К. Тащук, О.С. Полянська, П.Р. Іванчук, Р.А. Нестеровська, М.В. Тащук

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

Ключові слова:

кількісна оцінка електрокардіограми, кардіоцитопротекція, стабільна стенокардія, гострий коронарний синдром, β -адреноблокатори, аміодарон.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 142-151.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.19

E-mail: vtashchuk@ukr.net

Мета роботи — дослідити вплив кардіоцитопротекції на варіабельність серцевого ритму (ВСР) у лікуванні хворих на гострий Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ) та стабільну стенокардію (СтСт) шляхом цифрової обробки ЕКГ і її дигіталізації з подальшою експертною оцінкою.

Матеріал і методи. Обстежено 124 пацієнти на гострий Q-ІМ і СтСт, які надійшли в Обласний клінічний кардіологічний центр м. Чернівці в період 2017–18 рр. Проведено лікування згідно з уніфікованими протоколами МОЗ України з оцінкою ефективності впровадження метаболічної терапії з використанням препаратів Тівортін, Тіворель, Корвітин та Тіотриазолін у зіставленні з Аміодароном і Бісопрололом в умовах гострого тесту з реєстрацією другого відведення стандартної ЕКГ упродовж 30 с за допомогою електрокардіографа «Easy ECG Monitor Prince 180B» («HealForce», КНР) перед використанням досліджуваного препарату та на висоті його дії у хворих на Q-ІМ порівняно з групою СтСт.

Результати. У ході дослідження при комплексному аналізі впливів кардіоцитопротективної терапії у групі пацієнтів з Q-ІМ, на відмінну від СтСт, встановлено, що аргініну гідрохлорид зменшує показник SDNN і активує симпатичний контур, однак позитивним є зменшення тривалості і дисперсії інтервалу QT у цих пацієнтів після використання, також аргініну гідрохлорид і кверцетин зменшують депресію сегмента ST при ІМ, а отже, знижують ризик ішемії і не засвідчують про зростання ризику аритмічної смерті, визначене антиішемічне спрямування показника відношення максимальних швидкостей диференційованого зубця T на фоні вживання препаратів Корвітину і Тівортину, що більш виражено у випадку Тівортину. Доведена можливість ефективною кількісною оцінкою електрокардіограми шляхом її цифрової обробки (дигіталізації) з використанням власного програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ» (свідоцтво про реєстрацію авторського права N73687 від 05.09.2017 р.) у виділених групах хворих.

Висновки. Рання діагностика та своєчасне призначення адекватної комбінованої терапії із включенням Бісопрололу, Аміодарону та препаратів із метаболічною спрямованістю дозволяють досягти швидкого клінічного ефекту і запобігти прогресуванню основного патологічного процесу та розвитку ускладнень.

Ключевые слова:

количественная оценка электрокардиограммы, кардиоцитопротекция, стабильная стенокардия, острый коронарный синдром, β -адреноблокаторы, амиодарон.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КАРДИОЦИТОПРОТЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ПУТЕМ ЦИФРОВОЙ ОБРАБОТКИ ЭКГ (ДИГИТАЛИЗАЦИИ) С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ЕЕ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКОЙ

В.К. Тащук, О.С. Полянская, П.Р. Иванчук, Р.А. Нестеровская, М.В. Тащук

Цель работы — исследовать влияние кардиоцитопротекции на вариабельность сердечного ритма (ВСР) в лечении больных с острым Q-инфарктом миокарда (Q-ИМ) и стабильной стенокардией (СтСт) путем цифровой обработки ЭКГ и ее дигитализации с последующей экспертной оценкой.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 142-151.

Материал и методы. Обследовано 124 пациента с острым Q-ИМ и СтСт, поступивших в Областной клинический кардиологический центр г. Черновцы в период 2017–2018 гг. Проведено лечение согласно с унифицированными протоколами Минздрава Украины по оценке эффективности внедрения метаболической терапии с использованием препаратов Тивортин, Тиворель, Корвитин и Тиотриазолин в сопоставлении с Амиодароном и Бисопрололом в условиях острого теста по регистрации второго отведения стандартной ЭКГ в течение 30 с с помощью аппарата «Easy ECG MonitorPrince 180B» («HealForce»), КНР) перед использованием исследуемого препарата и на высоте его действия у больных с Q-ИМ в сравнении с группой СтСт.

Результаты. В ходе исследования при комплексном анализе действий кардиоцитопротекторной терапии в группе пациентов с Q-ИМ в отличие от СтСт, установлено, что аргинина гидрохлорид уменьшает показатель SDNN и активизирует симпатичный контур, однако положительным является уменьшение продолжительности и дисперсии интервала QT у этих пациентов после его использования, также аргинина гидрохлорид и кварцетин уменьшают депрессию сегмента ST при ИМ, а следовательно снижают риск ишемии и не указывают на увеличение риска аритмической смерти, определено антиишемическое сопряжение показателя отношения максимальных скоростей дифференцированного зубца T на фоне приема препаратов Корвитин и Тивортин, что более выражено в случае Тивортина. Доказана возможность эффективной количественной оценки ЭКГ при ее цифровой обработке (дигитализации) с использованием собственного программного обеспечения «Смарт-ЕКГ» (свидетельство о регистрации авторского права N73687 от 05.09.2017) в представленных группах больных.

Выводы. Ранняя диагностика и своевременное назначение адекватной комбинированной терапии с включением Бисопролола, Амиодарона и препаратов с метаболической направленностью позволит достичь быстрого клинического эффекта и предупредить прогрессирование основного патологического процесса и развития осложнений.

Keywords: quantitative evaluation of electrocardiogram, cardiocytoprotection, stable angina pectoris, acute coronary syndrome, β -blockers, amiodarone.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 142-151.

EVALUATION OF THE CARDIOPROTECTION EFFICIENCY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND STABLE ANGINA PECTORIS BY MEANS OF DIGITAL PROCESSING OF ECG (DIGITALIZATION) WITH SUBSEQUENT EXPERT ASSESMENT

V.K. Tashchuk, O.S. Polianska, P.R. Ivanchuk, R.A. Nesterovska, M.V. Tashchuk

The aim of the work is to investigate the influence of cardiocytoprotection on heart rate variability (HRV) in the treatment of patients with acute Q wave myocardial infarction and stable angina pectoris by digital processing of the ECG and its digitization with a subsequent expert assessment.

Material and methods. 124 patients with acute Q-MI and SAP admitted to regional clinical cardiology center of Chernivtsi during the period 2017-18 were examined. The treatment was held in accordance with the unified records of the Ministry of Healthcare of Ukraine with the evaluating of effectiveness of the implementation of metabolic therapy by using medications Tivortin, Tivorel, Korvityn and Tiotryzolin in comparison with Amiodarone and Bisoprolol in the conditions of the acute test with the registration of the second derivations of the standard ECG for 30 s by using electrocardiograph «Easy ECG Monitor-Prince180B» («HealForce» PRC) before using the drugs which were examined and at the height of their effect on patients with Q-IM in comparison with the SAP group.

Results. During the research with integrated analysis of impacts of cardiocy-

Оригінальні дослідження

toprotection therapy in patients with the Q-IM, in contrast to the SAP group, it was found that arginine chloride reduces the rate of SDNN and activates a sympathetic contour, but the positive is the reduction of the duration and dispersion of QT interval in these patients after using it, arginine chloride and quercetin also reduce the variance of ST segment when MI, and therefore reduce the risk of ischemia and does not indicate the increase of the risk of arrhythmic death, indicated antiarrhythmic direction of the indicator of the maximum rate of differential T wave on the background of using of Corvityn and Tivortin, which is more showed in the case with Tivortin. The possibility of effective quantitative evaluation of the electrocardiogram by digital processing (digitization) by using its own security software «Smart ECG» (certificate of registration of copyright N73687 from 05.09.2017 g.) in the selected groups of patients was proved.

Conclusion. *Early diagnostic and timely prescription of adequate therapy with inclusion of Bisoprolol, Amiodarone, and medicines with metabolic focus allow us to achieve rapid clinical effect and to prevent the progression of the main pathological process and the development of complications.*

Вступ. На сьогоднішній день ішемічна хвороба серця (ІХС) є найпоширенішою причиною смерті у світі [1]. Оцінка рівня функціонального стану серця є основним і ефективним інструментом у плані прогнозу щодо несприятливих серцево-судинних подій для пацієнтів з підозрою на гострий коронарний синдром (ГКС) [2].

Через зростання поширеності ГКС у діагностиці домінуючою скаргою є оцінка болю у грудній клітці, з якою стикаються лікарі екстреної медицини у відділенні кардіореанімації. Збір анамнезу та оцінка серцевих біомаркерів є основою процесу об'єктивізації стану пацієнтів, що надійшли в кардіореанімаційне відділення із симптомами ГКС [3].

Сигнали електрокардіограми (ЕКГ) мають вирішальне значення для визначення стану здоров'я серця людини [4,5,6] вже понад 100 років. ЕКГ у 12 відведеннях є найбільш часто використовуваним маркером серцевої події [7,8].

Прогрес у галузі біомедичних обчислень і обробки сигналів, а також доступні обчислювальні потужності повсякденної практики пропонують нові можливості для аналізу ЕКГ.

Нині представлений новий алгоритм стиснення сигналу, що заснований на концептуалізації "Blaschke unwinding adaptive Fourier decomposition" (AFD) — нещодавно розробленій теорії декомпозиції сигналу, яка використовує факторизацію Nevanlinna та принцип максимального відбору на кожному етапі декомпозиції і досягає більш швидкої конвергенції з більшою точністю. Запропонований алгоритм стиснення застосовується до обробки сигналу ЕКГ. З метою оцінки ефективності алгоритму стиснення, крім загальних критеріїв оцінки, ми визначаємо й інші критерії — аналіз варіабельності серцевого ритму (BCP), оцінка інформації про пікові показники зубців R тощо [9].

У період з 2009 по 2019 рр. опубліковано ряд національних та міжнародних клінічних рекомендацій, в яких фармакологічну кардіоцитопротекцію розглядають як важливий компонент стратегії зменшення ризику,

реалізація якого необхідна у пацієнтів з підвищеною вірогідністю кардіальних ускладнень [10].

Згідно із сучасними рекомендаціями Європейської спільноти кардіологів, препаратом вибору пацієнтам з ІХС (стабільною стенокардією (СтСт) та інфарктом міокарда (ІМ)), серцевою недостатністю (СН) є селективні β -адреноблокатори (β -АБ), одним із найобговорюваніших β -АБ у сучасній літературі є Бісопролол [11]. Сучасні селективні β 1-АБ характеризуються максимальною вибірковістю, короткою або середньою тривалістю дії. Механізм кардіопротекції в основному включає негативний інотропний і хронотропний ефекти і, як наслідок, зниження потреби міокарда в кисні і макроергічних субстратах, збільшення коронарного кровотоку в результаті подовження діастолі, внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію в кардіоміоцитах шляхом гальмування β 1-цАМФ-залежного внутрішньоклітинного біохімічного каскаду та відновлення зниженої (на тлі вираженої гіперкатехоламінемії) спорідненості β -АБ до катехоламінів [12].

За останні 40 років до найбільш застосовуваних антиаритмічних препаратів належить Амідарон. Цей лікарський препарат є йодованим похідним бензофурану, високоліпофільним із непередбачуваною фармакокінетикою, а також визнаним коронарним та периферичним судинорозширювальним засобом. Його можна рекомендувати пацієнтам із дисфункцією лівого шлуночка після ІМ або особам із застійною СН та гіпертрофічною кардіоміопатією, а регулярне застосування супроводжується подовженням інтервалу QT та QTc. Амідарон найпотужніший фармакологічний засіб для тривалої підтримки синусового ритму у пацієнтів з фібриляцією передсердь, а комбінація Амідарону з β -АБ має особливість знижувати ймовірність аритмічної смерті внаслідок впливу на шлуночкову тахіаритмію у пацієнтів із СН [11].

В останні роки в терапії серцево-судинних захворювань велика увага приділяється препаратам із мультимодальною дією. До таких препаратів відноситься

Корвітин. Корвітин має антиоксидантну, імуномодулюючу, мембраностабілізуючу, кардіопротективну, антигіпоксичну і протизапальну дію, посилює репаративні процеси, має властивості модулятора активності ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), які впливають на вільнорадикальні процеси і відповідають за клітинний біосинтез оксиду азоту, протеїназ [12]. Інгібуюча дія препарату на мембранотропні ферменти і, перш за все, 5-ліпоксигеназу позначається на гальмуванні синтезу лейкотриєнів LTC₄ і LTD₄. Корвітин підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, що пояснює його кардіопротективну дію при ішемічних і реперфузійних ураженнях серця. Препарат проявляє також антиоксидантні та імуномодулюючі властивості, знижує вироблення цитотоксичного супероксидного аніона, нормалізує активацію субпопуляційного складу лімфоцитів, і супероксид знижує рівень їх активації. Гальмуючи продукцію протизапальних цитокінів IL-1 β , IL-8, Корвітин впливає на зменшення об'єму некротизованого міокарда та посилення репаративних процесів [13]. L-карнітин відіграє важливу роль в енергетичному обміні в міокарді за рахунок переносу вільних жирних кислот з цитозолу всередину мітохондрій, забезпечуючи біодоступність високоенергетичного субстрату для окисного метаболізму в кардіоміоцитах, що позитивно впливає на метаболізм і функцію лівого шлуночка [14].

Мета роботи — дослідити вплив кардіоцитопротекції на варіабельність серцевого ритму в лікуванні хворих на гострий Q-інфаркт міокарда та стабільну стенокардію шляхом цифрової обробки електрокардіограми і її дигіталізації з подальшою експертною оцінкою.

Матеріал і методи. Обстежено 124 пацієнти на гострий Q-ІМ і СтСт, що надійшли до Обласного клінічного кардіологічного центру м. Чернівці в період 2017–18 рр. Діагноз ГІМ визначали з урахуванням рекомендацій «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації: Гострий коронарний синдром із елевацією сегмента ST» (Наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р.), проведено лікування згідно з уніфікованими протоколами МОЗ України про надання допомоги хворим зі стабільною ІХС і з оцінкою ефективності впровадження метаболічної терапії з використанням препаратів аргініну гідрохлориду (Тівортін, «Юрія-Фарм»), розчинну аргініну гідрохлориду та левокарнітину (Тіворель, «Юрія-Фарм»), водорозчинного кверцетину (Корвітин, «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод») та Тіотриазоліну («Артеріум») у зіставленні з блокатром калієвих каналів (БКК) Амідароном (Кордарон, Sanofi) і β -АБ Бісопрололом (Конкор, Takeda/Acino) в умовах гострого тесту з реєстрацією другого відведення стандартної ЕКГ упродовж 30 с за допомогою електрокардіографа «Easy ECG Monitor Prince 180B» («HealForce», КНР) перед використанням досліджуваного препарату та на висоті його дії. Всім пацієнтам проведено обстеження, яке включало оцінку ЕКГ із

дослідженням показників ВСР [15], дисперсії інтервалу QT, оцінкою феноменів фази реполяризації [16] та фотоплетизмографії (ФПГ) за допомогою смартфона [17] з дослідженням варіабельності частоти пульсу (ВЧП). Кількісний аналіз ЕКГ передбачав її дигіталізацію з використанням власної системи оцінки «Смарт-ЕКГ» (свідоцтво про реєстрацію авторського права N73687 від 05.09.2017 р.) з дослідженням стану ВСР після аналізу 30-секундної реєстрації інтервалів RR і дисперсії інтервалів QT [18], змін фази реполяризації на ЕКГ за кількісної оцінки нахилу ST (“ST slope”) [19] із визначенням спрямування сегмента ST після точки J, кута β спрямування сегмента ST і висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST (H, висота нахилу ST, mV) через 1 с реєстрації та оцінки диференційованого зубця T при комп'ютерному аналізі ЕКГ, побудовою першої похідної зубця T [20] із розрахунком показника відношення максимальних швидкостей (ВМШ), як відношення змін різниці потенціалів на другому коліні зубця T до максимальної швидкості на його першому коліні диференційованої ЕКГ, та відношення сусідніх екстремальних значень (ВСЕЗ) на диференційованій ділянці зубця T за абсолютними значеннями за формулою $ВСЕЗ = (V1 - V3) / V1$ згідно з власно розробленим медичним програмним забезпеченням для кількісної оцінки ЕКГ [20,21,22,23,24,25]. Також усім хворим виконана реєстрація ФПГ (2 хв) на смартфоні з оцінкою ВЧП за використання програми «HeartRateVariability HRV Camera для Android» (freeware) порівняно з власним програмним забезпеченням «Smart-ECG» при реєстрації ЕКГ упродовж 30 с.

За результатів попереднього обстеження пацієнти були розподілені на дві групи. До першої клінічної групи увійшли 78 пацієнтів із діагнозом Q-ІМ, до другої клінічної групи — 46 пацієнтів із СтСт, яким призначили базове лікування відповідно до чинних протоколів, а також додатково рекомендовані препарати з кардіоцитопротективною дією у хворих на ГІМ порівняно із групою СтСт.

Статистичний аналіз містив вибіркоче середнє значення, стандартну похибку середнього, достовірність розбіжностей кількісних параметрів при перевірці «нульової» гіпотези із застосуванням парного t-критерію Student для двох залежних/незалежних вибірок та нормального розподілу масивів, t-критерію Wilcoxon — при розподілі, що відрізнявся від нормального, використано побудову емпіричного рівняння регресії і досліджено відношення шансів (ВШ).

Результати дослідження та їх обговорення. Нами проведено аналіз кардіоцитопротективного впливу метаболічних препаратів на показники ВСР та дисперсії інтервалу QT у всіх обстежених пацієнтів упродовж стаціонарного етапу лікування, проаналізовано взаємозв'язки між параметрами QT (DQT), визначено вплив вказаних препаратів на зміни фази реполяризації (косовисхідну і косонизхідну депресію та елевацію сегмента ST) з дослідженням кута β° спрямування і висоти продовження спрямування нахилу сегмента

Оригінальні дослідження

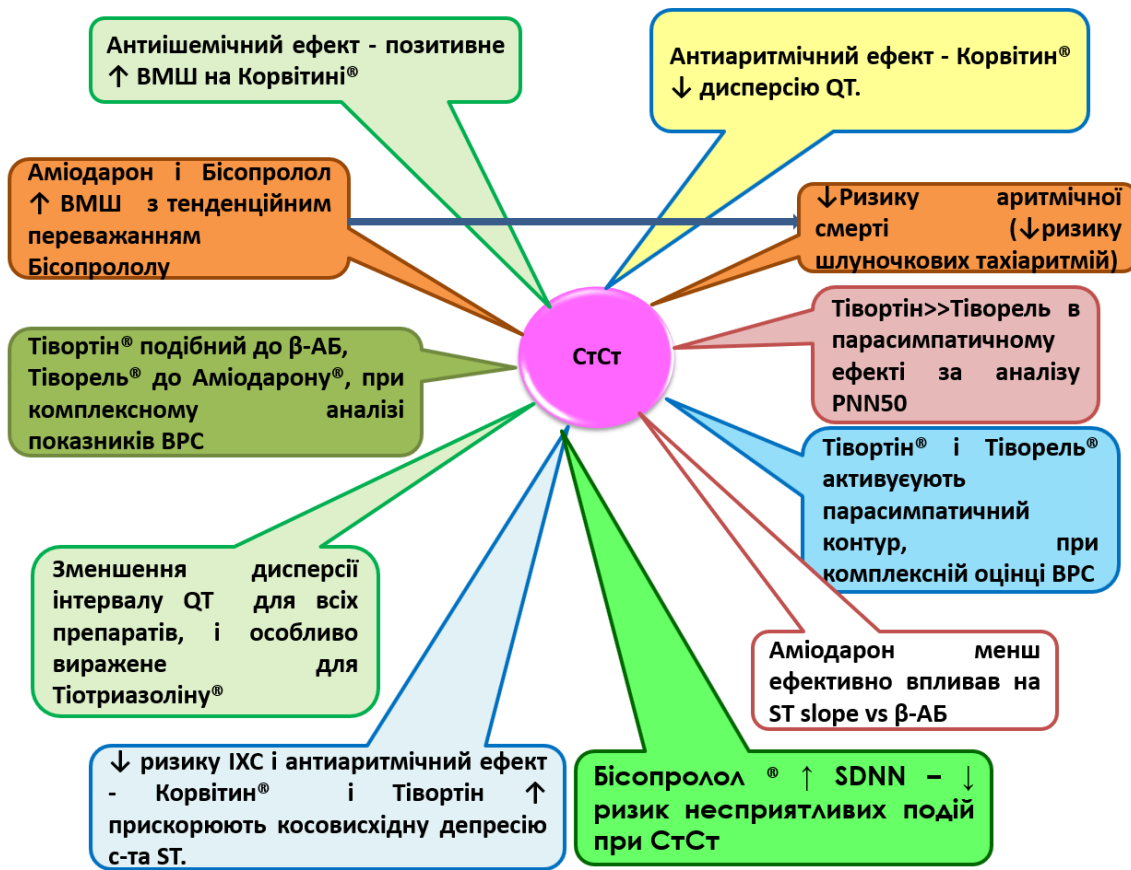


Рис. 1. Оцінка змін кількісних показників програми «Smart-ECG» при дигіталізації електрокардіограми у хворих на стабільну стенокардію на фоні кардіоцитопротекції

ST (висота нахилу ST, mV) через 1 с реєстрації та дослідження показників ВМШ і ВСЕЗ диференційованого зубця Т при побудові першої похідної стандартної ЕКГ у розподілі діагнозів СтСт та Q-ІМ. Зіставленню кардіоцитопротективної дії піддана оцінка ефектів метаболічних засобів та результатів застосування антиішемічних та антиаритмічних [17] препаратів II і III класів згідно з класифікацією Е. М. Vaughan-Williams (β-АБ Бісопролол і БКК Амiodарон).

Прогностичне значення показників ВРС [7] оцінювали порівнюючи при СтСт дію препаратів (Амiodарону і Бісопрололу) за впливом на показники ВРС, як наведено на рисунку 1, а отже, з'ясували тенденцію до більш позитивного приросту показника Δ%RR-SDNN для β-АБ Бісопрололу (Δ% + (13,48±7,8)%) проти БКК Амiodарону (Δ% + (5,44±5,20)%, p=0,6). При комплексному аналізі впливу препаратів на показники ВРС для Амiodарону і Бісопрололу та кардіопротективної терапії встановили, що вплив Тівортину (Δ% +11,56%) був подібним до β-АБ, а Тіворелю (Δ% +5,64%) — до Амiodарону, а отже, препарати зменшували ризик несприятливих подій при СтСт та активували парасимпатичний контур. Спостерігалася відмінна картина у пацієнтів із ГІМ. Так, Тівортін зменшував основні показники ВРС (SDNN, CV, RMSSD, MxDMn, Mo) і активував симпатичний контур. Суттєву увагу привертає зниження показника SDNN за обох методів — ФПГ із смартфона (35,33 мс) і згідно

з програмою «Смарт-ЕКГ» (37,27 мс) при ГІМ. Зменшення показників SDNN <70 мс або <50 мс вважається негативним довгостроковим прогностичним фактором після ГІМ, хоча і більш залежне зі зниженням фракції викиду, оскільки відомо, що ризик смерті в цьому випадку в 5,3 раза є більшим [26]. Також, для метаболічної терапії Корвітином у пацієнтів із ГІМ та СтСт переважаючим ефектом був симптоактивуючий вплив.

Оцінка змін показника PNN50 при СтСт свідчала про вплив Амiodарону (Δ% + (8,73±6,50)%) порівняно з Бісопрололом (Δ% — (7,22±5,90)%, p=0,076) на міокард і фізіологічно сприятливої перебудови вегетативної регуляції серцевого ритму у бік зростання активності парасимпатичної складової. Застосування Амiodарону в динаміці збігається зі змінами показників для Тівортину (Δ% +7,54%), а Бісопролол формує спрямування подібне до Тіворелю (Δ% —2,25%), що є втричі більш вираженим [25].

Наступному аналізу піддано вплив Тівортину на дисперсію інтервалу QT у пацієнтів з ГІМ, встановлено зниження показників та стабілізацію фази реполяризації. Таким чином, зменшення показників дисперсії QT при ГІМ вказує на позитивний ефект від застосування Тівортину в цій групі пацієнтів. У групі СтСт спостерігалася, навпаки, деяке збільшення показників DQT та QTSD, за практично відсутніх змін у DQTc та QTcSD, що можна пояснити не прямими змінами, а впливом

на частоту серцевих скорочень і фаз реполяризації відповідно до метаболічних ефектів препарату.

За нашими спостереженнями, у пацієнтів із СтСт виявлено зменшення у відсотковому співвідношенні показника дисперсії інтервалу QT ($\Delta\%QT-DQT$) у групах Амідарону ($\Delta\% -1,67\pm 2,9\%$) та Бісопрололу ($\Delta\% 13,33\pm 7,8\%$) з не достовірним, але суттєвим (у 8 разів) переважанням зменшення ($p=0,18$) DQT для останнього, а отже, із імовірно більш позитивним впливом для β -АБ. Зміни для Бісопрололу спрямовані в одному напрямку з Корвітином ($\Delta\%-22,5\%$), і ще більш виражені — для Тіотриазоліну ($\Delta\% 40,00\%$), що, враховуючи ефекти позитивного приросту показника $\Delta\% RR-SDNN$ і зменшення показника дисперсії інтервалу QT ($\Delta\%QT-DQ$), дає підставу оцінити позитивний медикаментозний ефект запропонованого лікування. А у групі з ГІМ, навпаки, усі показники зростали на фоні прийому Корвітину.

Також при порівнянні впливу кардіопротективної терапії [24] та Амідарону і Бісопрололу на величину кута β° спрямування сегмента ST і висоту продовження спрямування нахилу сегмента ST (висота нахилу ST, mV) через 1 с реєстрації свідчило про ефекти різного ступеня вираження, котрі, однак, мали позитивний вплив на ймовірність розвитку аритмічної смерті.

У групі пацієнтів із СтСт під час аналізу впливу Амідарону на величину і спрямування кута β° ("ST slope") з'ясували, що ефект був дещо меншим, ніж від Бісопрололу ($\Delta\% - (3,76\pm 4,4)$ проти $\Delta\% - (1,03\pm 2,30)\%$ відповідно, $p=0,47$), а отже, Амідарон не прискорював косовисхідної депресії сегмента ST. Пацієнти з косонизхідною депресією сегмента ST мають підвищений показник відношення шансів розвитку аритмічної смерті — 3,14 (95% довірчий інтервал 1,56–6,30) [27,28].

Ефект застосування кардіоцитопротективної терапії у пацієнтів із СтСт полягав, навпаки, у тенденції до збільшення величини позитивно спрямованого кута β° ("ST slope") для Кверцетину ($\Delta\% +2,25$), розчину Тівортину ($\Delta\% +0,86$) і Тіотриазоліну ($\Delta\% +12,11$), перетворюючи звичайну депресію сегмента ST у прискорену косовисхідну форму. Кардіоцитопротекція при застосуванні препаратів Корвітин та Тівортин при ГІМ свідчила про зменшення кута β° спрямування сегмента ST і висоти подовження спрямування нахилу сегмента ST, достовірного для обох препаратів, однак із більш вираженим ефектом для Корвітину. Аналізуючи метаболічні властивості Корвітину, виявили зростання скорочувальної здатності міокарда, покращення метаболізму кардіоміоцитів, зменшення об'єму некротизованого міокарда та посилення репаративних процесів [12], що є ознакою зниження ризику аритмічної смерті та зниження розвитку ІХС.

Щодо впливу застосування Амідарону і Бісопрололу на показники першої похідної аналізу зубця Т, у групі пацієнтів із СтСт відзначено незначний позитивний вплив на показник ВМШ з його спрямуванням для обох препаратів із незначними тенденційними зміщеннями в напрямку переважання ефекту Бісопрололу ($\Delta\% +$

$(0,39\pm 1,4)\%$ та $\Delta\% + (0,44\pm 1,5)\%$, $p>0,999$), що свідчить про можливість зниження швидкості аритмічної смерті внаслідок шлуночкових тахіаритмій [11].

Останнім фрагментом дослідження було зіставлення впливу метаболічної терапії Корвітином у групах пацієнтів із ГІМ та СтСт на показники диференційованого зубця Т з аналізом ВМШ відповідно до результатів, отриманих при застосуванні програмно-діагностичного комплексу «Смарт-ЕКГ». Встановлено приріст показника $\Delta\%$ ВМШ у групі пацієнтів з ГІМ на 54,96% внаслідок прийому Корвітину і на 107,84% — для Тівортину та несподівано незначне зменшення цього параметра у групі пацієнтів із хронічною ІХС, які приймали Корвітин ($\Delta\%-2,38$), і незначне коливання в позитивний бік через вживання Тівортину ($+0,17\%$), як наведено на рисунку 2.

Тенденції до змін показника $\Delta\%$ ВСЕЗ у пацієнтів із СтСт демонструють його зниження на тлі прийому Бісопрололу ($\Delta\% - (0,65\pm 1,80)$ проти $\Delta\% + (0,07\pm 0,61)$ на тлі Амідарону, $p>0,999$) і різноспрямовані зміни для препаратів кардіоцитопротективної терапії, з деяким збільшенням для груп Кверцетину ($\Delta\% +2,0$) і Тіотриазоліну ($\Delta\% +2,6$) та зменшення для Тівортину ($\Delta\% -0,4$) і Тіворелю ($\Delta\% -0,61$).

Таким чином, після проведеного дослідження виявлені більш сприятливі зміни показників ВСР вже на стаціонарному етапі лікування у пацієнтів, які приймали Бісопролол, Амідарон та препарати з доведеною кардіоцитопротективною дією порівняно з хворими, які застосовували базове лікування відповідно до чинних протоколів. Зменшення показників $SDNN <70$ мс або <50 мс, яке вважається негативним довгостроковим прогностичним фактором після ГІМ [1], хоча і більш залежне зі зниженням фракції викиду, оскільки відомо, що ризик смерті в цьому випадку в 5,3 раза є більшим. Для метаболічної терапії Корвітином у пацієнтів із ГІМ та СтСт переважаним ефектом є симпатозактивуючий вплив.

У групі пацієнтів із СтСт під час аналізу впливу Амідарону на величину і спрямування кута β° ("ST slope") з'ясували, що ефект був меншим, ніж від Бісопрололу, а отже, Амідарон не прискорював косовисхідної депресії сегмента ST. Пацієнти з косонизхідною депресією сегмента ST мають підвищений показник відношення шансів розвитку аритмічної смерті — 3,14 (95% довірчий інтервал 1,56–6,30). Аналізуючи метаболічні властивості Корвітину, виявили зростання скорочувальної здатності міокарда, покращення метаболізму кардіоміоцитів, зменшення об'єму некротизованого міокарда та посилення репаративних процесів, що є ознакою зниження ризику аритмічної смерті та зниження розвитку ІХС. Рання діагностика [5] та своєчасне призначення адекватної комбінованої терапії [24] із включенням Бісопрололу, Амідарону та препаратів із метаболічною спрямованістю дозволяють досягти швидкого клінічного ефекту і запобігти прогресуванню основного патологічного процесу та розвитку ускладнень.

Оригінальні дослідження



Рис. 2. Оцінка змін кількісних показників програми «Smart-ECG» при дигіталізації електрокардіограми у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда на фоні кардіоцитопротекції

Тенденції до змін показника $\Delta\%$ ВСЕЗ у пацієнтів із СтСт демонструють його зниження на тлі прийому Бісопрололу ($\Delta\%$ — $(0,65 \pm 1,80)$) проти $\Delta\%$ + $(0,07 \pm 0,61)$ на тлі Амідарону, $p > 0,999$) і різноспрямовані зміни для препаратів кардіоцитопротективної терапії, з деяким збільшенням для груп Кверцетину ($\Delta\%$ +2,0) і Тіотриазоліну ($\Delta\%$ +2,6) та зменшення для Тівортину ($\Delta\%$ -0,4) і Тіворелю ($\Delta\%$ -0,61).

Таким чином, після проведеного дослідження виявлені більш сприятливі зміни показників ВСР вже на стаціонарному етапі лікування у пацієнтів, які приймали Бісопролол, Амідарон та препарати з доведеною кардіоцитопротективною дією порівняно з хворими, які застосовували базове лікування відповідно до чинних протоколів. Зменшення показників $SDNN < 70$ мс або < 50 мс, яке вважається негативним довгостроковим прогностичним фактором після ГІМ [1], хоча і більш залежне зі зниженням фракції викиду, оскільки відомо, що ризик смерті в цьому випадку в 5,3 раза є більшим. Для метаболічної терапії Корвітином у пацієнтів із ГІМ та СтСт переважаючим ефектом є симпатикоактивуючий вплив.

У групі пацієнтів із СтСт під час аналізу впливу Амідарону на величину і спрямування кута β° ("ST slope") з'ясували, що ефект був меншим, ніж від Бісопрололу, а отже, Амідарон не прискорював косовисхідної депресії сегмента ST. Пацієнти з косонизхідною депресією сегмента ST мають підвищений показник відношення шансів розвитку аритмічної смерті — 3,14 (95% довірчий інтервал 1,56–6,30). Аналізуючи метаболічні властивості Корвітину, виявили зростання скорочувальної здатності міокарда, покращення метаболізму

кардіоміоцитів, зменшення об'єму некротизованого міокарда та посилення репаративних процесів, що є ознакою зниження ризику аритмічної смерті та зниження розвитку ІХС. Рання діагностика [5] та своєчасне призначення адекватної комбінованої терапії [24] із включенням Бісопрололу, Амідарону та препаратів із метаболічною спрямованістю дозволяють досягти швидкого клінічного ефекту і запобігти прогресуванню основного патологічного процесу та розвитку ускладнень.

Висновки

1. Доведена можливість ефективної кількісної оцінки електрокардіограми шляхом її цифрової обробки (дигіталізації) з використанням власного програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ» у хворих зі стабільною стенокардією та інфарктом міокарда.

2. Варіабельність серцевого ритму, залежно від методу оцінки — при реєстрації варіабельності частоти пульсу (фотоплетизмографія смартфоном) і варіабельності серцевого ритму (електрокардіографія) не свідчила про розбіжності відповідно до показників $SDNN$ і $rMSSD$, а отже, прогнозу захворювання.

3. При комплексному аналізі впливів кардіоцитопротективної терапії у групі пацієнтів з інфарктом міокарда, на відміну від стабільної стенокардії, встановлено, що аргініну гідрохлорид зменшує показник $SDNN$ і активує симпатичний контур, однак позитивним є зменшення тривалості і дисперсії інтервалу QT у цих пацієнтів після використання, також аргініну гідрохлорид і кверцетин зменшують дисперсію сегмента ST при інфаркті міокарда, а отже, знижують ризик ішемії і не засвідчують про зростання ризику аритмічної смерті, визна-

чене антиішемічне спрямування показника відношення максимальних швидкостей диференційованого зубця Т на фоні вживання препаратів Корвітину і Тівортину, що більш виражено у випадку Тівортину.

4. Кількісна оцінка електрокардіограми з її цифровою обробкою (дигіталізацією) може бути рекомендована для підвищення ефективності індивідуального підходу в лікуванні хворих на гостру та хронічну ішемічну хворобу серця з об'єктивізацією кардіоцитопротекції.

Перспективи подальших досліджень. Полягають у дослідженні дигіталізації ЕКГ, оцінці особливостей антиішемічної та кардіоцитопротективної терапії у пацієнтів з Q-ІМ та СтСт із застосуванням власного програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ»

Список літератури

1. Tomoaia R, Beyer RS, Simu G, Serban AM, Pop D. Understanding the role of echocardiography in remodeling after acute myocardial infarction and development of heart failure with preserved ejection fraction. *Med Ultrason*. 2019; 21(1):69-76. DOI: 10.11152/mu-1768.
2. de Hoog VC, Lim SH, Bank IE, Gijssberts CM, Ibrahim IB, Kuan WS, et al. HEART score performance in Asian and Caucasian patients presenting to the emergency department with suspected acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018; 7(7): 591-601. DOI: 10.1177/2048872617700870.
3. Sun D, Luo Z, Lu J, Zhang S, Che T, Chen Z, et al. Electrochemical dual-aptamer-based biosensor for nonenzymatic detection of cardiac troponin I by nanohybrid electrocatalysts labeling combined with DNA nanotetrahedron structure. *Biosens Bioelectron*. 2019; 134:49-56. DOI: 10.1016/j.bios.2019.03.049.
4. Xu X, Liang Y, He P, Yang J. Adaptive Motion Artifact Reduction Based on Empirical Wavelet Transform and Wavelet Thresholding for the Non-Contact ECG Monitoring Systems. *Sensors (Basel)*. 2019; 19(13): e2916. DOI: 10.3390/s19132916.
5. McKinney J, Johri AM, Poirier P, Fournier A, Goodman JM, Moulson N, et al. Canadian Cardiovascular Society Cardiovascular Screening of Competitive Athletes: The Utility of the Screening Electrocardiogram to Predict Sudden Cardiac Death. *Can J Cardiol*. 2019; 35(11):1557-66. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.08.023.
6. Buttà C, Zappia L, Laterra G, Roberto M. Diagnostic and prognostic role of electrocardiogram in acute myocarditis: A comprehensive review. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019; doi: 10.1111/anec.12726. [Epub ahead of print].
7. Ikeda-Yorifuji I, Yamada T, Tamaki S, Morita T, Furukawa Y, Iwasaki Y, et al. Prediction of sudden cardiac death in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction by ADMIRE-HF risk score and early repolarization pattern. *J Nucl Cardiol*. 2019; DOI: 10.1007/s12350-019-01639-6. [Epub ahead of print].
8. Hornick J, Costantini O. The Electrocardiogram: Still a Useful Tool in the Primary Care Office. *Med Clin North Am*. 2019; 103(5):775-84. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.04.003.
9. Tan C, Zhang L, Wu HT. A Novel Blaschke Unwinding Adaptive-Fourier-Decomposition-Based Signal Compression Algorithm With Application on ECG Signals. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2019; 23(2):672-82. DOI: 10.1109/JBHI.2018.2817192.
10. Козлов ІА. Фармакологическая кардиопротекция: что нового? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16(2):57-66. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-57-66>.
11. Mujović N, Dobrev D, Marinković M, Russo V, Potpara TS. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacol Res*. 2019; 151:104521. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104521.
12. Мищенко ТС, Дмитриева ЕВ. Комбинированная терапия препаратами Корвитин и Аксотилин в лечении больных с ишемическим инсультом. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2018; 1(95):31-6.
13. Пархоменко ОМ, Паламарчук Ю. Корвітин: огляд клінічної ситуації. За матеріалами XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018 Вер 26-27; Київ. *Здоров'я України*. 2018; 5 (60):43.
14. Швед МІ, Цуглевич ЛВ, Геряк СМ, Ковбаса НМ, Прокопович ОО, Ястремська ОІ. Шляхи підвищення ефективності лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019;1:173-81.
15. Pranata R, Yonas E, Vania R, Huang I. Markers of ventricular repolarization as an additional non-invasive electrocardiography parameters for predicting ventricular tachycardia/fibrillation in patients with Brugada Syndrome - A systematic review and meta-analysis. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2019; 19(6):205-10. DOI: 10.1016/j.ipej.2019.06.003.
16. Bourier F, Denis A, Cheniti G, Lam A, Vlachos K, Takigawa M, et al. Early Repolarization Syndrome: Diagnostic and Therapeutic Approach. *Front Cardiovasc Med*. 2018; 5:169. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00169.
17. Sohn K, Dalvin SP, Merchant FM, Kulkarni R, Sana F, Abohashem S, et al. Utility of a Smartphone Based System (cvrPhone) to Predict Short-term Arrhythmia Susceptibility. *Sci Rep*. 2019; 9(1):14497. DOI: 10.1038/s41598-019-50487-4.
18. Rodríguez-Jiménez AE, Cruz-Inerarity H, Negrín-Valdés T, et al. Corrected QT-Interval Dispersion: An Electrocardiographic Tool to Predict Recurrence of Myocardial Infarction. *MEDICC Rev*. 2019; 21(2-3):22-25.
19. Wang X, Zhang L, Gao C, Wu S, Zhu J. ST-segment elevation and the Tpeak-Tend/QT ratio predict the occurrence of malignant arrhythmia events in patients with vasospastic angina. *J Electrocardiol*. 2019; 53:52-56. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2019.01.001.
20. Ташук ВК, Полянська ОС, Іванчук ПР, Руснак ІТ. Побудова програмного забезпечення для кількісної оцінки електрокардіограми: можливості і дослідження зубця Т. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2015; 14(4):10-16.
21. Ташук ВК, Полянська ОС, Іванчук ПР, Ташук ІА, Аль - Салама МВ, Ташук МВ. Побудова програмного забезпечення для вивчення варіабельності серцевого ритму, дисперсії інтервалу QT. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015; 14(1):160-64.
22. Ташук ВК, Іванчук П, Ташук МВ, Полянська ОС, Амеліна ТМ, Маковійчук Ю, та ін. Кількісна оцінка електрокардіограми в порівнянні ефективності кардіопротекції при гострому інфаркті міокарда. *Букovinський медичний вісник*. 2017; 21 (2 Ч 1): 94-9.
23. Ташук ВК, Іванчук ПР, Амеліна ТМ, Ташук МВ. Кардіопротективні ефекти метаболічної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця: аналіз цифрової обробки електрокардіограми за допомогою програмного комплексу «Смарт-ЕКГ». *Клінічна та експериментальна патологія*. 2018; 17(2): 91-8.
24. Ташук ВК, Іванчук ПР, Полянська ОС, Ташук КГ, Савчук ОВ. Особливості застосування метаболічної терапії у хворих на гостру та хронічну ішемічну хворобу серця: аналіз цифрової обробки електрокардіограми за допомогою програмного комплексу «Смарт-ЕКГ». *Клінічна та експериментальна патологія*. 2018; 17(2):99-106.
25. Ташук ВК, Полянська ОС, Іванчук ПР, Амеліна ТМ, Ташук МВ. Кардіопротекція у хворих зі стабільною стенокардією: аналіз цифрової обробки електрокардіограми. *Український кардіологічний журнал*. 2018; 5:39-44.

Оригінальні дослідження

26. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987; 59(4):256-62. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)90795-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90795-8).
27. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, Aro AL, Luttinen S, Kerola T, et al. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation.* 2011; 123(23):2666-73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014068.
28. Demidova MM, Carlson J, Erlinge D, Platonov P. Early repolarization pattern on ECG recorded before the acute coronary event does not predict ventricular fibrillation during ST-elevation myocardial infarction. *Heart Rhythm.* 2019; pii: S1547-5271(19)31022-7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.11.011.

References

1. Tomoia R, Beyer RS, Simu G, Serban AM, Pop D. Understanding the role of echocardiography in remodeling after acute myocardial infarction and development of heart failure with preserved ejection fraction. *Med Ultrason.* 2019; 21(1):69-76. DOI: 10.11152/mu-1768.
2. de Hoog VC, Lim SH, Bank IE, Gijsberts CM, Ibrahim IB, Kuan WS, et al. HEART score performance in Asian and Caucasian patients presenting to the emergency department with suspected acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018; 7(7):591-601. DOI: 10.1177/2048872617700870.
3. Sun D, Luo Z, Lu J, Zhang S, Che T, Chen Z, et al. Electrochemical dual-aptamer-based biosensor for nonenzymatic detection of cardiac troponin I by nanohybrid electrocatalysts labeling combined with DNA nanotetrahedron structure. *Biosens Bioelectron.* 2019; 134:49-56. DOI: 10.1016/j.bios.2019.03.049.
4. Xu X, Liang Y, He P, Yang J. Adaptive Motion Artifact Reduction Based on Empirical Wavelet Transform and Wavelet Thresholding for the Non-Contact ECG Monitoring Systems. *Sensors (Basel).* 2019; 19(13): e2916. DOI: 10.3390/s19132916.
5. McKinney J, Johri AM, Poirier P, Fournier A, Goodman JM, Moulson N, et al. Canadian Cardiovascular Society Cardiovascular Screening of Competitive Athletes: The Utility of the Screening Electrocardiogram to Predict Sudden Cardiac Death. *Can J Cardiol.* 2019; 35(11):1557-66. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.08.023.
6. Buttà C, Zappia L, Lattera G, Roberto M. Diagnostic and prognostic role of electrocardiogram in acute myocarditis: A comprehensive review. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019; DOI: 10.1111/anec.12726. [Epub ahead of print].
7. Ikeda-Yorifuji I, Yamada T, Tamaki S, Morita T, Furukawa Y, Iwasaki Y, et al. Prediction of sudden cardiac death in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction by ADMIRE-HF risk score and early repolarization pattern. *J Nucl Cardiol.* 2019; DOI: 10.1007/s12350-019-01639-6. [Epub ahead of print].
8. Hornick J, Costantini O. The Electrocardiogram: Still a Useful Tool in the Primary Care Office. *Med Clin North Am.* 2019; 103(5):775-84. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.04.003.
9. Tan C, Zhang L, Wu HT. A Novel Blaschke Unwinding Adaptive-Fourier-Decomposition-Based Signal Compression Algorithm With Application on ECG Signals. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2019; 23(2):672-82. DOI: 10.1109/JBHI.2018.2817192.
10. Kozlov IA. Farmakologicheskaja kardioprotekcija: chto novogo [Pharmacological cardioprotection: what is new]? *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2019; 16(2):57-66. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-57-66>. (in Russian).
11. Mujović N, Dobrev D, Marinković M, Russo V, Potpara TS. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacol Res.* 2019; 151:104521. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104521.
12. Mishchenko TS, Dmytriieva OV. Kombinirovannaja terapija preparatami Korvitin i Aksotilin v lechenii bol'nyh s ishemicheskim nsul'tom [Combination therapy with Corvutin and Axotilin in the treatment of patients with ischemic stroke]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal.* 2018;1(95):31-6. (in Ukrainian).
13. Parkhomenko OM, Palamarchuk Yu. Korvityn: ohliad klinichnoi sytuatsii [Corvutin: a review of the clinical situation]. *Za materialamy XIX Natsionalnoho konhresu kardiolohev Ukrainy; 2018 Ver 26-27; Kyiv. Zdorov'ia Ukrainy.* 2018; 5 (60):43. (in Ukrainian).
14. Shved MI, Tsuglevich LV, Heryak SM, Kovbasa NM, Prokopovich OO, Jastremska OI. Shliakhy pidvyshchennia efektyvnosti likuvannia ta profilaktyky reperfuziynoho syndromu u khvorykh na hostryi koronarnyi syndrom (infarkt miokarda), yakym provedeno balonnu anhioplastyku ta stentuvannia koronarnoi arterii [Ways for improvement of central and peripheral hemodynamics in patients with acute coronary syndrome (myocardial infarction), who underwent balloon angioplasty and stenting of the coronary artery]. *Zdobutky klinichnoi i eksperimentalnoi medytsyny.* 2019;1:173-81. (in Ukrainian).
15. Pranata R, Yonas E, Vania R, Huang I. Markers of ventricular repolarization as an additional non-invasive electrocardiography parameters for predicting ventricular tachycardia/fibrillation in patients with Brugada Syndrome - A systematic review and meta-analysis. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2019; 19(6):205-10. DOI: 10.1016/j.ipej.2019.06.003.
16. Bourier F, Denis A, Cheniti G, Lam A, Vlachos K, Takigawa M, et al. Early Repolarization Syndrome: Diagnostic and Therapeutic Approach. *Front Cardiovasc Med.* 2018; 5:169. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00169.
17. Sohn K, Dalvin SP, Merchant FM, Kulkarni K, Sana F, Abohashem S, et al. Utility of a Smartphone Based System (cvrPhone) to Predict Short-term Arrhythmia Susceptibility. *Sci Rep.* 2019; 9(1):14497. DOI: 10.1038/s41598-019-50487-4.
18. Rodríguez-Jiménez AE, Cruz-Inerarity H, Negrín-Valdés T, Fardales-Rodríguez R, Chávez-González E. Corrected QT-Interval Dispersion: An Electrocardiographic Tool to Predict Recurrence of Myocardial Infarction. *MEDICC Rev.* 2019; 21(2-3):22-25.
19. Wang X, Zhang L, Gao C, Wu S, Zhu J. ST-segment elevation and the Tpeak-Tend/QT ratio predict the occurrence of malignant arrhythmia events in patients with vasospastic angina. *J Electrocardiol.* 2019; 53:52-56. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2019.01.001.
20. Taschuk VK, Polians'ka OS, Ivanchuk PR, Rusnak IT. Pobudova prohramnoho zabezpechennia dlia kil'kisnoi otsinky elektrokardiohramy: mozhlyvosti i doslidzhennia zubsia T [Software design for quantitative evaluation of electrocardiogram: possibilities and wave examination]. *Klinichna anatomii ta operatyvna khirurgiia.* 2015; 14(4):10-16. (in Ukrainian).
21. Taschuk VK, Polians'ka OS, Ivanchuk PR, Taschuk IA, AI' -Salama MV, Taschuk MV. Pobudova prohramnoho zabezpechennia dlia vyvchennia variabel'nosti sertsevoho rytmu, dyspersiyi intervalu QT [Building software for study heart rate variability, QT dispersion]. *Klinichna ta eksperimental'na patolohiya.* 2015; 14(1):160-64. (in Ukrainian).
22. Taschuk VK, Ivanchuk PR, Taschuk MV, Polians'ka OS, Amelina TM, Makoviichuk IO, et al. Kil'kiska otsinka elektrokardiohramy v porivnyanni efektyvnosti kardioprotektsiyi pry hostromu infarkti miokarda [Quantitative evaluation of electrocardiogram in comparison of cardioprotection efficiency in acute myocardial infarction]. *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk.* 2017; 21(2 Ч 1): 94-9. (in Ukrainian).
23. Taschuk VK, Ivanchuk PR, Amelina TM, Taschuk MV. Kardioprotektyvni efekty metabolichnoi terapii u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia: analiz tsyfrovoy obrobky elektrokardiohramy za dopomohoiu prohramnoho kompleksu "Smart-ECG"- [Cardioprotective effects of metabolic therapy in patients with ischemic heart disease: analysis of digital processing of electrocardiograms using the software complex «Smart-ECG»].

- Klinichna ta eksperymental'na patolohiia. 2018; 17(2): 91-8. (in Ukrainian).
24. Tashchuk VK, Ivanchuk PR, Polians'ka OS, Tashchuk KH, Savchuk OV. Osoblyvosti zastosuvannya metabolichnoi terapii u khvorykh na hostru ta khronichnu ishemichnu khvorobu sertsia: analiz tsyfrovoy obrobky elektrokardiogramy za dopomohoiu prohramnoho kompleksu «Smart-ECG». [Peculiarities of the metabolic therapy use in patients with acute and chronic ischemic heart disease: analysis of digital processing of electrocardiogram]. Klinichna ta eksperymental'na patolohiia. 2018; 17(2):99-106. (in Ukrainian).
 25. Tashchuk VK, Polians'ka OS, Ivanchuk PR, Amelina TM, Tashchuk MV. Kardioprotektsiia u khvorykh zi stabil'noi stenokardiei: analiz tsyfrovoy obrobky elektrokardiogramy [Cardioprotection in patients with ischemic heart disease evaluated by digital processing of electrocardiogram] Ukrains'kyi kardiologichnyi zhurnal. 2018; 5:39-44. (in Ukrainian).
 26. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1987; 59(4):256-62. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)90795-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90795-8).
 27. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, Aro AL, Luttinen S, Kerola T, et al. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. Circulation. 2011; 123(23):2666-73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014068.
 28. Demidova MM, Carlson J, Erlinge D, Platonov P. Early repolarization pattern on ECG recorded before the acute coronary event does not predict ventricular fibrillation during ST-elevation myocardial infarction. Heart Rhythm. 2019; pii: S1547-5271(19)31022-7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.11.011.

Відомості про авторів

Ташук В. К. — д.мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.
 Полянська О. С. — д.мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.
 Іванчук П. Р. — к.мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.
 Нестеровська Р. А. — старший лаборант кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.
 Ташук М. В. — студент 5-го курсу медичного факультету No1 ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах

Ташук В. К. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.
 Полянская О. С. — д. м. н., профессор кафедры внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.
 Иванчук П. Р. — к. м. н., доцент кафедры внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.
 Нестеровская Р. А. — старший лаборант кафедры внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.
 Ташук М. В. — студент 5-го курса медицинского факультета No1 ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors

Tashchuk V. K. — Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.
 Polianska O. S. — Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.
 Ivanchuk P. R. — Ph. D., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.
 Nesterovska R. A. — senior laboratory assistant of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.
 Tashchuk M. V. — student of the 5th year of the Medical Faculty No 1 of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 17.02.2020

Рецензент — проф. Ілащук Т.О.

© В.К. Ташук, О.С. Полянська, П.Р. Іванчук, Р.А. Нестеровська, М.В. Ташук, 2020

СУБМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ ПАРОДОНТА ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ХРОНІЧНОГО ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ ВПРОДОВЖ ДЕСЯТИ ТИЖНІВ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ КОРЕКЦІЇ

В.Б. Фік, Г.М. Дмитрів, Є.В. Пальтов

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

Ключові слова:
пародонт, опіоїд,
корекція, експеримент,
ультраструктура.

Буковинський медичний
вісник. Т.24, № 1 (93).
С. 152-157.

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.20

E-mail: fkvolodymyr@
ukr.net

Резюме. Тривале зловживання опіоїдів провокує ураження зубоцелюпової системи, що утруднює проведення диференціальної діагностики та лікування патології органів і тканин ротової порожнини.

Мета дослідження — з'ясувати особливості ультраструктурної організації тканин пародонта при медикаментозній коригувальній дії пентоксифіліну і цефтріаксону на фоні десятитижневого опіоїдного впливу.

Матеріал і методи. Дослідження здійснили на білих статевозрілих щурах-самцях (22), яким протягом 70 діб вводили внутрішньом'язово опіоїдний анальгетик налбуфін, поступово збільшуючи дозу кожних два тижні (від 0,212 до 0,283 мг/кг). З метою корекції патологічних змін у пародонті застосували лікарські засоби: пентоксифілін (2,857 мг/кг) упродовж чотирьох тижнів та цефтріаксон (2,86 мг/кг) упродовж 11 діб. Для електронно-мікроскопічного дослідження використали фрагменти тканин пародонта в ділянці ясен, ультратонкі зрізи виготовляли згідно із загальноприйнятою методикою.

Результати. Субмікроскопічно в епітеліоцитах слизової оболонки ясен щурів виявлені неглибокі інвагінації каріолеми, набряк мітохондрій, нечітко структуровані міжклітинні контакти, наявні ядереця та еухроматин у каріоплазмі. У пародонті наявне вогнищеве порушення упорядкованості колагенових фібрил, виявляється також лейкоцитарна інфільтрація, дегранульовані тканинні базофіли і макрофаги. Спостерігається певне покращення структурної організації компонентів мікроциркуляторного русла, у просвітах кровоносних капілярів наявні переважно еритроцити, сладж-ефекту не виявлено.

Висновки. Застосування комбінованої дії препаратів пентоксифіліну і цефтріаксону зумовлює протекторну дію, сприятливо впливає на мікроциркуляцію, що свідчить про незначну позитивну динаміку ультраструктурної організації складових компонентів пародонта на фоні тривалої дії опіоїда.

Ключевые слова:
пародонт,
опиоид, коррекция,
эксперимент,
ультраструктура.

Буковинский медицинский
вестник. Т.24, № 1
(93). С. 152-157.

СУБМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПАРОДОНТА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОПИОИДНОГО ВЛИЯНИЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ ДЕСЯТИ НЕДЕЛЬ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

В.Б. Фик, Г.М. Дмитрев, Е.В. Пальтов

Резюме. Длительное злоупотребление опиоидов провоцирует поражения зубочелюстной системы, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики и лечения патологии органов и тканей полости рта.

Цель исследования — выяснить особенности ультраструктурной организации тканей пародонта при медикаментозной коррекции пентоксифиллином и цефтриаксоном на фоне десятинедельного опиоидного воздействия.

Материал и методы. Исследование провели на белых половозрелых крысах-самцах (22), которым в течение 70 суток вводили внутримышечно опиоидный анальгетик налбуфин, постепенно увеличивая дозу каждые две недели (от 0,212 до 0,283 мг/кг). С целью коррекции патологических

изменений в пародонте применили лекарственные средства: пентоксифиллин (2,857 мг/кг) в течение четырех недель и цефтриаксон (2,86 мг/кг) в течение 11 суток. Для электронно-микроскопического исследования использовали фрагменты тканей пародонта в области десен, ультратонкие срезы изготавливали согласно общепринятой методике.

Результаты. Субмикроскопически в эпителиоцитах слизистой оболочки десны крыс обнаружены неглубокие инвагинации кариолеммы, отек митохондрий, нечетко структурированные межклеточные контакты, имеются ядрышки и эухроматин в кариоплазме. В пародонте имеется очаговое нарушение упорядоченности коллагеновых фибрилл, выявляется также лейкоцитарная инфильтрация, дегранулированные тканевые базофилы и макрофаги. Наблюдается определенное улучшение структурной организации компонентов микроциркуляторного русла, в просветах кровеносных капилляров находятся преимущественно эритроциты, слudge-эффекта не обнаружено.

Выводы. Применение комбинированного действия препаратов пентоксифиллина и цефтриаксона обуславливает протекторное действие, благоприятно влияет на микроциркуляцию, что свидетельствует о незначительной положительной динамике ультраструктурной организации компонентов пародонта на фоне длительного действия опиоидов.

Keywords:

periodontal, opioid, correction, experiment, ultrastructure.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 152-157.

SUBMICROSCOPIC CHANGES OF PERIODONT IN SIMULATION OF CHRONIC OPIOID INFLUENCE DURING TEN WEEKS AND MEDICAMENTAL CORRECTION

V.B. Fik, G.M. Dmytriv, E.V. Paltov

Abstract. Prolonged opioid abuse provokes lesions of the tooth-jaw system, making it difficult to carry out differential diagnosis and treatment of pathology of organs and tissues, of the oral cavity.

The purpose of the work — to find out the peculiarities of ultrastructural organization of periodontal tissues with the medication corrective action of pentoxifylline and ceftriaxone against the background of a ten-week opioid exposure.

Material and methods. The studies were performed on white adult male rats (22), who were administered intramuscularly opioid analgesic nalbuphine for 70 days, gradually increasing the dose every 2 weeks (from 0.212 to 0.283 mg/kg). Pentoxifylline (2.857 mg/kg) for 4 weeks and ceftriaxone (2.86 mg/kg) for 11 days were used to correct pathological changes in the periodontium. For electron microscopic examination, we used fragments of periodontal tissues in the gum region, and ultrathin sections were made according to conventional methods.

Results. Submicroscopically, in the epithelial cells of the mucous membrane of the rats revealed shallow invasions of carioma, swelling of mitochondria, indistinctly structured intercellular contacts, available nuclei and euchromatin in the karyoplasm. In the periodontal lesions of collagen fibril ordering are present, leukocyte infiltration, tissue basophils and macrophages are degranulated. There is a certain improvement in the structural organization of the components of the microcirculatory bed, erythrocytes are predominantly present in the lumens of the blood capillaries, and no sludge effect has been detected.

Conclusions. The use of the combined action of drugs pentoxifylline and ceftriaxone causes a protective effect, favorably affecting the microcirculation, which indicates a slight positive dynamics of the ultrastructural organization of constituents of periodontal components against the background of long-acting opioids.

Оригінальні дослідження

Вступ. У сучасній медичній практиці для досягнення бажаного знеболювального ефекту виникає необхідність поступового і тривалого застосування опіоїдних анальгетиків [1]. На противагу цьому, довготривале використання опіоїдів може спричинити розвиток толерантності, абстиненції та передозування, що становить актуальну проблему в медико-соціальному аспекті [2]. У фаховій науковій літературі наводяться дані про вплив опіоїдів на ряд органів як у клінічних випадках, так і в умовах експерименту [3, 4]. Тривале зловживання опіоїдів провокує розвиток виражених патологічних змін зубощелепної системи, що утруднює проведення диференціальної діагностики та лікування патології органів ротової порожнини, пародонта [5, 6]. З метою ефективності комплексного лікування захворювань пародонта у наркозалежних осіб важливим є застосування патогенетичних препаратів, яким властива протизапальна та антибактеріальна дії [7, 8]. Системна антибіотикотерапія є важливою складовою лікування та потужним фактором впливу на перебіг пародонтиту [9]. Слід відзначити, що периферичний вазодилатор пентоксифілін значно покращує мікроциркуляцію, реологію крові, гальмуючи агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, при цьому збільшуючи оксигенацію тканин завдяки збільшенню кровотоку на 20% [10]. Окрім цього, в експерименті при моделюванні панкреатиту, застосування пентоксифіліну забезпечило зниження рівня прозапальних цитокінів і сироваткових рівнів, що значно покращує прогноз і знижується рівень смертності тварин [11]. Проте ціла низка питань, які безпосередньо належать до особливостей структурної реорганізації тканин пародонта при хронічній опіоїдній інтоксикації та з'ясування ефективності лікарських засобів з імовірною коригувальною дією при таких станах, на сьогодні залишаються невивченими і потребують базових експериментальних досліджень.

Мета дослідження. З'ясувати особливості субмікроскопічної організації структурних компонентів

пародонта при медикаментозному коригувальному впливі пентоксифіліну і цефтріаксону на фоні десяти тижневої дії опіоїда.

Матеріал і методи. Дослідження здійснили на 22 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар, масою тіла 160–270 г, віком 4,5–7,5 місяця. В умовах експерименту тварин розподілили на дві групи. Першу групу склали інтактні щури. У другій групі тваринам протягом 70 діб вводили щоденно внутрішньом'язово опіоїдний анальгетик налбуфін, групи агоністів-антагоністів опіатних рецепторів. Для одноразового введення використали середню разову терапевтичну дозу в перерахунку для щура та з урахуванням середнього показника маси тіла тварин. Зважування щурів проводили один раз на два тижні. Упродовж перших двох тижнів доза налбуфіну становила 0,212 мг/кг; протягом 3–4 тижнів дозу збільшили до 0,225 мг/кг; упродовж 5–6 тижнів — 0,252 мг/кг; протягом 7–8 тижнів дозу збільшили до 0,260 мг/кг; впродовж 9–10 тижнів доза становила 0,283 мг/кг. Як потенційні засоби ймовірної корекції патологічних станів, зумовлених тривалим введенням опіоїда, застосували препарати пентоксифілін та цефтріаксон. Внутрішньом'язові ін'єкції периферичного вазодилатора пентоксифілін здійснювали упродовж чотирьох тижнів (7–10-й тижні) при дозуванні 2,857 мг/кг. Антибактеріальний засіб для системного застосування цефтріаксон вводили внутрішньом'язово упродовж останніх 11 діб десяти тижневого експерименту (9–10-й тижні) у дозі, еквівалентній для щура, яка становила 2,86 мг/кг. Тварини перебували в умовах віварію і всі маніпуляції проводились із дотриманням положень “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” [Стразбург, 1985]. Для електронно-мікроскопічного дослідження використали фрагменти м'яких тканин пародонта в ділянці ясенного краю щелеп. Ультратонкі зрізи виготовляли за загальноприйнятною методикою.

Результати дослідження та їх обговорення.

Електронно-мікроскопічні дослідження встановили, що при введенні опіоїда впродовж десяти тижнів та застосуванні препаратів зберігаються деструктивні зміни в компонентах пародонта, проте, не такі значні порівняно з тваринами, яким не проводили медикаментозної корекції. Субмікроскопічно в слизовій оболонці ясен щурів спостерігається незначна позитивна динаміка. В епітеліальній пластинці вільної частини ясен у клітинах базального шару каріопікноз і каріорексис виявляється рідко. Частина ядер епітеліоцитів округлої форми, інвагінації каріолеми неглибокі, у каріоплазмі переважає еухроматин та наявні ядерця, що відображає функціональну активність епітеліоцитів. У цитоплазмі спостерігаються тонофіламенти, частина злипається та утворює щільні пучки. Більшість мітохондрій гіпертрофовані, набряклі, матрикс електронно-світлий, кристи в них значно пошкоджені. Міжклітинні контакти місцями погано структуровані, мають вигляд осміофільних тілець. Плазмолемі на частині ділянок нечіткі, міжклі-

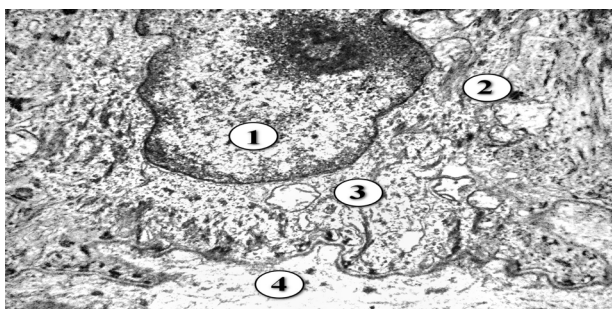


Рис. 1. Ультраструктура епітеліоцита базального шару епітелію вільної частини ясен щура через десять тижнів застосування опіоїда та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном. Зб. $\times 14000$. 1 – ядро епітеліоцита, 2 – цитоплазма з пучками тонофіламентів, 3 – мітохондрія, 4 – базальна мембрана

тинні простори нерівномірні, з розширеними ділянками (рис. 1). У цитоплазмі епітеліоцитів остистого шару наявні грубі, склеєні пучки тонофіламентів, також є невеликі електронно-світлі безструктурні ділянки. Для цитоплазми епітеліоцитів зернистого шару характерні



Рис. 2. Ультраструктура періодонта щура через десять тижнів застосування опіюда та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном. Зб. x14000. 1 – деструкція пучків колагенових фібрил, 2 – електронно-світлий аморфний компонент сполучної тканини

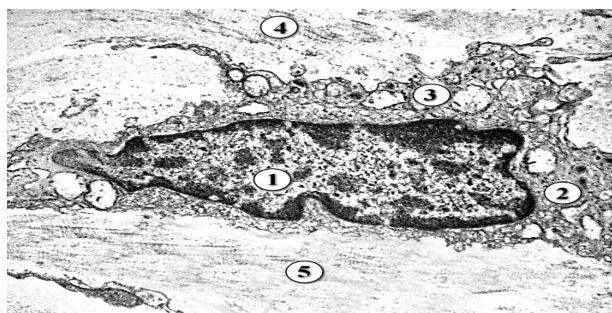


Рис. 3. Ультраструктура періодонта щура через десять тижнів застосування опіюда та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном. Зб. x14000. 1 – ядро зміненої форми, 2 – цитоплазма фібробласта, мітохондрії, 4 – пучок колагенових фібрил, 5 – набрякла сполучна тканина

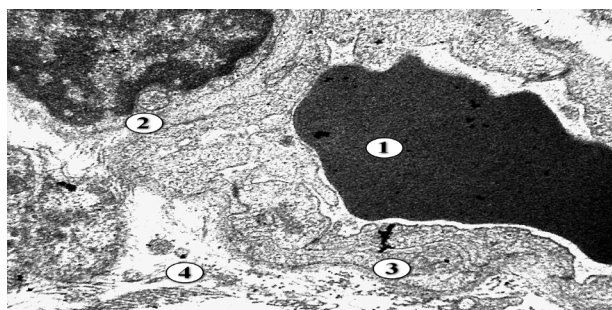


Рис. 4. Ультраструктура гемокапіляра слизової оболонки ясен щура через десять тижнів застосування опіюда та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном. Зб. x12000. 1 – просвіт з еритроцитами, 2 – ядро і цитоплазма ендотеліоцита, 3 – базальна мембрана, 4 – периваскулярний простір

різних розмірів електронно-щільні включення керато-гіаліну, але їх кількість дещо менша, ніж у групі тварин без застосування медикаментозної корекції.

Субмікроскопічно в епітеліальній пластинці ясенної борозни також встановили зміни, проте, вони менш виражені ніж у яснах тварин, які не отримували препарати. В епітеліоцитах базального шару наявні ядра, які мають нерівні контури каріолеми за рахунок інвагінацій. Каріоплазма електронно-світла, виявляються ядерця. У цитоплазмі епітеліоцитів відзначаються пошкоджені органели і безструктурні ділянки. Мітохондрії мають світлий матрикс і редуковані кристи, однак, у частини мітохондрій наявні збережені кристи. Тонкофіламентів небагато, вони частково фрагментовані або лізовані. Міжклітинні контакти нечіткі, нерівномірно розширені міжклітинні простори. У цитоплазмі епітеліоцитів шипуватого шару наявні осміофільні, неправильної форми включення, що утворюються внаслідок підвищеної кератинізації.

Ультраструктура епітелію прикріпленої частини ясен тварин також покращується порівняно з групою тварин цього терміну без корекції препаратами. Ядра клітин мають інвагінації каріолеми та еухроматин у каріоплазмі. Проте в цитоплазмі трапляються поодинокі світлі безструктурні ділянки та вакуолеподібні утворення. Частина тонофіламентів руйнується або злипаються, з утворенням осміофільних конгломератів. Наявні ділянки пошкоджених міжклітинних контактів.

Дослідження субмікроскопічного стану періодонта тварин даної групи виявили, що наявні зміни його структурних компонентів. У складі частини колагенових волокон порушене упорядковане розташування пучків колагенових фібрил, спостерігається їх часткова фрагментація. У місцях дефекту наявний набряк міжклітинної речовини сполучної тканини, збільшений вміст аморфного компонента (рис. 2).

Спостерігаються зміни ультраструктури клітин фібробластичного ряду. У частині фіброblastів ядра мають неправильну форму за рахунок інвагінацій каріолеми. Її контури місцями нечіткі, у каріоплазмі наявні ділянки гетерохроматину, ядерця відсутні. У цитоплазмі відзначаються пошкоджені органели, потовщені каналці ендоплазматичної сітки, цистерни комплексу Гольджі. Мітохондрії гіпертрофовані, зі світлим матриксом та зруйнованими кристами. Відростки фіброblastів стоншені (рис. 3). За умов цього експерименту в поверхневій частині періодонта виявляються лейкоцитарна інфільтрація, дегранульовані тканинні базофіли та макрофаги. Субмікроскопічно у будові макрофага відзначаються наявність інвагінацій та цитоплазматичних виростів. У цитоплазмі клітин є первинні лізосоми та фагосоми, ядра або їх фрагменти неправильної форми зі значним вмістом у каріоплазмі гетерохроматину.

Електронно-мікроскопічні дослідження слизової оболонки ясен тварин у даній групі встановили, що за умов цього дослідження наявне певне покращення структурної організації компонентів мікроциркуляторного русла порівняно з групою тварин без застосування

Оригінальні дослідження

препаратів. Проте ще відзначаються зміни в судинах пародонта порівняно з тваринами інтактної групи. У просвітах кровоносних капілярів містяться переважно еритроцити, сладж-ефекту не виявлено. Цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів мають потовщені та вузькі місця, органел у них небагато, мало і піноцитозних пухирців. Ядра ендотеліоцитів видовженої форми з інвагінаціями каріолеми. Базальна мембрана нерівномірна, нечітко контурована. У деяких випадках у периваскулярних просторах відзначаються грубі пучки колагенових волокон, що відображає розвиток склеротичних змін (рис. 4).

Просвіти венул розширені, кровонаповнені, у них багато еритроцитів. У частині ендотеліоцитів змінені ядра, вони мають видовжену форму, хвилясту каріолему, осміюфільну каріоплазму. Відзначається деструкція органел цитоплазми, набряк, просвітлення матриксу мітохондрій, наявні різних розмірів вакуолі. Окремі цитоплазматичні ділянки випинають у просвіт таких судин. Базальна мембрана неоднакової товщини, місцями погано контуровується, периваскулярні простори розширені.

Таким чином, після моделювання експериментального опіоїдного впливу впродовж десяти тижнів проведено комплексне лікування препаратами, потенціє стабілізуючий ефект у структурних компонентах пародонта. Встановлено, що після застосування комбінованої медикаментозної корекції ультраструктура складових частин ясен має тенденцію до поступового відновлення та покращення гемодинаміки, дистрофічні зміни менш виражені порівняно з тваринами, яким не проводили лікування. Проте зберігаються деструктивні зміни клітин епітелію слизової оболонки ясен і більш виражені субмікроскопічні зміни складових компонентів періодонта.

Висновки. При десятитижневій дії опіоїдного середника на фоні коригувального впливу пентоксифіліну і цефтріаксону субмікроскопічно встановлено, що поряд із деструктивними змінами наявні ознаки адаптивно-приспосовувальних реакцій у структурних компонентах пародонта. Повного відновлення епітелію ясен на ультраструктурному рівні не спостерігається, більш виражені деструктивні зміни наявні у клітинах фібробластичного ряду та пучках колагенових волокон періодонта. Застосування комбінованої дії препаратів пентоксифіліну і цефтріаксону зумовлює протекторну дію, сприятливо впливає на мікроциркуляцію, що свідчить про незначну позитивну динаміку ультраструктурної організації складових компонентів пародонта на фоні тривалого опіоїдного впливу.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується провести ультраструктурне дослідження структурних компонентів пародонта на більш віддалених термінах опіоїдного впливу та з'ясувати особливості динаміки змін при застосуванні медикаментозної корекції за таких умов.

Список літератури

1. Reuben DB, Alvanzo AAH, Ashikaga T, Bogat GA, Callahan CM, Ruffing V, Steffens DC. National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop: the role of opioids in the treatment of chronic pain. *Ann Intern Med.* 2015 Feb; 162(4):295–300. DOI: 10.7326/M14-2775.
2. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States. *MMWR Recomm Rep* 2016 Mar; 65(1):1-49. DOI: 10.1001/jama.2016.1464.
3. Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, Hoffman RS, Mehrpour O. A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *EXCLI J.* 2015 May; 14:577–600. DOI: 10.17179/excli2015-553.
4. Fik VB, Paltov EV, Kryvko YY. Morphofunctional peculiarities of the periodontal tissue under conditions of simulated eight-week opioid effect. *Deutscher Wissenschaftsberold German Science Herald.* 2018; 1: 14-17. DOI: 10.19221/201814.
5. Fraser AD, Zhang B, Khan H, Ma H, Hersch EV. Prescription Opioid Abuse and its Potential Role in Gross Dental Deca. *Curr Drug Saf.* 2017;12(1):22-26. DOI: 10.2174/1574886311666160803111401.
6. Федун ІР. Особливості клініки та лікування захворювань пародонта у наркозалежних хворих. [дисертація]. Львів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; 2019. 181 с.
7. Маланчук ВА, Бродецкий ІС. Комплексное лечение больных остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости. *Вестник ВГМУ.* 2014; 2 (13):115-23.
8. Venkatasubramanyam A, Chakravarty D. Local Drug Delivery in Periodontics- A review. *Int Journal of Medical and Biomed Stud.* 2018 Dec; 6 (2): 1-6. DOI <https://doi.org/10.32553/ijmbs.v2i6.46>.
9. Матвійків ТІ, Герелюк ВІ. Клінічний стан тканин пародонта у хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі системної антибіотикотерапії супутньої патології. *Галицький лікарський вісник.* 2012; 4 (19): 49-52.
10. Дубенко ОЕ. Сосудистые и другие клинические эффекты пентоксифиллина (Научный обзор). *Международный неврологический журнал.* 2016; 1 (79):107-12.
11. Coelho AM, Kunitake TA, Machado MC, Martins JO, Patzina RA, D'Albuquerque LA, Jukemura J. Is there a therapeutic window for pentoxifylline after the onset of acute pancreatitis? *Acta Cir Bras.* 2012 Jul; 27 (7): 487-93. DOI:10.1590/s0102-86502012000700010.

References

1. Reuben DB, Alvanzo AAH, Ashikaga T, Bogat GA, Callahan CM, Ruffing V, Steffens DC. National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop: the role of opioids in the treatment of chronic pain. *Ann Intern Med.* 2015 Feb; 162(4):295–300. DOI: 10.7326/M14-2775.
2. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States. *MMWR Recomm Rep* 2016 Mar; 65(1):1-49. DOI: 10.1001/jama.2016.1464.
3. Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, Hoffman RS, Mehrpour O. A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *EXCLI J.* 2015 May; 14:577–600. DOI: 10.17179/excli2015-553.
4. Fik VB, Paltov EV, Kryvko YY. Morphofunctional peculiarities of the periodontal tissue under conditions of simulated eight-week opioid effect. *Deutscher Wissenschaftsberold German Science Herald.* 2018; 1: 14-17. DOI: 10.19221/201814.
5. Fraser AD, Zhang B, Khan H, Ma H, Hersch EV. Prescription Opioid Abuse and its Potential Role in Gross Dental Deca. *Curr Drug Saf.* 2017;12(1):22-26. DOI: 10.2174/1574886311666160803111401.
6. Fedun IR. Osoblyvosti kliniky ta likuvannia zakhvoriuvan parodontu u narcozaleznykh khvorykh [dysertatsiia] [Features of the clinical presentation and treatment of periodontal

- diseases in drug addicted patients]. Lviv: Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet imeni Danyla Halytskoho. 2019. 181p. (in Ukrainian).
7. Malanchuk VA, Brodetskyi YS. Kompleksnoe lechenye bolnykh osteomyelitom cheliusti na fone narkotycheskoi zavysymosti [Complex treatment of patients with osteomyelitis of the jaws against the background of drug dependence]. [cited 2014 Jun 09]; Vestnyk VNMU. 2014; 2 (13):115-23. (in Ukrainian).
 8. Venkatasubramanyam A, Chakravarty D. Local Drug Delivery in Periodontics- A review. Int Journal of Medical and Biomed Stud. 2018 Dec; 6 (2): 1-6. DOI <https://doi.org/10.32553/ijmbs.v2i6.46>.
 9. Matviukiv TI, Hereliuk VI. Klinichni stan tkanyn parodonta u khvorykh na khronichniy heneralizovanyi parodontyt na tli systemnoi antybiotykoterapii suputnoi patolohii [Clinical condition of periodontal tissues in patients with chronic generalized periodontitis on the background of systemic antibiotic therapy of concomitant pathology]. [cited 2012 Nov 11]; Halytskyi likarskyi visnyk. 2012; 4 (19): 49-52. (in Ukrainian).
 10. Dubenko OE. Sosudystye y druhye klynycheskye efekty pentoksyfyllina (Nauchnyi obzor) [Vascular and other clinical effects of pentoxifylline]. Mezhdunarodnyi nevrologichesky zhurnal. 2016; 1 (79):107-12.
 11. Coelho AM, Kunitake TA, Machado MC, Martins JO, Patzina RA, D'Albuquerque LA, Jukemura J. Is there a therapeutic window for pentoxifylline after the onset of acute pancreatitis? Acta Cir Bras. 2012 Jul; 27 (7): 487-93. DOI:10.1590/s0102-86502012000700010.

Відомості про авторів

Фік Володимир Богуславович — кандидат медичних наук, доцент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Дмитрів Галина Михайлівна — асистент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Пальтов Євгеній Володимирович — кандидат медичних наук, доцент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Сведения об авторах

Фик Владимир Богуславович — канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной анатомии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина.

Дмитрив Галина Михайловна — ассистент кафедры нормальной анатомии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина.

Пальтов Евгений Владимирович — канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной анатомии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина.

Information about the authors

Fik V.B. — candidate of medical sciences, associate professor of the department of General Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Dmytriv G.M. — assistant of the department of General Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

E.V. Paltov — candidate of medical sciences, associate professor of the department of General Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Надійшла до редакції 30.01.2020

Рецензент — проф. Кривецький В.В.

© В.Б. Фік, Г.М. Дмитрів, Є.В. Пальтов, 2020

CLINICAL COURSE FEATURES OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS ON OBESITY BACKGROUND IN COMORBIDITY WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE*O.S. Khukhlina, O.Ye Hryniuk, O.S. Voievidka, V.S. Haidychuk, O.Ye. Mandryk, L.Yu. Kosar*

HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, obesity, chronic obstructive pulmonary disease, clinical syndromes, hepatic steatosis.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 158-166.

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.21

E-mail:
oksanakhukhlina@gmail.com

Objective: to elucidate clinical, ultrasonographic, and biochemical features of the course of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) for comorbidity with grade 1 obesity, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of 2–3 D stages compared with NASH during obesity without COPD by studying the frequency and intensity of leading clinical and biochemical syndromes of NASH, comparison of ultrasonographic (USG) characteristics of NASH depending on the presence of COPD.

Material and methods. 105 NASH patients were examined: 52 NASH patients with grade 1 obesity (1 group) (there were 18 men, 24 women); 53 NASH patients with comorbid grade 1 obesity and COPD of 2–3 D stages (group 2) (there were 28 men, 13 women). In order to determine the dependence of NASH on the presence of COPD, groups of patients were randomized by the age and the degree of obesity. The average age of the patients was $(55,7 \pm 3,22)$ years. The functional condition of the liver was determined by the generally accepted lists of enzyme activity, markers of pigment and nitrogen metabolism, proteino-grams, lipidograms, ionograms, calculation of de Ritis ratio, and the USG was performed. In order to quantify the changes in liver echogenicity we have used the method of echodensitometry with the calculation of the hepatorenal index.

Results. The symptoms of astheno-vegetative syndrome, dyspepsia and feeling of heaviness or pain while palpating in the right hypochondrium were observed in 2,1 times, 1,7 times and 2,5 times ($p < 0,05$) more often in patients of the 2nd group in comparison with patients of the 1st group. Clinically, in NASH patients the syndrome of cholestasis was found in 28.8%, in comparison with NASH patients and COPD (in 62,3%). In patients of the 2nd group, the frequency of splenomegaly exceeded the indicator in the 1st group, respectively, in 2.7 times ($p < 0.05$). Among the biochemical syndromes in the examined patients of the 2nd group was found cytolytic (100,0%), cholestatic (73,6%) syndromes, which exceeded the frequency in the 1st group in 2,3 times ($p < 0,05$), mesenchymal inflammatory, which occurred more often as compared to the 1st group — in 1.9 times ($p < 0,05$), and hepatocellular failure (HF) syndrome (50,9%), which occurred more often in comparison with the 1st group — in 2,6 times ($p < 0,05$).

Conclusion. The clinical course of non-alcoholic steatohepatitis for comorbidity with obesity is characterized by a high frequency and intensity of clinical syndromes, the manifestation of which increases significantly with the addition of COPD 2–3 D namely: astheno-vegetative, abdominal pain, portal hypertension, splenomegaly, cholestasis, as well as the frequency and intensity of biochemical syndromes namely: mesenchymal inflammation, cholestasis, hepatocellular failure.

Ключевые слова:
неалкогольный
стеатогепатит,
ожирение, хроническая
обструктивная болезнь
легких, клинические

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ
НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ
ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

*О.С. Хухлина, О.Е. Гринюк, О.С. Воевидка, В.С. Гайдичук,
О.Е. Мандрик, Л.Ю. Косарь*

синдромы, стеатоз печени.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 158-166.

Цель работы — выяснить клинические, ультрасонографические и биохимические особенности течения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) при коморбидности с ожирением I степени, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) 2–3-ей стадий D по сравнению с течением НАСГ на фоне ожирения без ХОБЛ путем изучения частоты и интенсивности ведущих клинических и биохимических синдромов НАСГ, сравнение ультрасонографических (УСГ) характеристик НАСГ в зависимости от наличия ХОБЛ.

Материал и методы. Обследовано 105 больных НАСГ из которых 52 больных НАСГ с ожирением I ст. (1-ая группа) (мужчин было 18, женщин — 24), 53 больных НАСГ с ожирением I ст. и ХОБЛ 2–3 D (мужчин было 28, женщин — 13) (2-ая группа). Для определения зависимости течения НАСГ от наличия ХОБЛ группы больных были рандомизированы по возрасту и степени ожирения. Средний возраст пациентов составил $(55,7 \pm 3,22)$ лет. Определяли функциональное состояние печени по общепринятым перечнем активности ферментов, маркеров пигментного и азотистого обмена, протеинограммы, липидограммы, ионограммы, вычисления коэффициента де Ритиса, проводили УСГ исследования. С целью количественной оценки изменений эхогенности печени использовали метод эходенситометрии с вычислением гепаторенального индекса (ГРИ).

Результаты. У больных 2-ой группы симптомы астено-вегетативного синдрома, диспепсии, ощущение тяжести или болезненность при пальпации в правой подреберной области наблюдались чаще в 2,1 раза, 1,7 раза и в 2,5 раза

($p < 0,05$) в сравнении с больными 1-ой группы. Клинически синдром холестаза был установлен в 28,8% больных НАСГ и у 62,3% с НАСГ и ХОБЛ. У больных 2-ой группы частота спленомегалии превысила показатель в 1-й группе соответственно в 2,7 раза ($p < 0,05$). Среди биохимических синдромов у обследованных больных 2-ой группы было установлено цитолитический (100,0%), холестатический (73,6%), который превышал по частоте показатель в 1 группе в 2,3 раза ($p < 0,05$), мезенхимально-воспалительный, который возникал чаще чем в 1-ой группе — в 1,9 раза ($p < 0,05$), и синдром печеночноклеточной недостаточности (ПКН) (50,9%), который случался чаще чем в 1-ой группе — в 2,6 раза ($p < 0,05$).

Вывод. Клиническое течение неалкогольного стеатогепатита при коморбидности с ожирением характеризуется высокой частотой и интенсивностью клинических синдромов, манифестация которых достоверно возрастает в условиях присоединения ХОБЛ 2–3 D: астено-вегетативного, абдоминально-болевого портальной гипертензии, спленомегалии, холестаза а также частотой и интенсивностью биохимических синдромов: мезенхимального воспаления, холестаза, ПКН.

Ключові слова:

неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень, клінічні синдроми, стеатоз печінки.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

О.С. Хухліна, О.Є. Гринюк, О.С. Воєвідка, В.С. Гайдичук, О.Є. Мандрик, Л.Ю. Косар

Мета роботи — з'ясувати клінічні, ультрасонографічні та біохімічні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) за коморбідності з ожирінням I ступеня, хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) 2–3-ї стадії D порівняно з перебігом НАСГ на тлі ожиріння

Оригінальні дослідження

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 158-166.

без ХОЗЛ шляхом вивчення частоти та інтенсивності провідних клінічних та біохімічних синдромів НАСГ, порівняння ультрасонографічної (УСГ) характеристики НАСГ залежно від наявності ХОЗЛ.

Матеріал і методи. Обстежено 105 хворих на НАСГ з яких 52 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. (1-ша група) (чоловіків було 18, жінок — 24 особи), 53 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2–3 D (чоловіків було 28, жінок 13 осіб) (2-га група). Для визначення залежності перебігу НАСГ від наявності ХОЗЛ групи хворих рандомізовані за віком, ступенем ожиріння. Середній вік пацієнтів склав $(55,7 \pm 3,22)$ років. Визначали функціональний стан печінки за загальноприйнятим переліком активності ферментів, маркерів пігментного та азотистого обміну, протеїнограми, ліпидограми, іонограми, обчислення коефіцієнта де Рітіса, проводили УСГ дослідження. З метою кількісної оцінки змін ехогенності печінки використали метод еходенситометрії з обчисленням гепаторенального індексу (ГРІ).

Результати. У пацієнтів 2-ї групи симптоми астено-вегетативного синдрому, диспепсії, відчуття тяжкості або болючість при пальпації у правій підреберній ділянці спостерігалися частіше у 2,1 раза, 1,7 раза та у 2,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з хворими 1-ї групи. Клінічно синдром холестази встановлено у 28,8% хворих на НАСГ та у 62,3% хворих на НАСГ та ХОЗЛ. У пацієнтів 2-ї групи частота спленомегаї перевищила показник у 1-ї групі відповідно у 2,7 раза ($p < 0,05$). Серед біохімічних синдромів у обстежених осіб 2-ї групи встановлено цитолітичний (100,0%), холестатичний (73,6%), який перевищував за частотою показник у 1-ї групі у 2,3 раза ($p < 0,05$), мезенхімально-запальний, який виникав із вищою частотою, ніж у 1-ї групі — в 1,9 раза ($p < 0,05$), та синдром печінковоклітинної недостатності (ПКН) (50,9%), який виникав з вищою частотою, ніж у 1-ї групі — у 2,6 раза ($p < 0,05$).

Висновок. Клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з ожирінням характеризується вищою частотою та інтенсивністю клінічних синдромів, маніфестація яких вірогідно зростає за умов приєднання, хронічного обструктивного захворювання легень 2–3 D: астено-вегетативного, абдомінально-больового, портальної гіпертензії, спленомегаї, холестази; а також частота та інтенсивність біохімічних синдромів: мезенхімального запалення, холестази, печінковоклітинної недостатності.

Introduction. The relevance of the problem of the combined course of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) on the background of obesity with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a significant increase in the frequency of this type of disease (24–30%) [1, 2]. NASH is detected in 38.5–56%, liver cirrhosis in 9–10% of cases at autopsy among patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and obesity [3–5]. The impetus for the NASH development are metabolic disorders due to obesity, insulin resistance syndrome (IR), lipid distress syndrome, activation of oxidative (OS) and nitrosative stress (NS), impaired oxidative antioxidant homeostasis, hepatocyte steatosis, aseptic inflammation, induction of apoptosis and necrosis of hepatocytes activating fibroblasts system with progression of liver fibrosis [6–14].

A number of these factors are also inherent in the pathogenesis of COPD, in particular, OS, NS, antioxidant

deficiency, local and systemic inflammation, activation of fibroblasts with progression of bronchial remodeling and pneumosclerosis [1, 2]. At the same time, β_2 agonists, anticholinergics inhaled or systemic glucocorticoids, repeated courses of antibacterial drugs, which together can influence the development of dysmetabolic disorders and even hepatotoxic effects, are used in the treatment of COPD patients [2]. At the same time, the course of COPD stage 3–4 in patients of group D with a duration of more than 15 years is often complicated by the development of a chronic pulmonary heart disease, against which hepatomegaly, edematous-ascitic syndrome can be formed. Now the clinical features of the course of comorbidity of NASH and COPD are little studied, which necessitates the investigation of general developmental mechanisms, reciprocal mechanisms and the development of new methods for the correction of this comorbid pathology.

Aim of work: To find out clinical, ultrasonographic and biochemical features of NASH course of obesity of the I grade, COPD of the 2–3 stages D comorbidities in comparison with the course of NASH with obesity without COPD by studying the frequency and intensity of leading clinical and biochemical syndromes, ultrasonographic (USG) characteristics of NASH depending on the presence of COPD.

Material and research methods. 105 NASH patients were examined: 52 among them of were NASH patients with grade I obesity (group 1) (men were 18, women were 24 people), 53 NASH patients with grade I obesity and COPD of the 2–3 stages D (28 males, 13 females) (group 2). To determine the dependence of NASH on COPD, groups of patients were randomized by age, degree of obesity. The average age of the patients was (55.7 ± 3.22) years.

The diagnosis of NASH was established according to the unified clinical protocol approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 of November 6, 2014, in the presence of criteria for the exclusion of chronic diffuse liver disease, of viral, hereditary, autoimmune or drug genesis as a cause of cytolytic, cholestatic syndromes, as well as USG results examination with shear wave elastography, SteatoTest (Sinevo). The diagnosis and treatment of COPD was carried out according to the recommendations of clinical guidelines (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 555 of 06/27/2013, taking into account the recommendations of GOLD, 2019).

When patients were admitted to the hospital, the func-

tional state of the liver was determined according to the generally accepted list of activity of enzymes, markers of pigment and nitrogen metabolism, proteinogram, lipido-gram, ionogram, calculation of the De Ritis ratio. USG studies were performed to determine structural changes in the liver parenchyma. In order to quantify changes in liver echogenicity, the method of echodensitometry with the calculation of hepato-renal index (HRI) was used (Webb M. et al., 2009) [3, 4, 15]. Liver echodensitometry was performed on an empty stomach on an Ultima PA apparatus (Radmir, Kharkov, Ukraine) using a convex sensor (frequency 3–5 MHz) with subsequent digital histographic processing of USG images. HRI was calculated by the formula (Webb M. et al., 2009): $HRI = MNA/MNB$ [15]. All patients were performed anthropometry with determination of body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC) and their ratio: waist/hip index ($IWH=WC/HC$).

Statistical analysis of the results was carried out in accordance with the type of study and the types of numerical data that were obtained. The normality of the distribution was checked using the tests of Liliefors, Shapiro-Willkie and the method of direct visual assessment of histograms of the distribution of eigenvalues. Quantitative indicators that had a normal distribution, presented as mean (M) \pm standard deviation (S). For nonparametric distribution, the data are presented as the median (Me) as a measure of position, upper (Q75) and lower quartile (Q25) as a scattering measure. Discrete values are presented in the

Table 1
Frequency of clinical and biochemical syndromes of non-alcoholic steatohepatitis depending on the presence of comorbid COPD, %

Syndromes	Groups of patients examined					
	NASH, n=52		NASH+COPD, n=53		OR	
	Abs.	%	Abs.	%	OR	Confidence Interval (CI) 95%
Asteno-vegetative	22	42,3	46	86,8	2,05	1,09-3,88
Dyspepsia	21	40,4	37	69,8	1,73	0,89-3,34
Cholestasis clinically	15	28,8	33	62,3	2,16	1,05-4,44
Discomfort in the right hypochondrium	11	21,2	28	52,8	2,59	1,17-5,71
Hepatomegaly	49	94,2	53	100,0	1,06	0,62-1,83
Splenomegaly	7	13,5	19	35,8	2,66	1,03-6,87
Cytolysis	52	100,0	53	100,0	1,0	0,58-1,72
Cholestasis, biochemically	17	32,7	39	73,6	2,25	1,13-4,47
Mesenchymal-inflammatory	25	48,1	48	90,6	1,88	1,02-3,49
Hepatocellular failure (HCF)	10	19,2	27	50,9	2,65	1,17-6,02
Impaired glucose tolerance (IGT)	23	44,2	49	92,5	2,09	1,19-3,91

Оригінальні дослідження

Table 2

Indicators of biochemical blood test in patients with non-alcoholic steatohepatitis depending on the presence of comorbid COPD, (M±m)

Indicators, units measuring	AHH, n=30	Groups of patients examined	
		NASH, n=52	NASH+COPD, n=53
Bilirubin total, μmol/l	19,21±1,09	27,9±1,21 *	36,2±1,03 */**
Bilirubin direct, μmol/l	4,51± 0,22	8,3±0,23 *	10,4±0,25 */**
Bilirubin indirect, μmol/l	14,70±0,31	19,6±0,75 *	25,8±0,93 */**
AST, μmol/hour×l	0,39± 0,01	0,93±0,012 *	1,28±0,025 */**
ALT, μmol/hour×l	0,38± 0,01	1,17±0,012 *	1,44±0,011 */**
de Ritis factor	1,03± 0,02	0,79±0,005 *	0,89±0,004 */**
γ-GT, mmol/hour×l	5,20± 0,13	6,08±0,10*	6,79±0,09*/**
ALP, mmol/hour×l	1,25± 0,04	1,45±0,01 *	1,76±0,02 */**
Thymol test	2,80± 0,12	3,72±0,11 *	4,48±0,10 */**
Total protein, g/l	76,18±2,15	69,25±1,93	60,11±1,32*/**
Albumin,%	59,37±2,21	53,21±2,38	41,63±2,25 */**
Globulins,%	40,63±2,50	46,79±2,14	58,37±2,14*/**
A/G coefficient	1,46±0,002	1,14±0,004 *	0,71±0,003 */**

Notes: 1. * - the difference is probable in comparison with the indicator in AHH (p<0,05); 2. ** - the difference is probable in comparison with the indicator in NASH patients (p<0,05).

form of absolute and relative frequencies (percentage of observations to the total number of examined). Parametric tests with an assessment of Student's t-test, Fisher's F-test we used for comparisons of the data, which should have a normal distribution. The median test, the calculation of the rank U-test of Mann-Whitney, for multiple comparisons — the Wilcoxon T-test (in the case of the study of dependent groups) we used in the case of an abnormal distribution.

Pearson correlation analysis for parametric distribution and Spearman's rank correlation coefficient in the case of the distribution of indicators were used to estimate the degree of dependence between variables and that was significantly different from normal. To compare the discrete values in the independent groups, the log-likelihood criterion χ^2 (MP χ^2) was used, and the Fisher exact mid-p modification was used to compare the pairs of discrete quantities. Determination of the diagnostic superiority of the method was performed on the basis of the evaluation of the quality of diagnostic procedures using receiver operating characteristic (ROC analysis), with the calculation of indicators of sensitivity, specificity, diagnostic value, area under the ROC curve (AUROC), diagnostic odds ratio (DOR). Statistica for Windows software version 8.0 (Stat Soft inc., USA), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, USA) we used for statistical and graphical analysis of the obtained results.

The results of the study. Clinically, in the examined patients, NASH was manifested by the following syndromes: astheno-vegetative (42.3%), dyspeptic (nausea,

abdominal distension, stool disorders) (40.4%), severity or discomfort in the right hypochondrium (21.2%), hepatomegaly (94.2%), splenomegaly (13.5%), cholestatic (bitterness in the mouth, itchy skin, xanthomas, xanthelasma on the eyelids) (28.8%) and endocrine disorders: I degree obesity was present in 100,0% patients, in 44.2%, impaired glucose tolerance (IGT) was found (Table 1). Among the biochemical syndromes in patients of the 1st group, cytolytic (100.0%), cholestatic (32.7%), mesenchymal-inflammatory syndrome (48.1%), and hepatocellular failure syndrome (HCF) (19.2%) were found.

It should be noted that in the analysis of clinical manifestations of NASH in patients of the 2nd group the frequency and intensity were significantly higher. In particular, the symptoms of astheno-vegetative syndrome were observed 2.1 times more often (p < 0.05) as compared to patients of the 1st group, which was probably associated with an increased accumulation of unmetabolized liver products in COPD exacerbation phase.

Manifestations of dyspepsia in patients in group 2 also occurred more often as compared to patients in group 1 (1.7 times (p < 0.05)), indicating impaired digestive processes due to the allocation of defective bile composition, probably accompanying colorectal dysbiosis due to repeated courses of COPD antibacterial therapy, the attachment to central mechanisms of anorexia and nausea as a result of hypoxia.

Feeling of heaviness or pain on palpation in the right hypochondrium was recorded in patients of the 2nd group

also with a frequency exceeding proper complain in patients of the 1st group by 2.5 times ($p < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of hepatomegaly in patients of groups 1 and 2 ($p > 0.05$) (see Table 1).

Clinically, cholestasis syndrome was found in 28.8% of NASH patients of the 1st group and in 62.3% of patients of the 2nd group, which was manifested by itching of the skin, bitter taste in the mouth, and the presence of xanthomatous formations on the eyelids. In a small number of patients of the 1st group, splenomegaly was established (13.5%), however, in patients of the 2nd group, the frequency of splenomegaly exceeded mentioned parameter in the 1st group, respectively, by 2.7 times ($p < 0.05$). The syndrome of endocrine disorders was observed in all NASH patients in the form of grade I obesity. At the same time, IGT was found more often in the presence of COPD by 2.1 times (see Table 1). Among the biochemical syndromes in the examined patients of group 2, cytolytic (100.0%), cholestatic (73.6%) was found, which exceeded the frequency in the 1st group by 2.3 times ($p < 0.05$), mesenchymal inflammatory which occurred with a higher frequency as compared to group 1 by 1.9 times ($p < 0.05$), and HCF syndrome (50.9%), which occurred with a higher frequency as compared to group 1 by 2.6 times ($p < 0.05$). So, the incidence of major clinical and biochemical steatohepatitis syndromes in NASH patients with concomitant COPD in comparison with the isolated course of NASH increased significantly ($p < 0.05$).

When analyzing biochemical syndromes in NASH, most often the increase in average liver activity alanine aminotransferase (ALT) indicators in blood serum was found, which in NASH without COPD was by 3.1 times higher as compared to apparently healthy humans (AHH) ($p < 0.05$) and aspartate aminotransferase (AST) by 2.4 times ($p < 0.05$) (Table 2). A significant decrease in the de Ritis factor (AST/ALT) was observed in 1.3 times ($p < 0.05$), which, in the absence of positive markers of hepatitis B and C viruses in the serum, indicates non-alcoholic dysmetabolic and inflammatory liver disease. The confirmation of this fact were positive results of biochemical screening tests: SteatoTest and NASH-test ($p < 0.05$) and negative results of ASH-test ($p < 0.05$) in the examined patients, which excludes the alcoholic etiology of the disease.

In NASH patients with COPD, the cytolysis syndrome was more intense, since ALT activity exceeded in AHH by 3.8 times ($p < 0.05$), and AST activity by 3.3 times ($p < 0.05$), which led to a decrease in the de Ritis factor by 1.2 times ($p < 0.05$) as compared to AHH (see table 2), since in addition to metabolic disorders in the pathogenesis of NASH and obesity in COPD conditions, it is likely to be involved the medication effects of drugs used in the treatment of exacerbation of COPD with hepatotoxicity [15].

The total bilirubin content in patients of group 2 exceeded the normative indexes by 1.9 times ($p < 0.05$) as compared to 1.5 times in patients of group 1 ($p < 0.05$). It should be noted that the level of total bilirubin in the blood of patients of group 2 increased due to an increase in both its fractions: conjugated — respectively by 2.3 times ($p < 0.05$) versus 1.8 times ($p < 0.05$) in 1 group, and unconjugated: excess by

1.8 times versus 1.3 times ($p < 0.05$), respectively.

The presence of cholestasis syndrome was evidenced by the increase of alkaline phosphatase (ALP) activity by 1.4 times ($p < 0.05$) in patients of 2nd group versus 1.2 times ($p < 0.05$) in patients of group 1, activity γ -glutamyltransferase (γ -GT) — respectively by 1.3 vs. 1.2 times ($p < 0.05$) (see Table 2).

Mild manifestations of insufficiency of the protein-synthesis function of the liver in comorbidity with COPD were found in 50.9% of patients in group 2 and 19.2% of patients in group 1 by reducing the average total protein content (in 1.3 times ($p < 0.05$) only in patients in group 2) and the content of albumin in the blood (in 1.4 times in patients in group 2 ($p < 0.05$)), in the 1st group there was only a tendency to decrease these parameter ($p > 0.05$). The presence of mesenchymal-inflammatory syndrome in NASH patients in the 2nd group was indicated by hyperglobulinemia (in 1.5 times ($p < 0.05$)), an increase in the thymol test (in the 1st group — in 1.3 times ($p < 0.05$), in the 2nd group — in 1.6 times ($p < 0.05$)), as well as the decrease of the albumin-globulin coefficient (A/G coefficient) (in the 1st group — in 1.3 times ($p < 0.05$), group 2 — in 2.1 times ($p < 0.05$)) (see Table 2), which is also due to exacerbation of COPD.

USG of the liver of the examined patients revealed a high frequency and probable degree of hepatomegaly (Table 1), medium-grained transformation of the structure and mosaic induration (hyperechogenicity, "heterogeneity") of the liver parenchyma due to its inflammation, as well as a significant degree of hepatic steatosis (a significant percentage of dorsal attenuation of the USG signal).

The examined patients observed statistically significant increase in HRI ($p < 0.001$). Thus, the median and 25th and 75th quartile values for HRI in AHH were 1.12 (1.0–1.26), in the 1st group 1.93 (1.75–2.18), in the 2nd group — 2.46 (2.27–2.65). Analysis of OR by HRI in comparison groups (2 out of 1) indicates significant differences: OR=2.04 [CI 95% 1.11–3.76]. An increase in HRI is associated with the amount of lipid accumulation in the liver parenchyma, as evidenced by the direct statistically significant strong correlation between the degree of steatosis (according to SteatoTest) and HRI ($r = 0.81$; $p < 0.001$). However, in NASH patients, in the background of obesity changes in liver echogenicity due to the presence of non-alcoholic steatosis have been associated with anthropometric and laboratory parameters. A direct statistically significant various power association was established between HRI and HOMA-IR ($r = 0.71$; $p < 0.001$), BMI ($r = 0.64$; $p < 0.001$), WC/HC ($r = 0.57$; $p < 0.001$), ALT ($r = 0.38$; $p < 0.05$), ALP ($r = 0.33$; $p < 0.05$), γ -GT ($r = 0.28$; $p < 0.05$), the content of triacylglycerols in the blood ($r = 0.51$; $p < 0.001$). At the same time, in NASH patients with COPD, the correlation matrix has changed somewhat: a direct statistically significant higher strength of the relationship is established between HRI and HOMA-IR ($r = 0.75$; $p < 0.001$), BMI ($r = 0.71$; $p < 0.001$), WC/HC ($r = 0.64$; $p < 0.001$), ALT ($r = 0.43$; $p < 0.05$), ALP ($r = 0.42$; $p < 0.05$), γ -GT ($r = 0.45$; $p < 0.05$), blood triacylglycerol content ($r = 0.57$; $p < 0.001$).

Оригінальні дослідження

To determine the diagnostic significance of HRI we used ROC analysis, according to which the growth of this indicator is an effective marker of diagnosis of NASH, in which the AUROC for HRI was 0.97 (95% CI 1.06–2.98; $p < 0.001$).

The threshold for HRI diagnosed with NASH was calculated to be > 1.48 and the sensitivity, specificity, PPV and NPV were 93.8%, respectively; 100%; 100% and 73.9%. Analysis of the results of the diagnostic test for patients with a comorbid course of NASH and COPD indicates that AUROC for HRI was 0.99 (95% CI 1.18–3.24; $p < 0.001$), and sensitivity and NPV increased in accordance with 96.8% and 87.8% at the calculated optimal HRI threshold value > 1.52 . A moderate threshold increase was observed for HRI in parallel with increasing diagnostic value.

Conclusions. 1. Clinical course of non-alcoholic steatohepatitis with obesity and COPD comorbidity is characterized by higher frequency and intensity of clinical syndromes in comparison with NASH patients without COPD: astheno-vegetative (OR=2.05, 95% CI 1.09–3.88) abdominal pain (OR=2.59, 95% CI 1.17–5.71), portal hypertension (splenogamy, OR=2.16, 95% CI 1.03–6.87), cholestasis (OR=2.16, 95% CI 1.05–4.44).

2. The course of non-alcoholic steatohepatitis with obesity and COPD comorbidity is characterized by a higher incidence of biochemical syndromes as compared to NASH patients without COPD: mesenchymal inflammation (OR=1.88, 95% CI 1.02–3.49), cholestasis (OR=2.25, 95% CI 1.13–4.47), hepatocellular failure (decrease in albumin content, OR=2.65, 95% CI 1.17–6.02) and their intensity ($p < 0.05$).

3. The comorbid course of NASH with COPD is characterized by a higher degree of hepatic steatosis (HRI, OR=2.04 [CI 95% 1.11–3.76]) compared to the group of NASH patients without COPD ($p < 0.05$), and a higher diagnostic threshold for hepatorenal index, which correlates strongly with the degree of hepatic steatosis determined by the Steato-test ($r = 0.81$; $p < 0.001$).

The prospect of further research in this area is the development of effective treatments for patients with comorbid course of NASH and COPD on obesity background.

Список літератури

- Piazzolla G, Castrovilli A, Liotino V, Vulpi MR, Fanelli M, Mazzocca A, et al. Metabolic syndrome and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): The interplay among smoking, insulin resistance and vitamin D. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186708. DOI: 10.1371/journal.pone.0186708.
- Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, Aron-Wisniewsky J, Leroy V, Zarski J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2017;49(6):1601923. DOI: 10.1183/13993003.01923-2016.
- Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):330-44. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41.
- Baltieri L, Chaim EA, Chaim FDM, Utrini MP, Gestic MA, Cazzo E, et al. Correlation between nonalcoholic fatty liver disease features and levels of adipokines and inflammatory cytokines among morbidly obese individuals. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(3):247-51. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-62.
- Chacko KR, Reinus J. Extrahepatic Complications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):387-401. DOI: 10.1016/j.cld.2015.10.004.
- Антонів АА, Мандрик ОЄ, Коцюбійчук ЗЯ. Сучасні підходи до введення пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння. *Матеріали наук.-практ. конф. Медична наука та практика: виклики і сьогодення*. Львів. 2017. 35-38 с.
- Журавльова АК. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу і ожиріння. *Ліки України*. 2012;7:16-20.
- Кобиляк НМ, Боднар ПМ, Михальчишин ГП, Динник ОБ. Діагностична ефективність гепаторенального індексу у хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольним стеатогепатозом. *Український медичний часопис*. 2012;6:125-28.
- Кобиляк НМ, Динник ОБ, Кириєнко ДВ. Сучасні підходи до діагностики та скринінгу метаболічних порушень у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015;5:89-99.
- Хухліна ОС, Антонів АА, Кузьмінська ОБ, Антофійчук МП, Данилишин ТМ. Інтенсивність ендогенної інтоксикації, оксидативного стресу та факторів системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від форми хронічної хвороби нирок. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018;18(1):124-31.
- Хухліна ОС, Антонів АА. Інтенсивність нітрозитивного та оксидативного стресу у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності із хронічною хворобою нирок. *Сучасна гастроентерологія*. 2018;3:21-6.
- Larrain S, Rinella ME. A myriad of pathways to NASH. *Clin Liver Dis*. 2012;16(3):525-48. DOI: 10.1016/j.cld.2012.05.009.
- Фадєєнко ГД, Кушнір ІЄ, Чернова ВМ, Соломенцева ТА, Нікіфорова ЯВ, Курінна ОГ, та ін. Нутригенетична характеристика хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі метаболічного синдрому. *Сучасна гастроентерологія*. 2018;6:7-13.
- Філіппова ОЮ. Динаміка антропометричних та біохімічних показників під впливом різних схем лікування у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту. *Лікарська справа*. 2017;5-6:54-61.
- Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *Am J Roentgenol*. 2009;192(4):909-14. DOI: 10.2214/AJR.07.4016

References

- Piazzolla G, Castrovilli A, Liotino V, Vulpi MR, Fanelli M, Mazzocca A, et al. Metabolic syndrome and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): The interplay among smoking, insulin resistance and vitamin D. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186708. DOI: 10.1371/journal.pone.0186708.
- Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, Aron-Wisniewsky J, Leroy V, Zarski J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2017;49(6):1601923. DOI: 10.1183/13993003.01923-2016.
- Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):330-44. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41.
- Baltieri L, Chaim EA, Chaim FDM, Utrini MP, Gestic MA, Cazzo E, et al. Correlation between nonalcoholic fatty liver disease features and levels of adipokines and inflammatory cytokines among morbidly obese individuals. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(3):247-51. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-62.
- Chacko KR, Reinus J. Extrahepatic Complications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):387-401. DOI: 10.1016/j.cld.2015.10.004.
- Antoniv AA, Mandryk Ole, Kotsiubiichuk ZIa. Suchasni pidk-

- hody do vvedennia patsiiientiv iz nealkohol'nym steatohepatytom na tli ozhyrinnia [Current approaches to the administration of patients with non-alcoholic steatohepatitis against obesity]. Materials of scientific-practical. Conf. Medical Science and Practice: Challenges and Present. Lviv; 2017. 35-38 p. (in Ukrainian).
7. Zhuravlova AK. Nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky u khvorykh na tsukrovyy diabet 2-ho typu i ozhyrinnia [Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes and obesity]. *Liky Ukrainy*. 2012;7:16-20. (in Ukrainian).
 8. Kobyliak NM, Bodnar PM, Mykhal'chyshyn HP, Dynnyk OB. Diahnostychna efektyvnist' hepatorenal'noho indeksu u khvorykh na tsukrovyy diabet 2-ho typu z nealkohol'nym steatohepatozom [Diagnostic efficiency of hepatorenal index in patients with type 2 diabetes with non-alcoholic steatohepatosis]. *Ukrains'kyi medychnyi chasopys*. 2012;6:125-28. (in Ukrainian).
 9. Kobyliak NM, Dynnyk OB, Kyriienko DV. Suchasni pidkhody do diahnozyky ta skryninhu metabolichnykh porushen' u khvorykh z nealkohol'noiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky [Current approaches to the diagnosis and screening of metabolic disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*. 2015;5:89-99. (in Ukrainian).
 10. Khukhlina OS, Antoniv AA, Kuz'mins'ka OB, Antofichuk MP, Danylyshyn TM. Intensyvni endohennoi intoksykatsii, oksydatyvnoho stresu ta faktoriv systemy antyoksydantnoho zakhystu u khvorykh na nealkohol'nyi steatohepatyt zalezno vid formy khronichnoi khvoroby nyrok [Intensity of endogenous intoxication, oxidative stress and factors of antioxidant protection system in patients with non-alcoholic steatohepatitis depending on the form of chronic kidney disease]. *Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny*. 2018;18(1):124-31. (in Ukrainian).
 11. Khukhlina OS, Antoniv AA. Intensyvni nitrozytyvnoho ta oksydatyvnoho stresu u khvorykh na nealkohol'nyi steatohepatyt za komorbidnosti iz khronichnoiu khvoroboiu nyrok [Intensity of nitrosative and oxidative stress in patients with non-alcoholic steatohepatitis in comorbidity with chronic kidney disease]. *Suchasna gastroenterolohiia*. 2018;3:21-6. (in Ukrainian).
 12. Larrain S, Rinella ME. A myriad of pathways to NASH. *Clin Liver Dis*. 2012;16(3):525-48. DOI: 10.1016/j.cld.2012.05.009.
 13. Fadiencko HD, Kushnir IE, Chernova VM, Solomentseva TA, Nikiforova YaV, Kurinna OH, et al. Nutryhenetychna kharakterystyka khvorykh z nealkohol'noiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky na tli metabolichnoho syndromu [Nutrigenetic characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of metabolic syndrome]. *Suchasna gastroenterolohiia*. 2018;6:7-13. (in Ukrainian).
 14. Filippova OIu. Dynamika antropometrychnykh ta biokhimiichnykh pokaznykiv pid vplyvom riznykh skhem likuvannia u khvorykh z nealkohol'noiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky v poiednanni z ozhyrinniam i patolohiieiu biliarnoho traktu [Dynamics of anthropometric and biochemical parameters under the influence of different treatment regimens in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with obesity and pathology of the biliary tract]. *Likars'ka sprava*. 2017;5-6:54-61. (in Ukrainian).
 15. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *Am J Roentgenol*. 2009;192(4):909-14. DOI: 10.2214/AJR.07.4016.

Відомості про авторів

Хухліна О. С. — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Гринюк О. Є. — аспірант кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Воевідка О. С. — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Гайдичук В. С. — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Мандрик О. Є. — кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Косар Л. Ю. — асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах

Хухлина О. С. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Гринюк О. Е. — аспирант кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Воевидка О. С. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Гайдичук В. С. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Мандрик О. Е. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет»,

Оригінальні дослідження

г. Черновцы, Украина.

Косарь Л. Ю. — ассистент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors

Khukhlina O. S. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Hryniuk O. Ye. — PhD student of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Voievidka O. S. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Haidychuk V. S. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Mandryk O. Ye. — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Kosar L. Yu. — Assistant of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 24.12.2020

Рецензент — д.мед.н.Присяжнюк В.П.

© О.С. Хухліна, О.Є. Гринюк, О.С. Воєвідка, В.С. Гайдичук, О.Є. Мандрик, Л.Ю. Косар, 2020

ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

*О.С. Хухліна¹, О.Б. Кузьмінська², І.С. Давиденко¹, А.А. Антонів¹,
Т.М. Антофійчук¹, З.Я. Коцюбійчук^{1,2}*

¹Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

²Обласне комунальне некомерційне підприємство «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», м. Чернівці, Україна

Ключові слова:

неалкогольний стеатогепатит, ішемічна хвороба серця, фіброз печінки, гідропічна дистрофія гепатоцитів, некроз, апоптоз.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 167-173.

DOI:

10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.22

E-mail:

oksanakhukhlina@gmail.com, olhakuzminska@ukr.net, davydenko.igor@bsmu.edu.ua, antonivalona@ukr.net, taniantof@gmail.com, zoryana19_gr8@bigmir.net

Мета дослідження — з'ясування патогістологічних та гістохімічних особливостей змін тканини печінки при неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) за коморбідності з ожирінням та ішемічною хворобою серця (ІХС) порівняно з перебігом НАСГ на тлі ожиріння.

Матеріал і методи. Для дослідження взято 18 зразків автопсійного матеріалу печінки померлих із НАСГ та ожирінням I ступеня, віком від 40 до 70 років, серед яких у 9 осіб прижиттєво встановлений НАСГ, ожиріння та у 9 — НАСГ, ожиріння та ІХС. Морфологічне дослідження печінки здійснювали за стандартною методикою. Зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином з оглядовою метою. Для виявлення компонентів сполучної тканини використали методики забарвлення гістологічних зрізів хромотропом-водним-блакитним за методом Н. З. Слінченка та бромфеноловим синім за методом Mikel Calvo.

Результати. При НАСГ на тлі ожиріння та ІХС відсоток гепатоцитів із стеатозом є у 2,5 раза вищим ($p < 0,05$) порівняно з НАСГ без патології міокарда. За коморбідності НАСГ із ІХС істотно зростає відсоток гепатоцитів у стані зернистої або гідропічної дистрофії (в 1,2 раза ($p < 0,05$)) та відсоток гепатоцитів з ознаками загибелі — переважно некрозу (в 1,6 раза ($p < 0,05$)), іноді апоптозу. У хворих на НАСГ загальний відсоток гепатоцитів у стані альтерації (дистрофія, некроз чи апоптоз) є суттєво нижчим (60,9%) ($p < 0,05$), ніж у хворих на НАСГ та ІХС (99,4%). За коморбідності НАСГ, ожиріння та ІХС у 100% випадків реєструвався ліпофусциноз гепатоцитів проти 33,3% випадків НАСГ без ІХС ($p < 0,009$). Коморбідна ІХС за НАСГ на тлі ожиріння призводить до збільшення питомого об'єму сполучної тканини у паренхімі печінки — у 2,1 раза порівняно з НАСГ ($p < 0,05$), а також до вищого ступеня її дозрівання.

Висновок. При неалкогольному стеатогепатиті у хворих на ішемічну хворобу серця розвиваються зміни, які знаходяться в тісному патогенетичному зв'язку між собою і полягають у венозному застої та гіпоксії печінки та стійкою активізацією вільнорадикальних процесів. Вказані процеси призводять до стійких морфологічних змін значної давності в тканині печінки з розростанням та ущільненням, більшим ступенем дозрівання сполучної тканини і пов'язані з активізацією фібробластів печінки.

Ключевые слова:

неалкогольный стеатогепатит, ишемическая болезнь сердца, фиброз печени, гидропическая

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*О.С. Хухлина, О.Б. Кузьминская, И.С. Давиденко, А.А. Антонив,
Т.Н. Антофийчук, З.Я. Коцюбийчук*

Оригінальні дослідження

дистрофія
гепатоцитів, некроз,
апоптоз.

Буковинський медичний
вестник. Т.24, № 1
(93). С. 167-173.

Цель исследования — выяснение патогистологических и гистохимических особенностей изменений ткани печени при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) по коморбидности с ожирением и ишемической болезнью сердца (ИБС) по сравнению с течением НАСГ на фоне ожирения.

Материал и методы. Для исследования были взяты 18 образцов аутопсийного материала печени пациентов с НАСГ в возрасте от 40 до 70 лет, среди которых у 9 человек прижизненно был установлен НАСГ и 9 — НАСГ и коморбидная ИБС. Морфологическое исследование печени осуществляли по стандартной методике. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином с обзорной целью. Для выявления компонентов соединительной ткани использовали методики окраски гистологических срезов хромотропом-водным голубым методом Н. З. Слинченко и бромфеноловым синим по методу Mikel Calvo.

Результаты. При наличии НАСГ на фоне ожирения и ИБС процент гепатоцитов со стеатозом у 2,5 раза выше ($p < 0,05$) по сравнению с НАСГ без патологии миокарда. По коморбидности НАСГ с ИБС существенно возрастает процент гепатоцитов в состоянии зернистой или гидропической дистрофии (в 1,2 раза ($p < 0,05$)) и процент гепатоцитов с признаками гибели — преимущественно некроза (в 1,6 раза ($p < 0,05$)), иногда апоптоза. У больных НАСГ общий процент гепатоцитов в состоянии альтерации (дистрофия, некроз или апоптоз) существенно ниже (60,9%) ($p < 0,05$), чем у больных НАСГ и ИБС (99,4%). По коморбидности НАСГ, ожирения и ИБС в 100% случаев регистрировался липофуциноз гепатоцитов против 33,3% случаев НАСГ без ИБС ($p < 0,009$). Коморбидность ИБС при НАСГ на фоне ожирения приводит к увеличению удельного объема соединительной ткани в паренхиме печени — в 2,1 раза по сравнению с НАСГ ($p < 0,05$), а также высшей степени ее созревания.

Вывод. При неалкогольном стеатогепатите у больных с ишемической болезнью сердца развиваются изменения, которые находятся в тесной патогенетической связи между собой и заключаются в венозном застое и гипоксии печени и устойчивой активизации свободнорадикальных процессов. Указанные процессы приводят к стойким морфологическим изменениям значительной давности в ткани печени с разрастанием и уплотнением и большей степенью созревания соединительной ткани и связанные с активизацией фибробластов печени.

Keywords: nonalcoholic
steatohepatitis, coronary
heart disease, liver
fibrosis, hydropic
dystrophy of hepatocytes,
necrosis, apoptosis.

Bukovinian Medical
Herald. V.24, № 1 (93).
P. 167-173.

HISTOLOGICAL AND HISTOCHEMICAL FEATURES OF THE LIVER IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS DEPENDING ON THE PRESENCE OF CORONARY HEART DISEASE

**O.S. Khukhlina, O.B. Kuzminska, I.S. Davydenko, A.A. Antoniv,
T.M. Antofichuk, Z.Ya. Kotsiubichuk**

The aim of the study — investigation of pathohistological and histochemical features of changes in liver tissue with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and comorbid obesity and coronary heart disease (CHD) in comparison with the course of NASH on the background of obesity.

Material and methods. Eighteen specimens of the autopsy material of the liver of patients with NASH were taken for the study, including 9 persons with NASH and 9 — with NASH and comorbid CHD. The morphological examination of the liver was carried out according to the standard method. The sections were stained with hematoxylin and eosin for inspection purposes. To identify the components of connective tissue, we used the techniques of staining histological sections by chromotrope aqueous blue according to the method of N. Z. Slinchenko and bromphenol blue based on Mikel Calvo method.

Results. In the presence of NASH with comorbid obesity and CHD, the percentage of hepatocytes with steatosis is 2.5 times higher ($p < 0.05$) compared to NASH without myocardial pathology. The comorbidity of NASH with CHD significantly increases the percentage of hepatocytes in the state of granular or hydropic dystrophy (in 1.2 times ($p < 0.05$)) and the percentage of hepatocytes with signs of death — mainly necrosis (1.6 times ($p < 0.05$)), sometimes apoptosis. In patients with NASH, the overall percentage of hepatocytes in the state of alteration (dystrophy, necrosis or apoptosis) is significantly lower (60.9%) ($p < 0.05$) than in patients with NASH and CHD (99.4%). Comorbidity of NASH, obesity and CHD in 100% of cases reported in hepatocyte lipofuscinosis compared to 33.3% of NASH cases without CHD ($p < 0.009$). Comorbid CHD with NASH and obesity leads to an increase in the connective tissue volume in the liver parenchyma — in 2.1 times compared with NASH ($p < 0.05$), as well as to a higher degree of its maturation.

Conclusion. In patients with nonalcoholic steatohepatitis and coronary heart disease develop changes that are in close pathogenetic interconnection and manifested by venous stasis, liver hypoxia and sustained activation of free radical processes. These processes lead to persistent considerable morphological long standing changes in the liver tissue with growth and compaction, a greater degree of connective tissue maturation, and are associated with activation of liver fibroblasts.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) у наш час визнана у всьому світі поширеним хронічним захворюванням печінки, глобальна поширеність якого становить близько 24%, а неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) виявляється у 2–3% загальної популяції [1, 2]. Незважаючи на наявність широкого спектра лабораторних та візуалізаційних методів, «золотим стандартом» для діагностики НАЖХП досі залишається біопсія печінки. Це єдиний спосіб безпосередньої верифікації наявного НАСГ та фіброзу печінки (ФП) [3–6].

Незважаючи на високий рівень вивчення патоморфологічної картини та закономірностей прогресування ФП при НАСГ на тлі ожиріння, цукрового діабету 2-го типу [3, 4, 6, 7], гістологічні особливості печінкової тканини при НАСГ за коморбідності з ІХС вивчені недостатньо.

Мета дослідження — з'ясування патогістологічних та гістохімічних особливостей змін тканини печінки при НАСГ за коморбідності з ожирінням та ІХС порівняно з перебігом НАСГ на тлі ожиріння.

Матеріал і методи. Для дослідження взято 18 зразків автопсійного матеріалу печінки померлих із НАСГ та ожирінням I ступеня, віком від 40 до 70 років, серед яких у 9 осіб прижиттєво встановлений НАСГ, ожиріння та у 9 — НАСГ, ожиріння та ІХС, стабільна стенокардія напруги II-III ФК.

Морфологічне дослідження печінки здійснювали за стандартною методикою. Матеріал фіксували 22–24 години у 10% нейтральному забуференому розчині формаліну, проводили етанолову дегідратацію та заливку в парафін. З парафінових блоків на санному мікростомі виготовляли зрізи товщиною 5 мкм, монту-

вали на неімуногенні скельця SuperFrost Plus (Germany). Зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином з оглядовою метою. Для виявлення компонентів сполучної тканини використали методики забарвлення гістологічних зрізів хромotropом-водним-блакитним за методом Н.З. Слінченка [8] та бромфеноловим синім за методом Mikel Calvo [9]. Ступінь окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у цитоплазмі гепатоцитів (співвідношення карбоксильних та аміногруп) згідно з методикою Mikel Calvo визначали за коефіцієнтом R/B (червоний/синій). Мікроспектрофотометричні дослідження виконані з використанням цитологічного аналізатора з програмним забезпеченням «ВидеоТест — Розмер 5,0» (2000) на кафедрі патоморфології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Вірогідність різниці середньої арифметичної та її похибки між групами дослідження вивчали за допомогою непараметричного рангового критерію Манна-Уїтні. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$. Перевірку вірогідності розбіжності здійснювали за допомогою точного методу Фішера, кутового ф-перетворення Фішера та біноміального методу.

Результати дослідження та їх обговорення. При дослідженні автопсійного матеріалу печінки при забарвленні гематоксиліном і еозином у гістологічних зрізах печінки встановлено, що при ІХС у печінці стабільно розвивається повнокров'я центральних вен та прилеглих до них частин синусоїдів, у деяких місцях відзначається сладж еритроцитів та діapedезні крововиливи. Такі порушення кровообігу в печінці вписуються у картину венозного застою, який спричинений недостатністю лівого відділу серця, що відноситься до проявів ІХС. У результаті дослідження встановлено,

Оригінальні дослідження

Таблиця 1

Деякі морфометричні та гістохімічні особливості стану гепатоцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від наявності ішемічної хвороби серця ($M \pm m$)

Показники, од. вимірювання	Групи обстежених хворих	
	НАСГ, 1-ша група (n=9)	НАСГ + ІХС, 2-га група (n=9)
Відсоток гепатоцитів у стані жирової дистрофії, %	17,8±0,42	44,2±1,05*
Відсоток гепатоцитів у стані зернистої або гідропічної дистрофії, %	34,2±1,12	41,2±1,08*
Відсоток гепатоцитів у стані некрозу або апоптозу, %	8,9±0,14	14,0±0,16*
Коефіцієнт R/B у гепатоцитах без ознак жирової дистрофії за результатами мікроспектрофотометричного аналізу гістологічних препаратів, забарвлених бромфеноловим синім за методом Mikel Calvo	1,35±0,009	1,49±0,012*
Коефіцієнт R/B в оболонці гепатоцитів з жировою дистрофією за результатами мікроспектрофотометричного аналізу гістологічних зрізів, забарвлених бромфеноловим синім за методом Mikel Calvo	1,42±0,011	1,59±0,012*
Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$) за критерієм Манна-Уїтні.		

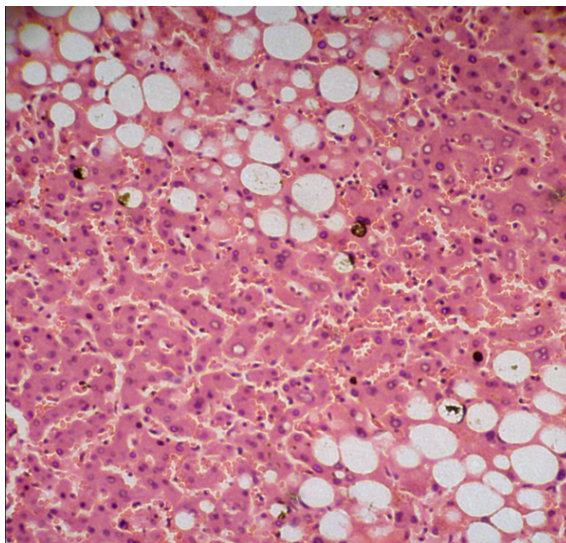


Рис. 1. Хворий з неалкогольним стеатогепатитом та ішемічною хворобою серця. Тканина печінки. Місце з вираженими ознаками ліпофусцинозу. Забарвлення гематоксилином і еозином. Об.40х. Ок.10х.

цієнтів (33,3%) з НАСГ без ІХС, але все ж при ІХС цей процес був виявлений у всіх хворих (100%).

При дослідженні гістологічних зрізів печінкової тканини, забарвлених бромфеноловим синім за методом Mikel Calvo, встановлено, що при ІХС у хворих на НАСГ у печінкових клітинах суттєво зростає інтенсивність процесів ОМБ. Отже, ці дані цілком узгоджуються з даними щодо накопичення пігменту ліпофусцину та вписуються в гіпотезу про підсилення вільнорадикального ушкодження гепатоцитів у хворих

що відсоток гепатоцитів із стеатозом, який є характерним для НАСГ, суттєво зростає у хворих на ІХС у 2,5 рази ($p < 0,05$) (табл. 1). В обох групах дослідження стеатоз не мав певного переважання розміру крапель вільного жиру, відзначалися як краплі дрібних, так і середніх чи великих розмірів. Важливо відзначити й те, що за коморбідності з ІХС істотно зростає відсоток гепатоцитів у стані зернистої або гідропічної дистрофії (в 1,2 рази ($p < 0,05$)) та відсоток гепатоцитів з ознаками загибелі — переважно некроз (в 1,6 рази ($p < 0,05$)), іноді апоптоз (табл. 1).

Крім того, у хворих на НАСГ загальний відсоток гепатоцитів у стані альтерації (дистрофія, некроз чи апоптоз) є суттєво нижчим (60,9%) ($p < 0,05$), ніж у хворих на НАСГ та ІХС (99,4%). Таким чином, поєднання НАСГ та ІХС спричиняє майже тотальну альтерацію печінкових клітин.

При вивченні гістологічних препаратів печінки, які були забарвлені гематоксилином і еозином, відзначено накопичення в печінкових клітинах ліпофусцину (рис. 1), який часто виявлявся в гепатоцитах з ознаками стеатозу. Хоча ліпофусциноз відзначений і в трьох па-

на НАСГ за ІХС.

Підсумовуючи вищевикладене, варто зазначити, що всі вищеписані зміни, окрім накопичень ліпофусцину, відносяться до нещодавніх змін у печінці. До давніх змін відносилися виявлені зміни у формуванні сполучної тканини печінки (табл. 2).

Властивості сполучної тканини в портальних трактах і поза межами портальних трактів у середніх тенденціях не відрізнялися, окрім того, далеко не завжди можна було однозначно визначити межу між порталь-

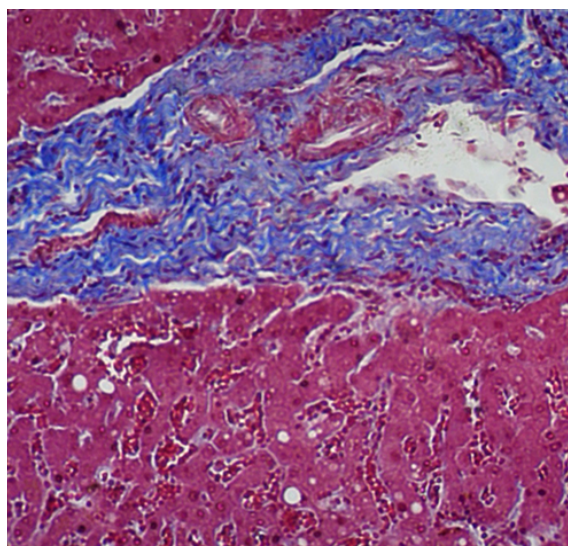


Рис. 2. Хворий на неалкогольний стеатогепатит та ішемічну хворобу серця. Тканина печінки. На обох фрагментах у верхніх частинах зображення - місця зі сполучною тканиною в порталних трактах. Гістохімічне забарвлення хромотропом – водним блакитним за Н.З. Сліпченко. Об.20х. Ок.10х.

ним трактом і сполучною тканиною поза його кордонами, коли вони переходили одне в друге.

Встановлено, що ІХС призводить до збільшення питомого об'єму сполучної тканини у 2,1 раза, ($p < 0,05$), а також до більш високого ступеня її дозрівання (рис. 2), на що вказують збільшення питомої частки колагенових волокон у межах сполучної тканини в 1,2 раза ($p < 0,05$), зростання оптичної густини забарвлення колагенових волокон в 1,2 раза ($p < 0,05$), та збільшення показника R/V у сполучнотканинних волокнах ($p < 0,05$).

Таким чином, при НАСГ у хворих на ІХС розвиваються зміни, які перебувають у тісному патогенетичному зв'язку між собою і полягають у венозному застої та гіпоксії печінки та стійкій активізації вільнорадикальних процесів. Вказані процеси призводять до стійких морфологічних змін у тканині печінки з розростанням, ущільненням і більшим ступенем дозрівання сполучної тканини, і пов'язані з активізацією фібробластів печінки. Разом із давніми проявами гіпоксії в печінці при НАСГ (стеатоз, фіброз), при ІХС підсилюються морфологічні прояви, що виникли внаслідок нещодавньої гіпоксії — стеатоз, зерниста та гідропічна дистрофія гепатоцитів, а також їх некроз та апоптоз.

Таблиця 2

Деякі морфометричні та гістохімічні особливості стану сполучної тканини (окрім фібробластів) у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від наявності ішемічної хвороби серця ($M \pm m$)

Показники, од. вимірювання	Групи обстежених хворих	
	НАСГ, 1-ша група (n=9)	НАСГ + ІХС, 2-га група (n=9)
Питомий об'єм сполучної тканини, %	8,9±0,13	18,4±0,34*
Питомий об'єм колагенових волокон у межах сполучної тканини, %	68,7±1,19	79,2±1,22*
Оптична густина забарвлення колагенових волокон, в.од.опт.густ.	0,244±0,0022	0,285±0,0024*
Коефіцієнт R/V у сполучнотканинних волокнах за результатами комп'ютерного мікроспектрофотометричного аналізу гістологічних зрізів, забарвлених бромфеноловим синім за методом Mikel Calvo	1,38±0,009	1,56±0,010*
Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$) за критерієм Манна-Уїтні.		

Висновки. 1. При неалкогольному стеатогепатиті на тлі ожиріння та ішемічній хворобі серця відсоток гепатоцитів із стеатозом у 2,5 раза є вищим ($p < 0,05$) порівняно з неалкогольним стеатогепатитом без патології міокарда. За коморбідності неалкогольного стеатогепатиту з ішемічною хворобою серця істотно зростає відсоток гепатоцитів у стані зернистої або гідропічної дистрофії (в 1,2 раза ($p < 0,05$)) та відсоток гепатоцитів з ознаками загибелі — переважно некрозу (в 1,6 раза ($p < 0,05$)), іноді апоптозу. У хворих на неалкогольний стеатогепатит загальний відсоток гепатоцитів у стані альтерації (дистрофія, некроз чи апоптоз) є суттєво нижчим (60,9%) ($p < 0,05$), ніж у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ішемічну хворобу серця (99,4%).

Поєднання неалкогольного стеатогепатиту та ішемічної хвороби серця спричиняє майже тотальну альтерацію печінкових клітин.

2. За коморбідності неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та ішемічної хвороби серця у 100% випадків реєструвався ліпофусциноз гепатоцитів (накопичення в гепатоцитах пігменту коричнево-золотистого кольору) проти 33,3% випадків неалкогольного стеатогепатиту без ішемічної хвороби серця ($p < 0,009$). Пігмент ліпофусцин, який є одним із кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів, частіше виявлявся в гепатоцитах з ознаками стеатозу, причому супроводжував саме великокраплинну форму стеатозу.

3. Коморбідна ішемічна хвороба серця за неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння призводить

Оригінальні дослідження

до збільшення питомого об'єму сполучної тканини у паренхімі печінки — у 2,1 раза порівняно з неалкогольним стеатогепатитом, ($p < 0,05$), а також до вищого ступеня її дозрівання, на що вказують збільшення питомої частки колагенових волокон у межах сполучної тканини в 1,2 раза ($p < 0,05$), зростання оптичної густини забарвлення колагенових волокон в 1,2 ($p < 0,05$), та збільшення показника R/V у сполучнотканинних волокнах ($p < 0,05$).

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є розробка методу ранньої діагностики фіброзування печінки за біохімічними маркерами фіброзоутворення при неалкогольному стеатогепатиті та коморбідній ішемічній хворобі серця.

Список літератури

1. Pagadala MR, McCullough AJ. The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Liver Dis.* 2012;16(3):487-504. DOI: 10.1016/j.cld.2012.05.006
2. Farrell GC, van Rooyen D, Gan L, Chitturi S. NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications. *Gut Liver.* 2012;6(2):149-71. DOI: 10.5009/gnl.2012.6.2.149
3. Fujii H, Kawada N. Inflammation and fibrogenesis in steatohepatitis. *J. Gastroenterol.* 2012;47(3):215-25. DOI: 10.1007/s00535-012-0527-x
4. Chakraborty JB, Oakley F, Walsh MJ. Mechanisms and biomarkers of apoptosis in liver disease and fibrosis. *Int. J. Hepatol.* 2012;2012:648915. DOI: 10.1155/2012/648915
5. Itagaki H, Shimizu K, Morikawa S, Ogawa K, Ezaki T. Morphological and functional characterization of non-alcoholic fatty liver disease induced by a methionine-choline-deficient diet in C57BL/6 mice. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(12):2683-96.
6. Хухліна ОС, Антонів АА, Кузьмінська ОБ, Ляхович ОД, Мандрик ОС. Інтенсивність фіброзоутворення в печінці хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння I-II ступенів та хронічну хворобу нирок. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2018;2:147-51. DOI 10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8474.
7. Day CP, Anstee QM, Targher G. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;10:330-44. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41.
8. Слинченко НЗ. Быстрая и прочная окраска соединительной ткани, гиалина, фибрина и фибриноидов. *Арх. патол.* 1964;26(2):84.
9. Давиденко ІС. Заходи стандартизації гістохімічної методики на окиснювальну модифікацію білків. *Український медичний альманах мед.* 2013;3:180-1.
10. **References**
11. Pagadala MR, McCullough AJ. The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Liver Dis.* 2012;16(3):487-504. DOI: 10.1016/j.cld.2012.05.006
12. Farrell GC, van Rooyen D, Gan L, Chitturi S. NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications. *Gut Liver.* 2012;6(2):149-71. DOI: 10.5009/gnl.2012.6.2.149
13. Fujii H, Kawada N. Inflammation and fibrogenesis in steatohepatitis. *J. Gastroenterol.* 2012;47(3):215-25. DOI: 10.1007/s00535-012-0527-x
14. Chakraborty JB, Oakley F, Walsh MJ. Mechanisms and biomarkers of apoptosis in liver disease and fibrosis. *Int. J. Hepatol.* 2012;2012:648915. DOI: 10.1155/2012/648915
15. Itagaki H, Shimizu K, Morikawa S, Ogawa K, Ezaki T. Morphological and functional characterization of non-alcoholic fatty liver disease induced by a methionine-choline-deficient diet in C57BL/6 mice. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(12):2683-96.
16. Khukhlina OS, Kuzminska OB, Davydenko IS, Antoniv AA, Antofiihuk TM, Z.Ya. Kotsiubiichuk. Intensyvniyst fibrozoutvorennia v pechintsii khvorykh na nealkoholnyi steatohepatyt na tli ozhyrinnia I-II stupeniv ta khronichnu khvorobu nyrok [The intensity of fibrosis in the liver of patients with non-alcoholic

Відомості про авторів

Хухліна О. С. — доктор медичних наук, професор, зав. кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Кузьмінська О. Б. — лікар-гастроентеролог, Обласне комунальне некомерційне підприємство «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», здобувач каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Давиденко І. С. — доктор медичних наук, професор, зав. кафедри патологічної анатомії, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Антонів А. А. — доктор медичних наук, доцент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Антофійчук Т. М. — аспірант каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Коцюбійчук З. Я. — асистент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; лікар-терапевт, Обласне комунальне некомерційне підприємство «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах

Хухлина О. С. — доктор медицинских наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Кузьминская О. Б. — врач-гастроэнтеролог, Обласное коммунальное некомерческое предприятие «Черновицкая больница скорой медицинской помощи», соискатель каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Давиденко И. С. — доктор медицинских наук, профессор, зав. каф. патологической анатомии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Антонив А. А. — доктор медицинских наук, доц. каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Антофійчук Т. Н. — аспирант каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Коцюбийчук З. Я. — ассистент каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет»; врач-терапевт, Обласное коммунальное некоммерческое предприятие «Черновицкая больница скорой медицинской помощи», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors

Khukhlina O. S. — MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine.

Kuzminska O. B. — gastroenterologist, Regional Municipal Non-Profit Enterprise “Chernivtsi Emergency Hospital”, applicant of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine.

Davydenko I. S. — MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Pathologic anatomy, Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine.

Antoniv A. A. — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine.

Antofiichuk T. M. — postgraduate, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine.

Kotsiubiichuk Z. Ya. — assistant, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University”; Therapist, Regional Municipal Non-Profit Enterprise “Chernivtsi Emergency Hospital”, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 18.01.2020

Рецензент — проф. Федів О.І.

*© О.С. Хухліна, О.Б. Кузьмінська, І.С. Давиденко, А.А. Антонів,
Т.М. Антофійчук, З.Я. Коцюбийчук, 2020*

СТАНОВЛЕННЯ ТОПОГРАФІЇ КРОВОНОСНИХ СУДИН ВЕРХНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У ПЛОДОВОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ*О.В. Цигикало, Л.А. Андрущак, Н.П. Пентелейчук, Т.О. Семенюк, Ю.Ю. Малик*

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»,
м. Чернівці, Україна

Ключові слова: верхні сечові шляхи, черевна частина сечовода, сечовід, плід, людина.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93).
С. 174-180.

DOI:

10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.23

E-mail: tsyhykalo@
icloud.com

Мета роботи — з'ясувати особливості кровопостачання верхніх сечових шляхів у плодовому періоді онтогенезу людини.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на 58 препаратах плодів людини 4–10 місяців 81,0–375,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) з використання комплексу методів морфологічного дослідження, який включав антропометрію, морфометрію, ін'єкцію судин з подальшою рентгенографією та препаруванням, мікроскопію, графічне реконструювання та статистичний аналіз.

Результати. На початку плодового періоду внутрішньоутробного розвитку (ВУР) встановлюється дефінітивна топографія кровонесних судин верхніх сечових шляхів. Черевна частина сечовода кровопостачається сечовідними гілками яєчкової (яєчникової) артерії, сечовідними гілками від ниркових та капсульних артерій. У проксимальному відділі сечовода визначається їх анастомозування. Варіантами кровопостачання черевної частини сечовода є сечовідні гілки черевної частини аорти та внутрішніх клубових артерій.

Наприкінці плодового періоду онтогенезу людини форма сечовідних артерій стає звислою, що збігається з прискореними темпами зростання їх довжини та уповільненням збільшення довжини сечовода.

У плодовому періоді ВУР чітко визначається присечовідна клітковина в оточенні пластинок заочеревинної фасції, причому вона більш виражена позаду черевної частини сечовода.

Венозний відтік від черевної частини сечовода відбувається проксимально у ниркові, дистально — у сечовідні, капсульні, яєчкові (яєчникові) вени. На бічній поверхні мисково-сечовідного сегмента чітко визначається дугоподібна вена, яка ймовірно відіграє роль венозного циркулярного кола між різними шляхами відтоку крові від черевної частини сечовода.

Висновки. 1. Кровопостачання черевної частини сечовода у плодів людини забезпечується сечовідними гілками яєчкових (яєчникових) артерій та капсульних артерій нирки. 2. Для примискового сегмента сечовода характерна наявність трьох внутрішньостінкових венозних сплеть, розміщених у підслизовому прошарку, м'язовій та зовнішній оболонках, які анастомозують між собою завдяки проникним венам. 3. Венозним колектором черевної частини сечовода є дугоподібна вена, яка знаходиться на його бічній стінці. Венозний відтік здійснюється у двох напрямках: краніально — в капсульні та ниркові вени, каудально — у капсульні, сечовідні та яєчкові (яєчникові) вени. 4. Критичними періодами розвитку черевної частини сечовода є 4–5-й місяці внутрішньоутробного періоду розвитку — час можливого виникнення варіантів їх синтопії з судинами та природжених вад.

Ключевые

слова: верхние мочевыделительные пути, брюшная часть мочеточника, мочеточник, плод, человек.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 174-180.

СТАНОВЛЕНИЕ ТОПОГРАФИИ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫ ДЕЛИТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ПЛОДНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА

А. В. Цигикало, Л. А. Андрущак, Н. П. Пентелейчук, Т. А. Семенюк, Ю. Ю. Малик

Цель работы — выяснить особенности кровоснабжения верхних мочевыделительных путей в плодном периоде онтогенеза человека.

Материал и методы. Исследование выполнено на 58 препаратах плодов человека 4–10 месяцев 81,0–375,0 мм теменно-копчиковой длины (ТКД) с использованием комплекса методов морфологического исследования, который включал: антропометрию, морфометрию, инъекцию сосудов с последующей рентгенографией и препарированием, микроскопию, графическое реконструирование и статистический анализ.

Результаты. В начале плодного периода устанавливается дефинитивная топография кровеносных сосудов верхних мочевыделительных путей. Брюшная часть мочеточника кровоснабжается мочеточниковыми ветвями яичковой (яичниковой) артерии, ветвями от почечных и капсульных артерий. В проксимальном отделе мочеточника определяются их анастомозы. Вариантами кровоснабжения брюшной части мочеточника являются мочеточниковые ветви брюшной части аорты и внутренних позвоночных артерий.

В конце плодного периода онтогенеза человека форма мочеточниковых артерий становится ветвистой, что совпадает с ускоренными темпами роста их длины и замедлением увеличения длины мочеточника.

В плодном периоде развития четко определяется околомочеточниковая клетчатка в окружении листков забрюшинной фасции, причем она более выражена сзади брюшной части мочеточника.

Венозный отток от брюшной части мочеточника происходит проксимально в почечные, дистально — в мочеточниковые, капсульные, яичковые (яичниковые) вены. На латеральной поверхности лоханочно-мочеточникового сегмента четко определяется дугообразная вена, которая вероятно играет роль венозного циркулярного круга между различными путями оттока крови от брюшной части мочеточника.

Выводы. 1. Кровоснабжение брюшной части мочеточника у плодов человека осуществляется мочеточниковыми ветвями и от яичковых (яичниковых), капсульных артерий почки. 2. Для прилоханочного сегмента мочеточника характерно наличие трех внутривенных венозных сплетений, размещенных в подслизистой основе, мышечной и адвентициальной оболочках, которые анастомозируют между собой благодаря проникающим венам. 3. Венозным коллектором брюшной части мочеточника является дугообразная вена, которая находится на его латеральной стенке. Венозный отток осуществляется в двух направлениях: краниально — в капсульные и почечные вены, каудально — в капсульные, мочеточниковые и яичковые (яичниковые) вены. 4. Критическими периодами развития брюшной части мочеточника являются 4–5-й месяцы плодного периода развития — время возможного возникновения вариантов их синтопии с сосудами и врожденных пороков.

Keywords: upper urinary tract, abdominal segment of ureter, ureter, fetus, human.

BLOOD SUPPLY FORMATION OF THE UPPER URINARY TRACT IN THE PRENATAL PERIOD OF HUMAN ONTOGENESIS

A.V. Tsyhykalo, L.A. Andrushchak, N.P. Penteleichuk, T.A. Semeniuk, Yu. Yu. Malyk.

Objective — to clarify peculiarities of blood supply of the upper urinary tract in the fetal period of human ontogenesis.

Оригінальні дослідження

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 174-180.

Material and methods. *The study was conducted on 58 specimens of human fetuses 81,0–375,0 mm of the parietal-coccygeal length (PCL) (4–10th months of the intrauterine development). A complex of morphological examinations was applied including anthropometry, morphometry, vascular injection followed by radiography and dissection, microscopy, graphic reconstruction and statistical analysis.*

Results. *Definitive topography of the blood vessels of the upper urinary tract is established at the beginning of the fetal period. The abdominal part of the ureter is supplied by the ureteric branches of the testicular (ovarian) artery, the branches of the renal and capsular arteries. In the proximal ureter their anastomosis is determined. Variations of blood supply to the abdominal part of the ureter are arterial branches from the aorta and common glomerular arteries. At the end of the fetal period of human ontogenesis the shape of the ureter's arteries becomes twisty that coinciding with the accelerated growth rate of their length and the slower increase of the ureter's length.*

The paraureteral tissue in the surrounding layers of the retroperitoneal fascia, especially it is more prominent behind the abdominal part of the ureter, is clearly defined in the fetal period of the development.

Venous outflow from the abdominal part of the ureter occurs proximally in the kidney, distally — in the ureter, capsular, testicular (ovarian) veins. An arcuate vein is clearly defined on the lateral surface of the pelvic-ureteral segment. It probably plays the role of a venous circular circle between different ways of blood outflow from the abdominal part of the ureter.

Conclusions. *1. Blood supply of the abdominal segment of ureter in fetuses is ensured by the branches of the ureteral, testicular (ovarian) and renal capsular arteries. 2. The parapelvic ureteral segment is characterized by the availability of the three intraparietal venous plexuses located in the submucous, muscular and adventitial tunics anastomosing between themselves due to permeable veins. 3. A venous collector of the abdominal segment of ureter is arcuate vein located on its lateral wall. Venous outflow occurs in two directions: cranially — in the capsular and renal veins, caudal — in the capsular, ureteral and testicular (ovarian) veins. 4. 4–5 months of the development are critical periods of the abdominal ureter. This is a time for possible occurrence of congenital defect variants of blood vessels syntopia.*

Вступ. Вичерпні знання про етіопатогенез та час можливої появи варіантів будови та природжених вад у пренатальному періоді онтогенезу людини сприятиме ранній, своєчасній діагностиці конкретної аномалії розвитку плода [1]. Уроджені уропатії верхніх сечових шляхів (ВСШ) за частотою виявлення посідають друге місце серед інших вад розвитку [2]. Згідно зі статистичними даними, уроджені уропатії виявляють в одному випадку на 500 вагітних жінок, а в постнатальному періоді онтогенезу вони становлять від 14% до 19% щодо вад інших органів [3–7]. Саме тому вивчення особливостей динаміки становлення будови та топографії структур ВСШ (чашечко-мискової системи, мисково-сечовідного сегмента та сечоводів), особливостей їх кровопостачання у плодів людини сприятиме визначенню механізмів можливого виникнення варіантів будови та природжених вад ВСШ, розробці нових методів їх діагностики та хірургічної корекції [8–10].

Мета роботи. З'ясувати особливості кровопоста-

чання верхніх сечових шляхів у плодовому періоді онтогенезу людини.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на 58 препаратах плодів людини 4–10 місяців 81,0–375,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД). Застосовано комплекс методів морфологічного дослідження, який включав: антропометрію, морфометрію, ін'єкцію судин з подальшою рентгенографією та препаруванням, мікроскопію, графічне реконструювання та статистичний аналіз. Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Статистичний аналіз морфометричних даних здійснювали з використанням непараметричних методів оцінки отриманих результатів за допомогою ліцензійної

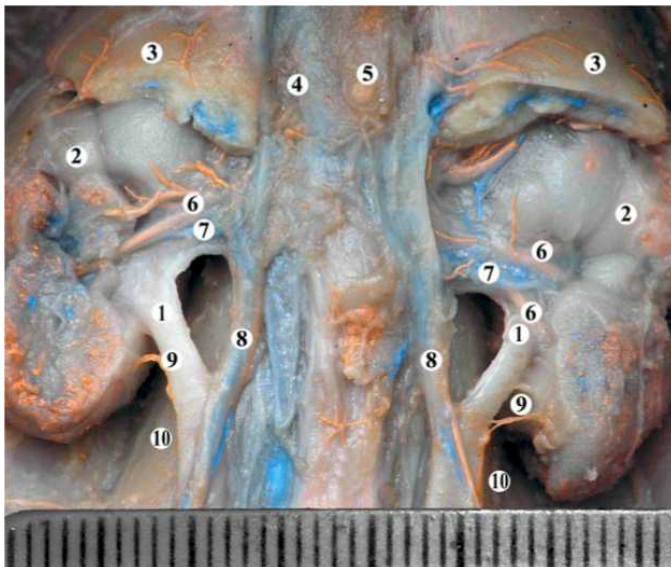


Рис. 1. Органи заочеревинного простору плода людини чоловічої статі 235,0 мм ТКД. Артерії заповнені сумішшю на основі свинцевого сурику, вени – барієм та синіми чорнилами. Макропрепарат. Зб. х 3: 1 – мисково-сечовідний сегмент; 2 – нирка; 3 – надниркові залози; 4 – нижня порожниста вена; 5 – аорта; 6 – ниркові артерії; 7 – ниркові вени; 8 – яєчкової судини; 9 – гілка до сечовода від капсульної артерії; 10 – великі поперекові м'язи

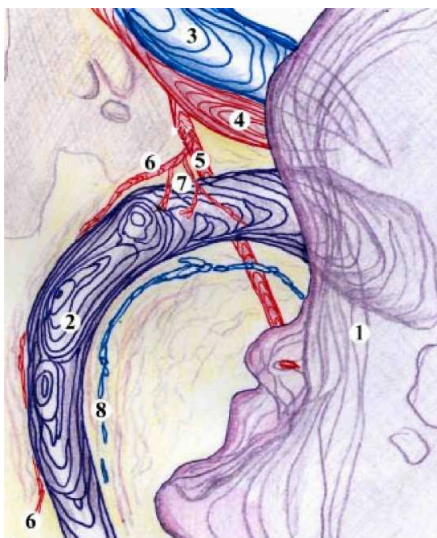


Рис. 2. Графічна реконструкція лівого мисково-сечовідного сегмента та проксимального відділу сечовода із суміжними структурами плода людини жіночої статі 275,0 мм ТКД. Вигляд спереду. Зб. х 8,5: 1 – нирка; 2 – мисково-сечовідний сегмент; 3 – ниркова вена; 4 – артерія переднього верхнього сегмента; 5 – артерія нижнього сегмента; 6 – сечовідна гілка; 7 – низхідні гілки сечовідної артерії; 8 – сечовідна вена

версії програми "StatPlus 2005 Professional 3.5.3" (AnalystSoft, Україна). Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення по кожному параметру, стандартні відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними величинами визначали за допомогою U-критерію Мана-Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що кровопостачання ВСШ на початку плодового періоду розвитку здійснюється сечовідними гілками ниркової артерії, які прямують зверху, та сечовідними гілками яєчкової (яєчникової) артерії, капсульних артерій нирки, які йдуть до ВСШ знизу. Низхідні та висхідні артеріальні гілки анастомозують між собою в ділянці мисково-сечовідного сегмента (МСС) та черевної частини сечовода (рис. 1).

На деяких препаратах простежуються сечовідні гілки від черевної частини аорти та внутрішніх клубових артерій. Сечовідні гілки найчастіше розташовуються на верхньоприсередній поверхні МСС, де діляться на передні та задні гілки, які, у свою чергу, галузяться на гілки меншого діаметра (рис. 2). Простежуються анастомози цих гілок між собою на стінках сечоводів. Отже, сечовідні гілки в ділянці МСС об'єднані, переважно, у три групи — передню, присередню та задню.

Наприкінці плодового періоду сечовідні гілки набувають звивистого характеру. Важаємо, що ця особливість їх форми зумовлена нерівномірними темпами зростання довжини судин щодо розмірів МСС. Як і на початку плодового періоду, на цій стадії розвитку відбувається зростання діаметра сечовідних гілок (рис. 3).

Уповільнення темпів збільшення діаметра артерій спостерігається впродовж 5–6-го місяців ВУР. Ці періоди можна вважати критичними з огляду на час можливого виникнення варіантів синтопії МСС та сечовідних судин. Проте слід зазначити, що звивистий хід артеріальних гілок на стінках МСС та проксимального відділу сечовода певною мірою може компенсувати їх деформації та зміщення завдяки можливості випрямлятися при зміні розмірів органа. Сечовідні судини можуть певним чином фіксувати МСС при його рухах. Рухомість ВСШ може забезпечуватися жировим прошарком, який їх оточує з усіх поверхонь, але більш виражений ззаду (рис. 4).

Навколосечовідна клітковина вверху сполучається з навколонирковою, оточена пластинками заочеревинної фасції, яка також бере участь у фіксації ВСШ своїми відростками. Крім того, клітковинний простір навколо МСС та сечовода може згладжувати судинні пульсації та компенсувати його компресію аномальними нирковими судинами. Проте менша кількість клітковини спереду МСС зумовлює можливість пролежнів його передньої стінки при тривалому контакті,

Оригінальні дослідження

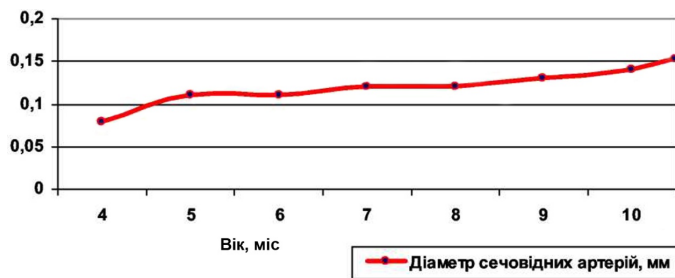


Рис. 3. Динаміка зростання діаметра сечовідних артерій у плодів людини

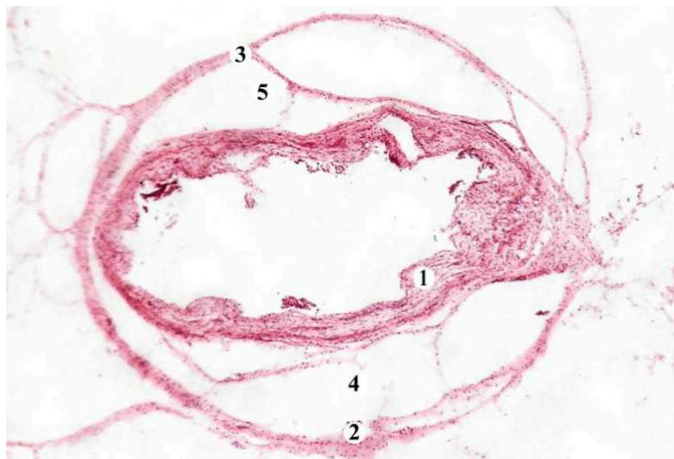


Рис. 4. Поперечний зріз проксимального відділу лівого сечовода плода людини чоловічої статі 230,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином та еозином. Об. x8, ок. x7: 1 – сечовід; 2 – передсечовідна фасція; 3 – засечовідна фасція; 4 – передсечовідна клітковина; 5 – позасечовідна клітковина

МСС притаманна триярусна будова венозної системи, яка забезпечує відтік крові з підслизового прошарку через пронизні вени м'язової оболонки в субадвентиційні судини. Гілки сечовідних артерій, оточені венозними сплетеннями, розміщуються в зовнішній оболонці і проникають, як і вени, через м'язову оболонку, але повторюють хід косоциркулярних пучків міоцитів.

Враховуючи топографо-анатомічні особливості ангіо- та міоархітектоніки МСС, вважаємо, що його роль фізіологічного сфінктера верхніх сечових шляхів забезпечується взаємодією судинного і м'язового компонентів. Судинний компонент замикального апарату МСС забезпечується венами, розміщеними у його стінці в три яруси: 1) печеристі вени підслизового прошарку; 2) міжм'язові пронизні вени м'язової оболонки; 3) вени зовнішньої оболонки. Останні утворюють сплетення навколо гілок сечовідних артерій та формують притоки сечовідних вен, найбільша з яких простежується на бічній стінці МСС та проксимального відділу сечовода. Кількість окремих судин у складі сплетення не перевищує 3–4.

Найчастіше венозні притоки простежуються в передній- та задньобічних стінках МСС, ближче до гі-

наприклад, з аберантною нижньою нирковою веною та призводити до вазоуретерального конфлікту з порушенням уродинаміки.

Венозний відтік від ВСШ здійснюється, головним чином, у двох напрямках: у проксимальному — у ниркові, та дистальному — у сечовідні, капсульні, яєчкові (яєчникові) вени. Венозні притоки, зливаючись, утворюють дугоподібну судину на бічній поверхні МСС та проксимальній частині сечовода. Повторюючи вигин сегмента між мискою і сечоводом та, одночасно, обриси присереднього краю нирки, вона схожа на аркаду. Завдяки останній венозна кров від МСС може відтікати вгору або вниз навіть при оклюзії одного з кінців сечовідної вени. Отже, можна стверджувати про існування своєрідного венозного циркулярного кола на рівні МСС, яке забезпечує безперешкодне дренивання венозної крові від сегмента в систему нижньої порожнистої вени двома спрямуваннями: висхідним шляхом — у ниркову вену або низхідним — у капсульні, яєчкові (яєчникові), очеревинні вени. Така особливість відтоку венозної крові від МСС та проксимальної частини сечовода опосередковано свідчить про важливу роль судинного компонента його замикальної функції.

На серійних гістотопографічних зрізах простежується складна кровеносна система МСС у місцях м'язових замикачів. Венозні судини, схожі на печеристі утвори, виявлені в підслизовому прошарку. У м'язовій оболонці в петлеподібних проміжках між пучками міоцитів спостерігаються пронизні вени, які сполучають судини підслизового прошарку та м'язової оболонки. Отже, для

лок сечовідної вени, яка забезпечує основний відтік венозної крові від МСС і суміжних відділів миски та сечовода. Отже, судинна система МСС, зважаючи на особливості її архітектоніки та співвідношення з м'язовим футляром МСС, виконує не тільки трофічну, а й сфінктерну функцію.

Висновки

1. Кровообіг черевної частини сечовода у плодів людини забезпечується сечовідними гілками та яєчковими (яєчниковими) артерій, капсульних артерій нирки.

2. Для примискового сегмента сечовода характерна наявність трьох внутрішньостінкових венозних сплетень, розміщених у підслизовому прошарку, м'язовій та зовнішній оболонках, які анастомозують між собою завдяки пронизним венам.

3. Венозним колектором черевної частини сечовода є дугоподібна вена, яка знаходиться на його бічній стінці. Венозний відтік здійснюється у двох напрямках: краніально — у капсульні та ниркові вени, каудально — у капсульні, сечовідні та яєчкові (яєчникові) вени.

4. Критичними періодами розвитку черевної частини сечовода є 4–5-й місяці внутрішньоутробного періода

розвитку — час можливого виникнення варіантів їх синтопії із судинами та природжених вад.

Перспективи подальших досліджень. Одержані результати щодо особливостей кровопостачання верхніх сечових шляхів у плодовому періоді онтогенезу людини сприятимуть удосконаленню діагностики уроджених вад системи, а також можуть служити морфологічною основою для удосконалення існуючих і розробки нових методів оперативних втручань.

Список літератури

1. Ахтемійчук ЮТ, Кашперук-Карпюк ІС. Анатомічні особливості міхурово-сечівникового сегменту у другому триместрі внутрішньоутробного розвитку. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2013;1:3-7.
2. Возіанов СО, Сайдакова НО, Григоренко ВМ, Онищук АП, Ониськов ОО. Первинна, загальна захворюваність, смертність від основних хвороб органів сечостатевої системи в аспекті діяльності ДУ «Інститут урології НАМН України». Урологія. 2015;19(3):15-28.
3. Гордиенко ІЮ. Роль современных технологий в пренатальной диагностике редкой врожденной патологии. Матеріали І Національного конгресу «Рідкісні хвороби та вроджені вади розвитку як важлива медична та соціальна проблеми ХХІ століття: діагностика, лікування, профілактика». 2013. 45 с.
4. Sudikshya KC, Rauniyar SB. Unilateral Bifurcated Renal Pelvis with Partial Duplication of Ureter and An Accessory Renal Artery: A Case Report. Med Phoenix. 2018;3(1):91-4.
5. Pan P. Micro anatomy of pelvi ureteric junction and its changes in hydronephrosis. International Journal of Current Research. 2017;9(2):32-8.
6. Prakash A, Saxena D. Horse Shoe Kidney With Uretero-Pelvic Junction Obstruction: Insights In Embryology And Management. J Pediatr Neonatal Care. 2017;7(3):00289.
7. Maffi M, Lima M. Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction. Neonatal Surgery. Springer; 2019. 515-25 p.
8. Berendt AM, Wójtowicz-Marzec M. Prenatal diagnosis of urinary track defects. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(6):275-88.
9. Johnson KE. Anatomy and embryology of the urinary tract. Clinical Pediatric Nephrology. 2016. 19-32 p.
10. McAleer I. Renal Development. In Avery's Diseases of the Newborn. 2018. 1238-49 p.

References

1. Akhtemiichuk YuT, Kashperuk-Karpiuk IS. Anatomichni osoblyvosti mikhurovo-sechivnykovoho segmentu u druhomu tymeistri vnutrishn'outrobnoho rozvytku [Anatomical features of the bladder-urethral segment in the second trimester of pre-natal development. Naukovyi visnyk Uzhhorods'koho universytetu, seriia «Medytsyna». 2013;1:3-7. (in Ukrainian).
2. Vozianov SO, Saidakova NO, Hryhorenko VN, Onyschuk AP, Onys'kiv OO. Pervynna, zahal'na zakhvoriuvanist', smertnist' vid osnovnykh khvorob orhaniv sechostatevoi systemy v aspekti diial'nosti DU «Instytut urolohii NAMN Ukrainy» [Primary, general morbidity, mortality from the main diseases of the organs of the genitourinary system in the aspect of the activity of the State Institution «Institute of Urology of NAMS of Ukraine»]. Urolohiia. 2015;9(3):15-28. (in Russian).
3. Gordienko IYu. Rol' sovremennykh tekhnologiy v prenatal'noy diagnostike redkoj vrozhdennoy patologii [The role of modern technology in the prenatal diagnosis of a rare congenital pathology]. Proceedings of the I National Congress "Rare Diseases and Birth Defects as Important Medical and Social Problems of the 21st Century: Diagnosis, Treatment, Prevention". 2013. 45 p. (in Russian).
4. Sudikshya KC, Rauniyar SB. Unilateral Bifurcated Renal Pelvis with Partial Duplication of Ureter and An Accessory Renal Artery: A Case Report. Med Phoenix. 2018;3(1):91-4.
5. Pan P. Microanatomy of pelvi ureteric junction and its changes in hydronephrosis. International Journal of Current Research. 2017;9(2):32-8.
6. Prakash A, Saxena D. Horse Shoe Kidney With Uretero-Pelvic Junction Obstruction: Insights In Embryology And Management. J Pediatr Neonatal Care. 2017;7(3):00289.
7. Maffi M, Lima M. Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction. Neonatal Surgery. Springer; 2019. 515-25 p.
8. Berendt AM, Wójtowicz-Marzec M. Prenatal diagnosis of urinary track defects. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(6):275-88.
9. Johnson KE. Anatomy and embryology of the urinary tract. Clinical Pediatric Nephrology. 2016. 19-32 p.
10. McAleer I. Renal Development. In Avery's Diseases of the Newborn. 2018. 1238-49 p.

Відомості про авторів

Цигикало О. В. — д.мед. н., професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Пентелейчук Н. П. — к.біол. н., доцент кафедри гістології, цитології та ембріології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Семенюк Т. О. — к.мед. н., доцент кафедри гістології, цитології та ембріології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Малик Ю. Ю. — к.мед. н., доцент кафедри гістології, цитології та ембріології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Андрущак Л. А. — асистент кафедри гістології, цитології та ембріології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах

Цигикало А. В. — д.мед. н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Пентелейчук Н. П. — к.биол. н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Семенюк Т. А. — к.мед. н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Оригінальні дослідження

Малик Ю. Ю. — к.мед. н., доцент кафедри гистології, цитології і ембріології ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Черновці, Україна.

Андрущак Л. А. — асистент кафедри гистології, цитології і ембріології ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Черновці, Україна.

Information about the authors

Tsyhykalo A. V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Histology, Cytology and Embryology Department; Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Penteleichuk N. P. — PhD (candidate) of Biological Sciences, associate professor of Histology, Cytology and Embryology Department; Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Semeniuk T. A. — PhD (candidate) of Medical Sciences, associate professor of Histology, Cytology and Embryology Department; Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Malyk Yu. Yu. — PhD (candidate) of Medical Sciences, associate professor of Histology, Cytology and Embryology Department; Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Andrushchak L. A. — assistant of Histology, Cytology and Embryology Department; Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 17.02.2020

Рецензент — проф Хмара Т.В.

© О.В. Цигикало, Л.А. Андрущак, Н.П. Пентелейчук, Т.О. Семенюк, Ю.Ю. Малик, 2020

КЛІНІЧНИЙ АНАЛІЗ ВИПАДКІВ ТРОМБОЕМБОЛІЙ ДРІБНИХ ГІЛОК ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ У ПУЛЬМОНОЛОГІЧНИХ ВІДДІЛЕННЯХ ЦЕНТРУ ЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М. ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ЗА 2017-2018 РОКИ

Н.В. Чаплинська, В.Т. Рудник, Н.З. Позур

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Ключові слова:

тромбоемболія дрібних гілок легеневої артерії, клінічні особливості.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 181-187.

DOI:

10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.24

E-mail: vikysjab@ukr.net

Резюме. Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) визнана ВООЗ одним із найбільш поширених серцево-судинних захворювань і діагностується у близько 0,15–0,20% населення. Вона є третьою за частотою причиною раптової смерті після ІХС та інсульту. Традиційно про ТЕЛА говорять у колі судинних хірургів, кардіохірургів, реаніматологів. Як правило, це тяжкі хворі з масивною тромбоемболією та високим ризиком для життя. У цьому випадку діагноз і подальша тактика очевидні. Водночас, величезний контингент пацієнтів із субмасивною ТЕЛА і тромбоемболією дрібних гілок легеневої артерії (ТЕГЛА) є складними для діагностики у зв'язку з різноманіттям клінічних проявів.

Мета роботи — провести клінічний аналіз випадків ТЕГЛА.

Матеріал і методи. Клінічно та статистично проаналізовані 24 історії хвороби пацієнтів із ТЕГЛА, які перебували на лікуванні у відділеннях пульмонології № 1 та № 2 Центру легеневих захворювань м. Івано-Франківська у 2017 та 2018 роках. Серед обстежених було 17 (70,8%) чоловіків та 7 (29,2%) жінок. Вік пацієнтів коливався від 18 до 80 років і в середньому становив $49,12 \pm 2,75$ року. Середня тривалість перебування хворих у стаціонарі становила $22,27 \pm 1,77$ дня.

Результати. При надходженні усі хворі скаржилися на кашель. Більшість із них (79,1%) відзначали задишку інспіраторного характеру в поєднанні з болем у грудній клітці (75%), кровохарканням (45,8%) та гіпертермією (41,6%). У третини хворих виникали епізоди запаморочення. З анамнезу життя пацієнтів відомо, що 5 (20,8%) із них протягом останнього року лікувалися з приводу рецидивних пневмоній, 3 (12,5%) — рецидивних плевритів, а у 2 (8,3%) мало місце рецидивне кровохаркання.

У 17 (70,8%) пацієнтів діагноз верифіковано методом спіральної комп'ютерної томографії з контрастуванням. Класичні рентгенологічні ознаки ТЕГЛА та інфаркт-пневмонії мали місце лише у 3 (12,5%) осіб. У більшості (58,3%) випадків зміни на рентгенограмі органів грудної клітки (ОГК) розцінені як пневмонія. У 2 (8,3%) пацієнтів виявлено лише ознаки хронічного бронхіту та емфіземи легень. Інформативним було ультразвукове дослідження, яке виявляло ознаки ексудативного плевриту в 11 (45,8%) пацієнтів без змін з боку плевральних синусів на рентгенограмі ОГК. ЕКГ і/або ЕхоКС-ознаки легеневого серця виявлено в 14 (58,3%) хворих. Визначення рівня Д-димерів проведено у 18 (75%) пацієнтів. У всіх пацієнтів цей показник був значно вищий від норми і в середньому становив $5334,81 \pm 9,75$ ngFEU/ml.

На основі комплексного обстеження причинами ТЕГЛА у даної когорти пацієнтів визнані: порушення ритму серця — у 6 (25%) осіб, патологія глибоких вен нижніх кінцівок — у 5 (20,8%) осіб, спадкові тромбофілії — у 3 (12,5%) осіб, оперативні втручання — у 2 (8,3%), пухлини — у 2 (8,3%). На жаль, у 25% осіб не встановлено причини ТЕГЛА.

Висновки. Незважаючи на впровадження в діагностику сучасних високо-інформативних технологій, розпізнавання тромбоемболії дрібних гілок легеневої артерії залишається складним завданням для лікарів. Труднощі діагностики пов'язані з тим, що клінічна картина тромбоемболії дрібних

Оригінальні дослідження

гілок легеневої артерії характеризується неспецифічністю симптомів і проходить під масками різних кардіальних і респіраторних захворювань. Особливо важливими є настороженість щодо тромбоемболії дрібних гілок легеневої артерії лікарів різних спеціальностей, знання особливостей її багатогранної клінічної картини і тактики ведення таких пацієнтів.

Ключевые слова:

тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, клинические особенности.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 181-187.

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ТРОМБОЭМБОЛИИ МЕЛКИХ ВЕТВЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЯХ ЦЕНТРА ЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ Г. ИВАНО-ФРАНКОВСКА ЗА 2017-2018 ГОДЫ

Н.В. Чаплинская, В.Т. Рудник, Н.З. Позурь

Резюме. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) признана ВООЗ одной из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и диагностируется в около 0,15–0,20% населения. Она является третьей по частоте причиной внезапной смерти после ИБС и инсульта. Традиционно о ТЭЛА говорят в кругу сосудистых хирургов, кардиохирургов, реаниматологов. Как правило, это тяжелые больные с массивной тромбоемболией и высоким риском для жизни. В этом случае диагноз и дальнейшая тактика очевидны. В то же время, огромный контингент пациентов с субмассивными ТЭЛА и тромбоемболией мелких ветвей легочной артерии (ТЭВЛА) являются сложными для диагностики в связи с многообразием клинических проявлений.

Цель работы — провести клинический анализ случаев ТЭВЛА.

Материал и методы. Клинически и статистически проанализированы 24 истории болезни пациентов с ТЭВЛА, которые находились на лечении в отделениях пульмонологии № 1 и № 2 Центра легочных заболеваний г. Ивано-Франковска в 2017 и 2018 годах. Среди обследованных было 17 (70,8%) мужчин и 7 (29,2%) женщин. Возраст пациентов колебался от 18 до 80 лет и в среднем составил $49,12 \pm 2,75$ года. Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составила $22,27 \pm 1,77$ дня.

Результаты. При поступлении все больные жаловались на кашель. Большинство из них (79,1%) отмечали одышку инспираторного характера в сочетании с болью в грудной клетке (75%), кровохарканьем (45,8%) и гипертермией (41,6%). У трети больных возникали эпизоды головокружения. Из анамнеза жизни пациентов известно, что 5 (20,8%) из них в течение последнего года лечились по поводу рецидивирующих пневмоний, 3 (12,5%) — по поводу рецидивирующих плевритов, а у 2 (8,3%) — имело место рецидивирующее кровохарканье.

В 17 (70,8%) больных диагноз верифицирован методом спиральной компьютерной томографии с контрастированием. Классические рентгенологические признаки ТЭВЛА и инфаркт-пневмонии имели место лишь у 3 (12,5%) больных. В большинстве (58,3%) случаев изменения на рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) расценены как пневмония. В двух (8,3%) пациентов выявлено только признаки хронического бронхита и эмфиземы легких. Информативным было ультразвуковое исследование, которое проявляло признаки экссудативного плеврита у 11 (45,8%) пациентов без изменений со стороны плевральных синусов на рентгенограмме ОГК. ЭКГ и/или ЭхоКС-признаки легочного сердца выявлено у 14 (58,3%) больных. Определение уровня Д-димеров проводилось в 18 (75%) пациентов. У всех больных этот показатель был значительно выше нормы — $5334,81 \pm 9,75$ ng FEU/ml.

На основании комплексного обследования причинами ТЭВЛА в данной когорте пациентов признаны: нарушение ритма сердца — у 6 (25%) больных, патология глубоких вен нижних конечностей — у 5 (20,8%) боль-

ных, наследственные тромбофилии — у 3 (12,5%) больных, оперативные вмешательства — у 2 (8,3%), опухоли — у 2 (8,3%). К сожалению, у 25% больных не установлены причины ТЭВЛА.

Выводы. Несмотря на внедрение в диагностику современных высокоинформативных технологий, распознавания тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии остается сложной задачей для врачей. Трудности диагностики связаны с тем, что клиническая картина тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии характеризуется неспецифичностью симптомов и протекает под масками различных кардиальных и респираторных заболеваний. Особенно важны настороженность по тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии для врачей различных специальностей, знание особенностей ее многогранной клинической картины и тактики ведения таких пациентов.

Keywords:

thromboembolism
of small branches
of pulmonary artery,
clinical features.

Bukovinian Medical
Herald. V.24, № 1 (93).
P. 181-187.

CLINICAL ANALYSIS OF THE CASES OF THROMBOEMBOLISM OF SMALL BRANCHES OF THE PULMONARY ARTERY IN THE PULMONOLOGICAL DEPARTMENTS OF THE CENTER OF PULMONARY DISEASES DURING 2017-2018

N.V. Chaplynska, V.T. Rudnyk, N.Z. Pozur

Abstract. Pulmonary embolism is recognized by WHO as one of the most common cardiovascular diseases and is diagnosed in about 0.15–0.20% of the population. It is the third most common cause of sudden death after coronary heart disease and stroke. Traditionally, this disease is spoken in the circle of vascular surgeons, cardiac surgeons, resuscitators. These are usually severe patients with massive thromboembolism and high risk for life. In this case, the diagnostic and subsequent tactics are obvious. At the same time, a huge contingent of patients with sub-massive pulmonary embolism and thromboembolism of small branches of the pulmonary artery are difficult to diagnose due to the variety of clinical manifestations.

The purpose of the work was to conduct a clinical analysis of cases of the thromboembolism of small branches of the pulmonary artery.

Material and methods. Twenty-four case histories of patients with the thromboembolism of small branches of the pulmonary artery who were treated at the departments of Pulmonology № 1 and № 2 of the Ivano-Frankivsk Center of Pulmonary Diseases in 2017 and 2018, were analyzed clinically and statistically. Among the examined patients were 17 (70.8%) men and 7 (29.2%) women. Patients' age ranged from 18 to 80 years and averaged 49.12 ± 2.75 years. The average length of hospital stay was 22.27 ± 1.77 days.

Results. On admission, all patients complained of coughing. Most of them (79.1%) reported shortness of breath in combination with chest pain (75%), hemoptysis (45.8%) and hyperthermia (41.6%). One third of the patients had episodes of dizziness. From the anamnesis of patients' lives it is known that 5 (20.8%) of them were treated for recurrent pneumonia in the last year, 3 (12.5%) — for recurrent pleurisy, and 2 (8.3%) had recurrent hemoptysis.

In 17 (70.8%) patients the diagnosis was verified by spiral computerized tomography with contrast. Classical radiographic signs of the thromboembolism of small branches of the pulmonary artery and myocardial pneumonia occurred in only 3 (12.5%) patients. In most (58.3%) cases, changes in the chest X-ray were regarded as pneumonia. Two (8.3%) patients showed only signs of chronic bronchitis and emphysema. Ultrasound was informative, revealing signs of exudative pleurisy were in 11 (45.8%) patients. ECG and/or echocardiogram-signs of pulmonary heart were detected in 14 (58.3%) patients. D-dimer levels were determined in 18 (75%) patients. In all patients, this indicator was significantly

Оригінальні дослідження

higher than normal and averaged 5334.81 ± 9.75 ng FEU/ml.

Based on a comprehensive examination of the causes of the thromboembolism of small branches of the pulmonary artery in this cohort of patients, the following were recognized: cardiac arrhythmias — in 6 (25%) patients, deep vein pathology — in 5 (20.8%) patients, hereditary thrombophilia — in 3 (12.5%) patients, surgery — 2 (8.3%), tumors — 2 (8.3%). Unfortunately, in 25% of patients the causes of weight loss are not established.

Conclusions. *Despite the introduction of state-of-the-art high-information technologies into diagnosis, the thromboembolism of small branches of the pulmonary artery recognition remains a challenge for physicians. Diagnostic difficulties are due to the fact that the clinical picture of the thromboembolism of small branches of the pulmonary artery is characterized by non-specificity of symptoms and runs under the mask of various cardiac and respiratory diseases. Particularly important are alertness to the weight of physicians of different specialties, knowledge of the features of its multifaceted clinical picture and management of such patients.*

Актуальність. Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) визнана ВООЗ одним із найбільш поширених серцево-судинних захворювань і діагностується у близько 0,15–0,20% населення. Вона є третьою за частотою причиною раптової смерті після ІХС та інсульту. Щорічно від ТЕЛА помирає 0,1% населення земної кулі. При вивченні даних аутопсії померлих із різних причин легеневої емболії виявляють у 25–30% випадків, однак прижиттєва діагностика їх становить лише 10–30% від числа виявлених посмертно. Частота розходжень клінічного і патолого-анатомічного діагнозу при цьому становить 36,4% (у відділеннях терапевтичного профілю — 77,3%) [1].

Традиційно про ТЕЛА говорять у колі судинних хірургів, кардіохірургів, реаніматологів. Як правило, це тяжкі хворі з масивною тромбоемболією та високим ризиком для життя. У цьому випадку діагноз і подальша тактика очевидні [2]. Водночас, величезний контингент пацієнтів із субмасивною ТЕЛА і тромбоемболією дрібних гілок легеневої артерії (ТЕГЛА) є складними для діагностики у зв'язку з різноманітним клінічним проявом. Загальновідомо, що швидка та коректна діагностика ТЕГЛА є наріжним каменем ведення хворих із цією патологією, оскільки чимраніше встановлений діагноз, тим більш ефективним може виявитись лікування. При правильній діагностиці та ефективному лікуванні рівень смертності знижується до 10% [3, 4].

Мета роботи — провести клінічний аналіз випадків ТЕГЛА.

Матеріал і методи. Проведено клінічний та статистичний аналіз 24 історій хвороб пацієнтів із ТЕГЛА, які перебували на лікуванні у відділеннях пульмонології № 1 та № 2 Центру легеневих захворювань м. Івано-Франківська у 2017 та 2018 роках. Для підтвердження діагнозу в клініці проводили клінічні, лабораторні, інструментальні методи дослідження згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом екстреної медичної допомоги «Тромбоемболія легеневої артерії» (наказ МОЗ України № 34 від 15.01.2014 р.) та Рекомендаці-

ями Європейського кардіологічного товариства щодо діагностики і лікування ТЕЛА (2014) [5, 6]. Статистичну обробку результатів виконували за допомогою програми статистики StatPlus 2009 Professional та електронних таблиць Excel.

Результати дослідження та їх обговорення. У 2017 та 2018 роках у відділеннях пульмонології № 1 та № 2 Центру легеневих захворювань м. Івано-Франківська на обстеженні і лікуванні перебували 24 хворих на ТЕГЛА. Серед них було 17 (70,8%) чоловіків та 7 (29,2%) жінок. Вік пацієнтів коливався від 18 до 80 років і в середньому становив $49,12 \pm 2,75$ року. Середня тривалість перебування хворих у стаціонарі становила $22,27 \pm 1,77$ днів.

При надходженні усі хворі скаржилися на кашель. Більшість із них (79,1%) відзначали задишку інспіраторного характеру в поєднанні з болем у грудній клітці (75%), кровохарканням (45,8%) та гіпертермією (41,6%). У третини хворих виникали епізоди запаморочення. У 20,8% мали місце набряки на нижніх кінцівках.

З анамнезу життя пацієнтів відомо, що 5 (20,8%) із них протягом останнього року лікувалися з приводу рецидивних пневмоній, 3 (12,5%) — рецидивних плевритів, у 2 (8,3%) мало місце рецидивне кровохаркання, у 2 (8,3%) — порушення оваріоменструального циклу, маткові кровотечі, апоплексія яєчника. Час від появи перших симптомів до звернення за медичною допомогою становив $5,31 \pm 1,23$ днів. У більшості випадків (79,2%) хворі були госпіталізовані в терапевтичні стаціонари за місцем проживання, а безуспішність лікування і/або сумніви стосовно діагнозу спонукали лікарів до скерування пацієнтів до центру легеневих захворювань, де діагностичний пошук був продовжений.

Остаточного встановити діагноз в умовах Центру легеневих захворювань вдалося на $6,27 \pm 1,63$ днів. У 17 (70,8%) хворих діагноз верифіковано методом спіральної комп'ютерної томографії з ангіопульмонографією. Серед них: у 7 (29,2%) осіб візуалізовано тромб у гілках легеневої артерії, у 10 (41,7%) — ознаки інфаркт-пне-

вмонії.

Важливе значення для діагностики тромбоемболій має виявлення рентгенологічних ознак даного захворювання, проте вони також не є специфічними. Подібні зміни можуть виявлятися і при інших захворюваннях. Інтактна рентгенограма також не виключає діагнозу ТЕЛА. У нашому дослідженні класичні рентгенологічні ознаки ТЕГЛА (симптом Вестермарка) та інфаркт-пневмонії мали місце лише у 3 (12,5%) пацієнтів. У більшості (58,3%) випадків зміни на рентгенограмі органів грудної клітки (ОГК) розцінені як пневмонія. У двох (8,3%) пацієнтів виявлено лише ознаки хронічного бронхіту та емфіземи легень (див. рис. 1). Інформативним було ультразвукове дослідження, яке виявляло ознаки ексудативного плевриту в 11 (45,8%) пацієнтів без змін з боку плевральних синусів на рентгенограмі ОГК.

Сьогодні часто обговорюються електрокардіографічні ознаки ТЕЛА — симптоми перевантаження правих відділів серця. Однак у наших хворих ЕКГ і/або

ЕхоКС-ознаки легеневого серця виявлено лише в 14 (58,3%) осіб. Цей факт підтверджує думку, що ЕКГ-ознаки можуть бути минущими. Утім, це не скасовує діагноз у ТЕЛА. Тромб нерідко буває флотуючим і транзиторно перекидає артерію. Минущий характер клінічних і електрокардіографічних симптомів ТЕЛА може бути зумовлений і тим, що тромб проходить із великих судин у більш дрібні. Все це нерідко трактується як неправильна діагностика, а тим часом ідеться таки про тромбоемболію.

У хворих із підозрою на ТЕЛА слід досліджувати ряд біомаркерів ризику тромбоемболії, у першу чергу D-димер — один із продуктів розпаду фібриногену та фібрину внаслідок активації ендogenous фібринолізу. Показник його вмісту в крові нижче 500 мкг/л дозволяє відразу ж виключити пацієнта з подальшої схеми обстеження — ймовірність тромбоемболії у такого хворого незначна. Якщо рівень D-димеру перевищує 500 мкг/л, вірогідність ТЕЛА є досить великою. Разом з тим, слід пам'ятати про хибно позитивні результати, особливо в пацієнтів, які нещодавно перенесли оперативне втручання, та хворих із тяжкою серцевою недостатністю. Таким чином, підвищення вмісту D-димеру в крові хоча і не дозволяє остаточно діагностувати ТЕЛА, але дає можливість виключити більшу частину хворих без тромбоемболії [1, 6]. Визначення рівня D-димерів проведено у 18 (75%) наших пацієнтів. У всіх осіб цей показник був значно вищий від норми і в середньому становив $5334,81 \pm 9,75$ ngFEU/ml.

На основі комплексного обстеження причинами ТЕГЛА у даної когорти пацієнтів визнані: порушення ритму серця — у 6 (25%) осіб, патологія глибоких вен нижніх кінцівок — у 5 (20,8%) осіб, спадкові тромбофілії — у 3 (12,5%) осіб, оперативні втручання — у 2 (8,3%), пухлини — у 2 (8,3%). На жаль, у 25% пацієнтів не встановлено причини ТЕГЛА.

Аналіз лікувальних підходів до ведення цих хворих визначив, що в більшості випадків була призначена ін'єкційна антикоагулянтна терапія з подальшим переходом на пероральні антикоагулянти (див. рис. 2). Однак проведено це із запізненням, враховуючи тривалий період від моменту появи перших симптомів захворювання до остаточної верифікації діагнозу. Один пацієнт (4,2%) не отримав жодних антикоагулянтних препаратів.

До схеми лікування 20 (83,3%) пацієнтів були долучені антибактеріальні препарати. Дев'ять (45%) хворих отримували один антибіотик, 9 (45%) осіб — два, 2 (10%) особи — три антибактеріальні середники. Найчастіше призначали цефалоспорины III покоління (65%), макроліди (45%), захищені амінопеніциліни (40%). Середня тривалість прийому антибіотиків становила 9,6 дня.

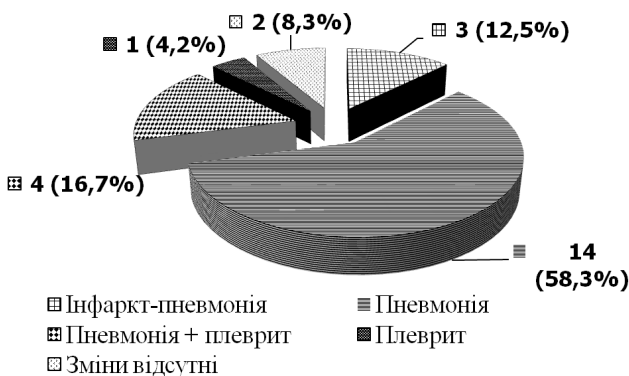


Рис. 1. Зміни на рентгенограмах органів грудної клітки пацієнтів за даними медичної документації



Рис. 2. Антикоагулянтна терапія пацієнтів за даними медичної документації

Оригінальні дослідження

Висновки

1. Жоден із досліджуваних клінічних випадків не супроводжувався повним збігом усіх анамнестичних, клінічних, інструментальних та лабораторних ознак на користь тромбоемболії дрібних гілок легеневої артерії.

2. Тривалий період від моменту появи перших симптомів захворювання до остаточної верифікації діагнозу спричинив неправильний первинний підхід до ведення таких хворих, пізній початок антикоагулянтної терапії або взагалі її відсутність.

3. У 25% пацієнтів не вдалося визначити джерело тромбоемболії і, відповідно, шляхи для запобігання її рецидивам є обмеженими.

Перспективи подальших досліджень. Незважаючи на впровадження в діагностику сучасних високоінформативних технологій, розпізнавання ТЕГЛА залишається складним завданням для лікарів. Труднощі діагностики пов'язані з тим, що клінічна картина ТЕГЛА характеризується неспецифічністю симптомів і проходить під масками різних кардіальних і респіраторних захворювань. Особливо важливими є настороженість щодо ТЕГЛА лікарів різних спеціальностей, знання особливостей її багатогранної клінічної картини і тактики ведення таких пацієнтів.

Список літератури

1. Діагностика та лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії. Український кардіологічний журнал. Додаток 2. 2016; 4-51.
2. Howard LS, Barden S, Condliffe R, et al. British Thoracic Society Guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism. *BMJ Open Respiratory Research*. 2018;5:1136–38.
3. Гудим ОВ, Захарченко ПІ, Палаш ТМ. Клінічний випадок тромбоемболії легеневої артерії у пацієнта з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця (динамічне спостереження в умовах багатопрофільної лікарні «Феофанія»). *Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини*. 2014;1(2):47-55.
4. Тюкалова ЛІ, Кореміна ЕВ, Павлова ІБ, Варлакова НН, Семенова СВ. Случай немассивной тромбоемболии легочной артерии у женщин, бесконтрольно принимающих комби-

нированные оральные контрацептивы [Интернет]. Доступ :<https://www.lvrach.ru/2017/03/15436686/>.

5. Наказ МОЗ України №34 від 15.01.2014 «Уніфікований клінічний протокол екстреної медичної допомоги «Тромбоемболія легеневої артерії».
6. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2014;35(43):3033–80.

References

1. Diahnostyka ta likuvannya hostroi tromboembolii lehenevoi arterii [Diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal. Dodatok 2*. 2016; 4-51. (in Ukrainian).
2. Howard LS, Barden S, Condliffe R, et al. British Thoracic Society Guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism. *BMJ Open Respiratory Research*. 2018;5:36–1138.
3. Hudym OV, Zakharchenko IP, Palash TM. Klinichnyi vypadok tromboembolii lehenevoi arterii u patsiienta z hipertoničnoiu khvoroboiu ta ishemichnoiu khvoroboiu sertsia (dynamichne sposterezhenia v umovakh bahatoprofilnoi likarni «Fеofaniа») [Clinical case of pulmonary artery thromboembolism in a patient with hypertension and coronary heart disease (dynamic follow-up in a multi-disciplinary hospital "Theophany")] *Aktualni problemy klinichnoi ta profilaktychnoi medytsyny*. 2014;1(2):47-55. (in Ukrainian).
4. Tjukalova LI, Koremina EV, Pavlova IB, Varlakova NN, Semenova SV. Sluchaj nemassivnoj tromboembolii legochnoj arterii u zhenshin, beskontrol'no prinimajushih kombinirovannye oral'nye kontratsiptivy [Internet]. Dostup : <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436686/> [A case of non-massive pulmonary thromboembolism in women taking uncontrolled combined oral contraceptives [Internet]. Access: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436686/>]. (in Russian).
5. Nakaz MOZ Ukrainy №34 vid 15.01.2014 «Unifikovanyi klinichni protokoli ekstrenoi medychnoi dopomohy «Tromboembolii lehenevoi arterii» [Order of the Ministry of Health of Ukraine №34 dated 15.01.2014 "Unified clinical protocol of emergency medical care" Pulmonary embolism"]. (in Ukrainian).
6. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2014;35(43):3033–80.

Відомості про авторів

Чаплинська Н. В. — к.мед. н., доцент кафедри терапії і сімейної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, м.Івано-Франківськ, Україна.

Рудник В. Т. — к.мед. н., доцент кафедри терапії і сімейної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, м.Івано-Франківськ, Україна.

Позур Н. З. — к.мед. н., доцент кафедри терапії і сімейної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, м.Івано-Франківськ, Україна.

Сведения об авторах

Чаплинская Н. В. — к.мед. н., доцент кафедры терапии и семейной медицины последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, г. Ивано-Франковск, Украина.

Рудник В. Т. — к.мед. н., доцент кафедры терапии и семейной медицины последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, г. Ивано-Франковск, Украина.

Позурь Н. З. — к.мед. н., доцент кафедры терапии и семейной медицины последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, г. Ивано-Франковск, Украина.

Information about the authors

Chaplynska N. V. — Ph. D., Associate Professor, Department of Therapy and Family Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Rudnyk V. T. — Ph. D., Associate Professor, Department of Therapy and Family Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Pozur N. Z. — Ph. D., Associate Professor, Department of Therapy and Family Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Надійшла до редакції 28.01.2020

Рецензент — д.мед.н. Ступницька Г.Я.

© Н.В. Чаплинська, В.Т. Рудник, Н.З. Позур, 2020

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2**Н.В. Чернецька**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова:
хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет типу 2, аторвастатин, лікування.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 188-194.

DOI:
10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.25**E-mail:**
chernetskanataliia@ukr.net**Мета роботи** — вивчити ефективність застосування аторвастатину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) із супутнім цукровим діабетом (ЦД) типу 2.**Матеріал і методи.** Обстежено 49 хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2. Пацієнтам, окрім стандартної терапії, призначали аторвастатин 20–40 мг 1 раз на добу впродовж шести місяців.При обстеженні пацієнтів використовували САТ-тест, тест із 6-хвилинною ходьбою, інтегральний індекс BODE, спірометрію, біоімпедансний аналіз. У динаміці лікування оцінювали також ліпідний спектр крові, вуглеводний обмін, функціональний стан ендотелію, рівень лептину, адипонектину, резистину, фактора некрозу пухлин- α (ФНПа), трансформуючого фактора росту- $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$) та С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові.**Результати.** При аналізі показників біоімпедансометрії в динаміці лікування аторвастатином у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 встановлено достовірне зниження відсотка жирової маси, вісцерального жиру та ІМТ. При оцінці спірометрії, відзначалась тенденція до зростання ОФВ1, проте достовірності не було ($p > 0,05$).Через шість місяців лікування аторвастатином у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігалось достовірне зниження задишки на 61,8% ($p > 0,05$), зменшення кількості балів за САТ-тестом на 40,7% ($p < 0,001$) та зростання відстані пройденої за 6 хв на 14,9% ($p < 0,001$). Інтегральний індекс BODE наприкінці лікування зменшувався на 49,9% ($p < 0,001$).Аналіз показників ліпідного спектра крові показав достовірне зниження загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ ($p < 0,001$), проте ХС ЛПВЩ достовірних змін не зазнавав ($p > 0,05$).Рівні адипоцитокінів (лептину та резистину), ФНПа, ТФР $\beta 1$ та СРБ у сироватці крові при використанні аторвастатину у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 достовірно знижувалися за відсутності достовірних змін адипонектину ($p > 0,05$).Аналіз показників функціонального стану ендотелію наприкінці лікування показав вірогідне зростання рівня нітратів/нітритів на 35,3% ($p < 0,001$), зниження КЦЗЕ у 2 рази ($p < 0,001$) та ET-1 у 2,3 рази ($p < 0,001$).

За результатами дослідження, аторвастатин достовірно не впливав на вуглеводний обмін, але покращував ліпідний спектр крові. Отже, у пацієнтів на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 використання аторвастатину не погіршує перебіг ЦД, проте, можливо, призводить до зменшення кардіоваскулярного ризику, покращуючи показники вуглеводного обміну.

Враховуючи, що статини покращують функціональний стан ендотелію, вивчався вплив аторвастатину на ендотеліальну дисфункцію у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2. Встановлено зростання рівня нітратів/нітритів та зниження КЦЗЕ, рівня ET-1 у сироватці крові.

Висновки. Отже, шестимісячне застосування аторвастатину в комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

із супутнім цукровим діабетом типу 2 покращує склад тіла, толерантність хворих до фізичного навантаження, якість життя, прогноз та зменшує тяжкість перебігу коморбідної патології на тлі зниження проявів системного запалення, ендотеліальної дисфункції із покращенням ліпідного спектра крові.

Ключевые слова:

хронические
обструктивные
заболевания легких,
сахарный диабет типа
2, аторвастатин,
лечение.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 188-194.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Н.В. Чернецкая

Цель работы — изучить эффективность применения аторвастатина у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ) с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Материал и методы. Обследовано 49 пациентов ХОБЛ с сопутствующим СД типа 2. Пациентам, кроме стандартной терапии, назначали аторвастатин 20–40 мг 1 раз в сутки в течение шести месяцев.

При обследовании пациентов использовали САТ-тест, тест с 6-минутной ходьбой, интегральный индекс BODE, спирометрию, биоимпедансный анализ. В динамике лечения оценивали также липидный спектр крови, углеводный обмен, функциональное состояние эндотелия, уровень лептина, адипонектина, резистина, фактора некроза опухолей- α (ФНП α), трансформирующего фактора роста- β 1 (ТФР β 1) и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови.

Результаты. При анализе показателей биоимпедансометрии в динамике лечения аторвастатином у больных ХОБЛ с сопутствующим СД 2-го типа установлено достоверное снижение процента жировой массы, висцерального жира и ИМТ. При оценке спирометрии, отмечалась тенденция к росту ОФВ1, однако достоверности не было ($p > 0,05$).

Через шесть месяцев лечения аторвастатином у больных ХОБЛ с сопутствующим СД 2-го типа наблюдалось достоверное снижение одышки на 61,8% ($p < 0,05$), уменьшение количества баллов по САТ-тестом на 40,7% ($p < 0,001$) и роста расстояния пройденной за шесть минут на 14,9% ($p < 0,001$). Интегральный индекс BODE в конце лечения уменьшался на 49,9% ($p < 0,001$).

Анализ показателей липидного спектра крови показал достоверное снижение общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ ($p < 0,001$), однако ХС ЛПВП достоверных изменений не испытывал ($p > 0,05$).

Уровни адипоцитокинов (лептина и резистина), ФНП α , ТФР β 1 и СРБ в сыворотке крови при использовании аторвастатина у больных ХОБЛ с сопутствующим СД 2-го типа достоверно снижались при отсутствии достоверных изменений адипонектина ($p > 0,05$).

Анализ показателей функционального состояния эндотелия в конце лечения показал вероятен рост уровня нитратов/нитритов на 35,3% ($p < 0,001$), снижение КЦЗЕ в 2 раза ($p < 0,001$) и ET-1 в 2,3 раза ($p < 0,001$).

По результатам исследования, аторвастатин достоверно не влиял на углеводный обмен, но улучшал липидный спектр крови. Так, у пациентов ХОБЛ с сопутствующим СД 2-го типа использование аторвастатина не ухудшает течение СД, однако, возможно, приводит к уменьшению кардиоваскулярного риска, улучшая показатели углеводного обмена.

Учитывая, что статины улучшают функциональное состояние эндотелия, изучалось влияние аторвастатина на эндотелиальную дисфункцию

Оригінальні дослідження

у больных ХОБЛ с сопутствующим СД типа 2. Установлено рост уровня нитратов/нитритов и снижение КЦЗЕ и уровня ЭТ-1 в сыворотке крови. **Выводы.** Итак, шестимесячное применение аторвастатина в комплексном лечении больных ХОБЛ с сопутствующим СД 2-го типа улучшает состав тела, толерантность больных к физической нагрузке, качество жизни, прогноз и уменьшает тяжесть течения коморбидной патологии на фоне снижения проявлений системного воспаления, эндотелиальной дисфункции с улучшением липидного спектра крови.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes, atorvastatin, treatment.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 188-194.

EFFECTIVENESS OF ATORVASTATIN APPLICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE WITH CONCOMITANT DIABETES TYPE 2

N.V. Chernetska

The aim of the study was to study the efficacy of using atorvastatin in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with concomitant type 2 diabetes mellitus (DM).

Material and methods. 49 COPD patients with concomitant type 2 diabetes were examined. Patients were prescribed atorvastatin 20–40 mg once daily for 6 months in addition to standard therapy.

In the examination of patients used the CAT-test, the test with a 6-minute walk, the integral BODE index, spirometry, bio-impedance analysis. The dynamics of treatment also evaluated the lipid spectrum of the blood, carbohydrate metabolism, functional state of the endothelium, the level of leptin, adiponectin, resistin, tumor necrosis factor- α (TNF α), transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) and C-reactive protein (SRB) blood.

Results. In the analysis of bioimpedansometry indicators in the dynamics of atorvastatin treatment in patients with COPD with concomitant type 2 diabetes, a significant decrease in the percentage of fat, visceral fat and BMI was found. When evaluating spirometry, there was a tendency for an increase in FEV1, but no confidence ($p > 0.05$).

Six months of atorvastatin treatment in COPD patients with concomitant diabetes mellitus type 2 showed a significant decrease in shortness of breath by 61.8% ($p > 0.05$), a decrease in the SAT score by 40.7% ($p < 0.001$) and an increase in the distance traveled by 14.9% in six minutes ($p < 0.001$). The BODE integral index decreased by 49.9% at the end of treatment ($p < 0.001$).

Analysis of blood lipid spectra showed a significant decrease in total cholesterol, LDL cholesterol, LDL cholesterol, TG ($p < 0.001$), but no significant changes in HDL cholesterol ($p > 0.05$).

The levels of adipocytokines (leptin and resistin), TNF α , TGF β 1, and CRP in serum when using atorvastatin in COPD patients with concomitant type 2 diabetes significantly decreased in the absence of significant changes in adiponectin ($p > 0.05$).

Analysis of endothelial functional status indicators at the end of treatment showed a probable 35.3% increase in nitrate/nitrite level, a 2-fold decrease in CCEE ($p < 0.001$), and a 2.3-fold increase in ET-1 ($p < 0.001$).

According to the study, atorvastatin had no significant effect on carbohydrate metabolism, but did improve blood lipid spectrum. Therefore, in patients with COPD with concomitant type 2 diabetes, the use of atorvastatin does not impair the course of diabetes, but may possibly reduce cardiovascular risk by improving carbohydrate metabolism.

Given that statins improve the functional state of the endothelium, the effect of atorvastatin on endothelial dysfunction in patients with COPD with concomitant

type 2 diabetes has been investigated.

Conclusions. *Thus, the six-month application of atorvastatin in the complex treatment of patients with COPD with concomitant type 2 diabetes improves body composition, exercise tolerance, quality of life, prognosis and reduces the severity of comorbid pathology against the backdrop of manifestations of systemic inflammation.*

Вступ. Відомо, що ХОЗЛ асоціюється з хронічним системним запаленням низької градації та коморбідністю [1]. Сьогодні хоча і досягнуті успіхи в лікуванні ХОЗЛ, проте, окрім впливу на бронхіальну прохідність не вказується ефективності використання засобів із протизапальною дією. Встановлено, що статини, окрім безпосереднього впливу на ліпідний обмін, володіють плейотропними властивостями, зокрема протизапальними, антиоксидантними, впливом на функцію ендотелію [2]. Проведені чисельні дослідження, а також метааналізи показали ефективність їх застосування щодо впливу на кардіоваскулярну смертність, зниження частоти загострення і смертності серед пацієнтів на ХОЗЛ [2,3]. Деякі дослідження демонструють також покращення функції легень, толерантність до фізичного навантаження, зниження показників запалення та задишки при використанні в лікуванні хворих на ХОЗЛ [4]. Інші, навпаки, показують відсутність впливу статинів на частоту і тяжкість загострення [4,5]. Досі до кінця не вивчена роль статинів у патогенезі ХОЗЛ, особливо за коморбідного його перебігу із серцево-судинною

патологією та цукровим діабетом типу 2.

Мета дослідження — вивчити ефективність застосування аторвастатину у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2.

Матеріал і методи. Обстежено 49 пацієнтів на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2. Середній вік хворих становив $60,67 \pm 1,22$. Тривалість захворювання — $9,16 \pm 0,71$. Співвідношення чоловіків та жінок — 40/9. Індекс пачко-років склав $17,39 \pm 2,82$. Діагноз ХОЗЛ встановлювали за рекомендаціями GOLD 2017 року. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були вік пацієнтів більше 40 років, співвідношення ОФВ1/ФЖЕЛ менше 0,7, респіраторна симптоматика, група пацієнтів В та D, III і IV стадія за класифікацією GOLD, наявність змін ліпідного обміну, компенсований ЦД типу 2. Пацієнтам, окрім стандартної терапії, призначали аторвастатин 20–40 мг 1 раз на добу впродовж шести місяців.

При обстеженні пацієнтів використовували САТ-тест, тест із 6-хвилинною ходьбою, інтегральний індекс BODE, спірометрію (спірограф “BTL 08 Spiro Pro”

Таблиця 1

Показники біоімпедансометрії, функції зовнішнього дихання, тесту із 6-хвилинною ходьбою, ТОХ-тесту, шкали задишки та інтегрального індексу BODE у хворих на ХОЗЛ із супутнім цукровим діабетом типу 2 у динаміці лікування аторвастатином

Параметри	Аторвастатин			p
	до лікування	через 6 місяців після лікування		
% жиру в організмі	$30,94 \pm 1,07$	$28,08 \pm 1,09$		$p < 0,001$
М'язова маса, кг	$63,04 \pm 1,55$	$61,09 \pm 1,56$		$p > 0,05$
Рівень вісцерального жиру	$15,87 \pm 0,53$	$13,55 \pm 0,36$		$p < 0,05$
ІМТ, кг/м ²	$34,09 \pm 0,61$	$30,77 \pm 0,51$		$p < 0,001$
ОФВ1, % від належного значення	$46,37 \pm 1,89$	$49,93 \pm 2,16$		$p > 0,05$
Тест із 6-хвилинною ходьбою	$288,26 \pm 13,29$	$338,78 \pm 14,21$		$p < 0,05$
mMRC шкала задишки, бали	$2,12 \pm 0,17$	$1,31 \pm 0,14$		$p < 0,05$
САТ-тест, бали	$19,78 \pm 1,25$	$14,06 \pm 1,01$		$p < 0,001$
Індекс BODE	$5,41 \pm 0,31$	$3,61 \pm 0,25$		$p < 0,001$

Примітка: * — відмінності вірогідні порівняно з даними після лікування між контрольною та основною групами ($p < 0,05$).

Оригінальні дослідження

Таблиця 2

Показники вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ХОЗЛ із супутнім цукровим діабетом типу 2 у динаміці лікування аторвастатином

Параметри	Аторвастатин		
	до лікування	через 6 місяців після лікування	P
Глюкоза натще, ммоль/л	7,45±0,35	7,21±0,29	p>0,05
HbA1c, %	6,25±0,26	6,13±0,23	p>0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	6,79±0,17	4,76±0,11	p<0,001
Тригліцероли, ммоль/л	2,59±0,10	1,77±0,05	p<0,001
Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л	72,28±2,14	54,35±1,18	p<0,001
Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л	0,97±0,03	1,01±0,03	p>0,05
Холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, ммоль/л	1,17±0,05	0,82±0,02	p<0,001

(Великобританія), біоімпедансний аналіз (портативний апарат BC-601 (TANITA, Японія).

Оцінювали до та після лікування також ліпідний спектр крові (загальний ХС, тригліцероли (ТГ), ХС ЛПНЩ, ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) та ХС ЛПВЩ), вуглеводний обмін (глюкоза в крові натще, глікозильований гемоглобіном (HbA1c)), функціональний стан ендотелію (вміст у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (нітритів/нітратів), ЕТ-1, КЦЗЕ). У динаміці лікування за допомогою наборів для імуноферментного аналізу в сироватці крові визначали рівень лептину (Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада), адипонектину (Assay, США) та резистину (Mediagnost, Німеччина), ФНПа та ТФРβ1 (Bender MedSystems GmbH, Австрія), а також рівень СРБ (Humatech CRP «HUMAN», Німеччина).

Розрахунки проводились з використанням програми Statistica, версія 10,0.

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі показників біоімпедансометрії в динаміці лікування аторвастатином у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 встановлено достовірне зниження % жирової маси, вісцерального жиру та ІМТ на 10,2, 17,1 та 10,8% відповідно (табл. 1). М'язова маса вірогідних змін не зазнавала. При оцінці спірометрії, відзначалась тенденція до зростання ОФВ1, проте достовірності не було (p>0,05).

Через шість місяців лікування аторвастатином у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігалось достовірне зниження задишки на 61,8% (p>0,05), зменшення кількості балів за САТ-тестом на 40,7% (p<0,001) та зростання відстані, пройденої за шість хвилин, на 14,9% (p<0,001). Інтегральний індекс BODE наприкінці лікування зменшувався на 49,9% (p<0,001).

При оцінці вуглеводного обміну (табл. 2) у динаміці лікування аторвастатином не відзначалось достовірних змін (p>0,05). Аналіз показників ліпідного спектра крові показав достовірне зниження загального ХС на 42,6% (p<0,001), ХС ЛПНЩ — на 32,9% (p<0,001), ХС ЛПДНЩ — на 42,7% (p<0,001), ТГ на 46,3% (p<0,001), проте ХС ЛПВЩ достовірних змін не зазнавав (p>0,05).

Рівень адипоцитокінів у сироватці крові (табл. 3) при використанні аторвастатину достовірно зазнавали змін з боку лептину (знижувався на 37,9% (p<0,001)), резистину (на 12,6% (p<0,05)) при відсутності достовірних змін адипонектину (p>0,05).

Про- та протизапальні цитокіни та СРБ також достовірно змінювалися в динаміці лікування у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, зокрема ФНПа знижувався у 2,1 раза (p<0,001), ТФРβ1 на 57,5% (p<0,001) та СРБ на 98,5% відповідно (p<0,001).

Аналіз показників функціонального стану ендотелію наприкінці лікування показав вірогідне зростання рівня нітратів/нітритів на 35,3% (p<0,001), зниження КЦЗЕ у 2 рази (p<0,001) та ЕТ-1 у 2,3 рази (p<0,001).

Отже, результати нашого дослідження показали, що при використанні в комплексному лікуванні аторвастатину впродовж шести місяців у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігається покращення складу тіла пацієнтів за даними біоімпедансометрії, зокрема зниження % жирової маси, рівня вісцерального жиру, ІМТ та тенденція до покращення м'язової маси.

У літературі щодо впливу статинів на функцію зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ існують неоднозначні результати. Деякими дослідниками отримані позитивні ефекти статинів на спірометричні показники [3], в інших достовірних змін не було [6]. Наші результати показали лише тенденцію до зростання ОФВ1 на-

Таблиця 3

Показники рівня адипоцитокінів, про- та протизапальних цитокінів, С-реактивного білка у сироватці крові та функціонального стану ендотелію у хворих на ХОЗЛ із супутнім цукровим діабетом типу 2 у динаміці лікування аторвастатином

Параметри	Аторвастатин			P
	до лікування	через 6 місяців після лікування		
Лептин, нг/мл n=35	53,12±4,58	38,51±3,91		p<0,001
Резистин, нг/мл n=35	15,30±1,11	13,59±0,79		p<0,05
Адипонектин, нг/мл n=35	4,79±0,27	5,23±0,31		p>0,05
ФНПа, пг/мл n=35	659,47±33,01	320,20±33,71		p<0,001
ТФРβ1, пг/мл n=35	16116,91±875,15	10230,03±646,21		p<0,001
С-реактивний білок n=47	8,12±0,51	4,09±0,35		p<0,001
Рівень нітритів/нітратів, мкмоль/л	14,41±0,67	22,28±0,77		p<0,001
Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, 104/л n=46	19,21±0,71	9,80±0,49		p<0,001
Ендотелін-1, пмоль/л n=39	0,28±0,02	0,13±0,01		p<0,001

прикінці лікування аторвастатином.

У контрольованому пілотному дослідженні групою авторів [3] показаний позитивний вплив аторвастатину на толерантність хворих до фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою та покращення якості життя за тестом св. Георгія. Ми отримали також покращення суб'єктивного сприйняття хворими на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 за САТ-тестом та толерантності до фізичного навантаження в динаміці лікування аторвастатином.

Відомо, що інтегральний індекс BODE характеризує прогноз хворих на ХОЗЛ, а також тяжкість перебігу. Останнім часом його використовують також для оцінки ефективності терапії [1]. За результатами нашого дослідження, індекс BODE наприкінці лікування достовірно знижувався. Отже, можна припустити, що аторвастатин покращує прогноз хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2. Ряд досліджень показали зниження смертності пацієнтів із ХОЗЛ за використання статинів [2, 7].

За результатами нашого дослідження, аторвастатин достовірно не впливав на вуглеводний обмін, але покращував ліпідний спектр крові. Отже, у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 використання аторвастатину не погіршує перебіг ЦД, проте, можливо, призводить до зменшення кардіоваскулярного ризику, покращуючи показники вуглеводного обміну.

За результатами контрольованого пілотного дослідження, 12-тижневе лікування аторвастатином у хворих на ХОЗЛ [3] не призводило до достовірних змін показників ліпідного спектра крові, проте інші автори показують позитивні ефекти статинів на ліпідний обмін [4]. Можливо такі різні результати пов'язані з різними дозами аторвастатину, тривалості терапії, супутніх захворювань та інших факторів, які могли вплинути на результати дослідження.

Багатьма дослідженнями доведені протизапальні ефекти статинів [2,3,7,8]. Нами показано, що аторвастатин достовірно впливав на показники системного запалення (знижував рівні у сироватці крові адипоцитокінів, про- та протизапальних цитокінів, СРБ).

Враховуючи, що статини покращують функціональний стан ендотелію, ми вивчали вплив аторвастатину на ендотеліальну дисфункцію у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2. Нами встановлено зростання рівня нітратів/нітритів та зниження КЦЗЕ та рівня ET-1 у сироватці крові.

Висновки. Отримані результати дослідження показують, що шестимісячне використання аторвастатину в комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 покращує склад тіла, толерантність до фізичного навантаження, якість життя, прогноз та

Оригінальні дослідження

тяжкість перебігу коморбідної патології на тлі зниження проявів системного запалення, ендотеліальної дисфункції із покращенням ліпідного спектра крові.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є подальше дослідження ефективності статинів при ХОЗЛ із супутнім ЦД2 з урахуванням поліморфізму гена MDR1 (C3435 T).

Список літератури

1. Hanson C, Bowser EK, Frankenfield DC, Piemonte TA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A 2019 Evidence Analysis Center Evidence-Based Practice Guideline. *J Acad Nutr Diet.* 2020 Feb 17. pii: S2212-2672(19)31696-X.
2. Walton GM, Stockley JA, Griffiths D, Sadhra CS, Purvis T, Sapey E. Repurposing Treatments to Enhance Innate Immunity. Can Statins Improve Neutrophil Functions and Clinical Outcomes in COPD? *J Clin Med.* 2016 Oct 11;5(10). pii: E89.
3. Mroz RM, Lisowski P, Tycinska A, Bierla J, Trzeciak PZ, Minarowski L, Duszewska AM. Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study. *J. Physiol. Pharmacol.* 2015; 66(1): 111-28.
4. Zhang W, Zhang Y, Li CW, Jones P, Wang C, Fan Y. Effect of statins on COPD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2017; 152(6): 1159-68.
5. Citgez E, van der Palen J, Koehorst-ter Huurne K, Movig K, van der Valk P, Brusse-Keizer M. Statins and morbidity and mortality in COPD in the COMIC study: a prospective COPD cohort study. *BMJ open respiratory research.* 2016; 3(1): e000142.
6. Balaguer C, Peralta A, Ríos Á, Iglesias A, Valera JL, Noguera A, Sala-Llinas E. Effects of simvastatin in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a pilot, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Contemporary clinical trials communications.* 2016; 2: 91-96.
7. Raymakers AJ, Sadatsafavi M, Sin DD, De Vera MA, Lynd LD. The impact of statin drug use on all-cause mortality in patients with COPD: a population-based cohort study. *Chest.* 2017; 152(3): 486-93.
8. Manechotesuwan K, Kasetsinsombat K, Wongkajornsilp A, Barnes PJ. Simvastatin up-regulates adenosine deaminase and suppresses osteopontin expression in COPD patients through an IL-13-dependent mechanism. *Respiratory research.* 2016; 17(1): 104.

References

1. Hanson C, Bowser EK, Frankenfield DC, Piemonte TA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A 2019 Evidence Analysis Center Evidence-Based Practice Guideline. *J Acad Nutr Diet.* 2020 Feb 17. pii: S2212-2672(19)31696-X.
2. Walton GM, Stockley JA, Griffiths D, Sadhra CS, Purvis T, Sapey E. Repurposing Treatments to Enhance Innate Immunity. Can Statins Improve Neutrophil Functions and Clinical Outcomes in COPD? *J Clin Med.* 2016 Oct 11;5(10). pii: E89.
3. Mroz RM, Lisowski P, Tycinska A, Bierla J, Trzeciak PZ, Minarowski L, Duszewska AM. Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study. *J. Physiol. Pharmacol.* 2015; 66(1): 111-28.
4. Zhang W, Zhang Y, Li CW, Jones P, Wang C, Fan Y. Effect of statins on COPD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2017; 152(6): 1159-68.
5. Citgez E, van der Palen J, Koehorst-ter Huurne K, Movig K, van der Valk P, Brusse-Keizer M. Statins and morbidity and mortality in COPD in the COMIC study: a prospective COPD cohort study. *BMJ open respiratory research.* 2016; 3(1): e000142.
6. Balaguer C, Peralta A, Ríos Á, Iglesias A, Valera JL, Noguera A, Sala-Llinas E. Effects of simvastatin in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a pilot, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Contemporary clinical trials communications.* 2016; 2: 91-96.
7. Raymakers AJ, Sadatsafavi M, Sin DD, De Vera MA, Lynd LD. The impact of statin drug use on all-cause mortality in patients with COPD: a population-based cohort study. *Chest.* 2017; 152(3): 486-93.
8. Manechotesuwan K, Kasetsinsombat K, Wongkajornsilp A, Barnes PJ. Simvastatin up-regulates adenosine deaminase and suppresses osteopontin expression in COPD patients through an IL-13-dependent mechanism. *Respiratory research.* 2016; 17(1): 104.

Відомості про авторів

Чернецька Н. В. — аспірант кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах

Чернецкая Н. В. — аспирант кафедры внутренней медицины и инфекционных заболеваний ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the author

Chernetska N. V. — post-graduate student of the Department of Internal Medicine and Infection Diseases of HSEI of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 24.02.2020
Рецензент — проф. Пашковська Н.В.
© Н.В. Чернецька, 2020

ЗАРАЖЕНІСТЬ КЛІЩІВ, ВІДІБРАНИХ ВІД ЛЮДЕЙ В УКРАЇНІ, ЗБУДНИКАМИ ДЕЯКИХ БАКТЕРІОЗІВ

М.І. Шкільна, М.А. Андрейчин, С.С. Подобівський, Л.Я. Федонюк, В.О. Панічев, О.Л. Івахів, Н.Ю. Вишневецька, О.М. Марчук, М.М. Корда, І.М. Кліщ

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м.Тернопіль, Україна

Ключові слова: ДНК; *V. burgdorferi*; *A. phagocytophilum*; *B. miyatotoi*; *Babesia spp.*; кліщі; діагностика.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 195-201.

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.26

E-mail: korda@tdmu.edu.ua, klishch@tdmu.edu.ua, fedonyuklj@tdmu.edu.ua, andreychyn@tdmu.edu.ua, shkilnami@tdmu.edu.ua, podobivskiy@tdmu.edu.ua, olivakhiv@ukr.net, vyshnevaska@tdmu.edu.ua, vpanychev9@gmail.com, olyamarch@ukr.net

Актуальність. Кліщові бактеріози становлять серйозну медико-соціальну проблему. Часто іксодові кліщі заражені кількома збудниками природно-осередкових інфекційних хвороб людини одночасно: кліщовий енцефаліт, Лайм-бореліоз, гранулоцитарний анаплазмоз, моноцитарний ерліхіоз, бабезіоз. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) у режимі реального часу дозволяє за єдиною методикою ідентифікувати відразу декілька збудників в одному кліщі.

Мета роботи — встановити частоту природного зараження кліщів *V. Burgdorferi s. l.*, *A. phagocytophilum*, *B. Miyamotoi* та *Babesia spp.*, відібраних від мешканців Тернопільської області, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі.

Матеріал і методи. Дослідили 1226 кліщів, відібраних від людей, з них 1179 — отримали від мешканців Тернополя та області, 47 — від жителів інших областей України. ДНК *V. Burgdorferi s. l.*, *B. miyatotoi*, *A. Phagocytophilum* та *Babesia spp.* визначали за допомогою ПЛР у режимі реального часу.

Результати. Ідентифіковано 1 226 кліщів: 1 212 *Ixodes ricinus*, 12 *Dermacentor reticulatus* і 2 *Rhipicephalus sanguineus*. При ідентифікації кліщів *I. ricinus* за статтю і стадією розвитку відзначено, що самок було 32,3%, самців — 0,9%, личинок — 2,6%, у 10,6% кліщів не були встановлені стадії розвитку і стать; більшу частину — 53,5% досліджених кліщів *I. Ricinus* склали німфи. ДНК *V. Burgdorferi s. l.*, *B. miyatotoi*, *A. Phagocytophilum* та *Babesia spp.* визначили в 36,0% кліщів, у тому числі у 32% — детектовано ДНК одного збудника, у 4% — декількох одночасно.

Висновки. Вперше в Україні при ідентифікації кліщів виявлено наявність особин трьох видів — *I. ricinus*, *D. reticulatus* і *R. sanguineus*, домінували екземпляри *I. ricinus* (98,9%). У кліщах роду *I. ricinus* переважали німфи (53,5%) і дорослі особини (33,2%). 19,2% кліщів були заражені бореліями генокомплексу *V. Burgdorferi s. l.*, 14,7% — *A. phagocytophilum*, 1,7% — *B. miyatotoi*, 0,3% — *Babesia spp.* Серед 441 кліща, в яких виявлено збудники трансмісивних бактеріозів, переважали *V. Burgdorferi s. l.* (53,5%) і *A. phagocytophilum* (40,8%), у 3,8% особин — виявлено ДНК декількох бактерій одночасно.

Ключевые слова: ДНК; *V. burgdorferi*; *A. phagocytophilum*; *B. miyatotoi*; *Babesia spp.*; клещи; диагностика.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 195-201.

ЗАРАЖЕННОСТЬ КЛЕЩЕЙ, ОТОБРАННЫХ ОТ ЛЮДЕЙ В УКРАИНЕ, ВОЗБУДИТЕЛЯМИ НЕКОТОРЫХ БАКТЕРИОЗОВ

М.И. Шкільна, М.А. Андрейчин, С.С. Подобивский, Л.Я. Федонюк, В.А. Панічев, О.Л. Івахів, Н.Ю. Вишневецька, О.М. Марчук, М.М. Корда, И.Н. Кліщ

Актуальность. Клещевые бактериозы представляют серьезную медико-социальную проблему. Часто иксодовые клещи заражены несколькими возбудителями природно-очаговых инфекционных болезней человека одновременно: клещевой энцефалит, Лайм-боррелиоз, гранулоцитарный анаплазмоз, моноцитарный эрлихиоз, бабезиоз. ПЦР в режиме реального

Оригінальні дослідження

времени позволяет по единой методике идентифицировать сразу несколько возбудителей в одном клеще.

Цель работы — установить частоту естественного заражения клещей *B. burgdorferi s. l.*, *A. phagocytophilum*, *B. Miyamotoi* та *Babesia spp.*, отобранных от жителей Тернопольской области, используя метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Материал и методы. Исследовали 1 226 клещей, отобранных от людей, из них 1 179 — получили от жителей Тернополя и области, 47 — от жителей других областей Украины. ДНК *B. burgdorferi s. l.*, *A. phagocytophilum*, *B. Miyamotoi* та *Babesia spp.* определяли с помощью ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Идентифицировано 1 226 клещей: 1 212 *Ixodes ricinus*, 12 *Dermacentor reticulatus* и 2 *Rhipicephalus sanguineus*. При идентификации клещей *Ixodes ricinus* по полу и стадии развития отмечено, что самок было 32,3%, самцов — 0,9%, личинок — 2,6%, в 10,6% клещей стадии и пол не установлены; большую часть — 53,5% исследованных клещей *I. Ricinus* составили нимфы. ДНК *B. Burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi*, *A. Phagocytophilum* и *Babesia spp.* определили в 36,0% клещей, в том числе в 32,0% — детектировано ДНК одного возбудителя, в 4,0% — несколько одновременно.

Выводы. Впервые в Украине при идентификации клещей, выявлено наличие особей трех видов — *I. ricinus*, *D. reticulatus* і *R. sanguineus*, доминировали экземпляры *I. ricinus* (98,9%). В клещах рода *I. Ricinus* преобладали нимфы (53,5%) и взрослые особи (33,2%). 19,2% клещей заражены борелиями генокомплекса *B. Burgdorferi s. l.*, 14,7% — *A. phagocytophilum*, 1,7% — *B. miyamotoi*, 0,3% — *Babesia spp.* Среди 441 инфицированных клещей преобладали *B. Burgdorferi s. l.* (53,5%) и *A. phagocytophilum* (40,8%), в 3,8% особей — диагностировали ДНК нескольких бактерий одновременно.

Keywords: DNA; *B. burgdorferi*; *A. phagocytophilum*; *B. miyamotoi*; *Babesia spp.*; ticks; diagnosis.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 195-201.

INFECTION OF TICKS COLLECTED FROM HUMANS IN UKRAINE, BY CAUSATIVE AGENTS OF SOME BACTERIOSIS

M.I. Shkilna, M.A. Andreychyn, S.S. Podobivsky, L.Ya. Fedoniuk, V.A. Panychev, O.L. Ivakhiv, N.Yu. Vyshnevskya, O.M. Marchuk, M.M. Korda, I.M. Klishch

Topicality. Tick-borne bacteriosis is a serious medical and social problem. Often, ixodic ticks are infected with several pathogens of human infectious diseases concurrently: tick-borne encephalitis, Lyme-borreliosis, granulocyte anaplasmosis, monocytic ehrlichiosis, babesiosis. Real-time PCR allows the identification of several pathogens in a single tick using a single method.

The aim of the study – to establish the frequency of natural infection of ticks with *B. burgdorferi s. l.*, *A. phagocytophilum*, *B. miyamotoi*, *Babesia spp.*, selected from the residents of Ternopil region, using the polymerase chain reaction (PCR) method.

Material and methods. 1226 ticks were examined: 1179 - received from residents of Ternopil and the region, 47 – from other regions of Ukraine. DNA *B. Burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum* and *Babesia spp.* was determined by real-time PCR. The study of tick infestation by pathogens of the above bacteriosis selected from humans was conducted for the first time in Ukraine.

Results. 1226 ticks have been identified: 1212 *Ixodes ricinus*, 12 *Dermacentor reticulatus* and 2 *Rhipicephalus sanguineus*. Identification of *Ixodes ricinus* ticks by sex and stage of development, noted that females were 32.3 %, males – 0.9 %, larvae – 2.6 %, 10.6 % of ticks were not identified; the largest part – 53.5 % of the studied ticks of *I. Ricinus* were nymphs. DNA of *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum* and *Babesia spp.* identified in 36.0 % of ticks,

including in 32.0 % the DNA of one pathogen was detected, in 4.0 % — several at the same time.

Conclusions. For the first time in Ukraine ticks identification shows the presence of three species — *I. Ricinus*, *D. Reticulatus* and *R. Sanguineus*, *I. ricinus* dominated (98.9 %). Ticks of the genus *I. Ricinus* were dominated by nymphs (53.5 %) and adult individuals (33.2 %). 19.2 % of ticks are infected with *B. burgdorferi s. l.*, 14.7 % — *A. phagocytophilum*, 1.7 % — *B. miyamotoi*, 0.3 % — *Babesia sp.* Among 441 infected ticks, *B. burgdorferi s. l.* (53.5 %) and *A. phagocytophilum* (40.8 %), in 3.8 % of individuals, the DNA of several bacteria simultaneously were diagnosed.

Вступ. В Україні ліси займають близько 16% території. Тернопільська область розташована в зоні з лісовими ландшафтами (загальна площа лісового фонду області становить 199,3 тис. га із змішано-широколистяними породами дерев), родючими ґрунтами, помірним континентальним кліматом і належить до областей, сприятливих до природно-осередкових хвороб [1]. Території іксодових кліщових бореліозів виявлено в 57 населених пунктах 14 районів нашої області та у м. Тернополі [2].

Іксодові кліщі (родина Ixodidae) є переносниками збудників таких природно-осередкових інфекційних хвороб людини, як кліщовий енцефаліт, Лайм-бореліоз (ЛБ), гранулоцитарний анаплазмоз, моноцитарний ерліхіоз, бабезіоз [3].

Найбільш поширеним захворюванням, яке передається кліщами на території Європи, є хвороба Лайма (ХЛ) (системний кліщовий бореліоз, ЛБ, хронічна мігруюча еритема) [4].

Відсутність чітких патогномонічних симптомів при інфекційних хворобах, що передаються іксодовими кліщами, за винятком мігруючої еритеми у частини пацієнтів з ЛБ, диктує необхідність застосування методів специфічної лабораторної діагностики цих недуг. Найбільш перспективним та інформативним є виявлення нуклеїнових кислот збудників трансмісивних інфекцій за допомогою ПЛІР у режимі реального часу,

що дозволяє за єдиною методикою ідентифікувати відразу декілька маркерів в одній пробі [5].

Мета роботи — встановити частоту природного зараження кліщів *B. burgdorferi sensu lato*, *A. phagocytophilum*, *B. miyamotoi* та *Babesia spp.*, відібраних від мешканців Тернопільської області, використовуючи метод ПЛІР у реальному часі.

Матеріал і методи. У лабораторії Центру із вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує при Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, протягом 2017–2019 рр. дослідили 1226 кліщів, відібраних від людей, з них 1179 — отримали від мешканців Тернополя та області, 47 — від жителів інших областей України.

Кліщів ідентифікували за допомогою стереомікроскопічної системи SEO. ДНК *B. Burgdorferi sensulato* (*B. Burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* та *B. garinii*), *B. miyamotoi*, *A. Phagocytophilum* та *Babesia spp.* визначали за допомогою ПЛІР у режимі реального часу.

Вивчення зараження кліщів збудниками зазначених вище бактерозів, відібраних від людей, в Україні проводили вперше.

Результати дослідження та їх обговорення. Зі слів пацієнтів, у 233 (19,0%) випадках напади на них кліщів сталися в населених пунктах Тернопільської області, за винятком міста Тернополя, у 47 (3,8%) —

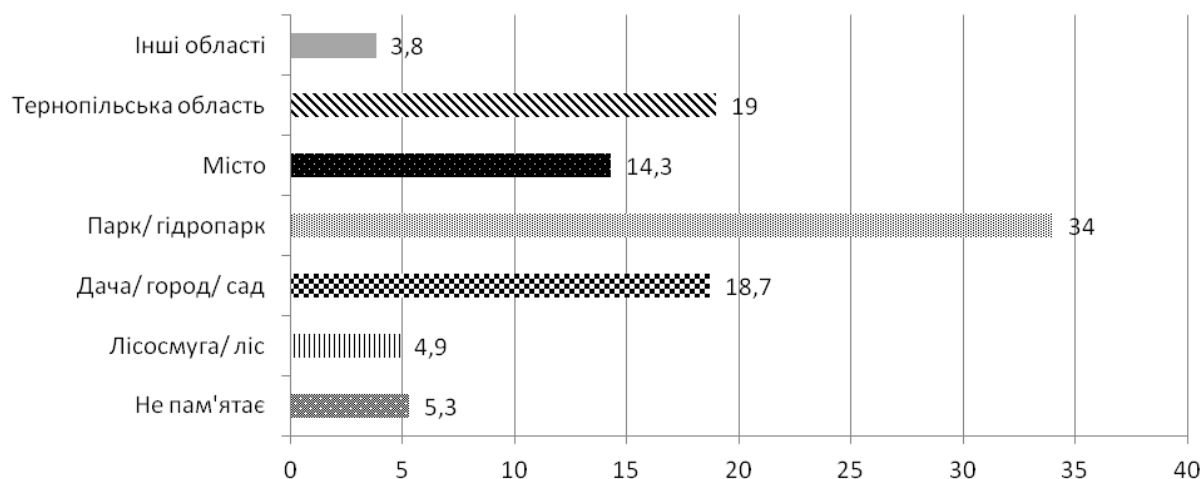


Рис. 1. Місцевість, де відбувались напади кліщів на людей, %

Оригінальні дослідження

в інших регіонах України. У Тернополі і в прилеглих селах зареєстровано 946 (77,2%) епізодів нападів кліщів на людей. У тому числі в 175 (14,3%) випадках нападів зазнали мешканці міста в місцях, розташованих за межами парків, у 417 (34,0%) — у паркових зонах, у 229 (18,7%) — кліщі здійснили свої напади на людей

на дачно-городніх ділянках міста і прилеглих до нього сіл, у 60 (4,9%) — території лісосмуги/лісу. Варто зазначити, що 65 (5,3%) потерпілих не пам'ятали або не могли чітко вказати місцевість, де на них напали кліщі (рис. 1).

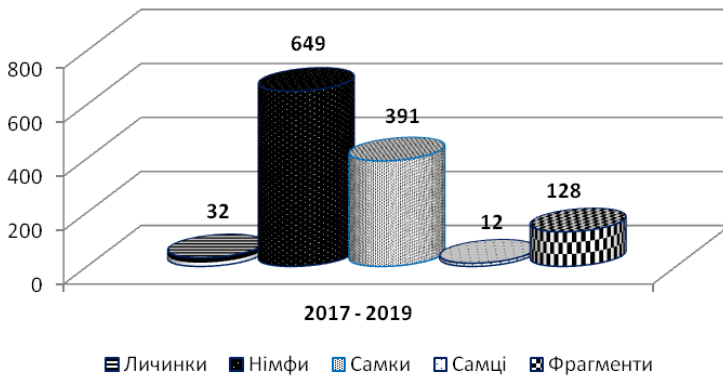


Рис. 2. Результати ідентифікації кліщів *I. Ricinus* (n=1226), відібраних від людей у 2017-2019 рр., за стадією розвитку і статтю

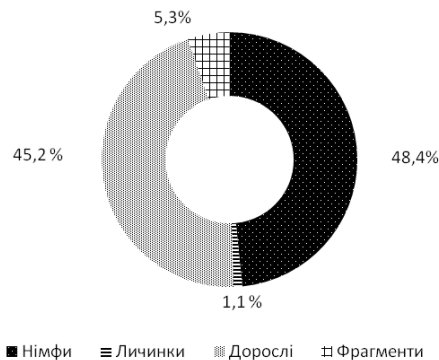


Рис. 3. Зараженість кліщів *I. ricinus* (n=438) на різних стадіях розвитку, відібраних у 2017-2019 рр. від людей, збудниками трансмісивних бактеріозів

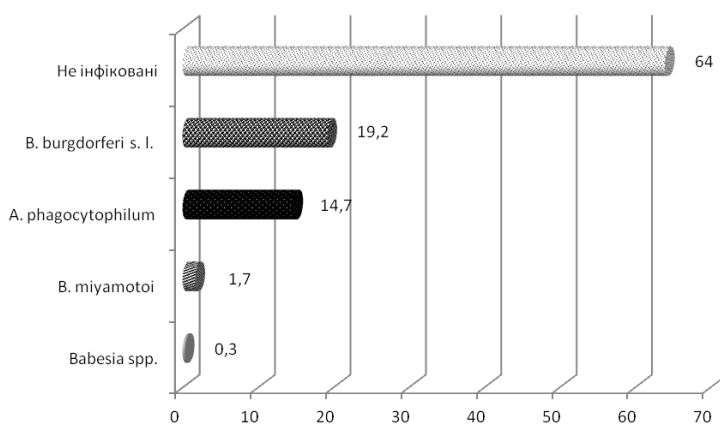


Рис. 4. Відсоток заражених кліщів (n=1226), відібраних від людей у 2017-2019 рр., збудниками трансмісивних бактеріозів

За період 2017–2019 рр. у лабораторії Центру із вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, ідентифіковано 1226 кліщів: 1212 (98,9%) *Ixodes ricinus*, 12 (0,9%) *Dermacentor reticulatus* і 2 (0,2%) *Rhipicephalus sanguineus*.

Отримані нами дані збігаються з результатами науковців із Бельгії, у дослідженнях яких 99,0% кліщів, відібраних від людей, належали до роду *Ixodes ricinus* [6]. Водночас у подібних дослідженнях, проведених науковцями з Італії, відсоток кліщів зазначеного роду становив лише 59,5 [7]. Значно відрізняються результати останніх дослідників і щодо виявленої частки кліщів роду *Rhipicephalus sanguineus*. На противагу нашим результатам, в яких кліщі цього роду становили 0,2% від загальної кількості відібраних, за даними дослідників з Італії вони становили аж 21,4%. Щодо кліщів роду *Dermacentor reticulatus*, наші дані (0,9%) співзвучні з результатами вчених із Бельгії — 0,3% [6] і близькі до результатів дослідників із Польщі, які ідентифікували цих кліщів в 1,9% пацієнтів, котрі зазнали нападів [8].

При ідентифікації кліщів *Ixodes ricinus* за статтю і стадією розвитку відзначено, що самок було 391 (32,3%), самців — 12 (0,9%), личинок — 32 (2,6%), а в 128 (10,6%) кліщів не були встановлені стадії розвитку і стать. Слід зазначити, що більшу частину — 649 (53,5%) із 1212 досліджених кліщів *I. Ricinus* становили німфи (рис. 2).

За даними літератури, в Італії серед усіх кліщів роду *I. ricinus*, які були відібрані від людей, німфи становили 41,0% [7], у Швеції — 70,0% [P. Lindblom], у Бельгії та Великій Британії — по 81,0% [7, 9].

Виявлення нуклеїнових кислот *B. Burgdorferi sensulato* (*B. Burgdorferi sensustricto*, *B. afzelii* та *B. garinii*), *B. miyamotoi*, *A. Phagocytophilum* та *Babesia* spp. у кліщах проводили в лабораторії Центру із вивчення Лайм-бореліозу. ДНК зазначених бактерій визначили в 441 (36,0%) кліща із 1226 досліджених, у тому числі у 392 (32%) — детектовано ДНК одного збудника, у 49 (4%) — декількох одночасно.

Проведений аналіз 441 зараженого кліща дозволив встановити, що 3 (0,7%) із них були особини *D. reticulatus*, решту 438 (99,3%) становили кліщі *I. ricinus*.

Доцільно зазначити, що серед заражених 438 кліщів *I. ricinus* домінували німфи і дорослі особини — 212 (48,4%) і 198 (45,2%) відповідно. Цікавим виявився той факт, що 5,3% обстежених кліщів склали фрагменти представників роду *I. ricinus*, які не були ідентифіковані за стадією розвитку і статтю, а 1,1% — личинки (рис. 3).

За даними детекції ДНК бактерій у ПЛР, зараженими бореліями генокомплексу *B. Burgdorferi sensulato*, були 236 (19,2%) кліщів із 1226 досліджених, що збігається з даними літератури, згідно з якими кількість кліщів, заражених *B. Burgdorferi s. l.* в Європі коливається від 0,5 до 85,0%, у США — від 1,0 до 100,0%. Отримані нами результати співзвучні з даними науковців із Польщі, які у кліщах, відібраних від людей, виявили борелій генокомплексу *B. Burgdorferi s. l.* в 15,3% досліджених [8]. ДНК *A. Phagocytophilum* виявлено у 14,7% кліщів, відібраних від людей, *B. Miyamotoi* — в 1,7%, а *Babesia spp.* — лише в 0,3% (рис. 4).

Генотипування борелій комплексу *B. Burgdorferi sensulato* в нашій роботі не проводили. Окремо, спільно з науковцями Державної Вищої школи ім. Папи Іоанна-Павла II (Біла Підляска, Польща), у 2018 році при дослідженні кліщів, відібраних із довкілля Тернопільської області, здійснили генотипування виявлених на території Тернопільщини *B. Burgdorferi sensulato*, домінували *B. carinii* [10].

Вид *B. miyamotoi* генетично належить до групи борелій — збудників поворотних гарячок. *B. Miyamotoi* все частіше виявляють у кліщах, відібраних у довкіллі північної півкулі світу. Ця спірохета була детектована науковцями Канади та США. Дані літератури інформують про наявність цієї борелії також у багатьох кра-

їнах Європи, зокрема в Чехії, Данії, Естонії, Франції, Німеччині, Нідерландах, Норвегії, Польщі, Румунії, Швеції та Швейцарії [11, 12, 13, 14]. Вивчення поширення даного виду спірохет на території України лише розпочато. Такі дослідження щодо розповсюдження кліщів, заражених цими бореліями на Західній Україні, і власне на Тернопільщині, не проводились.

Нами виявлено 21 кліща, зараженого *B. miyamotoi*, що становило 1,7% від загальної кількості (1226) кліщів. За даними літератури, у країнах Європи природна зараженість кліщів, відібраних із довкілля, *B. miyamotoi* досить різна: в Естонії — 0,4% [15], у Бельгії — 1,14%, у Нідерландах — 4,84% [16], у Франції — 3,0% [17]. У Німеччині цей показник коливається від 1,8 до 2,8% [18].

У 180 (14,7%) із 1226 кліщів виявлено ДНК *A. phagocytophilum*. Отримані нами результати співзвучні з даними науковців Італії, в яких відсоток позитивних результатів щодо даного збудника коливався від 1,6 до 19,9% у кліщів [19], відібраних із довкілля. Тоді, як зараженість кліщів, відібраних від потерпілих людей цієї країни, становила 10,5% [7].

У кліщах можуть бути декілька збудників трансмісивних інфекцій. У наших дослідженнях ДНК лише одного зі збудників: *B. burgdorferi sensulato*, *B. miyamotoi*, *A. Phagocytophilum* та *Babesia spp.* виявили в 394 (32,1%) із 1226 досліджених кліщів. Водночас 47 (3,8%) кліщів із загальної кількості обстежених мали збудників декількох інфекцій. Нами встановлено 6 типів різних комбінацій. Поєднання двійний мікст наявний у 45 кліщах, потрібний — у 2, відповідно (табл. 1).

Цікавим виявився той факт, що *B. Burgdorferi s.*

Таблиця 1
Відсоток різних поєднань збудників у заражених кліщах (n=441), відібраних від мешканців Тернопільщини, (абс.)

Bbs+Brm	Bbs+Aph	Brm+Aph	Bbs+Brm+Aph	Bbs+Bab	Bbs+Aph+Bab
1,4 (6)	7,0 (31)	1,1 (5)	0,2 (1)	0,7 (3)	0,2 (1)

Примітки: Bbs – *B. Burgdorferi sensulato*; Brm – *B. miyamotoi*; Bab – *Babesia spp.*; Aph – *A. Phagocytophilum*.

I. була наявна в усіх шістьох комбінаціях. Другою за поширенням була *A. Phagocytophilum* – 84,4% усіх мікст-заражень.

Отримані нами дані щодо зараженості кліщів декількома збудниками співзвучні з результатами науковців із Румунії та Бельгії, в яких кількість інфікованих кліщів становила – 3,7 і 3,9 % відповідно. Тоді як дослідники з Італії отримали дещо вищий показник – 5,7 % [6].

Таким чином, проблема поєднаної зараженості кліщів декількома збудниками трансмісивних бактеріозів є надзвичайно актуальною для практичної медицини. Саме тому серед науковців наявне припущення, що будь-яку хворобу, яка виникла в результаті нападу кліща, необхідно розглядати як потенційну мікст-інфекцію [20].

Висновки. 1. Вперше в Україні при ідентифікації кліщів, відібраних від людей у 2017-2019 рр., виявлено наявність особин трьох видів – *I. ricinus*, *D. reticulatus* і *R. sanguineus*, домінували екземпляри *I. ricinus* (98,9 %).

2. Із кліщів роду *I. Ricinus* різних стадій розвитку переважали німфи (53,5 %) і дорослі особини (33,2 %).

3. 19,2 % кліщів, відібраних від людей, були заражені бореліями генокомплексу *B. Burgdorferi s. l.*, 14,7 % – *A. phagocytophilum*, 1,7 % – *B. miyamotoi*, 0,3 % – *Babesia spp.*

4. Серед 441 кліща, в яких виявлено збудники трансмісивних бактеріозів, переважали *B. Burgdorferi s. l.* (53,5 %) і *A. phagocytophilum* (40,8 %), у 47 (3,8%) особин – виявлено ДНК декількох бактерій одночасно.

5. Одночасна зараженість кліщів декількома збудниками трансмісивних бактеріозів може спричинити

Оригінальні дослідження

те, що інфікування людей кількома бактеріями при укусі одним кліщем значно ускладнюватиме клінічну діагностику захворювання у них, оскільки будуть розвиватися ко-інфекції.

Список літератури

1. Климнюк ІС, Романюк ЛБ, Кравець НЯ. Деякі аспекти епідеміології та діагностики Лайм-бореліозу. *Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-ту. Сер. Біол.* 2017;3 (70): 147-53.
2. Шкільна МІ. Лайм-бореліоз у працівників лісових господарств Тернопільської області. *Інфекційні хвороби.* 2016; 1(83): 36-40.
3. Тетерин ВЮ, Коренберг ЭИ, Нефедова ВВ. Клинико-лабораторная диагностика инфекций, передающихся иксодовыми клещами, в Пермском крае. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2013;4:11-15.
4. Michelet L, Delannoy S, Devillers E, et al. High-throughput screening of tick-borne pathogens in Europe. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014;4:103.
5. Бондаренко ЕИ, Тимофеев ДИ, Фоменко НВ. Комплексный подход к выявлению возбудителей инфекций, переносимых клещами, с помощью ПЦР-анализа с детекцией в режиме реального времени. *Сибирский медицинский журнал.* 2012; № 4: 33-36.
6. Lernout T, Regge NDe, Tersago K, et al. Prevalence of pathogens in ticks collected from humans through citizen science in Belgium. *Parasites Vectors.* 2019; 12:550.
7. Otranto D, Dantas-Torres F, Giannelli A, et al. Ticks infesting humans in Italy and associated pathogens. *Parasites Vectors.* 2014;7:328.
8. Gałżziowska E, Rzymowska J, Najda N, et al. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* in ticks removed from skin of people and circumstances of being bitten – research from the area of Poland, 2012–2014. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* 2018; 25 (1): 31-35.
9. Cull B, Pietzsch ME, Hansford KM, et al. Surveillance of British ticks: an overview of species records, host associations, and new records of *Ixodes ricinus* distribution. *Ticks Tick Borne Dis.* 2018; 9: 605-14.
10. Weiner M, Ĺukiewicz-Sobczak W, Tokarska-Rodak M, et al. Prevalence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in ticks from Ternopil region in Ukraine. *J Vet Res.* 2018; 62: 275-80.
11. Iwabu-Itoh Y, Bazartseren B, Naranbaatar O, et al. Tick surveillance for *Borrelia miyamotoi* and phylogenetic analysis of isolates in Mongolia and Japan. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017; 8 (6): 850-57.
12. Dibernardo A, Cote T, Ogden NH, et al. The prevalence of *Borrelia miyamotoi* infection, and co-infections with other *Borrelia* spp. in *Ixodes scapularis* ticks collected in Canada. *Parasit Vectors.* 2014; 7(1):183.
13. Wagemakers A, Jahfari S, Wever BDe. *Borrelia miyamotoi* in vectors and hosts in the Netherlands. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017; 8 (3):370-74.
14. Crowder CD, Carolan HE, Rounds MA, et al. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes* ticks in Europe and the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20: 1678-82.
15. Geller J, Nazarova L, Katargin O, et al. Detection and genetic characterization of relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Estonian ticks. *Plos one.* 2012; 7(12): e51914.
16. Cochez C, Heyman P, Heylen D, et al. The presence of *Borrelia miyamotoi*, a relapsing fever spirochaete, in questing *Ixodes ricinus* in Belgium and in the Netherlands. *Zoonoses and Public Health.* 2015; 62(5): 331-33.
17. François Cosson J, Michelet L, Chotte J, et al. Genetic characterization of the human relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in vectors and animal reservoirs of Lyme disease spirochetes in France. *Parasites & Vectors.* 2014; 7:233.
18. Venczel R, Knoke L, Pavlovic M, et al. A novel duplex real-time PCR permits simultaneous detection and differentiation of *Borrelia miyamotoi* and *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Infection.* 2016; 44: 47-55.
19. Corrain R, Drigo M, Fenati M, et al. Study on ticks and tick-borne zoonoses in public parks in Italy. *Zoonoses and Public Health.* 2012; 59: 468-76.
20. Любезнова ОН, Бондаренко АЛ, Карань ЛС. Зараженность клещей *Ixodes persulcatus* возбудителями различных заболеваний в эндемичном регионе европейской части России. *Актуальная инсектология.* 2014; 2 (3): 49-52.

References

1. Klymniuk IS, Romaniuk LB, Kravets NYa. Deiaiki aspekty epidemiolohii ta diahnostryky Laim-boreliozu [Some aspects of the epidemiology and diagnosis of Lyme borreliosis]. *Nauk. zap. Ternop. nats. ped. un-tu. Ser. Biol.* 2017;3 (70): 147-53. (in Ukrainian).
2. Shkilna MI. Laim-borelioz u pratsivnykiv lisovykh hospodarstv Ternopilskoi oblasti [Lyme borreliosis in forestry workers of Ternopil region]. *Infektsiini khvoroby.* 2016; 1(83): 36-40. (in Ukrainian).
3. Teterin VJu, Korenberg JeI, Nefedova VV. Kliniko-laboratornaja diagnostika infekcij, peredajushhihsja iksodovymi kleshhami, v permskom krae [Clinical and laboratory diagnosis of infections transmitted by Ixodes ticks in the Perm region]. *Epidemiologija i infekcionnye bolezni.* 2013;4:11-15. (in Russian).
4. Michelet L, Delannoy S, Devillers E, et al. High-throughput screening of tick-borne pathogens in Europe. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014;4:103.
5. Bondarenko EI, Timofeev DI, Fomenko NV. Kompleksnyj podhod k vyjavleniju vozbuditelej infekcij, perenosimyh kleshhami, s pomoshh'ju PCR-analiza s detekciej v rezhime real'nogo vremeni [An integrated approach to identifying tick-borne infections by PCR analysis with real-time detection]. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2012; № 4: 33-36. (in Russian).
6. Lernout T, Regge NDe, Tersago K, et al. Prevalence of pathogens in ticks collected from humans through citizen science in Belgium. *Parasites Vectors.* 2019; 12:550.
7. Otranto D, Dantas-Torres F, Giannelli A, et al. Ticks infesting humans in Italy and associated pathogens. *Parasites Vectors.* 2014;7:328.
8. Gałżziowska E, Rzymowska J, Najda N, et al. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* in ticks removed from skin of people and circumstances of being bitten – research from the area of Poland, 2012–2014. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* 2018; 25 (1): 31-35.
9. Cull B, Pietzsch ME, Hansford KM, et al. Surveillance of British ticks: an overview of species records, host associations, and new records of *Ixodes ricinus* distribution. *Ticks Tick Borne Dis.* 2018; 9: 605-14.
10. Weiner M, Ĺukiewicz-Sobczak W, Tokarska-Rodak M, et al. Prevalence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in ticks from Ternopil region in Ukraine. *J Vet Res.* 2018; 62: 275-80.
11. Iwabu-Itoh Y, Bazartseren B, Naranbaatar O, et al. Tick surveillance for *Borrelia miyamotoi* and phylogenetic analysis of isolates in Mongolia and Japan. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017; 8 (6): 850-57.
12. Dibernardo A, Cote T, Ogden NH, et al. The prevalence of *Borrelia miyamotoi* infection, and co-infections with other *Borrelia* spp. in *Ixodes scapularis* ticks collected in Canada. *Parasit Vectors.* 2014; 7(1):183.
13. Wagemakers A, Jahfari S, Wever BDe. *Borrelia miyamotoi* in vectors and hosts in the Netherlands. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017; 8 (3):370-74.
14. Crowder CD, Carolan HE, Rounds MA, et al. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes* ticks in Europe and the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20: 1678-82.

15. Geller J, Nazarova L, Katargin O, et al. Detection and genetic characterization of relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Estonian ticks. *Plos one*. 2012; 7(12): e51914.
16. Cochez C, Heyman P, Heylen D, et al. The presence of *Borrelia miyamotoi*, a relapsing fever spirochaete, in questing *Ixodes ricinus* in Belgium and in the Netherlands. *Zoonoses and Public Health*. 2015; 62(5): 331–33.
17. François Cosson J, Michelet L, Chotte J, et al. Genetic characterization of the human relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in vectors and animal reservoirs of Lyme disease spirochetes in France. *Parasites & Vectors*. 2014; 7:233.
18. Venczel R, Knoke L, Pavlovic M, et al. Anovel duplex real-time PCR permits simultaneous detection and differentiation of *Borrelia miyamotoi* and *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Infection*. 2016; 44: 47-55.
19. Corrain R, Drigo M, Fenati M, et al. Study on ticks and tick-borne zoonoses in public parks in Italy. *Zoonoses and Public Health*. 2012; 59: 468-76.
20. Ljubeznova ON, Bondarenko AL, Karan' LS. Zarazhennost' kleshhej ixodes persulcatus vzbuditeljami razlichnyh zabolevanij v jendemichnom regione evropejskoj chasti Rossii [Infection of ticks *ixodes persulcatus* with pathogens of various diseases in the endemic region of the European part of Russia]. *Aktualna insektolohiia*. 2014; 2 (3): 49-52. (in Russian).

Відомості про авторів

Шкільна Марія Іванівна — канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського.

Андрейчин Михайло Антонович — доктор мед. наук, професор, академік НАМН України, зав. каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського.

Подобівський Степан Степанович — канд. біол. наук, доцент кафедри медичної біології ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського. Федонюк Лариса Ярославівна — доктор мед. наук, професор, завідувач каф. медичної біології ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського.

Панічев Володимир Олександрович — асистент кафедри гігієни ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського.

Івахів Олег Любомирович — канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського.

Вишневська Наталія Юріївна — канд. мед. наук, асистент каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського.

Марчук Ольга Михайлівна — провідний фахівець лабораторії ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського.

Корда Михайло Михайлович — доктор мед. наук, професор, ректор ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського.

Кліщ Іван Миколайович — доктор біол. наук, професор, проректор з наукової роботи ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського.

Information about the authors

Shkilna M. I. — PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Dermatology and Venereology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University.

Andreychyn M. A. — MD, Professor, academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Chief of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Dermatology and Venereology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University.

Podobivsky S. S. — PhD (Biology), Associate Professor of the Department of the Medical Biology of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University.

Fedoniuk L. Ya. — MD, Professor, Chief of the Medical Biology Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University.

Panychev V. A. — assistant of the Department General Hygiene and Ecology I. Horbachevsky Ternopil National Medical University.

Ivakhiv O. L. — PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Dermatology and Venereology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University.

Vyshnevskaya N. Yu. — MD, assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Dermatology and Venereology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University.

Marchuk O. M. — Senior expert ITRL (Interdepartmental Training and Research Laboratory, Sector of Experimental and Clinical Studies, the PCR laboratory) I. Horbachevsky Ternopil National Medical University.

Korda M. M. — MD, Professor, Rector, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University.

Klishch I. M. — DS (Biology), Professor, Vice-rector for scientific work, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University.

Надійшла до редакції 22.02.2020

Рецензент — проф. Москалюк В.Д.

© М.І. Шкільна, М.А. Андрейчин, С.С. Подобівський, Л.Я. Федонюк, В.О. Панічев, О.Л. Івахів, Н.Ю. Вишневська, О.М. Марчук, М.М. Корда, І.М. Кліщ, 2020

ДИНАМІКА РІВНІВ ТРИВОЖНОСТІ, ДЕПРЕСІЇ, АЛЕКСИТИМІЇ ТА НЕЙРОТИЗМУ У СТУДЕНТІВ ЗАЛЕЖНО ВІД КУРСУ НАВЧАННЯ**О.С. Юрценюк**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова:
непсихотичні психічні розлади, депресія, тривожність, алекситимія, нейротизм, студенти.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 195-201.

DOI:
10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.27**E-mail:** yurtsenyuk.olga@bsmu.edu.ua**Резюме.** У статті проаналізовано динаміку рівнів тривожності, депресії, алекситимії та нейротизму у студентів вищих навчальних закладів залежно від курсу навчання.**Мета дослідження** — визначити динаміку рівнів тривожності, депресії, алекситимії та нейротизму у студентів.**Матеріал і методи.** Аналізували результати обстеження 1235 студентів. Застосовані методи: клінічний, клініко-психопатологічний, клініко-епідеміологічний, клініко-анамнестичний, експериментально-психологічний та статистичний.**Результати.** Встановлено, що у студентів IV курсу найбільше підвищився рівень особистісної тривожності (40,00%), рівень депресії (13,82%) та рівень нейротизму (7,64%) порівняно зі студентами інших курсів. Рівень алекситимії найбільше зростав у студентів III курсу (25,85%). Погіршення рівня ситуативної тривоги найбільше притаманне студентам II курсу навчання (32,56%).**Висновки.** Встановлено, що у студентів найбільш чутливими показниками ефективності лікування непсихотичних психічних розладів виявилися рівень ситуативної тривожності, алекситимії та депресії.**Ключевые слова:**
непсихотические психические расстройства, депрессия, тревожность, алекситимия, нейротизм, студенты.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 195-201.

ДИНАМИКА УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ, ДЕПРЕССИИ, АЛЕКСИТИМИИ И НЕЙРОТИЗМА СТУДЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КУРСА ОБУЧЕНИЯ**О.С. Юрценюк****Резюме.** В статье проанализирована динамика уровней тревожности, депрессии, алекситимии и нейротизма у студентов высших учебных заведений в зависимости от курса обучения.**Цель исследования** — определить динамику уровней тревожности, депрессии, алекситимии и нейротизма у студентов.**Материал и методы.** Анализировали результаты обследования 1235 студентов. Применены методы: клинический, клинико-психопатологический, клинико-эпидемиологический, клинико-анамнестический, экспериментально — психологический и статистический.**Результаты.** Установлено, что у студентов IV курса больше повысился уровень личностной тревожности (40,00%), уровень депрессии (13,82%) и уровень нейротизма (7,64%) по сравнению со студентами других курсов. Уровень алекситимии больше всего вырос у студентов III курса (25,85%). Ухудшение уровня ситуативной тревоги наиболее характерны студентам II курса обучения (32,56%).**Выводы.** Установлено, что у студентов наиболее чувствительными показателями эффективности лечения непсихотических психических расстройств оказались уровень ситуативной тревожности, алекситимии и депрессии.

Keywords: *nonpsychotic mental disorders, depression, anxiety, alexithymia, neuroticism, students.*

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 195-201.

DYNAMICS OF THE LEVEL OF ANXIETY, DEPRESSION, ALEXITHYMIA AND NEUROTICISM OF STUDENTS DEPENDING ON THE LEARNING COURSE

O.S. Yurtsenyuk

Summary. *The article analyzes the dynamics of levels of anxiety, depression, alexithymia and neuroticism in students of higher educational institutions depending on the course of study.*

Purpose of the study — *determine the dynamics of levels of anxiety, depression, alexithymia and neuroticism in students.*

Material and methods. *We analyzed the results of a survey of 1235 students. Methods applied: clinical, clinical-psychopathological, clinical, epidemiological, clinical and medical history, experimental psychological and statistical methods.*

Results. *It was found that fourth-year students had a higher level of personal anxiety (40.00%), depression (13.82%) and neuroticism (7.64%) compared with other students. The level of alexithymia increased most among third-year students (25.85%). Deterioration of the level of situational anxiety is the most characteristic of students of the second year of study (32.56%).*

Conclusions. *It was found that among students the level of situational anxiety, alexithymia, and depression turned out to be the most sensitive indicators of the effectiveness of the treatment of nonpsychotic mental disorders.*

Вступ. Формування адекватної методології та методів психопрофілактики та психокорекції непсихотичних психічних розладів (НПР) у студентів вищих навчальних закладів неможливо без встановлення закономірностей їх виникнення та оцінки динаміки під впливом множинних причин та ефектів. Складність цього питання підтверджується численними науковими дослідженнями з проблем визначення категорій норми, патології та їх взаємоперетворень у психіатрії [1].

У сучасний період велика кількість учених приділяє значну увагу біопсихосоціальної моделі, запропонованій Th. Uexkull, W. Wesiak (1990). На її основі сформульовано низку нормоцентричних концепцій виникнення НПР. Серед них слід виділити теоретичні підходи щодо визначення: адаптаційного бар'єру, як інтегрованого динамічно-функціонального прояву біосоціальної основи особи (концепція адаптації), передхвороби, моделі перехідних станів (концепція рівнів психічного здоров'я) «становлення» синдрому, як наслідку взаємодії конституційних та соціокультуральних чинників та ін. [теж саме] (соціально-орієнтований підхід) [2, 3].

Поєднання цих та інших поглядів вказує на функціонально-динамічний характер взаємодії індивіда та навколишнього середовища, а також підкреслює необхідність сукупної медикосоціопсихологічної оцінки рівнів його пізнавальних процесів, самопочуття, спрямованості інтересів особистості, її соціальної активності, міжособистісних відносин, поведінки в мікро- і макросоціальних сферах, психосоматичних відношень, засобів адаптації та психологічного захисту [4].

Мета дослідження. Визначити динаміку рівнів тривожності, депресії, алекситимії та нейротизму у студентів залежно від курсу навчання.

Матеріал і методи. Нами, протягом 2015–2017 рр., з дотриманням принципів біоетики та деонтології (на по-

чатку в кожного обстеженого отримувалася інформована згода на проведення дослідження) проведено суцільне комплексне обстеження студентів I — V курсів медичних факультетів Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (БДМУ) та студентів I — IV курсів Чернівецького національного університету ім. Ю. Федьковича.

Усіх студентів (1235 осіб) було розподілено на дві групи — основну (1-шу) та порівняльну (2-гу). До основної групи увійшли 317 (25,67%) студентів, у яких діагностовано непсихотичні психічні розлади (НПР). Вони, у свою чергу, також були розподілені на дві групи — терапевтичну, яка включала студентів із НПР (N=210, 66,25%) і які отримували лікування. Ця група, у свою чергу, була розподілена на дві підгрупи: ІА, (комплексна) група, яка включала 177 (84,29%) студентів і яким проведено комплексну оригінальну систему діагностики, лікування, профілактики, та ІБ (стандартна) група, яка включала 33 (15,71%) студентів і яким проведено стандартну систему лікування, профілактики. До контрольної групи (N=107, 33,75%) увійшли 107 осіб з НПР і які за певних обставин відмовилися від лікування та профілактики. Для верифікації клінічних особливостей НПР, як 2-ї порівняльної групи, обстежено 918 (74,33%) студентів без НПР, практично здорових осіб.

У дослідженні брали участь 852 студенти (68,99%) Буковинського державного медичного університету та 383 студенти (31,01%) Чернівецького національного університету ім. Ю. Федьковича. Середній вік обстежених $20,15 \pm 0,05$ року. У гендерному розподілі серед усіх обстежених було 365 чоловіків та 870 жінок, відповідно 29,55% та 70,45%. Вибірка не мала суттєвих відмінностей за статевим і віковим складом, місцем мешкання, формою навчання. Провідним критерієм включення особи до дослідження було її навчання

Оригінальні дослідження

Таблиця

Частота студентів порівняльної групи (N=918), в яких спостерігалось збільшення тяжкості (рівня) за психодіагностичними шкалами, залежно від курсу навчання

Курс (к-ть)	I (195)		II (129)		III (205)		IV (275)		V (106)	
	Абс.	Відн. %	Абс.	Відн. %	Абс.	Відн. %	Абс.	Відн. %	Абс.	Відн. %
РСТ	57	29,23	42	32,56	46	22,44	72	26,18	28	26,42
РОТ	57	29,23	45	34,88	80	39,02	110	40,00	39	36,79
Алекситимія	44	22,56	19	14,73	53	25,85	62	22,55	23	21,70
Депресія	25	12,82	13	10,08	21	10,24	38	13,82	14	13,21
Нейротизм	7	3,59	4	3,10	7	3,41	21	7,64	1	0,94

у вищому навчальному закладі. Обстеження проводили в міжсесійний період.

Застосовані методи: клінічний, клініко-психопатологічний, клініко-епідеміологічний, клініко-анамнестичний, експериментально-психологічний та статистичний.

Психодіагностичне дослідження проводилося за допомогою експериментально-психологічних методик: ступінь вираження тривожної симптоматики вивчався за допомогою тесту Спілбергера-Ханіна. Ступінь вираженості депресивної симптоматики оцінювали за допомогою шкали самооцінки депресії Цунга (W. K. Zung). Тест адаптований у відділенні наркології НДІ ім. Бехтерева Р. І. Балашовою. Вивчення особистісних особливостей проводили з використанням скороченого багатфакторного опитувальника особистості (СБОО), розробленого на підставі тесту MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory). Рівень алекситимії визначали за допомогою Торонтської Алекситимічної Шкали (TAS), створеної G. J. Taylor і співавт. (1985). З метою визначення рівня нейротизму використовували методику експрес-діагностики неврозу К. Хека і Х. Хесса [5].

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз результатів анкетування респондентів без психічних розладів (порівняльної групи), що навчалися на I курсі, за психодіагностичними шкалами вказав на збіль-

шення тяжкості рівня ситуативної тривоги (РСТ) у 57 (29,23%) осіб, рівня особистісної тривожності (РОТ) у 57 (29,23%) студентів, алекситимії — у 44 (22,56%) опитаних. Збільшення рівня депресії, на порядок — тобто з легкого рівня депресії до помірного, з помірного рівня — до високого, виявили у 25 (12,82%) першокурсників. Рівень нейротизму підвищився у 7 (3,59%) осіб. Результати представлені в таблиці. На II курсі погіршення показників РСТ виявлено у 42 (32,56%) студентів без НПП, що більше ніж на першому курсі. Збільшення РОТ спостерігалось у 45 (34,88%) студентів II курсу, що також більше, аніж на I курсі. Проте збільшення рівня депресії у студентів II курсу виявляли рідше ніж на I курсі — у 13 (10,08%) студентів.

Як видно з таблиці, найбільше рівень ситуативної тривоги підвищився на порядок (тобто, з легкого рівня — до помірного, з помірного рівня — до високого) за 1 рік спостереження в динаміці, серед студентів II курсу — 32,56%, а найменше — у студентів III курсу — 22,44% осіб.

Найбільше рівень особистісної тривожності збільшився на порядок у студентів IV курсу — 40,00%, а найрідше РОТ підвищувався у студентів I курсу — 29,23%.

Аналізуючи частоту посилення алекситимії серед студентів контрольної групи встановлено, що її рівень найчастіше підвищувався на III курсі навчан-

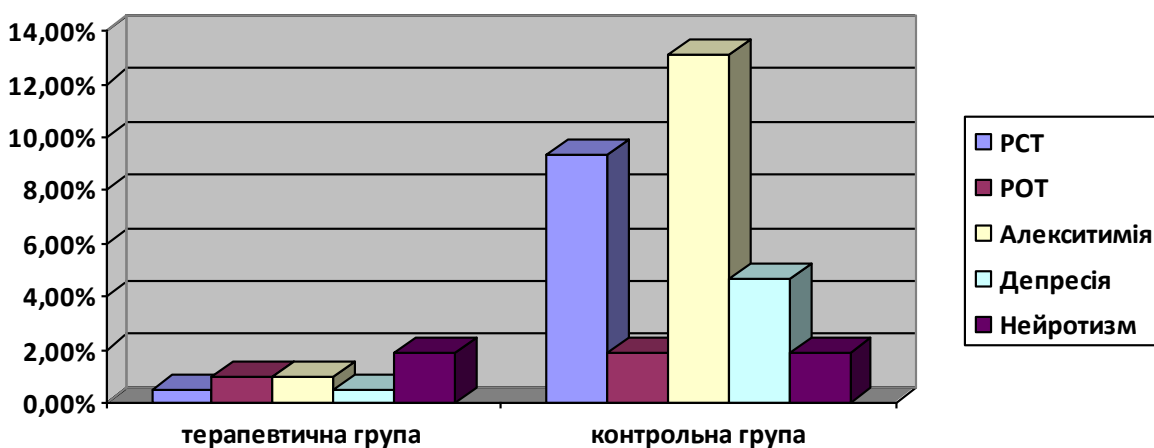


Рис. Частота студентів терапевтичної (N=210) та контрольної групи (N=107), в яких спостерігалось збільшення тяжкості (рівня) за психодіагностичними шкалами

ня — 25,85%, а найрідше даний показник підвищувався у студентів II курсу — 14,73%.

Рівень депресії за шкалою Цунга найчастіше підвищувався у студентів IV курсу — 13,82% осіб, а найрідше на II курсі — у 10,08% здорових студентів.

Рівень нейротизму підвищився на порядок у 7,64% студентів IV курсу, і це був найбільший показник серед усіх обстежених студентів порівняльної групи. Прикметно, що найрідше рівень нейротизму зростав у студентів V курсу — 0,94%.

Проаналізувавши частоту студентів порівняльної групи, в яких спостерігалось збільшення тяжкості рівня тривожності, депресії, алекситимії та нейротизму за психодіагностичними шкалами, залежно від курсу навчання, достовірних відмінностей між студентами різних курсів навчання не виявлено, що свідчить про достатню психічну стійкість здорових студентів на всіх курсах навчання. Незначні коливання показників можуть свідчити про переживання студентів на тому чи іншому курсі навчання певних психотравмуючих ситуацій, з якими більшість справляється за рахунок внутрішніх ресурсів, не виходячи за межі норми, тобто не переходячи в патологічний стан (НПР).

Така динаміка клінічних проявів неспсихотичних психічних розладів у студентів може визначати індивідуальні резерви психіки до дії несприятливих мікро-соціальних чинників, що може розглядатися в рамках концепції про індивідуальний бар'єр психічної адаптації [6]. Відповідно до цієї концепції, доневротичні стани відображають субпорогову активність системи механізмів, що забезпечують психічну адаптацію в межах функціональної стабільності і формування компенсаторних механізмів в умовах стресу. Така напружена діяльність не є патологічним процесом, оскільки її перебіг у рамках адаптивних механізмів. Таким чином, наявність окремих симптомів, походження яких вважається напруженою механізмів адаптації, не дозволяє вважати їх патологічними. Вони є ознаками перебігу адаптивних реакцій фізіологічного характеру, спрямованих на формування найбільш доцільних видів діяльності в несприятливих зовнішніх умовах, відображають напруження процесів адаптації, сприяючи їх подальшому розвитку.

Аналізуючи частоту студентів терапевтичної (N=210) та контрольної групи (N=107), в яких спостерігалось збільшення тяжкості (рівня) за психодіагностичними шкалами, виявлено, що РСТ при повторному обстеженні підвищився лише в 1 (0,48%) студента терапевтичної групи (ТГ) та в 10 (9,35%) осіб контрольної групи (КГ) (див. рис.). Рівень особистісної тривожності підвищився у 2 (0,95%) студентів, які отримували лікування, та у 2 (1,87%) хворих контрольної групи. При повторному обстеженні рівень алекситимії підвищився на порядок у 2 (0,95%) студентів ТГ та в 14 (13,08%) осіб КГ. Рівень депресії підвищився в 1 (0,48%) хворого терапевтичної групи та в 5 (4,67%) студентів контрольної групи. Рівень нейротизму підвищився в обох групах майже однаково — у 4 (1,90%) ТГ та у 2 (1,87%) студентів КГ.

Висновки. Отже, найбільш чутливими показниками ефективності лікування неспсихотичних психічних розладів виявилися рівень ситуативної тривожності, алекситимії та депресії. Серед здорових студентів найбільше підвищився рівень особистісної тривожності (40,00%), рівень депресії (13,82%) та рівень нейротизму (7,64%) в обстежених осіб IV курсу порівняно зі студентами інших курсів. Рівень алекситимії найбільше зростав у студентів III курсу (25,85%). Погіршення рівня ситуативної тривоги найбільше притаманне студентам II курсу навчання (32,56%). Частота студентів порівняльної групи, в яких спостерігалось збільшення тяжкості рівня тривожності, депресії, алекситимії та нейротизму за психодіагностичними шкалами на різних курсах навчання не мала достовірних відмінностей, що свідчить про достатню психічну стійкість здорових студентів вищих навчальних закладів.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження планується продовжувати, вивчаючи соціально-психологічні фактори формування неспсихотичних психічних розладів, та будувати нові комплексні методи діагностики, лікування та профілактики вищезазначених розладів.

Список літератури

1. Рябцева ВМ. Отношение к болезни и стратегии совладания при неспсихотических расстройствах юношеского возраста. Психиатрия. 2016;71:79-80.
2. Хаустова ОО. Біопсихосоціальна модель: майбутнє психіатрії (за матеріалами 21-го Міжнародного конгресу з соціальної психіатрії). Архів психіатрії. 2013;19:3:144-5.
3. Решетова ТВ, Герасимова АВ, Решетов АВ. Депрессия в общей врачебной практике: медико-социальные особенности современного больного и когнитивно-берегающая терапия. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2017;4:22-9.
4. Логинов ИП, Солодкая ЕВ, Савин СЗ. Современные представления об этнических особенностях неспсихотических депрессивных расстройствах в подростковом возрасте (транскультуральное исследование). Международный научно-исследовательский журнал. 2017;4-3:162-5.
5. Малкина-Пых ИГ. Психосоматика. Москва: Эксмо; 2008:1024.
6. Александровский ЮА. Пограничные психические расстройства. М.: Медицина. 2000:496.

References

1. Ryabtseva VM. Otnoshenie k bolezni i strategii sovladaniya pri nepsikhoticheskikh rasstroystvakh yunosheskogo vozrasta [Attitude towards illness and coping strategies in adolescent non-psychotic disorders]. Psychiatry. 2016;71:79-80. (in Russian)
2. Khaustova OO. Biopsychosotsialna model: maibutnie psykhiiatrii [The biopsychosocial model: the future of psychiatry] Arkhiv psykhiiatrii. 2013;19;3:144-5. (in Ukrainian)
3. Reshetova TV, Gerasimova AV, Reshetov AV. Depressiya v obshchey vrachebnoy praktike: mediko-sotsial'nye osobennosti sovremennogo bol'nogo i kognitivnosberegayushchaya terapiya [Depression in general practice: medical and social aspects of modern patient and cognitive-saving therapy]. Psikhiiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina. 2017;4:22-9. (in Russian)
4. Loginov IP, Solodkaya EV, Savin SZ. Sovremennye predstavleniya ob etnicheskikh osobennostyakh nepsikhoticheskikh depressivnykh rasstroystvakh v podrostkovom vozraste (tran-

Оригінальні дослідження

- skul'tural'noe issledovanie) [Modern concept of ethnic differences of non-psychotic depressive disorders in adolescent age (trans-cultural research)]. International Research Journal. 2017;4-3:162-5. (in Russian)
5. Malkina-Pykh IG. Psikhosomatika [Psychosomatics]. Moscow: Eksmo; 2008:1024. (in Russian)
6. Aleksandrovsky Yu.A. Aleksandrovskiy Yu.A. Pogranichnyie psihicheskie rasstroystva. [Borderline mental disorders]. – Moscow: Medicine; 2000:496. (in Russian)

Відомості про автора

Юрценюк Ольга Сидорівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», лікар-психіатр вищої категорії, психотерапевт, медичний психолог, сексопатолог, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторе

Юрценюк Ольга Сидоровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней, психиатрии и медицинской психологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», врач-психиатр высшей категории, психотерапевт, медицинский психолог, сексопатолог, г. Черновцы, Украина.

Information about the author

Yurtsenyuk Olha — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology of the Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, psychiatrist of the highest category, psychotherapist, medical psychologist, sexopathologist, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 11.02.2020
Рецензент — доц. Тимофієва М.П.
© О.С. Юрценюк, 2020

ВИКОРИСТАННЯ ЗАСОБІВ ІНТЕРАКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ПІЗНАВАЛЬНІЙ ДІЯЛЬНОСТІ СТУДЕНТІВ ПРИ ВИВЧЕННІ ДИСЦИПЛІНИ «МЕДИЧНА БІОЛОГІЯ»*О.М. Загречук, І.Б. Привроцька, Л.Я. Федонюк*

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна.

Ключові слова:

інтерактивні методи,
пізнавальна діяльність,
колективно-групове
навчання, професійно-
дослідницька
діяльність.

Буковинський медичний
вісник. Т.24, № 1 (93).
С. 202-206.

DOI:

10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.28

E-mail: zahrychuk.

oks@tdmu.edu.ua,
pryvrotskaib@tdmu.edu.
ua, fedonyuklj@tdmu.
edu.ua

Мета роботи — огляд та вивчення ефективності формування особистісних, професійних якостей, необхідних знань, умінь і навичок у студентів-медиків засобами інтерактивних методик при вивченні дисципліни «Медична біологія».

Матеріал і методи. Впровадження у навчальний процес методів інтерактивного навчання для поглиблення знань, умінь, практичних навичок, професійних орієнтацій та оволодіння навичками навчально-дослідницької діяльності у процесі викладання дисципліни «Медична біологія» на кафедрі медичної біології ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського.

Результати. У статті розкрито особливості застосування новітніх педагогічних технологій, які забезпечують оптимізацію навчального процесу у вищих медичних закладах освіти. Інтерактивні технології навчання виступають одними з інновацій у галузі освіти, які базуються на особистісно-орієнтованому підході до студентів та спрямованих на розвиток не лише їхньої пізнавальної діяльності, але й на вміння мислити й швидко реагувати, покращуючи комунікаційні навички. Завдяки використанню інтерактивних методів та технологій на кафедрі медичної біології ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського не лише змінюється роль викладача, а й студент стає повноправним учасником навчально-пізнавального процесу. Коротку характеристику інтерактивних методів проілюстровано конкретними прикладами з досвіду викладання викладачами навчальної дисципліни «Медична біологія».

Висновки. Кожен із методів інтерактивних технологій дієвий та ефективний лише за умови доречного використання. У процесі викладання дисципліни «Медична біологія» зазначені методи дозволяють не лише інтегрувати та поглибити знання першокурсників, але і забезпечують належний рівень засвоєння ними змістових елементів: знань, умінь, професійних орієнтацій, досвіду навчально-дослідницької діяльності тощо. Це сприяє підвищенню якості навчання та не дає можливості нівелювати традиційні засоби навчання, а також визначальну роль викладача в освітньому процесі.

Ключевые слова:

интерактивные
методы,
познавательная
деятельность,
коллективно-
групповое обучение,
профессионально-
исследовательская
деятельность.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СРЕДСТВ ИНТЕРАКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ»*О.М. Загречук, И.Б. Привроцкая, Л.Я. Федонюк*

Цель работы — обзор и изучение эффективности формирования личностных, профессиональных качеств, необходимых знаний, умений и навыков у студентов-медиков средствами интерактивных методик при изучении дисциплины «Медицинская биология».

Материал и методы. Внедрение в учебный процесс методов интерактивного обучения для углубления знаний, умений, практических навыков, профессиональных ориентаций и овладение навыками учебно-исследовательской деятельности в процессе преподавания дисциплины «Медицинская биология» на кафедре медицинской биологии ТНМУ им. И. Я. Горбачевского.

Проблеми вищої медичної освіти

Буковинський медичний вестник. Т.24, № 1 (93). С. 202-206.

Результаты. В статье проанализированы особенности применения новейших педагогических технологий, обеспечивающих оптимизацию учебного процесса в высших медицинских учебных заведениях. Интерактивные технологии обучения выступают одними из инноваций в области образования, основанные на личностно-ориентированном подходе к студентам и направленные на развитие не только их познавательной деятельности, но и на умение мыслить и быстро реагировать, улучшая коммуникационные навыки. Благодаря использованию интерактивных методов и технологий на кафедре медицинской биологии ТНМУ им. И. Я. Горбачевского не только меняется роль преподавателя, но и студент становится полноправным участником учебно-познавательного процесса. Краткую характеристику интерактивных методов проиллюстрировано конкретными примерами из опыта преподавания преподавателями учебной дисциплины «Медицинская биология».

Выводы. Каждый из методов интерактивных технологий действенный и эффективный лишь при условии уместного использования. В процессе преподавания дисциплины «Медицинская биология» указанные методы позволяют не только интегрировать и углубить знания первокурсников, но и обеспечивают надлежащий уровень усвоения ими содержательных элементов: знаний, умений, профессиональных ориентаций, опыта учебно-исследовательской деятельности и тому подобное. Это способствует повышению качества обучения и не дает возможности нивелировать традиционные средства обучения, а также определяющую роль преподавателя в образовательном процессе.

Keywords: *interactive methods, cognitive activity, group training, professional research activities.*

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 202-206.

INTERACTIVE TECHNOLOGIES APPLICATION IN COGNITIVE ACTIVITY OF STUDENTS IN MEDICAL BIOLOGY LEARNING

O.M. Zahrychuk, I.B. Pryvrotska, L.Ya. Fedoniuk

Objective — review and study of the efficiency of formation personal, professional qualities, necessary knowledge, and skills of medical students using interactive methods in the study of discipline "Medical Biology".

Material and methods. Introduction to the educational process of interactive learning methods for knowledge acquisition, problem-solving skills, practical skills, professional motivations, and mastering of educational research skills in teaching process of the "Medical Biology" discipline at the Medical Biology Department of I. Horbachevsky TNMU.

Results. The article reveals the peculiarities of modern pedagogical technologies application, which provide optimization of educational process in higher medical institutions. Interactive learning technologies are one of the innovations in the education area that are based on a student-centered approach, and aimed at developing their cognitive activity and also their thinking and responding ability by improving their communication skills. Interactive methods and technologies applying at the Medical Biology department of I. Horbachevsky TNMU not only changes the role of the teacher, but the student becomes a full participant in the educational and cognitive process. The brief description of the interactive methods is illustrated by specific examples from the teaching experience of medical biology teachers.

Conclusions. Each method of interactive technology is effective and efficient only if used appropriately. In "Medical Biology" education these methods allow for achieving potential outcomes not only by integration and deepen of first year student knowledge, but also to acquire the proper level of mastering their content elements: knowledge, skills, professional motivations, educational

Problems of higher medical education

research experience, etc. This contributes to improving the teaching quality and does not allow the traditional learning tools depreciating, as well as the teacher decisive role in the educational process.

Вступ. Сучасні європейські та світові тенденції розвитку вищої освіти та напрями підготовки висококваліфікованих фахівців спрямовані на задоволення потреб ринку праці, який динамічно розвивається та стрімко змінюється, що вимагає постійного удосконалення професійної майстерності викладачів та передбачає використання сучасних методів і форм навчання. Реформування системи медичної освіти в Україні окреслює створення широких можливостей для задоволення різноманітних потреб особистості, забезпечення гнучкої загальноосвітньої, професійної та наукової підготовки спеціалістів, підвищення їх інтелектуального рівня. Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є раціональне застосування інновацій на різних етапах підготовки спеціалістів, а саме інтерактивних технологій, ідея яких полягає в тому, що процес пізнання відбувається за умови постійної активної взаємодії всіх студентів [1, 2, 3] та супроводжуються змінами різних видів діяльності й стилю мислення. Такий комплексний підхід сприяє підвищенню якості навчання та зниженню витрат на досягнення традиційних результатів освіти [4, 5], особливо в час інформаційної доби, коли існує абсолютна доступність будь-якої інформації у відкритих джерелах.

Мета роботи — огляд та вивчення ефективності формування особистісних, професійних якостей, необхідних знань, вмінь і навичок у студентів-медиків засобами інтерактивних методик при вивченні дисципліни «Медична біологія».

Матеріал і методи. Впровадження у навчальний процес методів інтерактивного навчання для поглиблення знань, умінь, практичних навичок, професійних орієнтацій та оволодіння навичками навчально-дослідницької діяльності в процесі викладання дисципліни «Медична біологія» на кафедрі медичної біології ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського.

Результати дослідження та їх обговорення. Актуальність даного дослідження зумовлена потребою пошуку оптимальних шляхів закріплення теоретичних знань та практичних навичок із дисципліни медико-біологічного профілю, що і передбачає «Медична біологія». Дисципліна посідає чільне місце в системі суміжних наук і викладається на першому курсі, оскільки є базою, багатокomпонентною, інтегрованою дисципліною, при вивченні якої студенти частково знайомляться із специфікою майбутньої практичної діяльності.

Складність, багатоаспектність та узагальнюючий характер дисципліни «Медична біологія» спонукає застосовувати різноманітні методики, технології та педагогічні прийоми для підготовки студента як майбутнього лікаря. Зокрема, застосовуються як традиційні (пасивні, активні) методики, так і інноваційні технології [1, 6]. Їх раціональне та доречне використання оптимізує

процеси інтеграції, дає можливість поглибити знання студентів-медиків, які вони отримують при вивченні різних розділів навчальної дисципліни. Зважаючи на те, що кожен вид навчання відрізняється від інших, кожна академічна група особлива, відмінними є також її потреби. Отже, кожного разу навчальні методи слід підбирати залежно до специфіки групи. Мислення педагога як організатора навчань, тренера, чи експерта, має бути спрямоване на групу та її потреби, на результат, а не просто на реалізацію навчальної програми [5]. Це робить навчальний процес цікавим і багатограним. Застосовуючи кожен з методик, викладачі чітко усвідомлюють мету, тобто передбачають досягнення студентом очікуваного пізнавального рівня. Якщо пасивні методики в основному зорієнтовані на рівень знань та розуміння, то активні традиційні та інтерактивні охоплюють усі пізнавальні рівні. У пасивних (репродуктивних) методиках студент виступає об'єктом навчання: він засвоює та відтворює запропоновані викладачем відомості. Ці методики використовуються, для прикладу, на лекціях: «Вступ до предмета "медична біологія". Загальна характеристика життя. Структурно-функціональна організація клітин і вірусів», «Основи генетики людини» та «Медико-біологічні основи паразитизму». Такі різновиди діяльності не передбачають співпраці студентів та виконання ними проблемних завдань.

Активні методики зорієнтовані на студента як на суб'єкта навчання, який налагоджує та підтримує діалог із викладачем, виконує творчі, проблемні завдання, але не з іншими членами групи. Активні методики дещо обмежують можливості студента змінювати міжособистісні відносини в навчальному процесі, проте сприяють самореалізації, виробленню діяльній позиції, тож викладачі кафедри активно використовують їх на практичних заняттях.

Інтерактивні технології навчання дозволяють студентам у різних навчальних ситуаціях виконувати роль наставника, консультанта, організатора діяльності одногрупників або власне студента [6]. Чим різноманітніші позиції, тим різнобічніше розвивається особистість майбутнього лікаря, тим системнішого характеру набувають його мислительні операції, зрештою, виробляється гнучкість мислення та дій. Інтерактивні методики передбачають навчання у співпраці, коли суб'єктами навчального процесу є не лише студенти але й викладач, який водночас виступає як досвідчений організатор навчального процесу. Так, студенти на практичних заняттях взаємодіють, вирішуючи навчальні ситуаційні проблеми, заглиблюються в атмосферу ділового співробітництва, які є найбільш сприятливими для вироблення навичок і якостей майбутнього лікаря.

Досвід апробації інтерактивних технологій на заняттях з дисципліни «Медичної біології» показав, що

Проблеми вищої медичної освіти

найбільш ефективними є: метод незакінчених речень, робота в малих групах, методи дискусії, «Обери рішення», кейс-метод, «Мозковий штурм», «Ажурна пилка», метод проєктів та ін.

Так, метод «Незакінчені речення» допомагає оперативно залучити студентів до діяльності, взаємодії, актуалізації опорних знань із тем навчальної дисципліни чи мотивації навчальної діяльності, надає можливість ґрунтовніше працювати над формою трактування визначень, порівнювати їх трактування у різних наукових джерелах. Студенти вчать вільно висловлюватися на запропоновані теми, вдосконалювати вміння говорити чітко, лаконічно та аргументовано, що важливо в їх подальшій професійній діяльності.

Робота в малих групах надає всім учасникам можливість продемонструвати результати дослідницької діяльності, попрактикувати навички співробітництва, міжособистісного спілкування, зокрема, оволодіти прийомами активного слухання, вміння виробляти загальне рішення, майстерно розв'язувати ситуаційні задачі та конфлікти тощо. Успішно апробованим варіантом реалізації цього методу є зставний аналіз генетичних чи молекулярних хвороб. Члени малої групи на основі опрацьованого матеріалу встановлюють причини виникнення генних мутацій чи біохімічних порушень в організмі людини, описують клінічну картину того чи іншого захворювання, обґрунтовують доречність вибору методів діагностики, врешті, надають висновок про методи лікування. При вивченні тем розділу «Медична паразитологія» у малих групах з успіхом використовується різновид «ділової гри» — розігрування ситуації з ролями. Цей метод передбачає розподіл студентів на «пацієнта», котрий описує скарги при визначеному захворюванні, «лікаря», завданням якого є поставити попередній діагноз та вказати метод лабораторної діагностики, а також «лікаря-лаборанта», котрий після мікроскопічного дослідження препарату під мікроскопом повинен описати морфологію паразита, цисти чи яйця, на основі чого і виставляється попередній діагноз. Такий метод сприяє самостійній роботі, розвиває комунікативні вміння та стимулює розвиток клінічного мислення в першокурсників.

У навчальному процесі викладачами кафедри активно використовується також метод дискусії, який допомагає виявити логіку міркувань, особистісне ставлення студентів до аналізованих аспектів, визначити варіативність позицій та аргументів щодо обговорюваної проблеми. Запорукою успішної дискусії є вибір її учасниками чіткого погляду на обговорюване питання. У цьому контексті доречним видається застосування інтерактивного методу «Обери рішення». Обговорення навчальної проблеми можна розпочати з оголошення питання (типу «Чи погоджуєтесь Ви, що людина є основним компонентом симбіоценозу?»), яке передбачає такі відповіді: «так, повністю погоджуюся», «ні, зовсім не погоджуюся», «частково погоджуюся», «частково не погоджуюся» і т. ін. В окремих випадках замість дискусійного питання викладачем пропонується дис-

кусійне твердження, як-от: Характерною особливістю паразитизму є відповідність певного виду паразита до конкретного хазяїна. Студенти повинні висловити свої міркування стосовно запропонованих тез, наприклад: «повністю згідний», «повністю не згідний», «погоджуюся, але з окремими уточненнями», «не погоджуюся, але доречним вважаю...». Представники різних позицій виступають по черзі, при цьому кожен учасник вільно змінює свою позицію під впливом переконливих аргументів. Врешті студенти-учасники дискусії обмінюються думками, наводять аргументи на підтримку своїх суджень, уточнюють і корегують їх.

Іншим апробованим методом є кейс-метод [7], в основі якого лежить аналіз конкретної ситуації з клінічної практики, що описана в ситуаційній задачі, зокрема з тем «Медична протозоологія» та «Медична гельмінтологія». Наприклад, при розгляді ситуаційної задачі з теми «Клас Власне круглі черви (Nematoda) — збудники захворювань людини» студенти, оцінюючи клінічну картину трихінельозу, застосовуючи теоретичні знання про морфологічні особливості гельмінта, який викликає дане захворювання, визначають відповідний спосіб лабораторної діагностики для підтвердження попереднього діагнозу. У таких умовах студенти вчать критично мислити, аналізувати та правильно оцінювати конкретну клінічну ситуацію, а також ділитися своїми знаннями та вчитися один в одного, що, у свою чергу, підіймає впевненість у своїх знаннях та можливостях, а також стимулює формування професійних компетентностей [8].

Один із найпопулярніших методів навчання і групової роботи є «Мозковий штурм» [9]. Він теж доволі дієвий на початку вирішення проблемного завдання або в тому випадку, коли цей процес зайшов у глухий кут. Тому викладачі кафедри його найчастіше використовують на етапі формулювання теми та її актуальності. Для прикладу, при вивченні теми «Взаємодія алельних генів» класифікація типів успадкування викликає у студентів труднощі в розумінні того, що це не фізична взаємодія самих генів, а взаємодія первинних і вторинних продуктів, які зумовлюють ту чи іншу ознаку. На першому етапі реалізації окресленого методу, який передбачає обговорення, висловлення думки, оцінку навчального матеріалу в цілому, ставиться за мету домогтися максимальної варіативності відповідей на поставлені запитання. Другий етап реалізації методу — це порівняння висловлених суджень та вибір раціональних. Саме «Мозковий штурм» дозволяє студентам дати відповідь на ключові запитання теми.

При аналізі великого за обсягом текстового матеріалу ефективний метод «Ажурна пилка». Він заохочує студентів допомагати один одному шляхом взаємонавчання, дозволяє охопити весь матеріал. Дієвість «Ажурної пилки» відзначається при застосуванні даного методу на підсумкових заняттях, де відбувається комплексний аналіз тем того чи іншого розділу дисципліни, коли домашні та експертні групи виконують різнорівневі завдання, а потім діляться одні з одними результатами

Problems of higher medical education

міні-досліджень. Врешті в кожного студента формуються цілісні, науково обгрунтовані знання з окремих тем та цілих розділів.

Метод проєктів комплексно реалізує підхід через самовдосконалення, співпрацю студентів і викладачів, активізує суб'єктивну позицію студента в навчальному процесі і т. ін. [9, 10]. Презентація проєктів та узагальнення матеріалу проводиться під час практичного заняття «Біосфера як система, що забезпечує існування людини. Екологія людини». Апробація методу проєктів дає змогу реалізувати ряд найважливіших теоретичних положень, відкриває нові можливості в програмуванні та наступності навчального процесу. За допомогою методу проєктів реалізуються міжпредметні зв'язки, студенти отримують знання через взаємодію між собою та викладачем, це надважливо для розвитку інтелектуальних, дослідницьких здібностей студентів-медиків, особливо в умовах професійно-зорієнтованого навчання.

Висновки. Отже, кожен із методів інтерактивних технологій дієвий та ефективний лише за умови доречного використання. У процесі викладання дисципліни «Медична біологія» зазначені методи дозволяють не лише інтегрувати та поглибити знання першокурсників, але і забезпечують належний рівень засвоєння ними змістових елементів: знань, умінь, професійних орієнтацій, досвіду навчально-дослідницької діяльності тощо. Це сприяє підвищенню якості навчання та не дає можливості нівелювати традиційні засоби навчання, а також визначальну роль викладача в освітньому процесі.

Список літератури

1. Карпець МВ. Інтерактивні технології до організації практичних занять з дисципліни «Біологічна та біоорганічна хімія». Вісник проблем біології і медицини. 2016;4,2 (134):143–46.
2. Бистрова ЮВ. Інноваційні методи навчання у вищій школі України. Право та інноваційне суспільство. 2015;1 (4):27–33.
3. Устименко ЮС. Інтерактивні технології як засоби підготовки студентів вищих медичних навчальних закладів до професійної взаємодії. Педагогіка формування творчої особистості у вищій і загальноосвітній школах. 2015;45 (98):505–12.
4. Кошечко Н. Інноваційні освітні технології навчання та викладання у вищій школі. Педагогіка. 2015;1 (1):35–37.
5. Огієнко ОІ, редактор. Інноваційні педагогічні технології: посібник. Київ; 2015.314 с.
6. Кобиук ЮМ, редактор. Підготовка майбутнього вчителя до застосування інтерактивних технологій у професійній діяльності. Київ: 2016. 32 с.
7. Орлик ОВ. Кейс-метод і особливості його застосування при підготовці фахівців у ВНЗ. Теорія та методика навчання фундаментальних дисциплін у вищій школі: зб. наук. праць. Кривий Ріг: Видавничий відділ НМетАУ 2012; (VII):128–35.
8. Пішак ВП, Захарчук ОІ, Кривчанська МІ. З досвіду застосування кейс-методу та проактивної презентації при читанні лекційного матеріалу. Медична освіта. 2013;1:16–20.
9. Демчинський ОВ. Інтерактивні методи викладання. Практичні поради для суддів-викладачів. Київ: ФОП; 2017.64 с.
10. Телемуха СБ. Метод проєктів як новітня методика реалізації навчального процесу. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2013;13,1 (41):320–23.

References

1. Karpets MV. Interaktyvni tehnologii do orhanizatsii praktichnykh zaniat z dystsypliny «Biologichna ta bioorhanichna khimiia» [Interactive technologies to the organization practical employments on discipline «Biological and Bioorganic Chemistry»] Visnyk problem biologii i medytsyny. 2016;4,2 (134):143–46. (in Ukrainian).
2. Bystrova YuV. Innovatsiini metody navchannia u vyshchii shkoli Ukrainy. [Innovative teaching methods in Ukrainian high school] Pravo ta innovatsiine suspilstvo. 2015;1 (4):27–33. (in Ukrainian).
3. Ustyomenko YuS. Interaktyvni tehnologii yak zasoby pidhotovky studentiv vyshchykh medychnykh navchalnykh zakladiv do profesiinoi vzaiemodii. [Interactive technologies as means used for developing readiness for professional interaction of students studying at Higher Medical Educational Establishments] Pedahohika formuvannia tvorchoi osobystosti u vyshchii i zahalnoosvitnii shkolakh. 2015;45 (98):505–12. (in Ukrainian).
4. Koshechko N. Innovatsiini osvitni tehnologii navchannia ta vykladannia u vyshchii shkoli. [Innovative educational technology of teaching and studying at institutions of higher education] Pedahohika. 2015;1 (1):35–37. (in Ukrainian).
5. Ohienko OI, redaktor. Innovatsiini pedahohichni tehnologii: posibnyk [Innovative pedagogical technologies: a guide]. Kyiv; 2015.314 s. (in Ukrainian).
6. Kobiuk YuM, redaktor. Pidhotovka maibutnoho vchytelia do zastosuvannia interaktyvnykh tehnologii u profesiinii diialnosti [Preparing a future teacher for the use of interactive technologies in their professional activities]. Kyiv: 2016. 32 s. (in Ukrainian).
7. Orlyk OV. Keis-metod i osoblyvosti yoho zastosuvannia pry pidhotovtsi fakhivtsiv u VNZ. [Features and application of case-method in the preparation of specialists in universities] Teoriia ta metodyka navchannia fundamentalnykh dystsyplin u vyshchii shkoli: zb. nauk. prats. Kryvyi Rih: Vydavnychiy viddil NMetAU 2012;(VII):128-35. (in Ukrainian).
8. Pishak VP, Zakharchuk OI, Kryvchanska MI. Z dosvidu zastosuvannia keis-metodu ta proaktyvnoi prezentatsii pry chytanni lektiinoho materialu [From experience of case-method application and proactive presentation at reading of lectures]. Medychna osvita. 2013;1:16-20. (in Ukrainian).
9. Demchynskiy OV. Interaktyvni metody vykladannia [Interactive teaching methods. Practical tips for judge teachers]. Praktychni porady dlia suddiv-vykladachiv. Kyiv: FOP; 2017.64 s. (in Ukrainian).
10. Telemukha SB. Metod proektiv yak novitnia metodyka realizatsii navchalnoho protsesu [Project method as the latest teaching technique]. Visnyk VDNZU «Ukrainska medychna stomatologichna akademiia». 2013;13,1(41):320-23. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Загричук Оксана Михайлівна — к.біол. н., асистент кафедри медичної біології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль Україна.

Привроцька Ірина Богданівна — к.біол. н., доцент кафедри медичної біології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль Україна.

Федонюк Лариса Ярославівна — д. м. н., професор кафедри медичної біології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль Україна.

Проблеми вищої медичної освіти

Сведения об авторах

Загричук Оксана Михайловна — к.биол. н., ассистент кафедры медицинской биологии Тернопольского национального медицинского университета имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины, г. Тернополь, Украина.

Привроцкая Ирина Богдановна — к.биол. н., доцент кафедры медицинской биологии Тернопольского национального медицинского университета имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины, г. Тернополь, Украина.

Федонюк Лариса Ярославовна — д.мед. н., профессор кафедры медицинской биологии Тернопольского национального медицинского университета имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины, г. Тернополь, Украина.

Information about the authors

Zahrychuk OM — PhD, lecturer, assistant of Medical Biology Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Pryvrotska IB — PhD, lecturer, Associate Professor of Medical Biology Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Fedonyuk LYa — MD, Professor, head of Medical Biology Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Надійшла до редакції 17.02.2020

Рецензент — проф. Булик Р.Є.

© О.М. Загричук, І.Б. Привроцька, Л.Я. Федонюк, 2020

ПРО-ЕКОЛОГІЧНЕ ВИХОВАННЯ СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ В ОСВІТНЬОМУ ПРОСТОРИ

**Ю.В. Ломакіна¹, М.П. Тимофієва¹, Н.І. Зорій¹, Л.Я. Федонюк²
О.І. Павлюк¹, К.І. Яковець¹, Т.С. Щудрова¹**

¹Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

²Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

Ключові слова: про-екологічне виховання, здоров'язберігаючі компетентності, здоров'язберігаючі технології, освітній простір, екологічна культура, екологічна свідомість студентів-медиків.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 213-221.

DOI:

10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.29

E-mail: lomakinajulia@yahoo.com, timofieva.marina@bsmu.edu.ua, zoryj@bsmu.edu.ua, fedonyuk22larisa@gmail.com, pavliuk.olesia@bsmu.edu.ua, karolinayakovets06@gmail.com, tshchudrova@gmail.com

Короткий опис роботи. У статті проаналізовано та обґрунтовано методичні підходи щодо екологічного виховання у вищому навчальному закладі; визначено ставлення та шляхи формування екологічної культури студентів-медиків.

Мета роботи — дослідити та удосконалити методичні підходи щодо екологічного виховання в освітньому просторі; визначити ставлення та шляхи формування екологічної культури студентів-медиків.

Матеріал і методи. Проведено аналіз даних та опрацьовано сучасні наукові досягнення за даною темою в джерелах новітньої літератури. У 2020 році проведено дослідження, в якому взяли участь 160 студентів 1-х, 2-х курсів медичних факультетів освітнього ступеня «Магістр» Буковинського державного медичного університету. Застосовано методи спостереження, бесіди, анкетування.

Результати. У даній роботі виділені основні дидактичні умови впровадження здоров'язберігаючих технологій у навчальний процес вищого навчального закладу.

Результати анкетування показали, що самооцінка рівня здоров'язберігаючої компетенції студентів є високою (85%). Студенти-медики усвідомлюють важливість пропаганди здоров'язбережувального середовища. Респонденти (92%) висловили відверте бажання брати участь у заходах та підвищенні рівня власної здоров'язберігаючої компетенції. Брало участь у здоров'язбережувальних заходах 69% студентів. Щодо конкретних дій стосовно сортування сміття 50% респондентів відповіли, що іноді сортують сміття, доволі великий відсоток (35%) не сортують і тільки 15% приділяють значну увагу упорядкуванню сміття.

Висновки. У результаті теоретико-методологічного дослідження в статті висвітлені основні проблемні питання екологічного виховання. Методичними підходами, щодо ефективності екологічного виховання в освітньому просторі, є формування та розвиток у студентів-медиків здоров'язберігаючої компетентності. Визначені та обґрунтовані дидактичні умови впровадження здоров'язберігаючих технологій у навчальний процес вищого навчального закладу. З'ясовано, що практична реалізація завдань і мети екологічної освіти у вищих навчальних закладах ґрунтується на: засадах взаємозв'язку теоретичних знань із практичною діяльністю студентів у цій сфері; включенні екологічних аспектів у структуру предметних, спеціальних узагальнюючих тем; використанні проблемних методів навчання; поєднанні аудиторної і позааудиторної природоохоронної роботи.

Ключевые слова: про-экологическое воспитание, здоровьесберегающие компетентности,

ПРО-ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ ВОСПИТАНИЕ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОСТРАНСТВЕ

**Ю.В. Ломакина, М.П. Тимофеева, Н.И. Зорий, Л.Я. Федонюк,
О.И. Павлюк, К.И. Яковец, Т.С. Щудрова**

Проблеми вищої медичної освіти

здоровьесберегающие технологии, образовательное пространство, экологическая культура, экологическое сознание студентов-медиков.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 213-221.

Цель работы — исследовать и усовершенствовать методические подходы экологического воспитания в образовательном пространстве; определить отношение и пути формирования экологической культуры студентов-медиков.

Материал и методы. Проведен анализ и обработаны современные научные достижения по данной теме в источниках новейшей литературы. В 2020 году было проведено исследование, в котором принимали участие 160 студентов 1-х, 2-х курсов медицинских факультетов образовательной степени «Магистр» Буковинского государственного медицинского университета. Использованы методы наблюдения, беседы, анкетирования.

Результаты. В данной работе выделены основные дидактические условия внедрения здоровьесберегающих технологий в учебный процесс высшего учебного заведения.

Результаты анкетирования показали, что самооценка уровня здоровьесберегающей компетенции студентов высокая (85%). Студенты-медики осознают важность пропаганды здоровьесберегающей среды. Респонденты (92%) выразили откровенное желание участвовать в мероприятиях и повышении уровня собственной здоровьесберегающей компетенции. Участвовали в здоровьесберегающих мероприятиях 69% студентов. Что касается конкретных действий по сортировке мусора 50% респондентов ответили, что иногда сортируют мусор, довольно большой процент (35%) не сортируют и только 15% уделяют значительное внимание сортировке мусора.

Выводы. В результате теоретико-методологического исследования в статье освещены основные проблемные вопросы экологического воспитания. Методическими подходами эффективности экологического воспитания в образовательном пространстве является формирование и развитие у студентов-медиков здоровьесберегающей компетентности. Определены и обоснованы дидактические условия внедрения здоровьесберегающих технологий в учебный процесс высшего учебного заведения. Выяснено, что практическая реализация задач и цели экологического образования в высших учебных заведениях основывается на: принципах взаимосвязи теоретических знаний с практической деятельностью студентов в этой сфере; включении экологических аспектов в структуру предметных, специальных обобщающих тем; сочетании аудиторных занятий с непосредственным общением с природой, использовании проблемных методов обучения; сочетании аудиторной и внеаудиторной природоохранной работы.

Keywords: pro-ecological education, health-saving competence, health-saving technologies, educational environment, ecological culture, medical students' ecological conscience.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 213-221.

PRO-ENVIRONMENTAL EDUCATION OF MEDICAL STUDENTS IN THE EDUCATIONAL ENVIRONMENT

Yu.V. Lomakina, M. P. Tymofieva, N.I. Zoriy, L.Ya. Fedoniuk, O.I. Pavliuk, K.I. Yakovets, T.S. Shchudrova

Objective — to investigate and improve methodological approaches of ecological upgrading in education; to determine the formation and the attitude towards ecological culture among medical students.

Material and methods. Modern data and scientific achievements on the topic were analyzed and processed within contemporary literature. The investigation was held in 2020. 160 medical students in their 1st and 2nd years, who study at the Bukovinian State Medical University, Master's program, participated in it. We applied such methods as observation, conversation and questioning.

Results. The paper highlights main instructional approaches towards the implementation of the health-saving technologies in the educational process of higher educational establishment. The results of the survey showed that the

Problems of higher medical education

self-assessment of students' level of health-saving competence is high (85%). Medical students realize the importance of promoting a health-saving environment. The overwhelming majority of participants (92%) displayed an outspoken desire to take part in activities that promote their level of a health-saving competence. 69% of students participated in health-saving events. With respect to the specific waste sorting activities, 50% of respondents said that they sometimes sort waste, a fairly large percentage (35%) do not sort, and only 15% pay considerable attention to the garbage sorting.

Conclusions. *The theoretical and methodological research highlights main issues of environmental education. Instructional approaches to the effectiveness of environmental education in the educational environment are the formation and development of health-saving competence in medical students. The study indicates that the practical realization of the objectives and goals of environmental education in higher education is based on several factors: integration of theoretical knowledge and practical activities of the students in this field; inclusion of ecological aspects in the structure of subject-specific and general topics; usage of problematic teaching methods; inclusion of the extracurricular environmental work into in-class training.*

Вступ. Переважаючими напрямками державної політики щодо розвитку вищої освіти в контексті екологічної євроінтеграції України визначено проблему постійного підвищення якості освіти, модернізацію її змісту та форм організації навчально-виховного процесу. У сучасних вищих навчальних закладах освіти пріоритетним напрямком має стати здоров'я студентів. Саме тому кожен викладач закладу вищої освіти повинен безперервно піклуватися про формування у молоді валеологічного світогляду і ціннісного ставлення до здоров'я людини як головної умови самореалізації особистості.

Проблеми екологічного виховання, формування екологічної культури, здоров'язберігаючих технологій осмислювалися у публікаціях Гриньової М. В., Дудки І. А., Возної Н. П., Волошиної В. Г., Дущечкіної Н. Ю., Немченко Н. В., Чернишківської Д. В. [1–7].

Екологічне виховання — систематична педагогічна діяльність, спрямована на розвиток екологічної культури особистості. Підвищенням екологічної культури молоді та ефективності екологічного виховання є збільшення ваги екологічних питань у вищому навчальному закладі, налагодження інтра- та міжпредметних зв'язків, удосконалення форм і методів екологічного виховання, активне залучення вихованців до природоохоронної роботи.

Виховна діяльність сучасного навчального закладу покликана не тільки дати знання, уміння і навички, а й сформувати здоров'язберігаючу компетентність як загальну здатність, що ґрунтується на знаннях, досвіді, цінностях, здібностях, отриманих завдяки навчально-виховному процесу.

Виховний вплив можливий через призму впровадження здоров'язберігаючих технологій в освітній процес. Поняття «здоров'язберігаючі технології» об'єднує в собі напрямки діяльності навчального закладу щодо підтримання, збереження та зміцнення здоров'я студентів. Здоров'язберігаючі технології — це побудова

послідовності факторів, що запобігають руйнуванню здоров'я при одночасному створенні системи, сприятливих для здоров'я умов. Результатом здоров'язберігаючої освіти має бути набуття студентською молоддю здоров'язберігаючої компетентності, тобто властивостей, спрямованих на збереження здоров'я — свого та оточення.

Аналіз інформаційних джерел дав змогу стверджувати, що здоров'язберігаюче навчання — це навчання, яке включає в себе сукупність певних умов (гігієнічних, медичних, психологічних, педагогічних), здоров'язберігаючих технологій, які використовуються вищим навчальним закладом, спрямованих на збереження та зміцнення здоров'я студентів, на покращення їх настрою та самопочуття, на створення сприятливих умов для їх розвитку та саморозвитку, на покращення їх функціонального стану організму, підвищення їх адаптаційних можливостей та формування мотивації на здоровий спосіб життя у сприятливому середовищі [1].

Шляхом впровадження високоефективних превентивних заходів можна досягнути успіхів у виконанні завдання створення здоров'язбережувального середовища. Правильно організовані профілактичні програми та заходи дають змогу ретельно спланувати і здійснити виховний вплив, надати послідовникам необхідні знання та навички ще до того, коли вони можуть зіткнутися з реальними ризиками і проблемами. Програми превентивної освіти, що організуються у вищому навчальному закладі, мають діяти на випередження і забезпечувати студентів відповідною інформацією, розвивати та удосконалювати компетенції, формувати навички. Саме тому рівень професійної підготовки та професійне ставлення викладачів до створення здоров'язбережувального середовища є важливою складовою навчального закладу.

У сучасних умовах розвитку суспільства, якому притаманне техногенне навантаження на природу,

Проблеми вищої медичної освіти

глобальне погіршення стану довкілля, загострення суперечностей між результатами діяльності людини і законами розвитку природи, проблема збереження та зміцнення здоров'я підростаючих поколінь набуває особливої актуальності [2].

Нині однією із найбільших проблем людства є екологічне забруднення. Сучасний світ, аби мінімізувати шкоду для довкілля, поступово почав відмовлятися від пластику та поліетилену. На даному етапі незначна кількість закладів почали робити перші кроки до про-екологічності.

Концепція екологічного виховання, його змісту і методів ґрунтується на методологічному положенні про коєволюцію системи «природа і суспільство», тобто про узгоджений їх розвиток, про взаємозв'язок і взаємозалежність.

Сучасне суспільство потребує не лише підвищення якості освіти та вдосконалення його структури, але й зміцнення здоров'я студентів і забезпечення психологічного комфорту учасників педагогічного процесу. Одним із способів вирішення проблеми погіршення стану здоров'я студентів є реалізація здоров'язберігаючого середовища в процесі навчання у вищому навчальному закладі. Під здоров'язбережувальним середовищем розуміється комплексна програма, яка базується на відповідній соціальній інфраструктурі певного типу і включає в себе освітні, виховні, медичні, адміністративно-управлінські та інші форми роботи щодо забезпечення здоров'я молодого покоління в процесі навчання, де основним диригентом є викладач навчального закладу [3].

Екологічне виховання передбачає розкриття сутності світу природи – середовища перебування людини, яка повинна бути зацікавлена у збереженні цілісності, чистоти, гармонії в природі. Це передбачає уміння осмислювати екологічні явища, робити висновки про стан природи, розумно взаємодіяти з нею. Екологічне виховання поєднується з національно-патріотичним, моральним, трудовим.

Аналіз психолого-педагогічної літератури свідчить, що більшість авторів по-різному визначають поняття «екологічна освіта» і «екологічне виховання», деякі отождолюють їх між собою та з поняттям «екологічна культура». Екологічна культура — це система органічно взаємопов'язаних елементів природоперетворюючої діяльності людини і її теоретико-моральної оцінки, яка обов'язково враховує соціально-екологічні принципи та вимоги.

Теоретико-методологічний аналіз розкриває різні напрямки дослідження екологічного виховання та екологічної культури. Проблема взаємовідносин людини з природою була предметом вивчення багатьох мислителів сучасності. Возна Н. Г., Волошина В. Г. досліджували проблеми забезпечення сталого розвитку суспільства в контексті екологічної освіти [4]. Душечкіна Н. Ю. розкрила та обґрунтувала основи формування екологічного світогляду у студентів [5]. Серед глобальних цілей всесвіту «Цілі сталого розвитку» зазначено, що

людство повинно усвідомлювати екологічні проблеми, які є прямими або опосередкованими наслідками поведінки людини [6].

У структурі екологічного світогляду особистості Немченко Н. В. виокремлює критерії: пізнавальний, ціннісний, діяльнісний, мотиваційно-переконуювальний, та визначає критерії їх сформованості, до яких належать: уявлення про цілісність світу, поняття про природні явища, екологічні проблеми; інформованість, уміння самостійно аналізувати екологічні ситуації (пізнавальний компонент); ціннісні міркування, духовні почуття, пов'язані з природою (ціннісний компонент); участь у мотивованій суспільно-корисній діяльності екологічного напрямку (діяльнісний компонент); співвіднесення потреб та екологічних норм (мотиваційно-переконуювальний) [7].

Мета роботи — дослідження та удосконалення методичних підходів екологічного виховання в освітньому просторі; визначення ставлення та шляхів формування екологічної культури студентів-медиків.

Матеріал і методи. Використано загальнонауковий метод дослідження, який об'єднує широкий спектр методів як теоретичних, так і прикладних досліджень: аналіз (полягав у тому, що предмет вивчення здоров'язбережувального середовища умовно або практично поділяється на складові елементи, тобто на частини об'єкта, певні ознаки, властивості). Кожна частина досліджується як частина цілого; синтез, як емпіричний метод, поєднав розчленовані та досліджені у процесі аналізу частини, встановлені зв'язки між ними і пізнано предмет як єдине ціле. У 2020 році провели дослідження, у якому брали участь 160 студентів 1-х, 2-х курсів медичних факультетів освітнього ступеня «Магістр» Буковинського державного медичного університету. Застосовано методи спостереження, бесіди, анкетування.

Результати дослідження та їх обговорення

Мотиваційна сфера і мотивація в широкому розумінні — це стрижень особистості, навколо якого об'єднуються такі її властивості, як спрямованість, ціннісні орієнтації, установки, соціальні очікування, домагання, емоції.

Отже, ціннісно-мотиваційний компонент є елементом екологічної свідомості, тому вдосконалення навчально-виховної роботи, спрямованої на формування екологічної свідомості медичних працівників, є важливим виховним напрямком.

Екологічній свідомості властиві всі ознаки свідомої діяльності людини, які включають до її складу наступні компоненти: 1) когнітивні — психічне відображення природного, соціального, штучного та внутрішнього середовища; 2) емотивні — ставлення до цього середовища; 3) конативні (поведінкові) — саморефлексія та саморегуляція в навколишньому середовищі.

Для визначення рівня сформованості екологічної культури та свідомості студентів-медиків Вищого навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» нами проведено у 2020 році дослідження, у якому брали участь 160 студентів 1-х,

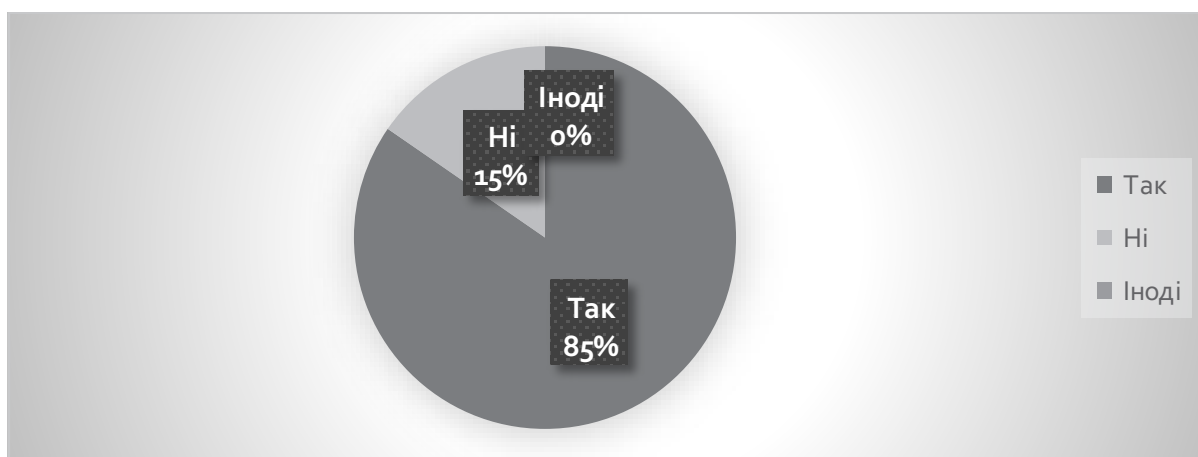


Рис. 2. Результати анкетування ставлення студентів до сортування сміття

2-х курсів, медичних факультетів освітнього ступеня «Магістр». У ході дослідження застосовані діагностичні методи: спостереження, бесіда й анкетування.

У результаті дослідження отримали такі дані. На запитання № 1: «Чи замислювались Ви коли-небудь над поняттям здоров'язбережувальне середовище?» студенти-медики відповіли «Так» — 85%, «Ні» — 15% («Так» відповіли: юнаки — 82%, дівчата — 87%, «Ні» відповіли: юнаки — 18%, дівчата — 13%) (див. рис. 1).

На запитання № 2: «Чи готові Ви брати участь у природоохоронній діяльності?» позитивно відповіли 92% респондентів (8% юнаків не бажають брати активну участь порівняно з відповідями дівчат — 100%).

Відповідно до отриманих результатів, на запитання № 3: «Чи сортуєте Ви сміття?», як видно на рис. 2, лише

50% респондентів відповіли, що іноді сортують сміття, доволі великий відсоток (35%) не сортують і тільки 15% приділяють значну увагу упорядкуванню сміття.

Ставлення респондентів до використання електронних підручників та електронно-інформаційних ресурсів на протигагу паперовим неоднозначне. Студенти обрали позицію негативного ставлення ($N = 52$), обґрунтовуючи тим, що інформація на паперових носіях сприймається краще, читається швидше і процес запам'ятовування легше, менша концентрація уваги і в результаті менше страждає зір. Також зауважили, що електронні носії викликають психоемоційне напруження. Студенти вважають, якщо це цікава навчальна або художня література — то перевага надається лише паперовому носію, адже виникає можливість відпочити

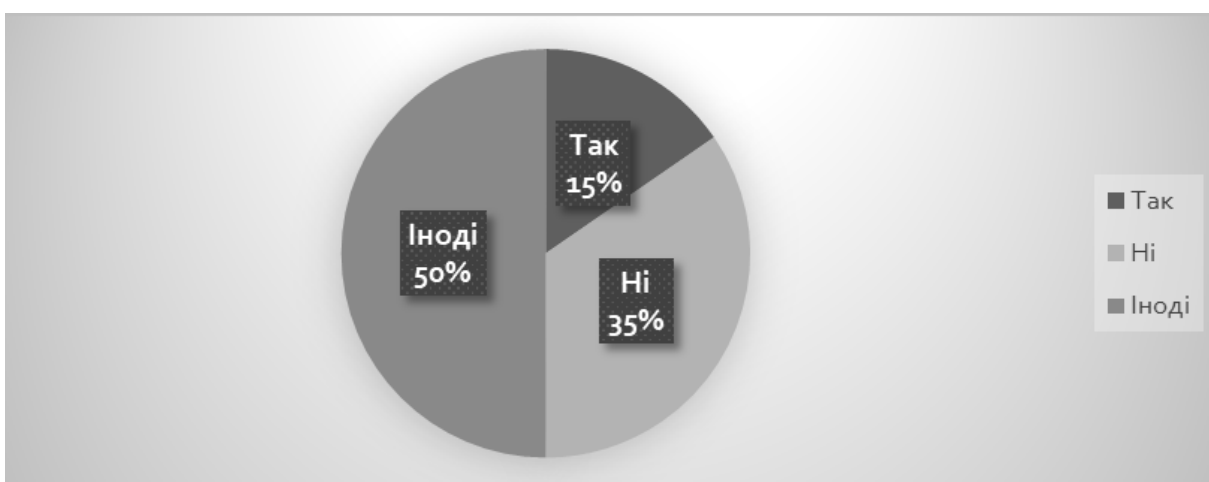


Рис. 1. Розуміння студентами поняття «здоров'язбережувальне середовище»

під час процесу читання.

Студенти ($N=58$) однозначно позитивно ставляться до електронних носіїв, обґрунтовуючи екологічністю (зберігання деревини), практичністю (... все вміщається в маленький і легкий пристрій); технічна багатофункціональність дозволяє створювати власні тексти під час конспектування і доповнення інформації

з інших джерел. Дистанційність і доступність надають можливість у будь-який час отримувати інформацію. Інші респонденти ($N=50$) вбачають як позитивні, так і негативні сторони у використанні електронних носіїв інформації.

На запитання № 5: «Чи надаєте Ви перевагу паперовим пакетам над поліетиленовими?» 73% відповіли

Проблеми вищої медичної освіти

«Так», 23% — «Ні».

На запитання № 6: «Чи брали Ви участь у здоров'язбережувальних заходах та яких?» 69% студентів відповіли «Так» і 31% відповіли «Ні». Студенти брали участь у заходах екологічного спрямування: брейн-ринг на тему: «Екологічна культура»; на початку весни та до Великодня студентство долучається до Всеукраїнської акції «Зроби Україну чистою». Студенти Буковинського державного медичного університету спільно з викладачами університету були волонтерами під час прибирання кладовищ та територій, що прилягають до навчальних корпусів, гуртожитків; проводили екологічну акцію з нагоди Дня Землі «БДМУ проти пластику». Організатори акції інформували чернівчан про шкідливий вплив пластику на системи та органи людини і демонстрували приклади альтернативи пластиковим виробам. Проводили флешмоб.

На запитання № 7: «Які заходи та технології Ви вважаєте більш ефективними для здоров'язбережувального середовища?» отримали такі відповіді студентів: сприятливі умови навчання (відсутність стресових ситуацій, адекватність вимог, методик навчання та виховання); проведення лекцій на теми забруднення природи, заборони паління сміття і листя, шкідливого впливу речовин; заміна друкованих рефератів на презентації на електронних носіях. Санітарно-гігієнічні заходи: агітація та пропаганда здорового способу життя, поширення знань гігієни тіла, закладу і середовища, гігієнічні вимоги до облаштування та утримання туалетних кімнат (паперові рушники, рідке мило); збільшення смітників та урн для сортування сміття; відмова від пластику та поліетилену (пакетів, соломинок, посуду); збільшення інформаційних знаків, що будуть вказувати візуально людям про підтримання екоруху. Студенти зазначили важливість для фізичного здоров'я продажу в буфетах навчального закладу здорової та корисної їжі (фруктів, овочевих страв тощо).

Важливим напрямком про-екологічного виховання серед молоді у стінах ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» є сприяння використанню електронних носіїв інформації для навчання замість паперових варіантів. Враховуючи необхідність підготовки студентів до практичних занять, викладачі повинні спонукати молодь застосовувати електронні підручники та інші електронні джерела інформації, аби зменшити утилізацію паперу як цінного природнього матеріалу, тим самим підтримуючи здоров'язбережувальне освітнє середовище. Адже навчальні комп'ютерні програми та електронні підручники надають можливість кожному студенту незалежно від рівня його підготовки брати активну участь у навчальному процесі, індивідуалізувати свій процес навчання, здійснювати самоконтроль, бути не пасивним спостерігачем, а активно одержувати знання і оцінювати свої можливості. Електронний підручник має сучасний дизайн і відповідає ергономічним вимогам до комп'ютерних засобів навчання. Ще одна перевага електронних підручників та інших методів електронного навчання полягає у забезпеченні зво-

ротного зв'язку зі студентом. Цей зв'язок досягається завдяки інтерактивному характеру взаємодії студента із середовищем комп'ютерної програми чи підручника і наявності автоматичної системи діагностики знань. Для студента це створює умови для ефективного самонавчання, самоконтролю, сприяє підвищенню його пізнавальної активності та мотивації [8].

Бурхливе зростання потоку наукової інформації, обсяг якої збільшується з кожним роком, спонукає шукати нові, більш ефективні технології, способи і засоби навчання, які дозволили б дати більше інформації за ту ж одиницю навчального часу і подати її більш яскраво і доступно, щоб вона легше сприймалася і краще запам'ятовувалася. Застосування інформаційно-комунікаційних технологій (ІКТ) відноситься до числа тих факторів, які сприяють підвищенню інтенсивності та якості процесу навчання.

Саме тому на базі ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» розроблена система ефективної технології дистанційного навчання «Moodle», звідки студенти отримують інформацію для підготовки до практичних занять, ознайомлюються із лекційним матеріалом та проводять самостійну підготовку по тестових завданнях різних баз, таких, як Крок 1, Крок 2, Крок 3, IFOM, MCI. Ці засоби і способи навчання дозволяють ефективніше проводити навчання та самоконтроль більшого обсягу інформації за ту ж одиницю навчального часу.

Вищенаведений сучасний підхід до навчання дозволяє розвинути усвідомлену екозбережувальну поведінку студентів, починаючи з перших курсів. Цими кроками викладачі та науковці вищого закладу апробують європейські стандарти якісної превентивної освіти, скеровуючи молодь на еко-дружнє ставлення та захист навколишнього середовища [9].

Також важливим фактом створення якісного здоров'язбережувального освітнього середовища є залучення студентів до організації та проведення суспільних заходів для збільшення кількості однодумців серед студентської спільноти, спрямованих на підвищення якості життя в безпечному природньому середовищі. Рекомендовано проводити виховні програми, які передбачають роботу зі студентами шляхом обговорення питань, що стосуються здоров'я, життєвих навичок, турботи про оточення, корисних та шкідливих звичок, соціально небезпечних, захворювань та їхнього впливу на життя людини. Результатом застосування програми є сформоване відповідальне ставлення молоді до власного здоров'я, а також вмотивована зміна поведінки з ризикованої на більш безпечну, наприклад акцентування уваги на сортуванні відходів, що сприятливо відобразиться на екологічному стані середовища. Необхідно постійно реалізовувати еко-дружнє навчання на базі кафедр ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», розбудовувати партнерства з державними установами і громадськими організаціями, залучаючи інвесторів у проведення масових дій, таких, як тематичні флешмоби, театралізовані дійства. Ефективним

напрямок може бути також проведення міні-лекцій, дискусій у місцях відпочинку, школах, садочках, пропагандуючи екологічне здоров'язбережувальне розуміння необхідності сортування сміття, а також організація тематичних гуртків, дебатів із запрошенням ведучих спеціалістів у галузі екології та захисту навколишнього середовища.

Основними напрямками у вихованні вищеперерахованих критеріїв про-екологічної поведінки в сучасних студентів медичних вишів може стати встановлення на території різних підрозділів університету (адміністративних та навчальних корпусах, гуртожитках) окремих контейнерів для сміття біологічного походження (органічного), контейнерів для сміття, що піддається переробці (папір, картон, скло, метал та інші — в окремі ємності) та сміття з позначкою «небезпечно», що особливо є актуальним у стінах медичних закладів, а також використання постерів для масового ознайомлення з небезпекою, яка може виникнути внаслідок байдужого ставлення до сортування відходів.

Вирішити проблему побутових відходів можливо, якщо вжити заходів щодо створення сприятливих умов для сортування сміття, залученням активних студентів до розробки державної програми «Україна без відходів» шляхом взаємодії із засобами масової інформації. Застосування вищенаведених підходів вимагає створення дієвої системи управління поведінкою з відходами, перш за все державного регулювання у цій сфері, забезпечення відповідної нормативно-правової бази, а також здійснення комплексу заходів, спрямованих на збільшення обсягів залучення відходів у господарський обіг [10].

Освічене студентство є найважливішою групою, і їх поведінкові наміри мають вирішальне значення для стійкого майбутнього життєвого середовища. Окрім того, розвиток звички до муніципального сортування твердих відходів — це довготривалий процес, і ми, як сучасні небайдужі викладачі вищої школи, повинні зосередитись на підвищенні рівня обізнаності та культивуванні стурбованості щодо сортування твердих відходів у підрастаючого покоління [11, 12], дослідження та удосконалення методичних підходів екологічного виховання в освітньому просторі; визначення ставлення та шляхів формування екологічної культури студентів-медиків.

Висновки. У результаті теоретико-методологічного дослідження в статті висвітлені основні проблемні питання екологічного виховання. Методичними підходами, щодо ефективності екологічного виховання в освітньому просторі, є формування та розвиток у студентів-медиків здоров'язбережувальних компетентностей, екологічної свідомості та екологічної культури, вольових чинників з метою реалізації знань, умінь і навичок діяльності людини в природі; здійснення виховного процесу на основі здоров'язбережувальних технологій із застосуванням методичних підходів здоров'язбережувального навчального середовища; формування переконань у необхідності екологічної діяльності; вироблення навичок і звичок поведінки у природі; розвиток почуття

особистої відповідальності за стан навколишнього середовища на національному і глобальному рівні; забезпечення високого рівня предметної компетентності викладачів для ефективного здійснення навчального процесу із застосуванням здоров'язбережувальних технологій; здійснення процесу навчання з орієнтацією на міжпредметну інтеграцію, яка сприяє збагаченню, систематизації та закріпленню інтегративних знань.

У результаті емпіричного дослідження виявлені особливості складових екологічної культури студентів-медиків. Самооцінка рівня здоров'язбережувальної компетентності студентів є високою (85%) — студенти-медики усвідомлюють важливість пропаганди здоров'язбережувального середовища. Респонденти (92%) висловили відверте бажання брати участь у заходах та підвищенні рівня власної здоров'язбережувальної компетентності.

Отже, практична реалізація завдань і мети екологічної освіти у вищих навчальних закладах ґрунтується на засадах взаємозв'язку теоретичних знань із практичною діяльністю студентів у цій сфері; включенні екологічних аспектів у структуру предметних, спеціальних узагальнюючих тем; поєднанні аудиторних занять із безпосереднім спілкуванням із природою; використанні проблемних методів навчання; поєднанні аудиторної і позааудиторної природоохоронної роботи.

Перспективи подальших досліджень. Планується розробка та впровадження в навчально-виховний процес вищої школи еколого-психологічного тренінгу, з метою формування у молоді відповідального ставлення до довкілля; підготовки студента-медика, здатного до практичної діяльності, пропаганди екологічних ідей, захисту і поліпшення довкілля; формування мотивів екологічного змісту, що забезпечує систематизацію світоглядних установок.

Список літератури

1. Гриньова МВ, Дудка ІА. До питання про значення здоров'язбережувального середовища у вищому навчальному закладі. [Інтернет]. 21 травня 2015. [Цитовано 2020 лютий 20]. Доступно: <https://www.cuspu.edu.ua/ua/2014-rik/3-mizhnarodna-internet-konferentsiia-2015/sektsiia-3/3580-do-pytannya-pro-znachennya-zdorov-yazberihayuchohosedovovyshcha-u-vyshchomu-navchalnomu-zakladi>.
2. Момот О. Програмне забезпечення курсу «Технології створення здоров'язбережувального середовища у вищих навчальних закладах». Педагогічні науки: теорія, історія, інноваційні технології. 2016; 3 (57): 406.
3. Овчарук ВВ. Формування здоров'язбережувального середовища для студентів ВНЗ. Гуманітарний вісник ДВНЗ «Переяслав-Хмельницький державний педагогічний університет імені Григорія Сковороди»: збірник наукових праць. Переяслав-Хмельницький. 2012; 27: 187-91.
4. Возна НГ, Волошина ВГ. Екологічна освіта для сталого розвитку. Наукові записки: зб. наук. пр. Кіровоград: КНТУ. 2010; 10 (1): 120-23.
5. Душечкіна НЮ. Формування екологічного світогляду студентів у закладах вищої освіти: моногр. Умань: ВПЦ «Візаві», 2018; 213.
6. Ecem Tezel, Dr.Mehmet Ugural, Dr. Heyecan Giritli. Pro-environmental Behavior of University Students: Influence of Cultural Differences. European Journal of Sustainable Development (2018), 7 (4), 43-52. Doi: 10.14207/ejsd.2018.

Проблеми вищої медичної освіти

- v7n4p43.
7. Немченко НВ. Формування екологічного світогляду старшокласників ліцею медико-біологічного профілю [автореф. дис... канд. пед. наук: 13.00.07]. Київ: Ін-т пробл. виховання АПН України; 2007. 20 с.
 8. Гущенко ВВ, Поцулко ОА. Електронний підручник як основний елемент сучасного освітнього середовища. Інноваційні технології формування особистості майбутнього фахівця. [Інтернет]: 2015. [Цитовано 2020 лютий 19]. Доступно: http://repository.kpi.kharkov.ua/bitstream/KhPI-Press/21626/1/Elita_2015_44_Hushchenko_Elektronnyi.pdf
 9. Бойчук ТМ, Геруш ІВ, Ходоровський ВМ. Сервер дистанційного навчання БДМУ – ефективний інструмент організації та контролю самостійної роботи студентів. Матеріали Х ювілейної Всеукр. навч. конф. з міжнародною участю «Кредитно-модульна система організації навчального процесу у вищих медичних (фармацевтичному) навчальних закладах України на новому етапі». Медична освіта. 2013; 2: 73.
 10. Чернишков ДВ. Компаративний аналіз особливостей здоров'ясбереження будучих спеціалістів медичного профіля (Обзор). Саратовський науко-медичний журнал. 2016;12 (2): 204.
 11. Factors Influencing Young People's Intention toward Municipal Solid Waste Sorting Lin Shen, Hongyun Si, Lei Yu and Haolun Si / International Journal of Environmental Research and Public Health Int. J. Environ. Res. Public Health 2019; 16: 1708.
 12. Pro-Environmental Attitudes and Behaviors in Higher Education: Investigating the Role of Formal and Informal Factors Oren Pizmony-Levy, Jessica Ostrow Michel, Psychology DOI:10.7916/D85M7J8N [Інтернет] : [Цитовано 2020 лютий 19]. Доступно : <https://pdfs.semanticscholar.org/9442/d4c98f49862e10432ae7e65b674ed4c27101.pdf>.
- References**
1. Hrynova MV, Dudka IA. Do pytan'nia pro znachennia zdorov'iazberihaiuchoho seredovyshcha u vyshchomu navchalnomu zakladi [To the question of the health environment importance in higher education]. [Internet]. 21 travnia 2015. [Tsytovano 2020 liutyi 20]. Dostupno: <https://www.cuspu.edu.ua/ua/2014-rik/3-mizhnarodna-internet-konferentsiia-2015/seksiia-3/3580-do-pytannya-pro-znachennya-zdorov-yazberihaiuchoho-seredovyshcha-u-vyshchomu-navchalnomu-zakladi>
 2. Momot O. Prohramne zabezpechennia kursu «tekhnohii stvorennia zdorov'iazberizhualnoho seredovyshcha u vyshchikh navchalnykh zakladakh» [Course software "Technologies for Creating a Healthy Environment in Higher Education"]. Pedagogichni nauky: teoriia, istoriia, innovatsiini tekhnologii. 2016;3(57):406 (in Ukrainian).
 3. Ovcharuk VV. Formuvannia zdorov'iazberihaiuchoho seredovyshcha dlia studentiv VNZ [Creating a health environment for university students]. Humanitarnyi visnyk DVNZ «Pereiaslav-Khmelnitskyi derzhavnyi pedahohichniyi universytet imeni Hryhoriia Skovorody»: zbirnyk naukovykh prats. Pereiaslav-Khmelnitskyi. 2012;27:187-91 (in Ukrainian).
 4. Vozna NH, Voloshyna VH. Ekolohichna osvita dlia staloho rozvytku [Environmental education for sustainable development]. Naukovi zapysky: zb. nauk. pr. Kirovohrad: KNTU. 2010;10(1):120-23 (in Ukrainian).
 5. Dushechkina NYu. Formuvannia ekolohichnoho svitohliadu studentiv u zakladakh vyshchoi osvity: monohr [Formation of ecological worldview in higher education institutions: monogr.]. Uman: VPTs «Vizavi», 2018. 213 s. (in Ukrainian).
 6. Ecem T, Dr. Mehmet U, Dr. Heyecan G. Pro-environmental Behavior of University Students: Influence of Cultural Differences. European Journal of Sustainable Development, 2018;7(4):43-52. Doi: 10.14207/ejsd.2018.v7n4p43.
 7. Nemchenko NV. Formuvannia ekolohichnoho svitohliadu starshoklasnykiv litseiu medyko-biologichnoho profiliiu [Formation of ecological worldview of high school students of medical and biological Lyceum]. [avtoreferat dis...kand.ped.nauk 13.00.07]. Kyiv: In-t probl. vykhovannia APN Ukrainy; 2007. 20 s. (in Ukrainian).
 8. Hushchenko VV, Potsulko OA. Elektronnyi pidruchnyk yak osnovnyi element suchasnoho osvitnoho seredovyshcha [An electronic textbook as a basic element of the modern educational environment]. Innovatsiini tekhnologii formuvannia osobystosti maibutnoho fakhivtsia. [Internet]. 2015. [Tsytovano 2020 liutyi 19]. Dostupno: http://repository.kpi.kharkov.ua/bitstream/KhPI-Press/21626/1/Elita_2015_44_Hushchenko_Elektronnyi.pdf.
 9. Boichuk TM, Herush IV, Khodorovskiy VM. Server dystantsiinoho navchannia BDMU – efektyvnyi instrument orhanizatsii ta kontroliu samostiinoi roboty studentiv [BDMU Distance Learning Server is an effective tool for organizing and controlling students' self-study]. Materialy X yuvileinoi Vseukr. navch. konf. z mizhnarodnoi uchastiu «Kredytno-modulna systema orhanizatsii navchalnoho protsesu u vyshchikh medychnykh (farmatsevtichnomu) navchalnykh zakladakh Ukrainy na novomu etapi». Medychna osvita. 2013;2:73 (in Ukrainian).
 10. Chernishkov DV. Komparativnyj analiz osobennostej zdorov'esberezenija budushhikh specialistov medicinskogo profilja (Obzor) [Comparative analysis of health care features of medical profile future specialists (Review)]. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2016;12(2):204 (in Russian).
 11. Lin Sh, Hongyun Si, Lei Yu, Haolun Si. Factors Influencing Young People's Intention toward Municipal Solid Waste Sorting. International Journal of Environmental Research and Public Health Int. J. Environ. Res. Public Health 2019; 16:1708.
 12. Pizmony-Levy O, Ostrow MJ. Pro-Environmental Attitudes and Behaviors in Higher Education: Investigating the Role of Formal and Informal Factors. Psychology. [Internet]. [Cited 2020 Feb 19]. DOI:10.7916/D85M7J8N Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/9442/d4c98f49862e10432ae7e65b674ed4c27101.pdf>.

Відомості про авторів

Ломакіна Юлія В'ячеславівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри медичної біології та генетики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». м. Чернівці, Україна.
Тимофієва Марина Пилипівна — кандидат психологічних наук, доцент кафедри психології та філософії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

Медичний психолог. Практикуючий психолог, м. Чернівці, Україна.

Зорій Ніна Іванівна — кандидат філософських наук, доцент кафедри психології та філософії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». Проректор з науково-педагогічної роботи та виховання, м. Чернівці, Україна.

Федонюк Лариса Ярославівна — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медичної біології Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна.

Павлюк Олеся Ігорівна — кандидат політичних наук, доцент кафедри психології та філософії Вищого державного

навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

Магістр психологічних наук. Практикуючий психолог, м. Чернівці, Україна.

Яковець Кароліна Іванівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої хірургії та отоларингології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Щудрова Тетяна Сергіївна — к.мед.н, доцент кафедри фармакології Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці, Україна

Сведения об авторах

Ломакина Юлия Вячеславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской биологии и генетики Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Тимофеева Марина Филипповна — кандидат психологических наук, доцент кафедры психологии и философии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет». Медицинский психолог. Практикующий психолог, г. Черновцы, Украина.

Зорий Нина Ивановна — кандидат философских наук, доцент кафедры психологии и философии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет». Проректор по научно-педагогической работе и воспитания, г. Черновцы, Украина.

Федонюк Лариса Ярославовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии Тернопольского национального медицинского университета им. И. Я. Горбачевского МЗ Украины, г. Тернополь, Украина.

Павлюк Олеся Игоревна — кандидат политических наук, доцент кафедры психологии и философии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет». Магистр психологических наук. Практикующий психолог, г. Черновцы, Украина.

Яковец Каролина Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии и отоларингологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Щудрова Татьяна Сергеевна — к.мед.н, доцент кафедры фармакологии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина.

Information about the authors

Lomakina Yuliia — MD, PhD, Associate Professor at the Department of Medical Biology and Genetics of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University». Chernivtsi, Ukraine. ORCID <http://orcid.org/0000-0003-3444-5182>

Tymofieeva Maryna — Candidate of Psychological Sciences, Associate Professor of the Department of Psychology and Philosophy of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University». Medical psychologist. Practicing psychologist. Chernivtsi, Ukraine. ORCID <http://orcid.org/0000-0003-3444-5182>

Zoriy Nina — Candidate of Philosophy, Associate Professor of the Department of Psychology and Philosophy, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University». Vice-rector for Scientific and Pedagogical Work and Education. Chernivtsi, Ukraine. ORCID <http://orcid.org/0000-0003-3444-5182>

Fedoniuk Larysa — MD, PhD, DSc, Professor, Chief of the Medical Biology Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID 0000-0003-4910-6888

Pavliuk Olesia — Candidate of Political Science, Associate Professor of the Department of Psychology and Philosophy in the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University». Master of Science in Psychology. Practical psychologist. Chernivtsi, Ukraine. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-5289-6895>

Yakovets Karolina — MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Surgery and Otolaryngology of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University». Chernivtsi, Ukraine.

Shchudrova Tetiana — MD, PhD, Ass. Prof. at the Department of Pharmacology of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 24.02.2020

Рецензент — проф. Масікевич Ю.Г.

© Ю.В. Ломакіна, М.П. Тимофієва, Н.І. Зорій, Л.Я. Федонюк, О.І. Павлюк,

К.І. Яковець, Т.С. Щудрова, 2020

МОНІТОРИНГ ЯКОСТІ ОФОРМЛЕННЯ МЕДИЧНОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ ВИПУСКНИКАМИ-СТОМАТОЛОГАМИ

О.В. Рыбалов, І.Ю. Литовченко, Н.М. Иленко, Е.В. Николишина, І.Ю. Попович

Українська медична стоматологічна академія, м.Полтава, Україна

Ключові слова:

медична документація,
оформлення, випускники
-стоматологи.

Буквинський медичний
вісник. Т.24, № 1 (93).
С. 222-226.

DOI:

10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.30

E-mail:lytovchenko.
iryua@gmail.com

Мета роботи — оцінка якості заповнення та написання медичної документації на поліклінічному стоматологічному прийомі пацієнтів студентами-випускниками Української медичної стоматологічної академії.

Матеріал і методи. Проведений аналіз оформлення амбулаторних карт 528 пацієнтів обласної стоматологічної поліклініки м. Полтава, які заповнювались студентами-випускниками медичної академії за п'ять років (2014–2018 рр.).

Результати. Порівняльний аналіз заповнення медичної документації із результатами аналогічного виду дослідження у 2006 році показав, що студенти — випускники нашої академії більш ретельно стали оформляти облікову форму 043/о — “Медична карта стоматологічного хворого”.

Висновки. Аналіз проведеної роботи з оцінки оформлення медичної документації студентами-випускниками довів, що під час практичних занять слід звертати особливу увагу на правильність та об'єктивність заповнення кожної графи амбулаторних карт пацієнтів, що важливо для медичної, наукової та юридичної сфери діяльності. Якісне, чітке, послідовне заповнення студентами кожного курсу облікових форм сприяє розвитку в них професійних навичок роботи з медичними документами.

Ключевые слова:

медицинская
документация,
оформление,
выпускники -
стоматологи.

Буквинский медицин-
ский вестник. Т.24, № 1
(93). С. 222-226.

МОНІТОРИНГ КАЧЕСТВА ОФОРМЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ ВЫПУСКНИКАМИ-СТОМАТОЛОГАМИ

*О.В. Рыбалов, И.Ю. Литовченко, Н.М. Иленко, Е.В. Николишина,
И.Ю.Попович*

Цель работы — оценка качества заполнения и написания медицинской документации на поликлиническом стоматологическом приеме пациентов студентами-выпускниками Украинской медицинской стоматологической академии.

Материал и методы. Проведен анализ оформления амбулаторных карт 528 пациентов областной стоматологической поликлиники г. Полтава, заполняемых студентами-выпускниками медицинской академии за пять лет (2014–2018 гг.).

Результаты. Сравнительный анализ заполнения медицинской документации с результатами аналогичного вида исследования в 2006 году показал, что студенты — выпускники нашей академии более тщательно стали оформлять учетную форму 043/у — “Медицинская карта стоматологического больного”.

Выводы. Анализ проведенной работы по оценке оформления медицинской документации студентами-выпускниками показал, что во время практических занятий следует обращать особое внимание на правильность и объективность заполнения каждой графы амбулаторных карт пациентов, что важно для медицинской, научной и юридической сферы деятельности. Качественное, четкое, последовательное заполнение студентами каждого курса учетных форм способствует развитию у них профессиональных навыков работы с медицинскими документами.

Keywords: *medical records, design, dental graduates.*

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 222-226.

MONITORING THE QUALITY OF MEDICAL DOCUMENTATION COMPLETION BY DENTISTS

O.V. Rybalov, I.Yu. Lytovchenko, N.M. Ilenko, E.V. Nikolishina, I.Yu. Popovich

The purpose of the work is to evaluate the quality of the filling and writing of medical documentation at the dental polyclinic reception of patients by the graduates of the Ukrainian Medical Dental Academy.

Material and methods. *An analysis of the design of an outpatient card of 528 patients of the regional dental clinic, Poltava, conducted by graduate students of the Medical Academy for five years (2014-2018).*

Results. *A comparative analysis of the filling of medical records with the results of a similar type of research in 2006 showed that the students graduating from our academy began to complete the registration form 043 / o - "Medical card of the dental patient" more carefully.*

Conclusions. *The analysis of the performed work on the evaluation of the medical documentation completion by the graduate students has shown that during the practical classes, special attention should be paid to the correctness and objectivity of filling in each column of outpatient cards of patients, which is important for the medical, scientific and legal spheres of activity. The qualitative, clear, consistent filling of registration forms by students of each course contributes to the development of professional skills in working with medical documents.*

Вступ. Сучасна підготовка лікаря-стоматолога регламентована кваліфікаційною характеристикою фахівця за спеціальністю згідно з положенням Галузевого стандарту вищої освіти підготовки на другому (магістерському) рівні у галузі знань (22-Охорона здоров'я; 221-Стоматологія). Відповідно до вимог цього нормативного документа, дисципліни "Терапевтична стоматологія", "Хірургічна стоматологія" та інші передбачають набуття студентами загальних і спеціальних компетентностей [1].

На сьогодні загально визнаною є достатньо хороша практична підготовка студентів-стоматологів випускників Української медичної стоматологічної академії, а саме: вміння правильно збирати суб'єктивні дані (скарги та анамнез), проводити об'єктивне дослідження загального і місцевого статусу пацієнтів, призначати додаткові методи обстеження, ставити діагноз та виконувати план лікування пацієнта. Майбутні лікарі повинні також знати основи медичної статистики та вміти вести медичну документацію. Однак ми констатуємо серйозну для них проблему — вміння правильно оформлювати медичну документацію пацієнта у професійному розумінні не тільки медичної, але і юридичної важливості. Справа полягає не тільки у формальному (під час заліків та іспитів) заповненні амбулаторних карт пацієнтів. Неякісно, неповно, несвоєчасно оформлена медична документація у деяких випадках може призводити до громадянської (юридичної) відповідальності в подальшій роботі лікаря.

Обліково-звітна робота лікаря-стоматолога повинна проводитись за формами облікової документації, що затверджена МОЗ України (Наказ № 110 від 14.02.2012 р.) Основним медичним, статистичним і юридичним документом є "Медична карта стоматологічного хворого" (ф.043/о), в якій лікар відображає весь комплекс діа-

гностичних, лікувальних та профілактичних заходів, що надаються пацієнту в стоматологічному лікувальному закладі [2,4]. При кожному зверненні пацієнта в поліклініку стоматолог повинен безпосередньо заповнити всі графи цього медичного документа (паспортна частина карти оформлюється у реєстратурі за даними особистих документів).

Мета роботи — оцінка якості заповнення та написання медичної документації на поліклінічному стоматологічному прийомі пацієнтів студентами-випускниками Української медичної стоматологічної академії.

Матеріал і методи. Проведений аналіз оформлення амбулаторних карт 528 пацієнтів обласної стоматологічної поліклініки м.Полтава, які заповнювались студентами-випускниками медичної академії за п'ять років (2014–2018 рр.).

Автори статті провели експертну оцінку амбулаторних карт "Медична карта стоматологічного хворого", які заповнювали студенти п'ятого курсу стоматологічного факультету в період засвоєння матеріалів 4-го та 5-го модулів за кредитно-модульною системою навчання. При цьому розглядалась правильність описання суб'єктивних даних, результатів об'єктивного обстеження, планів додаткових досліджень й лікування пацієнтів та інших розділів залікового медичного документа (ф.043/о). Навчально-методичні матеріали кафедр хірургічної і терапевтичної стоматології УМСА представлені методичними розробками, навчальними посібниками, які включають індивідуальні завдання і засоби контролю знань студентів щодо ведення медичної документації [2,3,4].

На кафедрах терапевтичної та хірургічної стоматології медичної академії на практичних заняттях, на підсумковому модульному контролі (ПМК), під час виробничої лікарської практики, а також на прак-

Проблеми вищої медичної освіти

тичній частині державної підсумкової атестації (ДПА) студенти-стоматологи обов'язково заповнюють "Медичну карту стоматологічного хворого" (ф.043/о). Перед майбутніми лікарями ставиться задача, яка, як правило, виходить за рамки їх попередніх знань і є початковим моментом клінічного мислення. Обстеження кожного первинного пацієнта зобов'язує з'ясування характеру його скарги, вивчення анамнезу хвороби, перенесених та супутніх захворювань, результатів об'єктивних і додаткових методів обстежень, вміння зіставити їх з іншими захворюваннями та провести диференційну діагностику. Все це становить фундамент діагностики в медицині і, зокрема, у стоматології [3].

За результатами всебічного вивчення амбулаторних карт пацієнтів були отримані наведені нижче дані.

1. Переважна більшість медичних карт написана державною мовою згідно із сучасними вимогами.

2. У графі "Діагноз" — правильний, але неповний діагноз визначений у 75% амбулаторних карт. Розгорнутий клінічний діагноз, згідно зі стоматологічними класифікаціями хвороб тканин пародонта, слизової оболонки порожнини рота та одонтопатології, представлений у 25% випадків.

3. У графі "Скарги" — у 40% карт у повному обсязі вказані дані щодо захворювання, у 60% спостережень скарги описувались нечітко і додавались в інших розділах (у щоденнику).

4. Графа "Перенесені та супутні захворювання" — заповнена у 80% аналізованих амбулаторних карт, але дуже стисло. Переважну більшість у них склали перенесені респіраторно-вірусні захворювання (ГРВІ, грип, ангіна) та інфекційні захворювання дитячого віку (кір, скарлатина, вітряна віспа).

5. Графу "Розвиток даного захворювання" — щодо часу появи перших ознак захворювання, можливу причину його виникнення, динаміку розвитку та початок лікування зазначеної патології стисло заповнювали 67% студентів-випускників, у 33% випадків відмітки про проведене раніше лікування та його наслідки вказувались в записках щоденника.

6. Графа "Дані об'єктивного дослідження, зовнішній огляд обличчя, стан зубів" заповнена у 100% карт, але описання не завжди було послідовним, повним та чітким. При описанні стану зубів допускались помилки щодо стану твердих тканин, глибини каріозних порожнин, не завжди вказувалась їх локалізація за Блеком тощо.

7. Зубна формула належним чином не була записана в жодному випадку. За сучасних вимог необхідно вказувати локалізацію пломб, наявність штафтів, ортопедичних конструкцій, стану коренів зубів (ампутація, резекція, гемісекція), а також записувати дату об'єктивного обстеження.

8. Графа "Прикус" — заповнена у 70% амбулаторних карт, проте згідно із записами, майже у всіх пацієнтів, незалежно від віку та зубної формули прикус був "ортогнатичний". Близько 15% записів відповідали вимогам постановки прикусу зубів за класифікаціями

в ортопедичній стоматології та ортодонтії.

9. Графа "Стан гігієни порожнини рота, стан слизової оболонки порожнини рота, ясен, альвеолярних відростків та піднебіння": розрахунок індексів ГІ та РМА представлений близько у 30% випадків. Детального опису стану слизової оболонки порожнини рота (СОПР) та тканин пародонта на момент огляду пацієнта не зафіксовано, найчастіше мала місце фраза "без змін". Описання та аналіз пародонтограм представлений у поодиноких випадках.

10. Графа "Дата рентгенівських обстежень, лабораторних досліджень" — заповнена лише у 12% амбулаторних карт.

11. Графа "Колір за шкалою "Віта" — колір зубів пацієнта відзначений близько у 60% випадків.

12. Графи "Дата навчання навичкам гігієни порожнини рота" та "Дата контролю гігієни порожнини рота" — заповнені лише у 50% випадків.

13. Графи "План обстеження" та "План лікування" — на жаль, були позначені належним чином лише в 17% медичних карт пацієнтів. Не завжди у записках цих розділів випускниками вказана консультація лікаря-інтерна, що необхідно для пацієнтів із захворюваннями СОПР та тканин пародонта. У "Плані обстеження" найбільш часто призначались загальноприйняті лабораторні (клінічні загальні аналізи крові та сечі) та рентгенологічні (ортопантограма) методи.

14. "Щоденник лікаря" — заповнений у всіх амбулаторних картах. У цьому розділі мали місце скорочення, неточність в описі динаміки локального статусу, що достатньою мірою обґрунтовують клінічний діагноз та результати лікування, траплялись багато виправлень та доповнень.

15. "Епікріз" — у зв'язку з короткочасним перебуванням пацієнтів на курації у випускників, графа "Епікріз" заповнена тільки в 10% аналізованих карт.

Результати дослідження та їх обговорення. Порівняльний аналіз заповнення медичної документації із результатами аналогічного виду дослідження у 2006 році [5] показав, що студенти — випускники нашої академії більш ретельно стали оформляти облікову форму 043/о — "Медична карта стоматологічного хворого". Це стосується, насамперед, розділів "Діагноз" (75% проти 30% у 2006 році), "Перенесені та супутні захворювання" (80% проти 12%), "Розвиток даного захворювання" (67% проти 25%).

Щодо розділів "План обстеження" та "План лікування", які заповнювали вже 17% майбутніх лікарів проти 11% у 2006 році, то обґрунтувати план додаткового обстеження пацієнта необхідно для визначення остаточного клінічного діагнозу. Потім, базуючись на даних клінічних і додаткових методів досліджень, беручи до уваги попередній та остаточний діагнози, принципи лікування — скласти індивідуальний план лікування хворого. Слід зазначити, що в комплексному обстеженні пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта та СОПР обов'язковим є консультація лікаря-інтерна (терапевта, ендокринолога, невропатолога, отоларинго-

лога та інших). Необхідно і надалі проводити роботу з майбутніми стоматологами з метою формування в них клінічного мислення та цілісного уявлення про сучасні методи обстеження та лікування пацієнтів, формувати в них юридично-правову відповідальність.

Висновки. Аналіз проведеної роботи з оцінки оформлення медичної документації студентами-випускниками довів, що під час практичних занять слід звертати особливу увагу на правильність та об'єктивність заповнення кожної граfi амбулаторних карт пацієнтів, що важливо як для медичної, наукової та юридичної сфери діяльності.

Якісне, чітке, послідовне заповнення студентами кожного курсу облікових форм сприяє розвитку в них професійних навичок роботи з медичними документами.

Перспективи подальших досліджень. Результати проведеного дослідження якості оформлення медичних карт стоматологічних пацієнтів, під час їх курації, надали повне об'єктивне уявлення про рівень підготовки майбутніх лікарів-стоматологів до самостійної діяльності та підтвердили необхідність відпрацювання за часи інтернатури не тільки мануальних навичок, а й вміння професійно оформлювати базову медичну документацію.

Список літератури

1. Беліков ОБ, Белікова НІ, Ватаманюк НВ. Інтерактивна лекція – комунікативна компетенція викладача і студента. Вісник проблем біології і медицини.2019;1(4):182-84.
2. Ніколішин АК, Петрушанко ТО, Іленко НМ, Литовченко ІЮ, Ніколішина ЕВ. Терапевтична стоматологія: Навч.-метод.

посібник для студентів. Полтава; 2010.110 с.

3. Рибалов ОБ, Скікевич МГ. Основи стоматології: Навч.-метод. посібник для студентів. Харків; 2008. 232 с.
4. Petrushanko TO, Lytovchenko IYu, Popovich IYu. Academic case history of therapeutic stomatology: Scientifically-Methodical Textbook. Poltava; 2015. 83s.
5. Рибалов ОБ. Аналіз якості оформлення медичної карти хворого випускниками на практично-орієнтованому державному іспиті. Оптимізація методів контролю знань студентів за сучасних умов організації навчального процесу: Навч.-метод. конф. Полтава, 2006: 43-45.

References

1. Belikov OB, Belikova NI, Batamanyuk NV. Interaktivna leksiia – komunikativna kompetentsiia vikladacha i studenta [Interactive lecture - communicative competence of a teacher and students]. Visnik problem biologii i meditsini.2019;1(4):182-84. (in Ukrainian).
2. Nikolishyn AK, Petrushanko TO, Ilenko NM, Lytovchenko IYu, Nikolishyna EV. Terapevtichna stomatologiiia [Therapeutic dentistry]. Navchalno-metodychniy Posibnik dla studentiv. Poltava;2010:110. (in Ukrainian).
3. Rybalov OV, Skikevich MG. Osnovi stomatologii [Basics of dentistry]. Navchalno-metodychniy Posibnik dla studentiv. Harkiv;2008:232. (in Ukrainian).
4. Petrushanko TO, Lytovchenko IYu, Popovich IYu. Academic case history of therapeutic stomatology: Scientifically-Methodical Textbook. Poltava; 2015. 83s.
5. Rybalov OV. Analiz yakosti oformlennia medychnoi karti hovorogo vipusknikami na praktichno-orientovanomu derzavnomu ispiti [Analysis of quality of registration of medical card of the patient by graduates on practically-oriented state exam]. Optimizatsiia metodiv kontroliu znan studentiv za suchasniuh umov organizatsii navchalnogo protsesu: Navch.-metod. konf. Poltava, 2006:43-45. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Рибалов Олег Васильович — доктор медичних наук, професор кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, м. Полтава, Україна.

Литовченко Ірина Юрїївна — кандидат медичних наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, м. Полтава, Україна.

Іленко Наталія Миколаївна — кандидат медичних наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, м. Полтава, Україна.

Ніколішина Елла Вячеславівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, м. Полтава, Україна.

Попович Іван Юрїйович — кандидат медичних наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, м. Полтава, Україна.

Сведения об авторах

Рыбалов Олег Васильевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с реконструктивной хирургией головы и шеи Украинской медицинской стоматологической академии МОЗ Украины, г. Полтава, Украина.

Литовченко Ирина Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии Украинской медицинской стоматологической академии МОЗ Украины, г. Полтава, Украина.

Иленко Наталья Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии Украинской медицинской стоматологической академии МОЗ Украины, г. Полтава, Украина.

Николишина Элла Вячеславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии Украинской медицинской стоматологической академии МОЗ Украины, г. Полтава, Украина.

Попович Иван Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии Украинской медицинской стоматологической академии МОЗ Украины, г. Полтава, Украина.

Information about the authors

Oleg Rybalov — Professor, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Ukrainian Medical Dental Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Poltava, Ukraine.

Проблеми вищої медичної освіти

Iryna Lytovchenko — Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Ukrainian Medical Dental Academy, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, Ukraine.

Natalia Ilenko — Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Ukrainian Medical Dental Academy, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, Ukraine.

Ella Nikolishina — Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Ukrainian Medical Dental Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Poltava, Ukraine.

Ivan Popovych — Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Ukrainian Medical Dental Academy, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, Ukraine.

Надійшла до редакції 28.01.2020

Рецензент — проф. Беліков О.Б.

© О.В. Рибалов, І.Ю. Литовченко, Н.М. Іленко, Е.В. Ніколішина, І.Ю. Попович, 2020

КЕЙС-МЕТОД ЯК ЕФЕКТИВНИЙ ІНСТРУМЕНТ ПРОФЕСІОНАЛЬНО-ОРІЄНТОВАНОГО НАВЧАННЯ У ЗАКЛАДАХ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ

І.Б. Самура, О.В. Тихоновський

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Ключові слова: кейс-метод, інноваційні освітні технології, компетентнісний підхід, медична освіта.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 227-233.

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.31

E-mail: irinasamura77@gmail.com

Резюме. На сучасному етапі соціально-економічного розвитку України орієнтація на входження до європейського освітнього простору, сучасні процеси соціально-економічного розвитку зумовлюють необхідність теоретичного осмислення та якісного оновлення системи професійної підготовки лікаря в закладах вищої медичної освіти, а навчальний процес вимагає подальшого удосконалення.

Мета роботи — підвищення ефективності навчального процесу та створення вміння під професійним кутом зору, сприймати, самостійно осмислювати будь-яку наочну, вербальну інформацію, ухвалювати власні обґрунтовані рішення, визначати оптимальні шляхи реалізації цього рішення. **Матеріал і методи.** Останніми роками модернізація української медичної освіти орієнтована на пошук нових, ефективних методів навчання. На основі проведеного контент-аналізу ключового поняття дослідження з'ясовано, що кейс-метод являє собою не просто реалістичний опис подій, а єдиний інформаційний комплекс, що дозволяє зрозуміти ситуацію.

Результати. Нові освітні стандарти вищої медичної освіти сфокусовані на реалізації компетентнісного підходу в підготовці майбутніх лікарів. Викладачі повинні орієнтуватися на особисту і професійну індивідуальність кожного студента, використовувати в процесі навчання диференційований підхід, інтерактивні форми і методи навчання. Для реалізації цієї мети викладач повинен навчитися розробляти сценарій практичних занять, віддаючи перевагу сучасним активним та інтерактивним методам та технологіям, серед яких — кейс-метод. Впровадження у навчальний процес кейс-технологій сприяє формуванню у студентів навичок здійснювати компетентні і конструктивні дії під час проведення ефективної і безпечної фармакотерапії. Важлива роль відводиться розкриттю сутності та основної ідеї кейс-методу, визначенню переваг та недоліків при застосуванні даного методу в навчанні студентів вищого медичного навчального закладу. Здійснена класифікація кейс-методу, визначено орієнтовний алгоритм роботи викладача та студента над кейсом.

Висновки. Застосування кейс-методу при вивченні студентами медичного факультету дисциплін «Фармакологія» і «Побічна дія ліків» дозволяє підвищити якість засвоєння цих дисциплін, удосконалити застосування теоретичних знань про лікарські засоби та їх побічну дію, а також забезпечує розвиток особистості майбутніх лікарів, їх професійних якостей та клінічного мислення.

Ключевые слова: кейс-метод, инновационные педагогические технологии, компетентностный подход, медицинское образование.

КЕЙС-МЕТОД КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННОГО ОБУЧЕНИЯ В ВЫСШИХ МЕДИЦИНСКИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЯХ

И.Б. Самура, А.В. Тихоновский

Резюме. На современном этапе социально-экономического развития Украины, ориентация на вступления в Европейское образовательное пространство, современные процессы социально-экономического развития

Проблеми вищої медичної освіти

Буковинський медичний вестник. Т.24, № 1 (93). С. 227-233.

определяют необходимость теоретического осмысления и качественного обновления системы профессионального обучения в высших медицинских учебных заведениях, а процесс обучения требует дальнейшего совершенствования.

Цель работы — повышение эффективности учебного процесса и создание навыка с профессиональной точки зрения воспринимать, самостоятельно осмысливать любую визуальную, вербальную информацию, принимать собственные обоснованные решения, определять оптимальные пути реализации этого решения.

Материал и методы. В последние годы модернизация украинского медицинского образования ориентирована на поиск новых, эффективных методов обучения. На основании проведенного контент-анализа ключевых концепций исследования установлено, что кейс-метод представляет собой не только реалистическое описание событий, а единый информационный комплекс, который позволяет понять ситуацию.

Результаты. Новые учебные стандарты Высшего медицинского образования сфокусированы на реализации компетентностного подхода к процессу подготовки будущих врачей. Преподаватели должны ориентироваться на личную и профессиональную индивидуальность каждого студента и использовать в процессе обучения дифференцированный подход, интерактивные формы и методы обучения. Для реализации поставленных целей преподавателю необходимо научиться проектировать практические занятия, отдавая предпочтение современным активным и интерактивным методам и технологиям обучения, среди которых — кейс-метод. Внедрение в образовательный процесс кейс-технологий способствует формированию у студентов навыков предпринимать компетентные и конструктивные действия во время проведения эффективной и безопасной фармакотерапии. Важная роль отводится раскрытию характера и основных идей кейс-метода, определению преимуществ и недостатков при использовании этого метода в обучении студентов медицинского вуза. Осуществлена классификация кейс-метода, определен примерный алгоритм работы преподавателя и студента над кейсом.

Выводы. Применение кейс-метода при изучении студентами медицинского факультета дисциплин «Фармакология» и «Побочное действие лекарств» позволяет повысить качество усвоения этих дисциплин, усовершенствовать применение теоретических знаний о лекарственных средствах и их побочном действии, а также обеспечивает развитие личности будущих врачей, их профессиональных качеств и клинического мышления.

Keywords: case study method, innovative teaching technologies, competency approach, medical education.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 227-233.

THE CASE STUDY METHOD AS AN EFFECTIVE INSTRUMENT OF PROFESSIONAL-ORIENTED TRAINING IN MEDICAL INSTITUTIONS OF HIGHER EDUCATION

I.B. Samura, O.V. Tyhonovsky

Abstract. The current stage of social and economic development of Ukraine, entry into European educational space, modern processes of social and economic development determine the need for theoretical comprehension, and qualitative updating of the professional training in higher medical educational institutions, and the learning process requires further development.

Aim — to increase educational process efficiency, and form a skill to perceive, comprehend independently any visual or verbal information, make their own substantiated decisions, determine the optimal ways to implement this solution from professional point of view.

Material and methods. In recent years, the modernization of the Ukrainian

Problems of higher medical education

medical education is focused on finding new, effective methods of learning. On the basis of content analysis of key conceptions of the study, it has been established that the case method is not only a realistic description of the events, but integrated information system that allows understanding the situation.

Results. *New educational standards of higher medical education are focused on the implementation of competence-based approach to the process of training for future physicians. Lecturer should focus on personal and professional individuality of each student, and use a differentiated approach in the learning process, as well as interactive forms and methods of teaching. For the realization of these objectives the lecture has to learn to design practical classes, preferring modern active and interactive learning methods and technologies, among which — the case method. Introduction of case technologies in educational process contributes to the development of skills in students to make competent and constructive actions during conduction of effective and safe pharmacotherapy. In a competency-based approach, evaluations rests on a methodology linked on one hand, to the nature of the problem situation or situational task facing the student being evaluated and, on the other, to the analysis of results obtained during the course of study or at the end of training. A key role belongs to disclosure of the main ideas of case-method, as well as identifying the benefits and drawbacks of this method. The classification of case-method has been given, and the approximate algorithm of the lecturer's and the students' work over the case has been determined.*

Conclusions. *The application of case study method in the study of the subjects "Pharmacology" and "Side effects of drugs" by the medical students allows to improve the quality of mastering of these subjects, improves the application of theoretical knowledge about drugs and their side effects, as well as ensures the development of the personality of students, their professional qualities, and clinical thinking*

Вступ. Орієнтація України на входження до європейського освітнього простору, сучасні процеси соціально-економічного розвитку зумовлюють необхідність теоретичного осмислення та якісного оновлення системи професійної підготовки лікаря в закладах вищої медичної освіти [1]. Підвищення якісної підготовки майбутніх лікарів вбачаємо через впровадження інноваційних підходів до навчання, зокрема компетентнісного підходу в навчальному процесі. Традиційний підхід до підготовки фахівців у ЗВО, суть якого полягає у формуванні знань, умінь і навичок, суперечить вимогам європейського освітнього простору, в який інтегрується освітня система України. Згідно з Болонським процесом пропонується використовувати принципово нову парадигму вищої освіти СВЕ (Competence based education), що базується на засадах компетентнісного підходу до навчання і забезпечує формування у студентів певних компетенцій та рівня компетентностей фахівців-випускників ЗВО. Реалізація компетентнісного підходу в навчальному процесі закладів вищої медичної освіти сприяє формуванню єдиного європейського простору вищої освіти і створенню загальноєвропейської системи вищої освіти, результат якої пропонується оцінювати рівнем компетентності фахівця-випускника ЗВО [2-4]. Наразі одним із основних завдань сучасної вищої освіти є впровадження компетентнісного підходу у

професійну підготовку студентів, що полягає не лише у формуванні професійних знань, умінь та навичок у студентів, а й підготовку компетентного фахівця, який глибоко розуміє і знає свою роль у суспільстві.

Мета роботи. Підвищити ефективність навчального процесу та створити в майбутніх лікарів вміння під професійним кутом зору сприймати, самостійно осмислювати будь-яку наочну, вербальну інформацію, ухвалювати власні обґрунтовані рішення, визначати оптимальні шляхи реалізації цього рішення.

Матеріал і методи. Кейс-метод, або метод case study (з англ. – вивчення випадку) – детальне дослідження окремого випадку, що належить до деякого класу типових ситуацій, або моделювання життєвої ситуації. Як інтерактивний метод, він може застосовуватися при закріпленні знань та умінь, що були отримані на попередніх лекціях та практичних заняттях, розвитку навичок аналізу та критичного мислення, зв'язку теорії та практики. Ситуаційні вправи мають чітко визначений характер і мету. Як правило, вони пов'язані з проблемою чи ситуацією, яка існувала чи й зараз існує. При цьому ситуація або вже мала якесь попереднє рішення, або її вирішення є необхідним і нагальним, а тому потребує аналізу [5].

Результати дослідження та їх обговорення. Кейс-метод включає два аспекти сутності, перший з

Проблеми вищої медичної освіти

яких пов'язаний із дослідницькою діяльністю, відповідно до якої він виступає як метод емпіричного дослідження в різних галузях науки, а другий аспект характеризує його як інтерактивний метод, що базується на обговоренні певного тексту, в якому відображається реальна ситуація. Кейс-метод добре відомий в українських навчальних закладах, особливо у вищих медичних закладах. Цей метод розглядають як ефективний стратегічний інструмент якісного оновлення освіти, що сприяє розвитку вміння вирішувати проблеми з урахуванням конкретних умов і за наявності фактичної інформації. У деякому сенсі метод сприяє формуванню професійних та особистісних властивостей людини. Він формує почуття впевненості, сприяє подоланню надмірної самовпевненості або зайвої боязкості. Кейс-метод розвиває в майбутніх лікарів такі кваліфікаційні характеристики особистості, як здатність до аналізу і діагностики проблем, вміння спілкуватися, дискутувати, сприймати й оцінювати інформацію, чітко формулювати і висловлювати свою позицію,

Кожна з проблем, які розглядаються в кейс-методі, має відповідати чотирьом умовам. По-перше, методи мають бути реалістичними, пов'язаними за тематикою з виучуваним матеріалом, повинні ілюструвати типові ситуації, однак не бути обтяженими деталями. По-друге, ситуаційні вправи пропонують розгляд подій, які трапляються в конкретних умовах. Добрим вважається метод, який відповідає основним характеристикам якісного кейс-методу: стосується важливої проблеми, описує ситуацію з ухваленням найкращого за даних умов рішення, має конкретні порівняння, надає можливість для узагальнення висновків, дає змогу майбутньому лікарю оцінити адекватність терапії, містить оптимальний обсяг інформації та має оптимальний розмір. По-третє, кейс-методи загострюють інтерес студентів до питань, з якими вони стикаються, підкреслюють їх значущість та необхідність вирішення, а також пропонують шляхи оптимальної швидкої реакції та вдосконалюють майстерність майбутніх лікарів у вирішенні важливих питань фармакотерапії. По-четверте, вони вдосконалюють практичні навички; спрямовують на пошук оптимальних шляхів у вирішенні різноманітних ситуацій, поліпшують використання специфічних інструментів та понять. Навчання за допомогою кейс-методів розвиває здатність аналізувати, уникати помилок, які часто виникають під час виконання конкретних завдань. Навички, які розвиває кейс-метод, включає:

- аналітичні навички (вміння класифікувати, аналізувати і представляти дані; виділяти суттєву та несуттєву інформацію, мислити чітко й логічно);

- практичні навички (формування навичок використання теорії, методів та принципів у конкретному випадку);

- творчі навички (формування альтернативних рішень);

- комунікативні навички (вміння вести дискусію, переконувати, використовувати наочний матеріал та інші медіа-засоби, захищати власну точку зору, переконувати

опонентів, складати короткий та переконливий звіт);

- соціальні навички (вміння слухати, підтримувати дискусію, контролювати себе, аргументувати протилежні думки тощо).

Кейс-методи найкращим чином залучають студентів до активного вирішення ситуації, до участі в подіях кейса. Кейс-підхід підвищує залученість студентів до навчального процесу, визначає проблему як таку, що відповідає реальній ситуації, з якою лікарі стикаються в досвіді роботи. Це підштовхує студентів до подальшої дискусії із застосуванням різних підходів, інтерпретацій та персоналій, сприяє навчанню без пресингу, вихованню співчуття, коли студенти ідентифікують себе з учасниками кейсу, представляють себе в різних ролях чи ситуаціях;

Мета кейс-методу – розвиток здатності майбутніх лікарів швидко ухвалювати оптимальні рішення. Ефективна підготовка до кейсів, на думку Дж. Пірса та Р. Б. Робінзона, передбачає таку діяльність: адекватно організувати свій час на підготовку кейсу, читати кейс двічі, фокусувати увагу на стратегічних питаннях, не дивитися зверхньо на «речові докази», працювати у зручних для себе часових рамках, трансформувати свої знання у професійну галузь управління [6]. Оскільки кейс-метод потребує активної участі, то студент повинен регулярно відвідувати лекції, практичні і семінарські заняття, бути завжди готовим взяти участь у дискусіях, розглядати проблему в широкому аспекті, дотримуватися теми обговорення. У свою чергу, викладач фокусує увагу, залучає студентів, акцентує навчальний процес на загальних концепціях, займає контрпозицію. Загальний порядок складання кейсу складається з таких елементів: вступ, загальні знання чи інформація про предмет, опис проблеми, висновок, додаток.

Процес пошуку та ухвалення рішень, який студенти проходять під час роботи над кейсом, можна представити шістьма етапами (табл. 1).

Перший етап визначає суть створення кейсу, наприклад, вивчення ефективних методів лікування і профілактики протозойних інфекцій. Для цього можна розробити кейс, взявши за приклад окреме захворювання, описати лікарські засоби, що використовуються для лікування і профілактики хвороби. Розробити питання та завдання, які дозволять студентам засвоїти особливості використання протималарійних засобів під час її проведення. Другий етап дозволяє ідентифікувати конкретну реальну ситуацію згідно з відповідною суттю. Під час третього етапу проводиться попередня робота з пошуку джерел інформації для кейсу. Тут використовують пошук за ключовими словами в Інтернеті, аналіз каталогів друкованих видань, журнальних статей, газетних публікацій, статистичних даних. Четвертий етап включає зіставлення і оцінку альтернативних рішень на підставі отриманої інформації з різних джерел. П'ятий етап стосується підготовки першого варіанта кейсу. Цей етап включає компоновку матеріалу, визначення форми презентації (відео, друк тощо). Далі готуються методичні рекомендації з використання кейсу та роз-

Problems of higher medical education

Таблиця 1
Етапи процесу пошуку та ухвалення оптимальних рішень
під час роботи над кейсом

Етапи	Суть етапу
1. Ознайомлення з конкретною ситуацією	Розуміння проблеми і важливості швидкого ухвалення рішень
2. Інформація, що отримується з наданих матеріалів і здобувається самостійно	Здобуття і оцінка інформації, необхідної для пошуку рішень
3. Обговорення альтернативних рішень	Розвиток альтернативного мислення
4. Розв'язання. Ухвалення рішень у групах	Зіставлення і оцінка альтернативних рішень
5. Дискусія. Окремі групи захищають свої рішення	Обґрунтований захист рішень
6. Зіставлення результатів. Порівняння рішень, ухвалених у групах, з рішенням, ухваленим у дійсності	Оцінювання взаємозв'язку аргументів, у яких знаходяться окремі рішення

Таблиця 2
Основні кейс-методи

Метод	Завдання	Визначення різних варіантів рішення	Оцінка (критика) рішення
Ситуаційні вправи (Case-study method)	Аналіз прихованих проблем	Розроблення варіантів рішення проблеми за допомогою наданої інформації	Порівняння власного рішення з рішенням, яке було ухвалено в кейсі
Проблемні ситуації (Case-problem method)	Чітке окреслення проблеми	За допомогою названих проблем і наданої інформації розробляються варіанти рішення і ухвалюється рішення	Розробка варіантів рішення та їх детальне обговорення
Ситуацій-випадків (Case-Incident Method)	Надається неповна інформація	Розроблення варіантів рішення проблеми за допомогою наданої інформації	Інформація складає суттєву частину всього процесу ухвалення рішення
Визначені проблеми (Stated-problem method)	Проблеми чітко формулюються	Наводяться оптимальні рішення з обґрунтуванням: можливий пошук додаткових альтернатив	Ознайомлення зі структурою процесу ухвалення рішення на практиці

робляються завдання для студентів і можливі питання для дискусії та презентації.

Ще одна техніка стимулювання застосування знань, отриманих під час роботи над кейсами – дати студентам можливість вести заняття чи написати кейс самим та поділитися ним з одногрупниками (табл. 2). Тут важливо забезпечити студентів інструкціями щодо написання кейсів. Серед найважливіших: 1) орієнтація кейсу на рішення, а не на опис ситуації чи проблеми; 2) ілюстрація кейсу з точки зору окремої особи, навіть якщо ця особа не з'являється безпосередньо у кейсі;

3) наявність у кейсі достатньої інформації для подальшого використання як основи ухвалення рішень чи рекомендацій [7].

Case-study method відрізняється великим обсягом матеріалу, оскільки окрім опису ситуації надається і весь обсяг інформаційного матеріалу, яким можуть користуватися студенти. Основний наголос у роботі над кейсом робиться на аналізі і синтезі проблеми і на ухваленні рішення. Кейси швидше спрямовані не на отримання готових знань, а «на творення» нових знань, що передбачає співтворчість студента і викладача.

Проблеми вищої медичної освіти

Останній виступає як координатор процесу навчання. У case-problem method під час опису кейсу чітко називається проблема, і більше часу залишається на розробку варіантів рішення та їх детальне обговорення. Case-incident method характеризується тим, що в центрі уваги знаходиться процес отримання інформації, тому ситуація відображається не в повному обсязі. Така форма роботи потребує багато часу, але її можна вважати особливо наближеною до практики, тому що на практиці саме отримання інформації складає суттєву частину всього процесу ухвалення рішення. Найважливішою рисою в stated-problem method є надання готових рішень та їх обґрунтування. Завдання студентів полягає в ознайомленні зі структурою процесу ухвалення рішення на практиці, у критичній оцінці ухвалених рішень і по можливості в розробці альтернативних рішень.

Таким чином, кейси – суттєвий та гнучкий педагогічний ресурс, універсальний засіб для вивчення різноманітних дисциплін, які характеризуються тим, що вони передбачають пошук відповіді на проблемні питання. Разом з тим, результатом кейсу є не лише оволодіння новими знаннями, але й набуття професійних навичок, цінностей. Перевага кейс-методу відносно традиційних, що застосовуються в навчальному процесі, є незаперечною. Кейс-метод дозволяє зацікавити студентів процесом навчання, формує сталий інтерес до конкретної навчальної дисципліни, сприяє активному засвоєнню знань та навичок. Проте кейс-метод має певні недоліки: він вимагає більших затрат часу, потребує від викладача певного досвіду, глибоких знань у проведенні дискусії та аналізу кейсової ситуації, іноді викладач повинен вміти відмовитися від власних суджень та упереджень.

Запровадження в навчальний процес сучасних технологій докорінно змінює роль лектора під час лекції. Нами широко використовується інтерактивний підхід у здійсненні навчального процесу при вивченні таких дисциплін, як «Фармакологія» та «Побічна дія ліків». При цьому моделюються типові життєві ситуації, застосовуються рольові ігри зі спільним вирішенням проблем на основі аналізу обставин та відповідної ситуації з використанням новітніх технологій викладання лекційного матеріалу: інтерактивні та проблемні лекції, лекції майстер-клас, лекції прес-конференції.

Під час лекції з використання мультимедійних ресурсів студенти максимально залучаються до спільної з лектором роботи з освоєння та аналізу матеріалу, його проблемної інтерпретації. Поєднання коментарів лектора і студентів з відеоінформацією або анімацією значно мотивує увагу студентів до інформаційного матеріалу. При викладанні теоретичного матеріалу у вигляді лекцій на кафедрі в основному використовується дидактичний цикл навчання, варіантом якого є проблемна лекція, що створює певні ситуації і залучає слухачів до їх вирішення. Такий метод дозволяє засвоїти тему та окремі її складові швидше і ґрунтовніше, ніж при традиційному читанні лекції. Подальше засвоєння лекційного матеріалу проводиться у вигляді коротких

співбесід у діалоговому режимі (питання-відповідь).

На кафедрі фармакології та медичної рецептури Запорізького державного університету широко використовується тестова система перевірки та рейтингова система оцінювання якості теоретичних знань під час семінарських занять. У практичній підготовці лікарів поряд із традиційними підходами все більше застосовуються інтерактивні технології ситуаційного навчання — кейс-метод, імітація рольових ігор, практикуються різні види «мозкових атак». Під час практичних занять студенти мають можливість підготувати і представити аудиторії «інформативні повідомлення»: аудіовізуальні презентації, відеофільми, інтегральні схеми механізмів дії лікарських засобів та розвитку побічних ефектів ліків. Детально розглядаються алгоритми фармако-терапії найбільш поширених станів і захворювань, а також антидотна терапія при передозуванні або отруєнні лікарськими засобами.

Таким чином, даючи студентам завдання у формі кейсів, ми відкриваємо їм значно більшу можливість поділитися своїми знаннями, досвідом і уявленнями, тобто навчитися не тільки у викладача, а й один у одного. Такий метод піднімає впевненість студентів у собі, у своїх здібностях. Вони активно вчаться слухати один одного і точніше висловлювати свої думки. Найголовнішою навичкою, що здобуває студент під час навчання, стає вміння під професійним кутом зору сприймати, самостійно осмислювати будь-яку наочну, вербальну інформацію, ухвалити рішення, визначити оптимальні шляхи реалізації цього рішення.

Висновок. Застосування кейс-методу при вивченні студентами медичного факультету дисциплін «Фармакологія» і «Побічна дія ліків» дозволяє підвищити якість засвоєння цих дисциплін, удосконалити застосування теоретичних знань про лікарські засоби та їх побічну дію, а також забезпечує розвиток особистості майбутніх лікарів, їх професійних якостей та клінічного мислення.

Перспективи подальших досліджень полягають у подальшому вдосконаленні сучасних інтерактивних методик, таких як кейс-метод, що сприятиме підвищенню засвоєння матеріалу студентами.

Список літератури

1. Альчук ОІ, Волошук НІ, Лозинська ЛФ. Формування професіональних компетенцій у майбутніх лікарів у системі новітніх технологій. Медична освіта. 2016;1:5–7.
2. Ковальчук ЛЯ. Новітні шляхи вдосконалення підготовки фахівців у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського. Медична освіта. 2010;2:27-30.
3. Сухарніков МЮ. Концептуальні підстави розробки і впровадження національної рамки (академічних) кваліфікацій України. Вища школа. 2012;3:16–38.
4. Anuradha J, Mayank T. Innovations in pharmacology teaching. Int. J. Pharm. Beomed. Res. 2010;1:62-64.
5. Crosier D, Parveva T. The Bologna Process: Its impact on higher education development in Europe and beyond, Fundamentals of Educational Planning: Paris: UNESCO;2013.97 p.
6. Pearce J, Robinson RB. Cases in Strategic Management. Burr Ridge, Illinois. Boston, Massachusetts. Sydney, Australia:2009.935 p.
7. Haddouchane Z, Bakkali S, Ajana S, et al. The application of the

Problems of higher medical education

competency-based approach to assess the training and employment adequacy problem. In-tern. J. Education. 2017;1:47-53.

References

1. Alchuk OI, Voloschuk NI, Lozyns'ka LF. Formuvannia profesionalnykh kompetentsii u maibutnikh likariv u systemi no-vitnikh tekhnolohii [The formation of professional competences in future doctors in the system of the latest technologies]. Medical Education. 2016;1:5-7. (in Ukrainian).
2. Kovalchuk LJa. Novitni shliakhy vdoskonalennia pidhotovky fakhivtsiv u Ter-nopil'skomu derzhavnomu medychnomu universyteti imeni I.Ia. Horbachevsko-ho [Innovative ways of improving the training of specialists at Ternopil State Medical University named after I.Ya Gorbachevsky]. Medical Education. 2010;2:27-30. (in Ukrainian).
3. Sukharnikhov MJu. Kontseptualni pidstavy rozrobky i vprovadzhennia natsion-alnoi ramky (akademichnykh) kvalifikatsii Ukrainy [The conceptual base of the development and implementation of the national framework (academic) qualifications in Ukraine]. Higher school. 2012;3:16-38. (in Ukrainian).
4. Anuradha J, Mayank T. Innovations in pharmacology teaching. Int. J. Pharm. Beomed. Res. 2010;1:62-64.
5. Crosier D, Parveva T. The Bologna Process: Its impact on higher education development in Europe and beyond, Fundamentals of Educational Planning: Paris: UNESCO, 2013:97 p.
6. Pearce J, Robinson R B. Cases in Strategic Management. Burr Ridge, Illinois. Boston, Massachusetts. Sydney, Australia: 2009, 935 p.
7. Haddouchane Z, Bakkali S, Ajana S, et al. The application of the competency-based approach to assess the training and employment adequacy problem. In-tern. J. Education. 2017;1:47-53.

Відомості про авторів

Самура Ірина Борисівна — канд. мед. наук, доцент кафедри фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя, Україна.

Тихоновський Олександр Володимирович — канд. мед. наук, доцент кафедри фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя, Україна.

Сведения об авторах

Самура Ирина Борисовна — канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и медицинской рецептуры Запорожского государственного медицинского университета, г. Запорожье, Украина.

Тихоновский Александр Владимирович — канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и медицинской рецептуры Запорожского государственного медицинского университета, г. Запорожье, Украина.

Information about the authors

Samura Iryna Borysivna — PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Medical Formulation of Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Tyhonovsky Oleksandr Volodymyrovych — PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Medical Formulation of Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Надійшла до редакції 23.01.2020

Рецензент — проф.Заморський І.І.

© І.Б. Самура, О.В. Тихоновський, 2020

ІМУНОТЕРАПІЯ РАКУ ПОРОЖНИНИ РОТА І РОТОГЛОТКИГ.А. Гірна¹, І.Д. Костишин¹, М.М. Рожко¹, Р.А. Левандовський²¹Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна²ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна**Ключові слова:**

рак, порожнина рота, ротоглотка, імунотерапія.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 227-233.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.32

E-mail: halynagirna@gmail.com, r.lev@ukr.net

Мета роботи — провести огляд наукових робіт, в яких висвітлювалися види, способи, методи імунотерапії хворих на рак порожнини рота і ротоглотки. Аналізувати результати досліджень у лікуванні раку порожнини рота і ротоглотки з використанням імунопрепаратів та можливості їх застосування.**Висновки**

1. Імуномодуючі методи лікування, які долають імносупресивні сигнали у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки, є науково і терапевтично обґрунтованими.
2. Імунологічна терапія має потенціал для вирішення клінічних проблем у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки шляхом поєднання із специфічними методами лікування.
3. Включення імунотерапевтичних препаратів до схеми комплексного лікування хворих на рак порожнини рота і ротоглотки значно покращує показники виживаності.

Ключевые слова:

рак, полость рта, ротоглотка, иммунотерапия.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 227-233.

ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ

Г.А. Гирна, И.Д. Костышин, М.М. Рожко, Р.А. Левандовский

Цель работы — провести обзор научных исследований, в которых освещались виды, способы, методы иммунотерапии больных раком полости рта и ротоглотки. Анализировать результаты исследований в лечении рака полости рта и ротоглотки с использованием иммунопрепаратов и возможности их применения.**Выводы**

1. Иммуномодулирующие методы лечения, которые преодолевают иммуносупрессивные сигналы у больных раком полости рта и ротоглотки, являются научно и терапевтически обоснованными.
2. Иммунологическая терапия имеет потенциал для решения клинических проблем у больных раком полости рта и ротоглотки путем объединения со специфическими методами лечения.
3. Включение иммунотерапевтических препаратов в схему комплексного лечения больных раком полости рта и ротоглотки значительно улучшает показатели выживаемости.

Keywords: cancer, oral cavity, oropharynx, immunotherapy.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 227-233.

IMMUNOTHERAPY FOR CANCER OF THE ORAL CAVITY AND OROPHARYNX

H.A. Hirna, I.D. Kostyshyn, M.M. Rozhko, R.A. Levandovskyi

Purpose: To review the scientific articles which cover types and methods of immunotherapy of patients with oral cancer and oropharynx. Analyze the research results in treatment of oral and oropharyngeal cancer using immunopreparations and their feasibility.**Conclusions**

1. Immunomodulatory therapies that overcome immunosuppressive signals in patients with oral and oropharyngeal cancer are scientifically and therapeutically reasonable.

2. *Immunological therapy has the potential to solve clinical problems in patients with oral and oropharynx cancer by combination with specific therapies.*

3. *The inclusion of immunotherapeutic drugs in the scheme of complex treatment of patients with oral and oropharynx cancer significantly improve survival rates.*

Вступ. Значний прогрес у розділі імунології в онкології спричинив розробку таких нових методів і способів лікування, як терапія цитокинами і дендритними клітинами, імунна блокада контрольних точок, прийомна передача Т-клітин, лікування моноклональними антитілами та пептидними вакцинами. Багато із цих імунотерапевтичних препаратів були протестовані в доклінічних дослідженнях та продовжують вивчатися у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки, деякі з них впроваджені в лікарську практику.

Мета роботи — провести огляд наукових робіт, в яких висвітлювалися види, способи, методи імунотерапії хворих на рак порожнини рота і ротоглотки. Аналізувати результати досліджень у лікуванні раку порожнини рота і ротоглотки з використанням імунотерапевтичних препаратів та можливості їх застосування.

Основна частина. Із поглибленням знань про імунні дефекти у хворих на рак порожнини рота (РПР) і ротоглотки (РРГ), а також більш ширше розуміння основних механізмів імунної системи в канцерогенезі, частіше і якісніше розробляються обґрунтовані імунотерапевтичні методи і способи лікування РПР і РРГ у комплексі з іншими спеціальними методами [1].

Є кілька класифікацій імунотерапії. Одна з них — це поділ на пасивну та активну імунотерапію. Пасивна включає в себе введення терапевтичних антитіл або специфічних Т-клітин для підвищення імунопов'язаного лізису пухлинних клітин. Активна імунотерапія передбачає введення вакцин, цитокинів, тобто терапія, що активізує існуючі імунні клітини пацієнта, щоб знищити ракові клітини [2].

Інша класифікація [1] поділяє імунотерапію на антиген-неспецифічну і антиген-специфічну. Антиген-неспецифічні методи лікування розроблені для посилення імунної відповіді шляхом стимулювання протипухлинних посередників або шляхом зміни імуносупресії в ділянці пухлини, тобто має широкий вплив. Антиген-специфічні методи лікування викликають фокусовану імунну відповідь по відношенню до пухлинних клітин безпосередньо. Але в більшості випадків для кожної існують певні обмеження. Для антиген-неспецифічного методу — це системна токсичність, а для антиген-специфічного — сильне імунодепресивне середовище пухлини. До антиген-неспецифічної імунотерапії відносять цитокинову терапію та відновлення імуносупресії, до антиген-специфічної — терапію антитілами та пухлинні вакцини.

Беручи до уваги ці класифікації, сформовано п'ять основних шляхів імунотерапії раку голови і шиї [1]:

- I. Терапія цитокинами;
- II. Протиракові вакцини;
- III. Т-клітинна терапія;

IV. Імунологічне орієнтування стовбурових клітин раку голови і шиї;

V. Терапія моноклональними антитілами.

I. Імунна стимуляція цитокинами. Пухлина використовує цитокини, з метою імуносупресії, і створює пропухлинне середовище. Лікування з допомогою цитокинів спрямоване на зміну балансу від пропухлинного, Т-хелпер-2 цитокін переважаючого на антипухлинне Т-хелпер-1/цитотоксичне.

Відновлення імуносупресії в пухлині спрямоване на відновлення мікро- і макросередовища, сприятливого для імунологічного нагляду.

Хворі на рак порожнини рота і ротоглотки мають підвищений рівень імуносупресивних цитокинів, включаючи TGF- β 1, IL-6, IL-10 і VEGF [3]. Це призводить до дисфункції NK клітин, дозрівання DC і активації CTL [4, 5]. Лікування з допомогою цитокинів спрямоване на зміну балансу із пропухлинного, Т-хелпер-2 цитокін переважаючого на антипухлинне Т-хелпер-1 цитотоксичне [6].

Інтерлейкін-2 (IL-2). Найкраще вивченим цитокином, що використовується у хворих на плоскоклітинний рак голови і шиї, є IL-2. Основна його функція полягає в антиген-специфічному клональному поширенню Т-клітин, а також потенціювання неспецифічної активності NK-клітин і LAK [1]. Вперше у 1992 р. високі дози внутрішньовенного введення IL-2 були використані та затверджені [7] у хворих на пухлини голови і шиї різними дослідними центрами з різним успіхом.

Рекомбінантний IL-2 використовують перитуморально, [8] інтранодально або внутрішньоартеріально [9], що викликає збільшення внутрішньопухлинних NK-клітин і підвищує активність пухлинно-інфільтруючих лімфоцитів (Tіls). Це спостереження може бути клінічно значущим, якщо введення IL-2 є місцевим, що значно збільшує безрецидивну і загальну виживаність [10]. Як правило, місцеве застосування IL-2 добре переноситься, у той час як системне введення викликає системну токсичність: гіпотензія, синдром капілярного витоку (капілярна гіперпроницність) і олігурія [9]. Відповідь пухлини є частковою, близько 18% [11].

В окремому дослідженні показано, що перитуморальна і внутрішньонодальна ін'єкції IL-2 збільшують кількість Т-клітин і NK-клітин у пухлинній стромі, а також підвищують цитолітичну активність Tіls. Цікаво, що такі шляхи введення IL-2 також підвищують кількість NK-клітин системно та активують їх і підвищують активність лімфокіну [12].

Відповідно проводилося рандомізоване дослідження хворих на рак порожнини рота і ротоглотки, які отримували перилімфатично IL-2 та операцію з подальшою променевою терапією. Отримані результати — по-

Наукові огляди

ліпшення загальної 5-річної виживаності більше ніж на 25% [13].

Розроблено препарат ALT-801, що складається з IL-2 та T-клітинних рецепторів, специфічних до комплексу p53/HLA-A для цілеспрямованого введення в пухлину з позитивною експресією p53. Це сприяє більш високій ефективності і меншій токсичності [8].

Интерлейкін-12 (IL-12) використовується з аналогічною метою — імуностимуляції у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки. Внутрішньопухлинні ін'єкції IL-12 призводять до зростання інфільтрації В-клітин у пухлині і лімфатичних вузлах і їх активації [14]. IL-12 збільшує NK клітини в пухлині, а також 128-кратно збільшує IFN- γ mRNA в лімфатичних вузлах [15]. На даний час IL-12 не є одобренний FDA, адже потрібні подальші дослідження механізму його дії, аналіз ускладнень його використання, зокрема для раку порожнини рота і ротоглотки [16].

Интерферон-гамма (IFN- γ). Системна IFN- γ терапія була проведена у двох незалежних дослідженнях у хворих на рак порожнини рота, ротоглотки, носоглотки. Хворим протягом 24 годин вводили 0,25 мг/м² IFN- γ 1 раз на тиждень, у загальному — 4 рази. У першому — 37,5% осіб і в другому — 44,5% пацієнтів мали мінімальну токсичність [17]. Імунологічні реакції підтвердили стабілізацію захворювання у 50% пацієнтів [17].

IFN- γ також застосовували у кількох невеликих дослідженнях у комбінації із цисплатином/5-фторурацилом [18], ізотретиноїном/вітамін Е [19] та IL-2 [20]. Результати були також неоднозначними. Інші дослідження не дали об'єктивних результатів [21].

Интерферон-альфа (IFN- α) у поєднанні з IL-12 у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки викликає значний регрес пухлини у 2 з 11 випадків [20]. У другому дослідженні IFN- α окремо поєднувався з ізотретиноїном або вітаміном Е. Результатом його — 5-річна виживаність без прогресування захворювання і в цілому коефіцієнт виживання 80 і 81,3%, відповідно [14].

IFN- γ та IFN- α вивчалися в невеликих дослідженнях не тільки окремо, а і з іншими методами лікування, і їх результати також є неоднозначними [19, 20].

Комбінована терапія може бути більш ефективною, ніж однокомпонентна. Розроблено препарат під назвою IRX-2, який містить суміш протипухлинних цитокінів IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-1 β , G-CSF, GM-CSF і TNF- α , а також агенти, які змінюють імуносупресію, а саме індометацин і циклофосфамід [22]. Із досліджень відомо, що дефіцит цинку спостерігається у 50% хворих на рак порожнини рота і ротоглотки та корелює із стадіями раку [23]. Тому цинк також включений до складу препарату, оскільки це необхідний мінерал для розвитку клітинного імунітету. Проходили клінічні дослідження IRX-2 у 27 хворих з II–IVa стадіями раку порожнини рота і ротоглотки. Протягом 21 дня до операції вони отримували IRX-2, після операції — променеви чи хіміопроменеви терапію.

Результати були позитивними: регресія пухлини — у 16% пацієнтів, 74% мали дещо зменшення розмірів

пухлини або її стабілізацію до операції [23]. Токсичність її виявилася мінімальною. Крім того, загальна виживаність за 2 роки становить 73%, загальна 3 - річна виживаність становила 69%, а 5 - річна — 65% [23].

Важливо відзначити, що визначалося значне збільшення пухлинної та регіонарної лімфоцитарної інфільтрації у тих хворих, що отримували IRX-2.

Визначається значне зменшення кількості циркулюючих В-клітин у крові на фоні збільшення інфільтрації пухлини В-клітинами і активації хемокінів. Це підтверджує теорію, IRX-2 сприяє міграції В-клітин із крові в місце пухлини і в регіонарні лімфатичні вузли. Також виявлено, що загальна кількість Т-лімфоцитів не змінюється, але середнє число циркулюючих у периферичній крові naïve Т-клітин (CD3+ CD45RA+ CCR7+) і Т-клітин центральної пам'яті (CD3+ CD45RA- CCR7+ CD27+) зменшилася, а середня кількість ефекторних Т-клітин пам'яті (CD3+ CD45RA+ CCR7-CD27-) збільшилася помірно. Отже, можна вважати, що IRX-2 бере участь у стимулюванні і диференціації naïve Т-клітин у Т-клітини пам'яті [24]. Поліпшення 5-річного виживання корелює з високою загальною інфільтрацією лімфоцитів у зразках пухлини [24]. Для підтвердження цих даних проводиться велике міжнародне дослідження (фаза ІІВ), результати яких ще не опубліковані.

Оцінка впливу IRX-2 на NK-клітини показала покращену цитотоксичність NK-клітин, відновлення активізуючих NK-клітинних рецепторів та захист NK-клітин від пригнічення TGF- β [25]. Додаткові експерименти виявили, що дендритні клітини можуть дозрівати з допомогою IRX-2, і вони мають більш високу щільність пухлинного антигену, а цитотоксичні Т-клітини, захоплені цими дендритними клітинами, мали більш високі рівні цитотоксичності [26].

II. Вакцини

Вакцини є двох видів: профілактичні та лікувальні. Профілактичні вакцини були використані для профілактики раку, викликані вірусами. Але успішного застосування цих вакцин для лікування раку порожнини рота і ротоглотки не виявлено [27, 28].

Метою ракових вакцин є створення клінічно значущої регресії пухлини шляхом активації адаптивної імунної системи з презентацією пухлино-специфічних антигенів (TSA) або асоційованих із пухлинами антигенів (TAA) з основним пептидним комплексом гістосумісності (MHC) для розпізнавання Т-клітин або на поверхні пухлинної клітини для розпізнавання В-клітин [1, 30].

TAA наявні в нормальних тканинах, на відміну від TSA, які є унікальними для пухлини, і тому, як правило, є тільки тиждень імуногенними. Ракові вакцини прагнуть порушити цей толерантний фенотип кількома різними шляхами, які були випробувані в клінічних дослідженнях. Це презентація пептидів або білків з імуногенними рекомбінантними вірусами, або бактерій, чи дріжджів, цілих пухлинних клітин, або це доставка пептидно-активованих DCs [30]. Також це застосування ДНК-вакцин, які кодують TAA, доставку цілих

вбитих пухлинних клітин або пептидних дендритних клітин [30].

Використання вакцин на основі ДНК включає в себе доставку кодованих конструкцій ТАAs, які потім приймаються та експресуються APCs [31] для активації адаптивної імунної системи. Проте в даному методі тільки обмежена кількість ТАА може бути доставленою для орієнтації, і таким чином, пухлини без цільових антигенів можуть уникнути виявлення за допомогою цього методу. Доставка цілих інактивованих пухлинних клітин вирішує цю проблему, презентуючи всі ТАА як можливі імуногенні, однак, це може зменшити експресію конкретної мішені і тим самим зменшити його обробку та подання APCs [31].

HPV є ще однією ціллю ракової вакцини у хворих на рак голови і шиї. Пептидна вакцина, одержана з вірусних онкопротеїнів HPV-16 E6 та E7, була нещодавно протестована у дослідженні і показала імунологічну відповідь [29]. Вважається, що HPV відіграє важливу роль у патогенезі РПП і РРГ та його виявлено в багатьох цих пухлинах, хоч і не у всіх [32]. Онкопротеїни E6 та/або E7 були мішенями у пухлинах порожнини рота і ротоглотки з HPV+. У п'яти пацієнтів [33] проведено вивчення доцільності вакцини проти пептиду HPV 16. Чотири пацієнти мали помірну імунну відповідь на пептид HLA-II, але до HLA-I обмежену.

Доклінічні дані підтверджують доцільність поєднання вакцин проти HPV з антитілами проти PD-1 для посилення відповіді на імунотерапію [34].

Жодна пептидна вакцина для раку порожнини рота чи ротоглотки на даний час ще не була затверджена FDA, хоча більш ніж 500 пептидів пройшли стадії доклінічних випробувань [35]. Мультипептидна вакцина на даний час протестована і покращує прогноз пацієнтів із прогресуючим раком голови і шиї [36].

Моноцити хворих на рак порожнини рота і ротоглотки I–IVa стадій використовувалися для створення аутологічних DC *in vitro*. Пацієнти були проліковані, після чого їм проводилася вакцинація аутологічними DC, з p53 та допоміжним пептидом, отриманим із правця. У клінічному дослідженні фази I [37] продемонстрована безпека цієї вакцини та збільшення p53-специфічних Т-клітин в 11 із 16 пацієнтів. Абсолютна кількість Tregs значно зменшена після вакцинації. Дворічна виживаність без ознак рецидиву виявилася вищою порівняно з невакцинованими пацієнтами.

В іншому дослідженні хворих на рак порожнини рота і ротоглотки використовували DC-вакцини як ад'ювантну терапію. DC-вакцини використовують сильну антигенну здатність представлення DC для стимуляції первинних та вторинних імунних реакцій Т- та В-клітинами. У 16 хворих тричі проводилися ін'єкції дендритних клітин із певним інтервалом з p53 пептидом [38]. Токсичності II-IV ступеня не виявлено, а виживання без прогресування протягом двох років становила 88%. Вакциновані пацієнти мали зменшення Treg.

III. Прийомна Т-клітинна імунотерапія у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки

Прийомна Т-клітинна імунотерапія (ACT) — це один із методів імунотерапії, що активує існуючі імунні клітини пацієнта для розпізнавання і усунення пухлинних клітин, з кінцевою метою — вироблення клітинпам'яті, які теоретично створюватимуть довготривалі протипухлинні імунні реакції [7]. Така терапія передбачає, що пацієнтам уводять (шляхом ін'єкції) Т-клітини, які були зовнішньо зміненими специфічно до антиген-мішені пухлини.

Ці Т-клітини можуть бути похідними пухлини пацієнта, що проникають в інфільтруючі лімфоцити (TIL) або периферичні клітини кісткового мозку (PBMCS), які потім оброблені *ex vivo*, і вводяться пацієнту [1]. Однак для цього потрібна добре обладнана лабораторія і цей метод є досить трудомістким. Тому досліджувалися інші підходи [7], до яких належать: використання генетично модифікованих Т-клітин, що експресують специфічні для пухлини антигенні рецептори, а також використання химерних антигенних рецепторів (CARs), які поєднують позаклітинне антитіло з Т-клітинним рецептором. CARs забезпечують антиген-специфічну активацію за допомогою високоафінних позаклітинних антитіл та поєднують це з ефектами цитотоксичної Т-клітини [7]. Зокрема, у 43 хворих на рак порожнини рота і ротоглотки використовувалася методика «прийомного Т-клітинного трансферу» у поєднанні з радикальною операцією та хіміотерапією. У цих пацієнтів досліджено, що більше лімфоцитів проникали в місце пухлини, а загальна виживаність та регресія були покращені порівняно з пацієнтами, які отримували лише хіміотерапію. Ця терапія добре переносилася, при цьому ускладнення відповідали побічним ефектам хіміотерапевтичних препаратів [39].

IV. Імунологічне орієнтування стовбурових клітин раку порожнини рота і ротоглотки

Одним із перспективних напрямків імунотерапії є орієнтація на ракові стовбурові клітини (CSCs). CSC — клітини, що ініціюють рак, відіграють важливу роль в ініціації пухлини, рецидиві, метастазуванні та резистентності до традиційної терапії [40, 41]. Є багато теоретичних причин, які дають підстави для розробки імунних підходів до цільових CSC [42]. Маркери CSC, включаючи ALDH, CD44, CD133 і HER2, можуть надавати специфічні цілі для імунотерапії CSC.

Маркер клітинної поверхні CD44 може бути використаний для ідентифікації високоонкогенної популяції клітин у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки [43]. Згодом було визначено, що високий рівень альдегіддегідрогенази (ALDH) ще більш специфічний маркер для визначення популяції CSCs у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки [44]. Важливо відзначити, що *in vitro* CSCs закріплені Т-клітинами, спеціально орієнтовані на CSCs *in vivo* [45]. Вони продемонстрували, що перенесення ALDH1A1-специфічних CD8+ Т-клітин усуває стовбурові клітини раку ALDH1A1 плоскоклітинної карциноми порожнини рота і ротоглотки, пригнічує ріст і метастази пухлини (експериментально на тваринах) [46, 47].

Наукові огляди

У 2013 році група дослідників генерувала анти-CD3/анти-CD133-біспецифічне антитіло (BsAb) і зв'язала його з клітинами індукованими цитокинами (CIK), як ефекторними клітинами (BsAb-CIK) для цілеспрямованого виявлення CD133 високих CSC. Вбивство ракових стовбурових клітин CD133 клітинами BsAb-CIK були значно вищі, ніж вбивство CIK хазяїна чи клітинами CIK, зв'язаними з анти-CD3 (CD3-CIK) без CD133 [48]. Разом ці дослідження показують, що потенційні CSC-специфічні Т-клітини можуть бути сформовані *in vitro* для подальшого прийомного перенесення пацієнту з пухлиною, щоб орієнтувати CSC *in vivo* та ліквідувати пухлину, включаючи РПР і РПГ.

Т-клітини, специфічні для CSC, можуть бути сформовані *in vitro* для подальшої прийомної передачі в пухлину хазяїна, що містять пухлини, для цільових CSC та ліквідації пухлин *in vivo* [46, 47]. Використання природних клітин, що представляють антиген, таких, як дендритні клітини, для ініціювання специфічних для пухлини Т-клітинних реакцій, є перспективним стратегічним підходом до вакцинації раку. Запропоновано оцінити вплив CSC-дендритних клітин як вакцини [49].

Відновлення імуносупресії, індукованої пухлиною, відноситься до антиген-неспецифічної імунотерапії, що може використовуватися у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки. Ці стратегії спрямовані на відновлення мікро- і макросередовища, сприятливого для імунологічного нагляду; виснажують супресивні популяції, які є в пухлині; блокують молекулярний механізм негативних регуляторів адекватної імунної відповіді.

Тирозинкіназа сприяє імуносупресії, зазвичай надмірно експресується і активується в багатьох пухлинах, включаючи пухлини порожнини рота і ротоглотки [50]. Похідні пухлини сприяють також аберантній активації тирозинкінази в кровотворній системі, що призводить до накопичення супресорних клітин мієлоїдного походження (MDSCs). Сутен (сунітиніб) — синтетичний препарат, який пригнічує множинні тирозинкінази (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR, c-kit, ret, STAT3 і т. д.) і показує сильні ефекти проти MDSCs, тобто перешкоджає накопиченню MDSCs та індукуює апоптоз пухлинних клітин. Клінічні випробування сутену у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки продемонстрували значні ускладнення, серед яких лімфопенія, нейтропенія і тромбоцитопенія [51] та погана терапевтична ефективність [52, 53]. Ряд інших селективних інгібіторів тирозинкінази знаходяться в стадії розробки [50]. Деякі інгібіторами тирозинкінази можна вважати моноклональні антитіла.

Вітамін D діє на MDSCs. Він індукуює дозрівання MDSCs в імуностимулюючі DCs [54, 55], а також пригнічує вироблення пухлиною VEGF і фактора гіпоксії 1 (HIF-1a) [56], які беруть участь в індукції MDSCs пухлиною. Незважаючи на те, що не ясно, чи вітамін D діє на MDSCs прямо чи через додаткові механізми, проведено дослідження, в якому хворі на рак порожнини рота і ротоглотки отримували вітамін D у передопераційному періоді. Це дозволило зменшити кількість

MDSCs у пухлині і збільшити кількість зрілих DC та активованих Т-клітин (CD4+ і CD8+) [57]. Це має велике значення, оскільки період ремісії тривав вдвічі довше, ніж у пацієнтів, які не отримували вітамін D. Необхідні подальші дослідження для характеристики впливу вітаміну D на пухлину порожнини рота і ротоглотки і виживаність хворих.

Інгібітори циклооксигенази-2 (COX-2) призупиняють надмірну експресію PGE2 пухлиною, і таким чином, дають можливість блокувати диференціацію та активацію MDSC [58]. Целекоксиб — специфічний інгібітор COX-2, при застосуванні в поєднанні з променевою терапією та ерлотинібом (Erlotinib), блокує рецептор EGFR, призвів до безрецидивного виживання 60% хворих протягом одного року [59]. У поєднанні з блокує рецепторів EGFR — гефітинібом, 22% неоперабельних хворих або хворих з віддаленими метастазами раку порожнини рота чи ротоглотки мали часткову регресію [60]. Хоча переносимість целекоксибу добра в періоді дослідження, його використання в тривалому лікуванні — обмежене внаслідок впливу на серцево-судинну систему [61].

Інгібітори фосфодіестерази. Фосфодіестераза-5 (PDE-5) спрямовує свій вплив на пригнічення MDSC. Їх інгібування, шляхом регулювання внутрішньоклітинної концентрації cGMP, є достатньою для пригнічення аргінази 1, NOS2 і IL4a на MDSCs, тим самим зменшуючи їх супресивний вплив [62]. Досліджено введення PDE5 (силденафіл або тадалафіл) у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки перед хімотерапевтичним або хірургічним лікуванням. Результати показують, що блокада PDE5 знижує концентрацію MDSC та Treg у крові та пухлинній тканині, відновлює проліферацію Т-клітин в анти-CD3/анти-CD28 стимульованих мононуклеарних клітинах периферичної крові (PBMCs) [63] та збільшує пул пухлинно-специфічних CD8+ клітин.

Алкілувальні агенти можуть проявляти імунотерапевтичний вплив. Дійсно, циклофосфамід або іфосфамід у низьких дозах можуть знизити концентрацію Treg у крові [64]. Цікаво, що при комбінуванні циклофосфаміду із цисплатином і 13-цисретиноевою кислотою, позитивна реакція пухлини на таку терапію спостерігалася у 72% хворих на рак порожнини рота і ротоглотки з віддаленими метастазами [65].

Висновки

1. Імуномодулюючі методи лікування, які долають імуносупресивні сигнали у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки, є науково і терапевтично обґрунтованими.

2. Імунологічна терапія має потенціал для вирішення клінічних проблем у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки шляхом поєднання із специфічними методами лікування.

3. Включення імунотерапевтичних препаратів у схему комплексного лікування хворих на рак порожнини рота і ротоглотки значно покращує показники виживаності.

Список літератури

- Li Q, Prince ME, Moyer JS. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2015;51(4):299–304.
- Bell RB, Leidner R, Feng Z, Crittenden M.R, Gough MJ, Fox BA. Developing an Immunotherapy Strategy for the Effective Treatment of Oral, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73:107-S15.
- Siveen KS, Kuttan G. Role of macrophages in tumor progression. *Immunol Lett.* 2009;123:97–102.
- Wang T, Niu G, Kottylewski M, Burdelya L, Shain K, Zhang S, et al. Regulation of the innate and adaptive immune responses by stat-3 signaling in tumor cells. *Nat Med.* 2004;1:48–54.
- Kortylewski M, Kujawski M, Wang T, Wei S, Zhang S, Pilon-Thomas S, et al. Inhibiting STAT3 signalling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. *Nat Med.* 2005; 12:1314–21.
- Agada FO, Alhamarneh O, Stafford ND, Greenman J. Immunotherapy in head and neck cancer: current practice and future possibilities. *J Laryngol Otol.* 2009; 123(1):19–28. DOI:10.1017/S0022215108003356.
- Raval RR, Sharabi AB, Walker AJ, Drake CG, Sharma P. Tumor immunology and cancer immunotherapy: summary of the 2013 SITC primer. *J Immunother Cancer.* 2014;2:14.
- Fishman MN, Thompson JA, Pennock GK, Gonzalez R, Diez LM, Daud AI, et al. Phase I trial of ALT-801, an interleukin-2/T-cell receptor fusion protein targeting p53 (aa264–272)/HLAA*0201 complex, in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res.* 2011;17(24):7765–75. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-1817.
- Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Aebersold PM, Linehan WM, Seipp CA, et al. Experience with the use of high-dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. *Ann Surg.* 1989;210(4):474–84.
- Rossig C, Brenner MK. Genetic modification of T lymphocytes for adoptive immunotherapy. *Mol Ther.* 2004;10(1):5–18. DOI:10.1016/j.yimthe.2004.04.014.
- Shirakura Y, Mizuno Y, Wang L, Imai N, Amaie C, Sato E, et al. T-cell receptor gene therapy targeting melanoma-associated antigen-A4 inhibits human tumor growth in non-obese diabetic/SCID/gammacnull mice. *Cancer Sci.* 2012; 103(1):17–25. dDOI:10.1111/j.1349-7006.2011.02111.x
- Whiteside TL, Letessier E, Hirabayashi H, Vitolo D, Bryant J, Barnes L, et al. Evidence for local and systemic activation of immune cells by peritumoral injections of interleukin 2 in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res.* 1993;53:5654–62.
- De Stefani A, Forni G, Ragona R, et al. Improved survival with perilymphatic interleukin 2 in patients with resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Cancer.* 2002;95:90–7.
- Rapidis AD, Wolf GT. Immunotherapy of head and neck cancer: current and future considerations. *J Oncol.* 2009;2009: Article ID 346345. DOI:10.1155/2009/346345.
- Van Herpen CM, Looman M, Zonneveld M, et al. Intratumoral administration of recombinant human interleukin 12 in head and neck squamous cell carcinoma patients elicits a T-Helper 1 profile in the locoregional lymph nodes. *Clinical Cancer Research.* 2004;10(8):2626–635.
- Tugues S, Burkhard SH, Ohs I, et al. New insights into IL-12-mediated tumor suppression. *Cell Death Differ.* 2015;22(2):237–46. DOI:10.1038/cdd.2014.134
- Richtsmeier WJ, Koch WM, McGuire WP, Poole ME, Chang EH. Phase I-II study of advanced head and neck squamous cell carcinoma patients treated with recombinant human interferon gamma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990; 116(11):1271–77.
- Bazarbashi S, Rahal M, Raja MA, et al. A pilot trial of combination cisplatin, 5-fluorouracil and interferon-alpha in the treatment of advanced esophageal carcinoma. *Chemotherapy.* 2002;48:211–16.
- Seixas-Silva JA, Richards T, Khuri FR, et al. Phase 2 bioadjuvant study of interferon alfa-2a, isotretinoin, and vitamin E in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term follow-up. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:304–307.
- Urba SG, Forastiere AA, Wolf GT, Amrein PC. Intensive recombinantinterleukin-2 and alpha-interferon therapy in patients with advanced head and neck squamous carcinoma. *Cancer.* 1993;71:2326–31.
- Mahjoubi R, Bachouchi M, Munck JN, Busson P, Gasmi J, Azli N, et al. Phase II trial of recombinant interferon gamma in refractory undifferentiated carcinoma of the nasopharynx. *Head Neck.* 1993;15(2):115–18.
- Czystowska M, Han J, Szczepanski MJ, Szajnik M, Quadrini K, Brandwein H, et al. IRX-2, a novel immunotherapeutic, protects human T cells from tumor-induced cell death. *Cell Death Differ.* 2009;16(5):708–18. DOI:10.1038/cdd.2008.197.
- Wolf GT, Fee WE, Dolan RW, et al. Novel neoadjuvant immunotherapy regimen safety and survival in head and neck squamous cell cancer. *Head Neck.* 2011;33:1666–74.
- Wolf GT, Moyer JS, Kaplan MJ, Newman JG, Egan JE, Berinstein NL, & Whiteside TL. IRX-2 natural cytokine biologic for immunotherapy in patients with head and neck cancers. *OncoTargets and therapy* 2018;11:3731–746. DOI:10.2147/OTT.S165411.
- Schilling B, Halstead ES, Schuler P, Harasymczuk M, Egan JE, Whiteside TL. IRX-2, a novel immunotherapeutic, enhances and protects NK-cell functions in cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2012;9:1395–405.
- Schilling B, Harasymczuk M, Schuler P, Egan J, Ferrone S, Whiteside TL. IRX-2, a novel immunotherapeutic, enhances functions of human dendritic cells. *PLoS One.* 2013;2:e7234.
- Yewdell JW. DRiPs solidify: progress in understanding endogenous MHC class I antigen processing. *Trends Immunol.* 2011;32:548.
- Turcotte S, Rosenberg SA: Immunotherapy for metastatic solid cancers. *Adv Surg.* 2011;45:341.
- Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, et al: Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2009;361:1838.
- Schlom J, Hodge JW, Palena C, et al. Therapeutic cancer vaccines. *Adv Cancer Res.* 2014;121:67–124.
- Bauman JE, Gooding WE, Clump DA, et al. Phase I trial of cetuximab, intensity modulated radiotherapy (IMRT), and the anti-CTLA-4 monoclonal antibody (mAb) ipilimumab in previously untreated, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (PULA HNSCC). *J Clin Oncol.* 2014;32.
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:1944–56.
- Voskens CJ, Sewell D, Hertzano R, et al. Induction of MAGE-A3 and HPV-16 immunity by Trojan vaccines in patients with head and neck carcinoma. *Head Neck.* 2012;34:1734–46.
- Pai S, Smith D, Peng S, et al. Therapeutic HPV vaccine increases sensitivity of poorly immunogenic tumor to anti-PD-1 monotherapy. Presented at: fifth international conference on innovative approaches in head and neck oncology; February 2015; Nice, France; (abstr 0058); n.d.
- Li W, Joshi MD, Singhania S, Ramsey KH, Murthy AK. Peptide vaccine: progress and challenges. *Vaccines (Basel).* 2014;2:515–36. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines2030515>
- Yoshitake Y, Fukuma D, Yuno A, Hirayama M, Nakayama H, Tanaka T, et al. Phase II clinical trial of multiple peptide vaccination for advanced head and neck cancer patients revealed induction of immune responses and improved OS. *Clin Cancer Res.* 2015;21:312–21. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432>.

Наукові огляди

- CCR-14-0202
37. Andrade P, Deleo A, Visus C, Butterfield L, Argiris A, Ferris RL. Phase I adjuvant trial of multi-epitope p53 vaccine for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2009;27:15.
 38. Schuler PJ, Harasymczuk M, Visus C, et al. Phase I dendritic cell p53 peptide vaccine for head and neck cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20:2433–44.
 39. Jiang P, Zhang Y, Archibald SJ, Wang H. Adoptive cell transfer after chemotherapy enhances survival in patients with resectable HNSCC. *Int Immunopharmacol.* 2015;28:208–14.
 40. Croker AK, Allan AL. Cancer stem cells: implications for the progression and treatment of metastatic disease. *J Cell Mol Med.* 2008;1:374–90. DOI.org/10.1111/j.1582-4934.2007.00211.x.
 41. Mery B, Guy J-B, Espenel S, Wozny A-S, Simonet S, Vallard A, et al. Targeting head and neck tumoral stem cells: From biological aspects to therapeutic perspectives. *World J Stem Cells.* 2016;8:13–21. DOI.org/10.4252/wjsc.v8.i1.13
 42. Hirohashi Y, Torigoe T, Tsukahara T, Kanaseki T, Kochin V, Sato N. Immune responses to human cancer stem-like cells/cancer-initiating cells. *Cancer Sci* 2016; 107:12–17. DOI.org/10.1111/cas.12830
 43. Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:973–78.
 44. Clay MR, Tabor M, Owen JH, et al. Single-marker identification of head and neck squamous cell carcinoma cancer stem cells with aldehyde dehydrogenase. *Head Neck.* 2010;32:1195–201.
 45. Bonnet D, Warren EH, Greenberg PD, Dick JE, Riddell SR. CD8(+) minor histocompatibility antigen-specific cytotoxic T lymphocyte clones eliminate human acute myeloid leukemia stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96: 8639–44.
 46. Visus C, Wang Y, Lozano-Leon A, et al. Targeting ALDH (bright) human carcinoma-initiating cells with ALDH1A1-specific CD8+ T cells. *Clin Cancer Res.* 2011;17:6174–84.
 47. Visus C, Ito D, Amoscato A, et al. Identification of human aldehyde dehydrogenase 1 family member A1 as a novel CD8+ T-cell-defined tumor antigen in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res.* 2007;67:10538–45.
 48. Huang J, Li C, Wang Y, et al. Cytokine-induced killer (CIK) cells bound with anti-CD3/anti-CD133 bispecific antibodies target CD133(high) cancer stem cells in vitro and in vivo. *Clin Immunol.* 2013;149:156–68.
 49. Ning N, Pan Q, Zheng F, Teitz-Tennenbaum S, Egenti M, Yet J, et al. Cancer stem cell vaccination confers significant antitumor immunity. *Cancer Res* 2012;72: 1853–64. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-472.CAN-11-1400>
 50. Burtness B, Bauman JE, Galloway T. Novel targets in HPVnegative head and neck cancer: overcoming resistance to EGFR inhibition. *Lancet Oncol.* 2013;14(8): e302–9. DOI:10.1016/s1470-2045(13)70085-8.
 51. Choong NW, Kozloff M, Taber D, Hu HS, Wade J 3rd, Ivy P, et al. Phase II study of sunitinib malate in head and neck squamous cell carcinoma. *Invest New Drugs.* 2010;28(5): 677–83. DOI:10.1007/s10637-009-9296-7.
 52. Fountzilas G, Fragkoulidi A, Kalogera-Fountzila A, Nikolaidou M, Bobos M, Calderaro J, et al. A phase II study of sunitinib in patients with recurrent and/or metastatic non-nasopharyngeal head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;65(4):649–60. DOI:10.1007/s00280-009-1070-1.
 53. Machiels JP, Henry S, Zanetta S, Kaminsky MC, Michoux N, Rommel D, et al. Phase II study of sunitinib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: GORTEC 2006-01. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):21–8. DOI:10.1200/JCO.2009.23.8584
 54. Garrity T, Pandit R, Wright MA, Benefield J, Keni S, Young MR. Increased presence of CD34+ cells in the peripheral blood of head and neck cancer patients and their differentiation into dendritic cells. *Int J Cancer.* 1997;73(5): 663–69.
 55. Young MR, Wright MA, Vellody K, Lathers DM. Skewed differentiation of bone marrow CD34 cells of tumor bearers from dendritic toward monocytic cells, and the redirection of differentiation toward dendritic cells by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Int J Immunopharmacol.* 1999;21(10):675–88.
 56. Ben-Shoshan M, Amir S, Dang DT, Dang LH, Weisman Y, Mabeesh NJ. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 (Calcitriol) inhibits hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway in human cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2007;6(4):1433–9. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-06-0677
 57. Walsh JE, Clark AM, Day TA, Gillespie MB, Young MR. Use of alpha,25-dihydroxyvitamin D3 treatment to stimulate immune infiltration into head and neck squamous cell carcinoma. *Hum Immunol.* 2010;71(7):659–65. DOI:10.1016/j.humimm.2010.04.008
 58. Ochoa AC, Zea AH, Hernandez C, Rodriguez PC. Arginase, prostaglandins, and myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2 Pt 2):721s–6s. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-2197.
 59. Kao J, Genden EM, Chen CT, Rivera M, Tong CC, Misiukiewicz K, et al. Phase 1 trial of concurrent erlotinib, celecoxib, and reirradiation for recurrent head and neck cancer. *Cancer.* 2011;117(14):3173–81. DOI:10.1002/cncr.25786.
 60. Wirth LJ, Haddad RI, Lindeman NI, Zhao X, Lee JC, Joshi VA, et al. Phase I study of gefitinib plus celecoxib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):6976–81. DOI:10.1200/JCO.2005.02.4182.
 61. Dajani EZ, Islam K. Cardiovascular and gastrointestinal toxicity of selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors in man. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59(Suppl 2):117–33.
 62. Serafini P, Meckel K, Kelso M, Noonan K, Califano J, Koch W, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition augments endogenous antitumor immunity by reducing myeloid-derived suppressor cell function. *J Exp Med.* 2006;203(12): 2691–702.
 63. Serafini P, Mgebhoff S, Noonan K, Borrello I. Myeloid-derived suppressor cells promote cross-tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T cells. *Cancer Res.* 2008;68(13):5439–49. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-6621
 64. Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, Ladoire S, Roux S, Martin F, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4 CD25 regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2007;56(5):641–48. DOI:10.1007/s00262-006-0225-8.
 65. Recchia F, Lalli A, Lombardo M, De Filippis S, Saggio G, Fabbri F, et al. Ifosfamide, cisplatin, and 13-Cis retinoic acid for patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I–II study. *Cancer.* 2001;92(4):814–21.

Відомості про авторів

Гірна Г. А. — здобувач, стоматолог-хірург, асистент кафедри онкології та кафедри стоматології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна.

Костишин І. Д. — онкохірург, к.мед.н, доцент кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна.

Рожко М. М. — заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України, д.мед. н., професор

кафедри стоматології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна.

Левандовський Р. А. — д.мед. н., доцент кафедри ортопедичної стоматології ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах

Гирна Г. А. — соискатель, стоматолог-хирург, ассистент кафедры онкологии и кафедры стоматологии последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, г. Ивано-Франковск, Украина.
Костышин И. Д. — онкохирург, к.мед. н., доцент кафедры онкологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, г. Ивано-Франковск, Украина.

Рожко М. М. — заслуженный деятель науки и техники Украины, лауреат Государственной премии Украины, д.мед. н., профессор кафедры стоматологии последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, г. Ивано-Франковск, Украина.

Левандовский Р. А. — д.мед. н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ВДНЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors

Hirna H. A. — applicant, dental surgeon, Assistant of the Department of Oncology and Department of Dentistry, Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Kostyshyn I. D. — surgical oncologist, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Rozhko M. M. — Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Laureate of the State Prize of Ukraine, Professor of the Department of Dentistry of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Levandovskyi R. A. — DSc, Department of Orthopedic Dentistry, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 20.01.2020

Рецензент — проф. Годованець О.І.

© Г.А. Гірна, І.Д. Костишин, М.М. Рожко, Р.А. Левандовський, 2020

АНАЛІЗ ВПЛИВУ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ НА СТАН КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ ТА З'ЯСУВАННЯ ДІЇ ПРОТИПУХЛИННИХ ХІМІОПРЕПАРАТІВ НА РЕГЕНЕРАЦІЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Т.В. Рябенко, А.О. Понирко

Сумський державний університет, медичний інститут,
м.Суми, Україна

Ключові слова:
онкологія, хіміотерапія,
репаративний
остеогенез,
метастази, кісткове
ремоделювання.

Буковинський медичний
вісник. Т.24, № 1 (93).
С. 242-249.

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.33

E-mail: tanjasumy80@
gmail.com,
ponyrkoalina123
@gmail.com

Резюме. *Порушення кісткового метаболізму у пацієнтів з онкологічними захворюваннями може проявлятися розвитком остеопорозу, виникненням патологічних переломів та метастатичним ураженням кісток. Враховуючи необхідність призначення хіміотерапії для лікування злоякісних новоутворень, регенерація кісткової тканини досить часто відбувається за умов застосування протипухлинних хіміопрепаратів.*

Мета роботи — проаналізувати зміни кісткової системи при онкологічних захворюваннях та з'ясувати вплив хіміотерапії на регенерацію кісток.

Висновки. *Пацієнти з онкологічними захворюваннями мають високий ризик розвитку остеопорозу і переломів кісток внаслідок прямого впливу самої пухлини та побічних ефектів хіміотерапії. Застосування протипухлинної хіміотерапії впливає на темпи ремоделювання кісткової тканини, зокрема пригнічує функцію остеобластів, зменшує їх кількість, стимулює остеокласти і порушує процеси мінералізації кісткової тканини. Внаслідок цього відбувається зменшення маси кісткової тканини, що значно підвищує ризик виникнення переломів у онкохворих при проведенні хіміотерапії.*

Ключевые слова:
онкология,
химиотерапия,
репаративный
остеогенез,
метастазы, костное
ремоделирование.

Буковинский медицин-
ский вестник. Т.24, № 1
(93). С. 242-249.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ И ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ХИМИОПРЕПАРАТОВ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ КОСТНОЙ ТКАНИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Т.В. Рябенко, А.А. Понирко

Резюме. *Нарушение костного метаболизма у пациентов с онкологическими заболеваниями может проявляться развитием остеопороза, возникновением патологических переломов и метастатическим поражением костей. Учитывая необходимость назначения химиотерапии для лечения злокачественных новообразований, регенерация костной ткани достаточно часто происходит в условиях применения противоопухолевых химиопрепаратов.*

Цель работы — проанализировать изменения костной системы при онкологических заболеваниях и исследовать влияние химиотерапии на регенерацию костей.

Выводы. *Пациенты с онкологическими заболеваниями имеют высокий риск развития остеопороза и переломов костей в результате прямого влияния самой опухоли и побочных эффектов химиотерапии. Применение противоопухолевой химиотерапии воздействует на темпы ремоделирования костной ткани, в частности подавляет функцию остеобластов, уменьшает их количество, стимулирует остеокласты и нарушает процессы минерализации костной ткани. В результате происходит уменьшение массы костной ткани, что значительно повышает риск возникновения переломов у онкобольных при проведении химиотерапии.*

Keywords: oncology, chemotherapy, reparative osteogenesis, metastases, bone remodeling.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 242-249.

ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF MALIGNANT NEW FORMATIONS ON THE STATE OF THE BONE SYSTEM AND STUDY OF THE ACTION OF ANTITUMOR CHEMICAL DRUGS ON BONE TISSUE REGENERATION (LITERARY REVIEW)

T.V. Ryabenko, A.O. Ponyrko

Abstract. Impaired bone metabolism in cancer patients may be manifested by the development of osteoporosis, the appearance of pathological fractures, and the development of metastatic bone involvement. Given the need to prescribe chemotherapy for the treatment of cancer, bone regeneration is quite often the case with the use of anticancer chemotherapy.

Conclusions. Cancer patients are at high risk for osteoporosis and bone fractures due to the direct effects of the tumor itself and the side effects of chemotherapy. The use of antitumor chemotherapy affects the rate of bone remodeling, in particular inhibits the function of osteoblasts, reduces their number, stimulates osteoclasts and disrupts the processes of bone mineralization. As a result, there is a decrease in bone mass, which significantly increases the risk of fractures in cancer patients during chemotherapy.

Вступ. Кількість онкологічних хворих стрімко збільшується щороку. У кожного другого хворого на рак у патологічний процес залучаються кістки. Ураження кісткової тканини характеризується наявністю остеопорозу та метастазів [1]. Найчастіше кісткові метастази трапляються при раку молочної, передміхурової, щитоподібної залози, легень та нирок [2]. Близько 80% онкохворих потребують призначення хіміотерапії під час лікування. Переломи кісток погіршують якість життя пацієнтів, призводять до порушення фізичної активності та вимагають стороннього догляду. Як наслідок, часто виникає необхідність відтермінування, або навіть припинення, проведення протипухлинної хіміотерапії, що знижує відсоток виживання таких онкохворих [3].

Мета роботи. Провести аналіз сучасних наукових джерел стосовно змін кісткової системи при онкологічних захворюваннях та з'ясувати вплив хіміопрепаратів на регенерацію кісткової тканини.

Основна частина. Кісткова тканина — це динамічна система, у якій на протязі усього життя відбуваються два взаємопов'язаних процеси: резорбція та остеогенез. Процес оновлення кісткової тканини (кісткове ремоделювання) відбувається завдяки координованим діям між остеокластами та остеобластами [4]. У його основі лежить проліферація MSC та їх подальше диференціювання в остеобласти [5]. Остеобласти формують нові кісткові структури та контролюють активність остеокластів за допомогою системи RANK/RANKL/OPG (1997). Вона включає RANK-рецептор активатора ядерного транскрипційного фактора NF-kB, його ліганд-RANKL та природний блокатор лігандрецепторної взаємодії остеопрогерин (OPG) [6]. Активність остеокластів та ступінь кісткової резорбції залежать від балансу між RANKL і OPG. RANKL розташований на поверхні остеобластів. Він зв'язується з RANK-рецептором, який знаходиться на мембранах клітин-попередників остеобластів [7]. Це запускає остеокластогенез, що посилює резорбцію кісткової тканини. На відміну від

RANK, OPG зв'язує RANKL, а це пригнічує проліферацію і диференціювання остеокластів і, таким чином, запобігає кістковій резорбції.

Поява пухлинних клітин в організмі порушує процеси кісткового ремоделювання. Так, мезенхімальна стовбурова клітина (mesenchymal stem cell-MSC) має тропізм до пошкоджених структур тканин та мігрує туди. Внаслідок контакту з онкоклітинами, MSC стає пухлинно асоційованою MSC (tumor-associated MSC/TAMSC). TAMSC підтримує проліферацію остеокластів, сприяє метастазуванню і посилює ангиогенез [8].

Наявні в організмі онкоклітини синтезують різні фактори росту, найбільше значення серед яких має паратормоноподібний білок, parathyroidhormone-related protein (PTHrP). Під його впливом остеобласти починають виробляти RANK-ліганди, що стимулює остеокластогенез і запускає процес резорбції кістки [9]. Внаслідок цього в кістковій матрикс вивільняються цитокіни та такі фактори росту: інсуліноподібний фактор росту I (ІЛ-1), трансформуючий фактор росту (TGF- β), фактор некрозу пухлин, тромбocитарний фактор росту (PDGF). Також самі онкоклітини продукують ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-11, які стимулюють подальшу проліферацію пухлинних клітин і збільшення синтезу ними PTHrP та факторів росту. Отже, утворюється замкнуте коло між остеолізісом та поширенням пухлини [10].

За наявності злоякісної пухлини порушення кісткового метаболізму проявляється гіперкальціємією, розвитком остеопорозу, виникненням патологічних переломів [11].

Розвиток гіперкальціємії в онкохворих зумовлений підвищенням рівня не загального, а саме іонізованого кальцію в сироватці крові (вище 2,6 ммоль/л). Існує два основних механізми розвитку цього стану. Перший виникає при остеолізі (осередковій кістковій деструкції) і розвивається при онкологічних захворюваннях з метастатичним ураженням кісток, зокрема при раку молочної залози [12]. Онкоклітини секретують фак-

Наукові огляди

тори росту і цитокіни, які активують остеобласти, і таким чином запускають процес резорбції кістки [2, 12, 28]. Внаслідок цього в судинне русло надходить така кількість іонів кальцію, яка перевищує екскреторні можливості нирок, і тому концентрація кальцію у плазмі крові зростає.

Другим, найбільш поширеним механізмом гіперкальціємії, є паранеопластичний, або гуморальний. Він розвивається за відсутності метастатичного ураження скелета (при недрібноклітинному раку легень) і пов'язаний із гуморальними факторами, що продукують онкоклітини. Головна роль серед них належить РТНгР, який активізує резорбцію кісткової тканини [13].

Наявні в організмі онкоклітини викликають розвиток остеопорозу через стимуляцію остеокластогенезу. Це призводить до зменшення маси кісткової тканини, що значно підвищує ризик виникнення переломів кісток у онкохворих. Поряд із цим, онкоклітини пригнічують функцію остеобластів. Остеобласти синтезують переважну більшість компонентів органічного матриксу — колаген I типу, лужну фосфатазу, остеокальцин, остеопонтин, остеонектин, кістковий сіалопротейн, тому при зниженні їх активності сповільнюється мінералізація кісток [14]. Патологічні переломи, як перший симптом прояву онкологічного захворювання, найчастіше трапляється при раку нирки та легень [15].

Поряд із цим, кісткова тканина сама є об'єктом метастазування. Поширеність кісткових метастазів при онкологічних захворюваннях різна: при раку молочної та передміхурової залози вона становить 65–75% відповідно, раку щитоподібної залози — 60%, раку легень — 40%, раку нирок — 40% [2].

Кісткові метастази посідають третє місце за поширеністю метастазів після печінки та легень [2]. Метастатичне ураження хребта спостерігається у 59%, кісток таза — 49%, ребер — 30%, трубчастих кісток — 25%, кісток черепа — 18% [16]. Поява кісткових метастазів пов'язана з поширенням онкоклітин по кровоносних судинах. Високий відсоток ураження кісток метастазами зумовлений такими фізіологічними особливостями, як висока васкуляризація (близько 10% об'єму серцевого викиду припадає на кістки) та відносно низька швидкість кровотоку в кістках [17].

Понад 100 років тому Paget створив seed-and-soil теорію, згідно з якою онкоклітини метастазують у ті органи, де є сприятливі для них умови [4]. Метастази поширюються переважно вздовж осі скелета, що відображає особливості розподілу червоного кісткового мозку. Coleman R E et al. пов'язують такий розподіл з анатомічними особливостями [18]. Так, онкоклітини мігрують через венозно-вертебральні сплетення Watson, які знаходяться у хребті, черепі, тазовому і плечовому поясах, кінцівках, які характеризуються низьким венозним тиском, відсутністю клапанів. Онкоклітина, яка потрапила у капіляри кісткового мозку, має можливість легко мігрувати у кістку завдяки парам у базальній мембрані синусоїдних капілярів.

Кісткові метастази можуть проявлятися болем у кістках, неврологічними порушеннями внаслідок компресії спинного мозку і нервів, патологічними переломами та гіперкальціємією. Усі ці прояви в науковій літературі позначають терміном «skeletal-related events» (SRE), або «кісткові ускладнення».

Розрізняють остеолітичні, остеобластичні та змішані кісткові метастази [19].

Механізм розвитку остеолітичних метастазів (у хворих на рак молочної залози) пов'язаний із виділенням онкоклітинами активної форми TGF- β (трансформуючий фактор росту), що призводить до збільшення РТНг з подальшою активацією остеобластів [20]. При цьому накопичені у матриці фактори росту (bone morphogenesis proteins, fibroblast-derived factor, TGF- β , IGFs), а також кальцій вивільняються в мікрооточення кістки. Все це сприяє подальшій проліферації онкоклітин і ще більшому виробленню ними факторів росту та РТНгР [21]. Інший варіант остеолітичного ураження скелета пов'язаний із безпосереднім руйнуванням кісток пухлиною завдяки продукції колагенази та інших ферментів, що трапляється переважно на пізніх стадіях раку.

При остеобластичних метастазах (наприклад, при раку передміхурової залози) на поверхні трабекул навколо онкоклітин утворюється нова кісткова тканина, щільність якої перевищує норму. Формування цього виду кісткових метастазів відбувається шляхом експресії таких остеобластстимулювальних факторів, як ET-1 (ендотелін-1), Wnt, PDGF, інсуліноподібного фактору росту і морфогенетичних білків [3, 22]. Усі вони пригнічують секрецію остеопротегерину остеобластами, що блокує взаємодію RANKL-RANK і активацію остеобластів [23, 24].

Остеолітичні метастази супроводжуються гіперкальціємією, гіперкальціурією і нормальним або дещо підвищеним рівнем лужної фосфатази. У той же час, при остеобластичних метастазах буде значне збільшення рівня лужної фосфатази та гіпокальціємія [25].

Відомо, що за певних типів кісткових метастазів (наприклад, у хворих на рак молочної залози) може бути фаза з переважанням остеолізу, за якою іде фаза формування склеротичних осередків [26, 27].

Переважає більшість метастазів (90%), за даними рентгенологічних досліджень, є літичними і виявляються у хворих на рак нирки, легень та молочної залози [2]. Встановлено, що саме наявність літичних метастазів призводить до переломів кісток [5].

Наявність кісткових метастазів може викликати розвиток ускладнень у вигляді патологічних переломів кісток, компресію спинного мозку. Досліджено, що період часу від виявлення метастатичного ураження кісток до появи патологічних переломів у середньому триває 11 місяців [28]. У подальшому виникнення патологічного перелому призводить до інвалідизації онкохворих та перешкоджає продовженню їх протипухлинного лікування, що негативно впливає на тривалість їхнього життя.

Отже, переломи кісток у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями можуть бути як самостійними захворюваннями внаслідок розвитку остеопорозу при раку, так і патологічними переломами, зумовленими метастазами у кістках. Враховуючи необхідність призначення хіміотерапії для лікування раку, регенерація кісткової тканини досить часто відбувається за умов застосування протипухлинних хіміопрепаратів [29].

Існує близько 60 груп хіміопрепаратів [30]. В онкологічних пацієнтів, за наявності кісткових метастазів, для проведення хіміотерапії призначають такі хіміопрепарати: 5-фторурацил, тамоксифен, лаферобіон при раку нирки; схеми САФ (циклофосфан, доксорубіцин, 5-фторурацил) або ФАС (фторурацил, доксорубіцин, циклофосфамід), метотрексат при раку молочної залози; схему СР (цисплатин і гемцитабін) або ТР (таксотер і цисплатин) при метастатичному дрібноклітинному раку легень; схеми САВ (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин) або ТС (паклітаксел, карбоплатин) при дрібноклітинному раку легень; ципротерону ацетат

(андрокур) при метастазах раку передміхурової залози [31].

Водночас, застосування хіміопрепаратів токсично впливає не лише на онкоклітини, а й на організм у цілому. Зокрема, хіміотерапія зумовлює пошкодження слизової оболонки органів травлення з виразково-некротичними змінами, що перешкоджає всмоктуванню кальцію. Токсичне ураження нирок, яке спостерігається при призначенні більшості хіміопрепаратів, порушує баланс кальцію, фосфору, магнію, інгібує деградацію паратгормону і синтез кальцитріолу, що сприяє розвитку остеодеструкції [32]. Застосування хіміотерапії викликає зниження рівня естрогенів у крові, що також посилює активність кісткової резорбції [33].

За останні роки проведені дослідження щодо вивчення впливу хіміопрепаратів на остеогенез. Одним із небезпечних ефектів їх дії -пригнічення функцій кісткового мозку, тому що джерелом репаративного остеогенезу є мезенхімальні та гемопоетичні стовбурові клітини, завдяки проліферації та диференціюванню яких відбувається оновлення кісткової тканини [34]. Так, з мезенхімальних клітин утворюються остеобласти та остецити, а з гемопоетичних — остеокласти [5, 35]. Ті цитотоксичні хіміопрепарати, які знищують або пошкоджують поліпотентні клітини, мають кумулятивний, пошкоджуючий вплив на кістковомозкове кровотворення. Вони призводять до виснаження невідновних первинних клітин-попередників кістковомозкового резерву (наприклад, бусульфан і похідні нітрозосечовини).

Ступінь впливу різних груп хіміопрепаратів на кістковий мозок неоднакова. Незначний токсичний вплив мають вінкристин, блеоміцин, аспарагіназа, іфосфамід, цисплатин, 6-меркаптопурин, стероїдні гормони. Середня токсичність у карбоплатину, циклофосфаміду, доксорубіцину, метотрексату, 5-фторурацилу висока — у бусульфану, кармустину, цитарабіну, дактиноміцину, етопозиду, ломустину, мелфолану, вінбластину, паклі-

такселу.

Досліджено, що триваліше пригнічення мієлопоезу відбувається при застосуванні 5-фторурацилу [36].

Похідні нітрозосечовини (кармустин, ломустин), бусульфан і циклофосфан викликають кумулятивний токсичний вплив на кістковий мозок, що призводить до віддаленого пригнічення кровотворення терміном від 4 до 6 тижнів. Це впливає на диференціацію клітин остеобластичного диферону, яким належить вирішальна роль у процесах репаративної регенерації кісткової тканини. Після застосування циклофосфаміду, цитозин-арабінозиду, адриаміцину, чисельність кістковомозкових клітинних популяцій повністю, або майже повністю, відновлюється за рахунок кістковомозкового резерву попередників [35, 36].

Терапія доксорубіцином, на відміну від вінкристину, суттєво знижує рівень ІЛ-6 внаслідок зупинки пухлинних клітин у фазі G2/M та індукції в них апоптозу, що пригнічує активацію остеокластів.

Крім впливу на кістковий мозок, хіміопрепарати сповільнюють продукцію остеопротегерину остеобластами і стимулюють остеокластогенез з подальшим розвитком остеопорозу. Також при цьому пригнічується функція остеобластів та зменшується їх кількість, що негативно впливає на синтез органічної основи кісткового матриксу та процеси мінералізації [37]. Все це сповільнює процеси репаративної регенерації в умовах проведення протипухлинної хіміотерапії.

Зокрема, вплив метотрексату на фізіологічну регенерацію полягає у стимуляції остеокластогенезу. Якщо загальна доза препарату перевищує 4 г/м², то ризик розвитку остеопенії збільшується, і відновити нормальну мінеральну міцність кісток після завершення лікування цим препаратом неможливо [38].

Застосування циклофосфану, метотрексату та 5-фторурацилу призводить до зниження мінеральної щільності кісткової тканини. При цьому, після припинення терапії 5-фторурацилом втрата кісткової тканини зберігається, не відновлюючись. Призначення доксорубіцину, циклофосфану також зменшує мінеральну щільність кісткової тканини в онкохворих.

Такі хіміопрепарати, як даунорубіцин, вінкристин, етопозид і аспарагіназа пригнічують синтез основного білка органічного матриксу кісток, а саме колагену І типу, що виробляється остеобластами [39].

Алкілувальні агенти (циклофосфамід) викликають розвиток гіпогонадізму, що порушує регенерацію кісткової тканини [40]. Це зумовлено зниженням рівня естрогенів, які відповідають за міцність кісток і стимулюють ростові фактори кісткової тканини, та андрогенів, які необхідні для нарощування окістя.

Висновки

1. Пацієнти з онкологічними захворюваннями мають високий ризик розвитку остеопорозу і переломів кісток внаслідок прямого впливу самої пухлини та побічних ефектів хіміотерапії.

2. Застосування протипухлинної хіміотерапії впли-

Наукові огляди

ває на темпи ремоделювання кісткової тканини, зокрема пригнічує функцію остеобластів, зменшує їх кількість, стимулює остеокласти і порушує процеси мінералізації кісткової тканини. Унаслідок чого зменшується маса кісткової тканини та значно зростає ризик виникнення переломів у онкохворих при проведенні хіміотерапії.

Список літератури

1. Думанський ЮВ, Столярова ОВ, Сняченко ОВ, Егудина ЕД. Костный метаболизм и остеопороз в онкологической практике. Біль. Суглоби. Хребет. 2015;3:5-9.
2. Волков НМ. Физиология метаболизма костной ткани и механизм развития метастазов в кости. Практическая онкология. 2011;12(3):97-102.
3. Жукова ЛГ. Современные подходы к терапии осложненной костных метастазов при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014;1:36-41. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-1-36-41>.
4. Семиглазова ТЮ, Семиглазов ВВ, Филатова ЛВ, Криворотко ПВ, Коларькова ВВ, Семиглазов ВФ. Качество жизни - важный критерий эффективности таргетной терапии метастатического поражения скелета при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2013;1-2:17-22. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-17-22>.
5. Бруско АТ, Гайко ГВ. Современные представления о стадиях репаративной регенерации костной ткани при переломах. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2014;2:5-8.
6. Герштейн ЕС, Тимофеев ЮС, Короткова ЕА, Зуев АА, Бондарев АВ, Кузнецов ИИ, и др. Рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF- κ B (RANK), его лиганд (RANKL) и природный ингибитор остеопротегерин (OPG) в сыворотке крови больных опухолями костей. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015;10:43-8.
7. Яким'юк ДІ, Кривецький ВВ, Банул БЮ, Кривецький ІВ. Сучасні уявлення про ріст, розвиток та формоутворення кісткового скелета людини. Буковинський медичний вісник. 2013;17(2):181-5.
8. Бережная НМ, Чехун ВФ. Физиологическая система соединительной ткани и онкогенез. IV. Мезенхимальная стволовая клетка: что определяет неоднозначность ее действия? Онкология. 2018;20(2):77-92.
9. Kukita A, Kukita T. Multifunctional properties of RANKL/RANK in cell differentiation, proliferation and metastasis. Future Oncol. 2013;9(11):1609-22. DOI: 10.2217/fon.13.115.
10. Висоцький АО. Метастази раку молочної залози (РМЗ) у кістки: механізм кісткової деструкції та їх лікування. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2014;1:155-7.
11. Levren G, Sadik M, Gjertsson P, et al. Relation between pain and skeletal metastasis in patients with prostate or breast cancer. Clin Physiol Funct Imaging. 2011;31(3):193-5. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2010.00999.x.
12. Снеговой АВ, Ларионова ВВ, Кононенко ИБ. Современные возможности диагностики и мониторинга лечения при метастазах в кости. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2016;27(2):57-66.
13. Медведев ВЛ, Стрыгина ЕА, Курзанов АН. Паратиреоидный гормон-родственный белок и рак предстательной железы. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;1:145-54. DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-1-145-154>.
14. Гумінський ЮЙ, Кореньков ОВ. Сучасні аспекти екоморфології репаративного остеогенезу. Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. 2009;1(2):17-23.
15. Вырва ОЕ, Головина ЯА, Головина ОА, Малык РВ. Дифференцированный подход к лечению больных с метастатическим поражением длинных костей конечностей. Клиническая онкология. 2012;5(1):43-8.
16. Coleman R, Boddy JJ, Aapro M, Nadji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol [Internet]. 2014[cited 2020 Feb 11];25(Suppl 3):iii124-37. Available from: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)34078-5/pdf](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)34078-5/pdf). DOI: 10.1093/annonc/mdu103.
17. Зеленова ОВ, Болотина ЛВ, Никитина ЛЮ, Черников МВ. Результаты наблюдательного исследования влияния бифосфонатов на качество жизни больных раком молочной железы с метастазами в кости. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012;2:82-8.
18. Coleman RE, Paterson AH, Conte PF. Advances in the management of metastatic bone disease. The Breast. 1994;3:181-5.
19. Моисеенко ВМ. Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей. Практическая онкология. 2001;51:33-8.
20. Коршунова ЕЮ, Дмитриева ЛА, Лебедев ВФ. Цитокиновая регуляция метаболизма костной ткани. Политравма. 2012;3:82-6.
21. Li X, Lui Y, Wu B, Dong Z, Wang Y, Lu J, et al. Potential role of the OPG/RANK/RANKL axis in prostate cancer invasion and bone metastasis. Oncol Rep. 2014;32(6):2605-11. DOI: 10.3892/or.2014.3511.
22. Нуруллина ГМ, Ахмадуллина ГА. Костное ремоделирование в норме и при первичном остеопорозе: значение маркеров костного ремоделирования. Архив внутренней медицины. 2018;5(2):100-10. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110>.
23. Слободян ОМ, Лаврів ЛП, Лопушняк ЛЯ, Бамбуляк АВ, Бойчук ОМ. Сучасний погляд на молекулярно-генетичні механізми міжклітинної взаємодії у процесі кісткового ремоделювання. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018;17(3):88-98. DOI: <https://doi.org/10.24061/173579>.
24. Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cell and TGF- β signaling in bone remodeling. J Clin Invest. 2014;124(2):466-72. DOI: 10.1172/JCI70050.
25. Любимова НВ, Кушлинский НЕ. Биохимические маркеры метастазирования в кости. Успехи молекулярной онкологии. 2015;2(1):61-75. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2015.2.1.061-075>.
26. Chen YC, Sosnoski DM, Mastro AM. Breast cancer metastasis to the bone: mechanisms of bone loss. Breast Cancer Res [Internet]. 2010[cited 2020 Jan 28];12(6):215. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3046443/pdf/bcr2781.pdf> DOI: 10.1186/bcr2781.
27. Hussein O, Komarova SV. Breast cancer at bone metastatic sites: recent discoveries and treatment targets. J Cell Commun Signal. 2011;5(2):85-99. DOI: 10.1007/s12079-011-0117-3.
28. Аполихин ОИ, Алексеев БА, Сивков АВ, Кешишев НГ, Трудов АА, Рабинович ЭЗ, и др. Диагностика нарушений костного метаболизма при онкологических заболеваниях. Исследования и практика в медицине. 2015;2(4):88-97. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-4-88-97>.
29. Каприн АД, Поляков АП, Румянцев ПО, Нижегородова КС, Дегтярев МВ, Никифорович ПА, и др. Адьювантная терапия бифосфонатами в комбинированной терапии костных метастазов папиллярного рака щитовидной железы. Исследования и практика в медицине. 2017;4(3):93-9. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-3-9>.
30. Переводчикова НИ, Горбунова ВА, редакторы. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 4-е изд., расширенное и допол. Москва: Практическая медицина; 2018. 688 с.
31. Проценко ВВ, Костюк АН, Бурьянов АА, Касем Менсия,

- Дуда БС, Черный ВС. Использование стержневых аппаратов внешней фиксации Костюка как этап комплексного лечения больных с метастатическим поражением костей конечностей. Травма. 2013;14(3):85-9.
32. Джумабаева БТ, Бирюкова ЛС. Нефротоксичность противоопухолевых препаратов, коррекция их дозы при лечении больных лимфопролиферативными и онкологическими заболеваниями, ассоциированными с почечной недостаточностью. Гематология и трансфузиология. 2015;60(4):30-5.
 33. Снеговой АВ. Проблема остеопороза на фоне антиэстрогенной и антиандрогенной терапии. Практическая онкология. 2011;12(3):136-45.
 34. Дыгай АМ, Жданов ВВ. Теория регуляции кроветворения в норме и при патологии. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012;32(1):21-30.
 35. Гайко ГВ, Бруско АТ. Теоретические аспекты физиологической и репаративной регенерации костей с позиций системных представлений. Журнал Національної академії медичних наук України. 2013;19(4):471-81.
 36. Поворознюк ВВ, Бистрицька МА, Мусієнко АС. Остеопороз при злоякісних новоутвореннях. Біль. Суглоби. Хребет. 2018;8(2):101-10. DOI: 10.22141/2224-1507.8.2.2018.137192.
 37. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Wasilewski-Masker K, Constine LS, et al. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer. *Curr Pediatr Rev*. 2015;10(4):249-62. DOI: 10.2174/1573400510666141114223827.
 38. Поворознюк ВВ, Бистрицька МА, Орлик ТВ. Остеопороз у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями. Проблеми остеології. 2015;18(3):3-11.
 39. Вибирана РЙ, Жулкевич ІВ. Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини під впливом хімотерапевтичних середників у хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію. Шпитальна хірургія. 2013;3:86-92.
 40. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andia J, Chappard D, El Maghraoui A, et al. Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int*. 2013;24(12):2929-53. DOI: 10.1007/s00198-013-2530-3.
- References**
1. Dumanskyi YuV, Stoliarova OYu, Syniachenko OV, Yehudyna YeD. Kostnyy metabolizm i osteoporoz v onkologicheskoy praktike [Bone Metabolism and Osteoporosis in Oncological Practice]. *Pain. Joints. Spine*. 2015;3:5-9. (in Russian).
 2. Volkov NM. Fiziologiya metabolizma kostnoy tkani i mekhanizm razvitiya metastazov v kosti [Physiology of bone metabolism and the mechanism of development of bone metastases]. *Practical oncology*. 2011;12(3):97-102. (in Russian).
 3. Zhukova LG. Sovremennyye podkhody k terapii oslozhneniy kostnykh metastazov pri rake molochnoy zhelezy [Current approaches to therapy for complications of bone metastases from breast cancer]. *Tumors of female reproductive system*. 2014;1:36-41. doi: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-1-36-41> (in Russian).
 4. Semiglazova TYu, Semiglazov VV, Filatova LV, Krivorotko PV, Kolarkova VV, Semiglazov VF. Kachestvo zhizni - vazhnyy kriteriy effektivnosti targetnoy terapii metastaticheskogo porazheniya skeleta pri rake molochnoy zhelezy [Quality of life is an important criterion for the efficiency of targeted therapy for metastatic skeletal involvement in breast cancer]. *Tumors of female reproductive system*. 2013;1-2:17-22. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-17-22> (in Russian).
 5. Brusco AT, Gaiko GV. Sovremennyye predstavleniya o stadiyakh reпаративной регенерации костной ткани при переломakh [Modern concepts of stages of bone tissue fractures reparative regeneration]. *Journal of Orthopedics, Traumatology and Prosthetics*. 2014;2:5-8. (in Russian).
 6. Gershtein ES, Timofeev YuS, Korotkova EA, Zuyev AA, A.V. Bondarev AV, Kuznetsov IN, i dr. Retseptor-aktivator yadernogo transkriptsionnogo faktora NF-κB (RANK), ego ligand (RANKL) i prirodnyy inhibitor osteoprotegerin (OPG) v syvotke krovi bol'nykh opukholyami kostey [Receptor activator of nuclear transcription factor NF-κB (RANK), its ligand (RANKL) and natural inhibitor osteoprotegerin in blood serum of patients with bone neoplasms]. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2015;10:43-8. (in Russian).
 7. Yakimiuk DI, Kryvets'kyi VV, Banul BYu, Kryvets'kyi IV. Suchasni uivlennia pro rist, rozvytok ta formoutvorennia kistkovoho skeleta liudyny [Modern views on the growth, development and morphogenesis of the human skeleton]. *Bukovinian Medical Herald*. 2013;17(2):181-5. (in Ukrainian)
 8. Berezhnaya NM, Chekhun VF. Fiziologicheskaya sistema soedinitel'noy tkani i onkogenez. IV. Mezenkhimal'naya stvolovaya kletka: chto opredelyaet neodnoznachnost' ee deystviya? [Physiological system of connective tissue and oncogenesis. IV. mesenchymal stem cell: what does its identification mean?] *Oncology*. 2018;20(2):77-92. (in Russian).
 9. Kukita A, Kukita T. Multifunctional properties of RANKL/RANK in cell differentiation, proliferation and metastasis. *Future Oncol*. 2013;9(11):1609-22. DOI: 10.2217/fon.13.115.
 10. Vysotskyi A. Metastazy raku molochnoi zalozy (RMZ) u kistky: mekhanizm kistkovoi destruktzii ta yikh likuvannia [Breast cancer metastasis to the bone: mechanisms of bone loss and treatment]. *Ukrainian scientific medical youth journal*. 2014;79(1):155-7. (in Ukrainian).
 11. Levren G, Sadik M, Gjertsson P, et al. Relation between pain and skeletal metastasis in patients with prostate or breast cancer. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2011;31(3):193-5. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2010.00999.x.
 12. Snegovoy AV, Larionova VB, Kononenko IB. Sovremennyye vozmozhnosti diagnostiki i monitoringa lecheniya pri metastazakh v kosti [Modern diagnostics monitoring and treatment with bone metastases]. *Journal of N.N. Blokhin RCRC*. 2016;27(2):57-66. (in Russian).
 13. Medvedev VL, Strygina EA, Kurzanov AN. Paratireoidnyy gormon-rodstvennyy belok i rak predstatel'noy zhelezy [Parathyroid hormone-related protein and prostate cancer]. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2017;1:145-54. DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-1-145-154> (in Russian).
 14. Huminskyi YuY, Korenkov OV. Suchasni aspekty ekomorfologii reпаративного osteogeneza. [Modern aspects of ecomorphology of reparative osteogenesis]. *Bulletin of Sumy State University. Series Medicine*. 2009; 1 (2): 17-23.
 15. Vyrva OE, Golovina YaA, Golovina OA, Malyk RV. Differentsirovannyy podkhod k lecheniyu bol'nykh s metastaticheskimi porazheniyami dlinnykh kostey konechnostey [Differential approach to the treatment of patients with metastatic lesions of long bones]. *Clinical Oncology*. 2012;5(1):43-8. (in Russian)
 16. Coleman R, Boddy JJ, Aapro M, Nadjji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2014[cited 2020 Feb 11];25(Suppl 3):iii124-37. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34078-5/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34078-5/pdf) DOI: 10.1093/annonc/mdu103.
 17. Zelenova OV, Bolotina LV, Nikitina LYu, Chernikov MV. Rezultaty nablyudatel'nogo issledovaniya vliyaniya bifosfonatov na kachestvo zhizni bol'nykh rakom molochnoy zhelezy s metastazami v kosti [First report of observation trial about impact of bisphosphonate's treatment to the quality of life breast cancer patient with bone metastases]. *Tumors of female reproductive system*. 2012;2:82-8. (in Russian).
 18. Coleman RE, Paterson AH, Conte PF. Advances in the management of metastatic bone disease. *The Breast*. 1994;3:181-5.
 19. Moiseenko VM. Palliativnoe lechenie bol'nykh solidnymi opukhlyami s metastaticheskimi porazheniyami kostey [Palliative treatment

Наукові огляди

- of patients with solid tumors with metastatic bone damage]. Practical oncology. 2001;51:33-8. (in Russian).
20. Korshunova EY, Dmitrieva LA, Lebedev VF. Citokinovaja reguljacija metabolizma kostnoj tkani [Cytokine regulation of bone tissue metabolism]. Polytauma. 2012;3:82-6. (in Russian).
 21. Li X, Lui Y, Wu B, Dong Z, Wang Y, Lu J, et al. Potential role of the OPG/RANK/RANKL axis in prostate cancer invasion and bone metastasis. Oncol Rep. 2014;32(6):2605-11. DOI: 10.3892/or.2014.3511.
 22. Nurullina GM, Akhmadullina GI. Kostnoe remodelirovanie v norme i pri pervichnom osteoporozе: znachenie markerov kostnogo remodelirovanija [Bone remodeling in norm and in primary osteoporosis: the significance of bone remodeling markers]. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018;5(2):100-10. doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110> (in Russian).
 23. Slobodyan OM, Lavriv LP, Lopushnyak LYa, Bambulyak AV, Boychuk OM. Suchasnyi pohliad na molekuliarno-henetychni mekhanizmy mizhklitynnoi vzajemodii u protsesi kistkovoho re modeliuvannia [Current view concerning molecular-genetic mechanisms of the intercellular interaction in the process of osseous remodeling]. Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurgiia. 2018;17(3):88-98. DOI: <https://doi.org/10.24061/173579> (in Ukrainian).
 24. Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cell and TGF- β signaling in bone remodeling. J Clin Invest. 2014;124(2):466-72. DOI: 10.1172/JCI70050.
 25. Lyubimova NV, Kushlinskiy NE. Биохимические маркеры метастазирования в кости [Biochemical markers of bone metastasis]. Advances in Molecular Oncology. 2015;2(1):61-75. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2015.2.1.061-075> (in Russian).
 26. Chen YC, Sosnoski DM, Mastro AM. Breast cancer metastasis to the bone: mechanisms of bone loss. Breast Cancer Res [Internet]. 2010[cited 2020 Jan 28];12(6):215. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3046443/pdf/bcr2781.pdf> DOI: 10.1186/bcr2781.
 27. Hussein O, Komarova SV. Breast cancer at bone metastatic sites: recent discoveries and treatment targets. J Cell Commun Signal. 2011;5(2):85-99. DOI: 10.1007/s12079-011-0117-3.
 28. Apolikhin OI, Alekseev BY, Sivkov AV, Keshishev NG, Trudov AA, Rabinovich EZ, i dr. Diagnostika narushenij kostnogo metabolizma pri onkologicheskikh zabolovanijah [Diagnostics of bone metabolism disorders in oncological diseases]. Research and Practical Medicine Journal. 2015;2(4):88-97. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-4-88-97> (in Russian).
 29. Kaprin AD, Polyakov AP, Rumiantsev PO, Nizegorodova KS, Degtiarev MV, Nikiiforovich PA, i dr. Ad#juvantnaja terapija bifosfonatami v kombinirovannoј terapii kostnyh metastazov papilljarnogo raka shhitovidnoj zhelezy [Adjuvant treatment with biphosphonates in complex therapy of papillary thyroid cancer bone metastases]. Research and Practical Medicine Journal. 2017;4(3):93-9. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-3-9> (in Russian).
 30. Perevodchikova NI, Gorbunova VA, redaktory. Rukovodstvo po himioterapii opuholevyh zabolovanij [Tumor Disease Chemotherapy Guide]. 4-e izd., rasshirennoe i dopol. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2018. 688 p. (in Russian).
 31. Protsenko VV, Kostyuk AN, Buryanov AA, Kasem Mensia, Duda BS, Chorny VS. Ispol'zovanie sterzhnevyyh apparatov vneshnej fiksacii Kostjuka kak jetap kompleksnogo lechenija bol'nyh s metastaticheskim porazheniem kostej konechnostej [Application of kostyuk's rod external fixation devices as a stage of complex treatment of patients with metastatic lesions of limb bones]. Trauma. 2013;14(3):85-9. (in Russian).
 32. Dzhumabaeva BT, Biryukova LS. Nefrotoksichnost' protivopuholevyh preparatov, korekciya ih dozy pri lechenii bol'nyh limfoproliferativnymi i onkologicheskimi zabolovanijami, associirovannymi s pochechnoj nedostatochnost'ju [Nephrotoxicity of antitumor drugs and correction of their doses in therapy of patients with lymphomas and cancer associated with renal failure]. Russian Journal of Hematology and Transfusiology. 2015;60(4):30-5. (in Russian)
 33. Snegovoj AV. Problema osteoporozа na fone antiestrogennoj i antiandrogennoj terapii [The problem of osteoporosis with antiestrogen and antiandrogen therapy]. Practical oncology. 2011;12(3):136-45. (in Russian).
 34. Dygai AM, Zhdanov VV. Teoriya reguljicii krovotvorenija v norme i pri patologii [The theory of hemopoiesis regulation in health and disease]. Bjulleten' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2012;32(1):21-30. (in Russian).
 35. Gaiko GV, Brusko AT. Teoreticheskie aspekty fiziologicheskoi i reparativnoj regeneracii kostej s pozicij sistemnyh predstavlenij [Theoretical aspects of physiological and reparative bone regeneration from the viewpoint of systemic ideas]. Journal of the National academy of medical sciences of Ukraine. 2013;19(4):471-81. (in Russian).
 36. Povoroznyuk VV, Bystrytska MA, Musiienko AS. Osteoporoz pry zloiakisykh novoutvorennyakh [Osteoporosis in oncology]. Pain. Joints. Spine. 2018;8(2):101-10. DOI: 10.22141/2224-1507.8.2.2018.137192 (in Ukrainian).
 37. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Wasilewski-Masker K, Constine LS, et al. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer. Curr Pediatr Rev. 2015;10(4):249-62. DOI: 10.2174/1573400510666141114223827.
 38. Povoroznyuk VV, Bystrytska MA, Orlyk TV. Osteoporoz u patsientiv zi zloiakisnymy novoutvorennyamy [Osteoporosis in patients with malignant tumors]. Problems of Osteology. 2015;18(3):3-11. (in Ukrainian).
 39. Vybyrana RY, Zchulkevych IV. Zminy strukturno-funktsional'noho stanu kistkovoј tkany pod vplyvom khimioterapevtychnykh serednykiv u khvorykh na khronichnu limfoidnu leukemiiu [Structural and functional changes of bone tissue under chemotherapeutic intermediaries in patients with chronic lymphoid leukemia]. Hospital surgery. 2013;3:86-92. (in Ukrainian).
 40. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andia J, Chappard D, El Maghraoui A, et al. Cancer-associated bone disease. Osteoporos Int. 2013;24(12):2929-53. DOI: 10.1007/s00198-013-2530-3.

Відомості про авторів

Рябенко Тетяна Василівна — викладач-стажист, аспірант кафедри морфології медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Понирко Аліна Олексіївна — асистент кафедри морфології медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Сведения об авторах

Рябенко Татьяна Васильевна — преподаватель-стажист, аспирант кафедры морфологии медицинского института Сумского государственного университета, г. Сумы, Украина.

Понирко Алина Алексеевна — ассистент кафедры морфологии медицинского института Сумского государственного университета, г. Сумы, Украина.

Information about the authors

Tatyana Ryabenko — Teacher-Trainee, Postgraduate Student, Department of Morphology, Medical Institute, Sumy State University.

Ponyrko Alina Alekseevna — Assistant Professor, Department of Morphology, Medical Institute, Sumy State University.

Надійшла до редакції 22.02.2020

Рецензент — Цигикало О.В.

© Т.В. Рябенко, А.О. Понирко, 2020

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРЕДИКТОРИ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ В РАННІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**В.М. Соловей**Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»
м. Чернівці, Україна**Ключові слова:**
предиктори
невиношування
вагітності, ранні
терміни гестації.Буковинський медичний
вісник. Т.24, № 1 (93).
С. 250-256.**DOI:**
10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.34**E-mail:** soloveyvm@
ukr.net**Резюме.** У статті викладені сучасні погляди щодо предикторів невиношування вагітності в ранньому терміні. Проаналізовані основні ланки етіопатогенетичних механізмів переривання вагітності в I триместрі гестації.

Основна увага приділена ендокринним, інфекційним, імунологічним, генетичним чинникам невиношування. Детально розглянуті механізми переривання вагітності, пов'язані зі змінами в ендометрії внаслідок порушення процесів секреторної трансформації. Висвітлена роль імуносупресії, як основної ланки збереження вагітності.

Матеріал і методи. Для вирішення поставленої мети здійснено огляд 30 фахових джерел.**Висновки.** Показана необхідність подальшого вивчення даної проблеми, що зумовлено як соціально-економічним станом населення України, так і зміною контингенту вагітних, зокрема: збільшення частки жінок старше 35 років, зростанням соматичної та ендокринної патології в популяції, а також збільшення числа вагітності внаслідок допоміжних репродуктивних технологій.**Ключевые слова:**
предикторы
невынашивания
беременности, ранние
сроки гестации.Буковинский медицинский
вестник. Т.24, № 1
(93). С. 250-256.**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРЕДИКТОРАХ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В РАННИЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****В.М. Соловей****Резюме.** В статье изложены современные взгляды относительно предикторов невынашивания беременности в раннем сроке. Проанализированы основные звенья этиопатогенетических механизмов прерывания беременности в I триместре гестации.

Основное внимание уделено эндокринным, инфекционным, иммунологическим, генетическим факторам невынашивания. Подробно рассмотрены механизмы прерывания беременности, связанные с изменениями в эндометрии вследствие нарушения процессов секреторной трансформации. Освещена роль иммуносупрессии, как основного звена сохранения беременности.

Материал и методы. Для решения поставленной цели сделан обзор 30 профессиональных источников.**Выводы.** Показана необходимость дальнейшего изучения данной проблемы, что обусловлено как социально-экономическим положением населения Украины, так и изменением контингента беременных, в том числе: увеличение доли женщин старше 35 лет, ростом соматической и эндокринной патологии в популяции, а также увеличение числа беременности вследствие вспомогательных репродуктивных технологий.**Keywords:** predictors of
recurrent miscarriage,
early gestation.**MODERN VIEWS ON THE PREDICTORS OF RECURRENT MISCARRIAGE IN EARLY GESTATION (REVIEW OF LITERATURE)****V.M. Solovey****Abstract.** The article presents modern views on the predictors of early miscarriage. The main links of the etiopathogenetic mechanisms of pregnancy termination

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 250-256.

in the first trimester of gestation are analyzed.

The main attention is paid to endocrine, infectious, immunological, genetic factors of miscarriage. The mechanisms of pregnancy termination related to changes in the endometrium due to impaired secretory transformation are discussed in detail. The role of immunosuppression as the main link of preservation of pregnancy is highlighted.

Material and methods. *A literature review of 30 professional sources was carried out.*

Conclusions. *The necessity of further study of this problem due to the socio-economic condition of the population of Ukraine and the change in the contingent of pregnant women, in particular: an increase in the proportion of women over 35 years, an increase in somatic and endocrine pathology in the population, as well as an increase in the number of pregnancies due to assisted reproductive technologies.*

Вступ. Проблема невиношування у світовому акушерстві є однією з найбільш важливих. Незважаючи на велику кількість наукових досліджень, рівень передчасних пологів та втрата дітей має тенденцію до зростання в переважній більшості країн світу [1–6].

Так, в Україні частота невиношування сягає 15–27% всіх діагностованих вагітностей. У 25% жінок репродуктивного віку в анамнезі відзначається хоча б один випадок втрати вагітності [3,7,8].

За даними Міністерства здоров'я України, частота невиношування після першого мимовільного абортів становить 23%, після двох — 29%, після трьох — 55%. Слід також відзначити, що 85% синдрому втрати плода припадає на I триместр вагітності, 15% — на II та III триместри, при цьому 5–6% пологів відбувається достроково [9].

Актуальність цієї проблеми зумовлена не тільки медичними, але й соціальними аспектами, оскільки невиношування вагітності призводить до зниження народжуваності, високої перинатальної смертності недоношених новонароджених, інвалідизації дітей. Невиношування відбувається і на фізичному і психічному здоров'ї жінки, її сімейному благополуччі, працездатності [1–3,6].

Матеріал і методи. Для вирішення поставленої мети здійснено огляд 30 фахових джерел.

Основна частина. В Україні сьогодні демографічні проблеми мають вкрай несприятливий характер. Останні роки ознаменувалися безпрецедентною демографічною кризою на тлі погіршення репродуктивного здоров'я нації. У зв'язку з цим проблема збереження кожної вагітності є вкрай актуальною як для родини, так і для суспільства в цілому, а вивчення етіопатогенетичних аспектів невиношування є першочерговим завданням сучасного акушерства [2,3,7].

Серед причин невиношування вагітності виділяють:

1. Генетичні фактори: до 70% становлять летальні хромосомні аномалії, що можна розглядати як інструмент природного відбору.
2. Анатомічні аномалії, але їх корекція у період вагітності найчастіше є технічно неможливою.
3. Порушення імунологічних процесів: доказова

база ефективної терапії цих порушень (гістосумісність, антигени HLA) відсутня, у ряді випадків — неможлива.

4. Інфекційні захворювання: на сьогодні вже зібрані докази щодо їх впливу на перебіг вагітності та розвиток плода. Але проведення скринінгу на визначення інфекцій, які можуть бути пов'язані із внутрішньоутробним ураженням, не рекомендоване у зв'язку з відсутністю доказів ефективності специфічної терапії та її впливу на збереження вагітності. Згідно з вітчизняними протоколами, скринінг проводиться на визначення вірусу імунодефіциту людини, гепатиту В.

5. Порушення ендокринного статусу призводять до загрози як зачаття, так і перебігу вагітності. Ці порушення поділяють на дві групи: перша — гіперандрогенія, цукровий діабет, патологія щитоподібної залози, розлади секреції пролактину, друга — стани, що призводять до дефіциту прогестерону [3,6,10–12].

На різних термінах вагітності існують свої критичні періоди, для яких характерні різні етіологічні фактори розвитку звичного невиношування. Переривання вагітності до 5–6 тижнів частіше зумовлено генетичними та імунологічними порушеннями: аномаліями каріотипу ембріона, ступеню несумісності антигенів батьків за системою гістосумісності (HLA), індивідуальним підвищенням у матері рівня НК і протизапальних цитокінів. Переривання вагітності на терміні 7–9 тижнів в основному пов'язано з гормональними порушеннями: недостатністю лютеїнової фази будь — якого генезу, гіперандрогенією (наднирковою, яєчникомовою, змішаною), сенсibiliзацією до гормонів (поява антитіл до хоріонічного гонадотропіну людини), прогестерону. Біля 10% жінок з НВ мають антитіла до ендogenous прогестерону. При перериванні вагітності в 10–16 тижнів на перший план виступають такі причини, як аутоімунні порушення, у тому числі антифосфоліпідний синдром і тромболітичні порушення будь — якого генезу (спадкова тромбофілія, надлишок гомоцистеїну та ін.) [13].

Особливе місце в структурі невиношування вагітності посідає генетичний фактор. Серед генетичних причин НВ виділяють хромосомні аномалії, генні мутації і спадкову схильність [3,10,14].

Наукові огляди

Більшість хромосомних порушень спадково не зумовлені і виникають *de novo* в гаметах батьків або на ранніх стадіях ділення зиготи. До 95% хромосомних і геномних мутацій призводять до переривання вагітності на ранніх термінах [3,10,14].

Хромосомні аберації у зародка можуть виникати під дією хімічних, фізичних (опромінення, температурний шок) і біологічних (передозрівання гамет, вірусні інфекції) факторів. Пошкоджувальний фактор може мати екзогенне (більшість мутагенів будь-якої етіології) або ендогенного походження, головним чином внаслідок порушення функції генів дезактивації токсичних метаболітів або генів репарації ДНК, під впливом стресу або порушення гормонального гомеостазу. До факторів ендогенної природи відносять аутоімунний тиреоїдит і цукровий діабет, до екзогенної — куріння (активне, пасивне), лікарські препарати [3,10,14].

Чим менший термін вагітності, тим вища частота хромосомних порушень у плода. Хромосомні аномалії виявляють у 50% абортусів в I триместрі вагітності. У 49,8% ранніх абортусів трапляються повні трисомії аутосом, у 23,7% — X- моносомія і в 17,4% — поліплоїдії, в основному триплоїдії [1,3,15].

Частота виникнення хромосомної патології сягає 82–88%. Причиною великої кількості випадків мимовільного переривання вагітності в ранні терміни є анеуплоїдія плода (порушення нормальної кількості хромосом), яка зумовлює не менше 50% викиднів. Аутосомні трисомії можуть виникати в усіх парах аутосом за винятком 1-ї. Загалом аутосомальна трисомія є причиною майже 50% викиднів, пов'язаних з анеуплоїдією. Серед усіх трисомій найчастішою причиною спонтанного абортусу є трисомія 16-ї пари хромосом. Найчастіший варіант анеуплоїдії серед окремих генетичних порушень — моносомія статевої X-хромосоми, або синдром Тернера: виявляється приблизно в 20% викиднів [1,3,14,15].

Поліплоїдія, яка зазвичай виявляється у формі триплоїдії, спостерігається приблизно у 20% випадків загальної кількості викиднів. Типовим проявом поліплоїдії є порожнє плодове яйце, або анембріонія, проте в низці випадків ця хромосомна аномалія може призводити до виникнення часткового міхурового заносу. У решті випадків ранніх мимовільних викиднів спостерігають нормальний набір хромосом. Із них у 20% відзначаються генетичні аномалії, які можуть бути причиною викидня [1,3,14–16].

До анатомічних причин звичного невиношування вагітності відносять ВВР матки (повне подвоєння матки, двоорога, сідлоподібна, одноорога матка, часткова або повна внутрішньоматкова перегородка), набуті анатомічні дефекти (внутрішньоматкові синехії — синдром Ашермана), субмукозна міома матки), ІЦН. Частота анатомічних аномалій у пацієнток зі звичним викиднем варіює в межах 10–16%. Частота вад розвитку матки, при яких можливо невиношування вагітності (але не безпліддя), по відношенню до всіх вад розвитку матки така: двоорога матка — 37%, сідлоподібна матка — 15%, внутрішньоматкова перегородка — 22%, повне подвоєння матки —

11%, одноорога матка — 4,4%. Переривання вагітності при анатомічних аномаліях матки буває пов'язано з невдалою імплантацією плодового яйця (на внутрішньоматковій перегородці, поблизу субмукозного вузла міоми), недостатньою васкуляризацією і рецепцією ендометрія, тісними просторовими відносинами, гормональними порушеннями (недостатність лютеїнової фази), хронічним ендометритом, а також супутньої ІЦН. Характер вад розвитку матки залежить від того, на якому етапі ембріогенезу надав дію тератогенний фактор або були реалізовані спадкові ознаки. При анатомічній патології матки частіше відзначають пізні переривання вагітності та передчасні пологи, однак при імплантації на внутрішньоматковій перегородці або поблизу міоматозного вузла можливі ранні переривання вагітності. Вади розвитку матки нерідко комбінуються з вадами розвитку сечовідних шляхів, оскільки ці системи характеризуються спільністю онтогенезу [1,3,11,17].

Етіологічними факторами мимовільного викидня також визнано такі стани, як групова несумісність крові матері та плода за системою АВО, резус-фактора, Kell та іншими рідкісними системами антигенів. Більш того, схожість батьківських і материнських HLA також може підвищувати вірогідність викидня внаслідок недостатнього розпізнавання плода імунною системою матері [3,16,17].

Тяжкі порушення харчування також можуть призводити до мимовільного викидня [1].

Етіологічна роль емоційних чинників у генезі мимовільного викидня є теоретичною. Це пов'язано з відсутністю фактів, які підтверджують думку про те, що викидень може бути індукований такими емоціями, як страх, туга, гнів або неспокій [3,18].

Встановлено ембріотоксичну дію таких зовнішніх факторів, як іонізуюче випромінювання, протипухлинні препарати, засоби для інгаляційного наркозу, алкоголь і нікотин. Такі речовини, як свинець, етиленоксид і формальдегід, також є токсичними для плода [1,3,18].

Причиною мимовільного викидня може бути як травма, завдана безпосередньо плоду, наприклад при вогнепальному пораненні матки, так і непряма травма, наприклад під час хірургічного видалення яєчника, що містить жовте тіло вагітності [1,18].

Одним із значущих етіологічних факторів мимовільного викидня є метроендометрит різної етіології, який зумовлює запальні зміни в слизовій оболонці матки, що перешкоджають нормальній імплантації та розвитку плодового яйця. Хронічний продуктивний ендометрит, частіше аутоімунного генезу, спостерігається у 25% так званих репродуктивно здорових жінок, що перервали вагітність шляхом штучного абортусу, та в 63,3% жінок зі звичним невиношуванням [1,3,17,18].

Незважаючи на велике число факторів, які сприяють перериванню вагітності, дія їх у більшості випадків на кінцевому етапі однотипова і можуть бути виділені декілька патогенетичних варіантів викидня [1,14,17,18].

При дії будь-якого пошкоджувального фактора найбільш вразливим органом в першій третині вагітності є

хоріон. При цьому страждають у першу чергу такі функції, як процеси біосинтезу гормонів, ферментів, білків, синтезу речовин, що блокують процес розпізнавання «чужого» імунною системою матері. Падіння синтезу цих речовин, особливо стероїдних та імуносупресивних субстанцій нижче критичного рівня, призводить до розвитку імунологічних реакцій за типом відторгнення алотрансплантата [19–21].

Автоімунні реакції спрямовані проти власних тканин вагітної (при цьому плід страждає вторинно) або залежать від реакції материнського організму на автоантитіла, або від ідентичності антигенів, на які в матері утворилися автоантитіла, підвищується вміст у крові й ендометрії NK-клітин (CD56+, CD16+). При надлишковому вмісті в периферичній крові й ендометрії лімфоцитів із фенотипом CD56+ під час вагітності відбувається їх патологічна активація, що призводить до надмірного синтезу ними прозапальних цитокінів, які порушують процес імплантації і сприяють розвитку некрозу децидуальної тканини й uszkodженню жовткового мішка [4,7,18,21,22].

При патологічній активації CD19+ CD5+ (B-лімфоцитів) у надлишковій кількості починається продукція автоантитіл до гормонів, які мають важливе значення для нормального розвитку вагітності: естрадіолу, прогестерону, ХГЛ. Наслідком цього є недостатність підготовчих до імплантації реакцій в ендометрії та децидуальній тканині. Це виражається в децидуальному запаленні і некрозі, порушенні вироблення фібриноїду і надмірному відкладенні фібрину. Спостерігаються повільний приріст ХГЛ, uszkodження жовткового мішка, субхоріальні гематоми. Іншими продуктами CD19+ CD5+ є антитіла до нейротрансмітерів (серотоніну, енкефалінів, ендорфінів), які відіграють важливу роль у процесі підготовки ендометрія до імплантації. Унаслідок дії цих антитіл утруднюється стимуляція яєчників, визначається стоншення ендометрія й ослаблення в ньому ангиогенезу. Завдяки взаємодії систем клітинного та гуморального імунітету в реакції на «чужорідні» тканинні антигени плода, антитіла, лімфоцити та вторинно активовані макрофаги матері накопичуються в ділянці прикріплення хоріона, а потім плаценти і виявляють цитотоксичну дію на клітини трофобласта. Виникає кровотеча, і при відносно слабких скороченнях матки плідне яйце цілком або частково елімінує із порожнини матки [14,18,21].

Ще однією причиною переривання вагітності є гіпофункція жовтого тіла. Дефіцит прогестерону призводить до патології децидуалізації стромы ендометрія, слабкої інвазії цитотрофобласта і, як наслідок, до зниження матково-плацентарного кровообігу. Плодове яйце з материнським організмом є функціонально єдиною гормональною системою. Доведено здатність плода брати активну участь у синтезі і метаболізмі прогестерону. При невиношуванні вагітності припиняється фетальний метаболізм прогестерону — важлива диференціальна ознака замерлої вагітності. Переривання вагітності, що пов'язане з первинною загибеллю ембріона, відбувається саме за таким типом [1,5,9,21].

Механізм переривання вагітності пов'язаний зі змі-

нами, які відбуваються в ендометрії внаслідок порушення процесів секреторної трансформації, зумовленими не тільки недостатньою продукцією прогестерону, але й неадекватною реакцією органа-мішені на прогестерон. В ендометрії спостерігається недорозвинення залоз, стромы, судин, недостатнє накопичення глікогену, білків, факторів росту, надмірна кількість прозапальних цитокінів, що призводить до неадекватної реакції з боку плодового яйця, і, як наслідок, відбувається викидень [4,29].

Одне з провідних місць в етіології замерлої вагітності посідає інфекція. Характер і ступінь внутрішньоутробних інфекційних uszkodжень залежать від вірулентності мікроорганізму, особливостей перебігу інфекційного процесу в матері (гострий, латентний, первинний, рецидивний) та стану імунного бар'єра жінки. Найчастішою причиною є хронічний ендометрит із персистенцією умовно-патогенних мікроорганізмів і/або вірусів. У разі первинного інфікування в ранні терміни вагітності можливі uszkodження ембріона, несумісні з життям, що призводять до спорадичного мимовільного викидня. При гострому або хронічному перебігу вірусної інфекції в організмі активується місцевий і загальний імунітет. Відомо, що регуляція імунної відповіді здійснюється переважно Т-хелперами (Th-лімфоцитами CD4+). Виділяють дві субстанції цих клітин — Th типу 1 і Th типу 2. Їх розрізняють за секрецією цитокінів: Th1 секретують прозапальні цитокіни (IL-1 β , IL-2, інтерферон- γ (ІНФ- γ), а Th2 типу секретують протизапальні цитокіни: IL-4, IL-5 і IL-10. ФНПа — секретують обидві субпопуляції клітин, але переважно Th1) [4,7,20,24,25].

Основним механізмом збереження вагітності є імуносупресія, яка реалізується за допомогою цитокінів — низькомолекулярних білків, що забезпечують інформаційний взаємозв'язок у межах імунної системи між специфічним імунітетом і неспецифічною захисною реакцією організму, між гуморальним і клітинним імунітетом, між різними за своєю функцією лімфоцитами. Цитокіни регулюють практично всі етапи гестаційного процесу: імплантацію бластоцисти, формування плаценти, розвиток плода, продукцію гормонів плацентою, апоптоз клітин, дозрівання шийки матки та механізм пологів. Фізіологічна вагітність залежить від переваги Th2 цитокінів (інтерлейкінів: IL4, IL5, IL10, IL15), які є протизапальними. Вони сприяють розвитку трофобласта, контролюють ангиогенез, підвищують продукцію хоріонічного гонадотропіну людини, здійснюють імуносупресію. Th1 цитокіни (фактор некрозу пухлини α — TNF α ; IL2, IL6, IL8, IL12) — прозапальні, ембріотоксичні, здатні руйнувати клітини трофобласта, стимулювати діяльність натуральних кілерів (NK) та активувати каскад коагуляції. Надмірна кількість прозапальних цитокінів призводить до активації протромбінази, що зумовлює тромбози, інфаркти трофобласта, його відшарування і, насамкінець, — викидень у I триместрі. За умови збереження вагітності в подальшому формується первинна плацентарна недостатність. Протягом вагітності співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів змінюється. Прозапальні цитокіни, зокрема IL1 α , пере-

Наукові огляди

важають на етапі імплантації бластоцисти, що зумовлює локальну активацію медіаторів запалення у відповідь на її проникнення. Подальшому перебігу вагітності притаманна перевага протизапальних (Th2), а для розвитку пологів — прозапальних (Th1) цитокінів [26–28].

Імунна система може призводити до втрати плода через активацію НК-клітин (натуральних кілерів) і макрофагів. НК-клітини беруть безпосередню участь у лізисі (розпаді клітин або тканин) трофобласта. Активація макрофагів сприяє посиленню продукції цитокінів, що впливають на ефекторні клітини, у тому числі НК-клітини. Цитокіновий каскад може бути запущений не тільки інфекційним агентом, а й ендогенними чинниками (гіпоксія, гормональні порушення та ін.) [18–20,22,26].

Велике значення має стан ендометрія в жінок із хронічними запальними захворюваннями статеві системи. Доведено участь у хронічному запальному процесі базального шару ендометрія і навіть міометрія. При цьому можливі три морфологічних варіанти видозміни ендометрія: атрофічна, кістозна і гіпертрофічна форми. Стан ендометрія визначає синтез судинного ендометріального фактора росту (VEGF), ангіопоетину-1 і ангіопоетину-2, дія яких спрямована на керування процесами ангіогенезу. Недостатня їх продукція також порушує розвиток ембріона та плаценти в ранні терміни вагітності. Підвищений синтез ушкоджувальних цитокінів, зниження ростових факторів, які зумовлюють аномальну інвазію й ушкодження трофобласта в ранні терміни вагітності [12,18,21,30].

У теперішній час особлива увага приділяється системі Toll-подібних рецепторів (TLR) — рецепторів природженого імунітету в генезі передчасного переривання вагітності [25]. Висока експресія TLR під час вагітності спостерігається в цервікальному каналі, трофобласті, плаценті, навколоплодових оболонках, міометрії, де вони вважаються високо спеціалізованим бар'єром, який захищає плід, що розвивається, від інфекції. Кожен конкретний TLR відповідає за швидке розпізнання специфічних мікробних компонентів, включаючи бактерії, гриби, віруси, активацію каскаду прозапальних цитокінів, формування колонізаційної резистентності. Так, TLR2 ідентифікує пептидоглікан грамнегативних бактерій, ліпoteйхоєву кислоту грампозитивних бактерій, компоненти грибів, *Nisseria*. TLR4 визначає ліпополісахариди грамнегативних бактерій, білкову оболонку вірусів, ліпополісахариди *Chlamydia trachomatis*. TLR4 є важливим посередником прозапальних імунних реакцій у шийці матки в I триместрі вагітності, а також при бактеріальному вагінозі. TLR9 розпізнає ДНК бактерій та одноланцюгові рибонуклеїнові кислоти деяких вірусів, у тому числі вірусу звичайного герпесу. Поліморфізм TLR передбачає порушення ідентифікації інфекційних агентів, розбалансування системи природженого імунітету і, як результат, — підвищення чутливості до інфекцій та розвиток хронічних запальних процесів. При проникненні крізь цервікальний канал інфекційний агент призводить до активації TLR — молекул, які входять до складу клітинної мембрани лейкоцитів. У результаті відбувається

активація усіх функцій, пов'язаних із розвитком фагоцитозу, синтезом низькомолекулярних медіаторів запалення і групи прозапальних цитокінів. Водночас відбувається викид матриксних металопротеїназ, здатних чинити літичний ефект як на мікроорганізми, так і на сполучнотканинну волокнину. Результатом цих процесів на органічному рівні може бути розм'якшення, вкорочення шийки матки, передчасний вилив навколоплодових вод. Крім того, бактерії продукують фосфоліпази, які сприяють звільненню з ліпідів клітинних мембран арахідонової кислоти, яка під впливом циклооксигеназ послідовно перетворюється в простагліцин, тромбоксан A2, простагліндини (F2 α , E2). Останні впливають на гладенькі м'язові клітини шийки і тіла матки, сприяють зрілості шийки матки, підсилюють скоротливу активність матки, викликають спазм судин і локальну ішемію тканин, що зумовлює загрозу [4,7,18,20,25].

На сьогоднішній день встановлено роль оксиду азоту (NO), як універсального регулятора багатьох фізіологічних процесів, до складу яких входить підтримка серцево-судинного гомеостазу, імунного статусу, цитотоксичної активності макрофагів. Оксид азоту значною мірою підтримує інтенсивність кровообігу між судинами матки і плаценти. Основна роль NO пов'язана з вазодилатацією і гальмуванням процесу агрегації та адгезії тромбоцитів. Оксид азоту виступає як речовина, що поліпшує мікроциркуляцію за рахунок розслаблення гладеньких м'язів судин і відновлення реологічних властивостей крові. Нестача NO призводить до порушення мікроциркуляції та до розвитку гіпоксичного синдрому і плацентарної дисфункції. Все це потребує включення донаторів NO до комплексної терапії невиношування вагітності [28].

Висновки. Таким чином, незважаючи на численні дослідження, досягти в Україні стійкого зниження частоти невиношування протягом останніх років не вдається, що зумовлено як соціально-економічним станом населення в Україні, так і зміною контингенту вагітних зі збільшенням частки жінок старше 35 років, із соматичною та ендокринною патологією, вагітністю внаслідок допоміжних репродуктивних технологій. Тому дана проблема потребує подальшого детального вивчення та диференційованого підходу до визначення основних етіопатогенетичних ланок невиношування.

Список літератури

1. Айламазян ЭК, Кулаков ВИ, Радзинский ВЕ, Савельева ГМ. Акушерство: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1200 с.
2. Булаченко ОВ, Мунтян ОА, Коньков ДГ, Фурман ОВ. Ультразвукова характеристика кровотоку в судинах матки в I триместрі вагітності у жінок із звичайним невиношуванням в анамнезі. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018;1(22):72.
3. Вовк ІБ, Вдовиченко ЮП, Трохимович ОВ, Задорожна ТД, Горovenko НГ. Ранні репродуктивні втрати. Київ: 2016. 253 с.
4. Живецкая–Денисова АА, Воробьева ИИ, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ. Невынашивание беременности: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению. Перинатология и педиатрия. 2017; 2(70):91-98.

5. Кравченко ОВ. Особливості формування судинного компонента хоріона при невиношуванні вагітності у І триместрі гестації. *Здоров'я жінки*. 2016;8(114):72-74.
6. Дола ЛЛІ. Профілактика гестаційних ускладнень у жінок з синдромом втрати плода на фоні тромбофілії. Дисертація. 2017; 167 с.
7. Воробйова ІІ, Живецька-Денисова АА, Ткаченко ВВ, Рудакова НВ, Толкач СМ. Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (Огляд літератури). *Здоров'я жінки*. 2017;3(119):113-16.
8. Кравченко ОВ. Роль комплексної терапії у гемостазі та ефективному відновленні матково-хоріального кровообігу при кровотечах в І триместрі гестації. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2016;3 (100): 50-54.
9. Жук СІ. Проблема невиношування вагітності в сучасному акушерстві. [Електронний ресурс] Доступно: <http://ag1.bsmu.edu.ua/novini/untitledpost/naukovij-simpozium-z-miznarodnou-ucastu-reproduktivne-zdorov-a-molodi/s-i-zuk-problema-nevinosuvanna-vagitnosti-v-sucasnomu-akuserstvi>.
10. Давиденко К. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України: актуальні та дискусійні питання [Електронний ресурс]. Доступно: <https://www.umj.com.ua/article/163339/plenum-asotsiatsiyi-akusheriv-ginekologiv-ukrayini-aktualni-ta-diskusijni-pitannya>.
11. Литвин НВ, Генік НІ. Оцінка причин ранніх втрат вагітності у жінок із безпліддям, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017;1:85.
12. Шевченко АО, Любомирська КС, Кирилюк ОД. Невиношування вагітності: акцент на чинники ризику, патогенез та прогнозування. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016;10(2-3):58-61.
13. Михалевич СИ, Гришкевич АН, Марковская ТВ, Гракович ЛГ. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения. проблемные статьи и обзоры. *Медицинские новости*. 2012;(2):12-17.
14. Круть ЮЯ., Пучков ВА. Невиношування вагітності. *Переношена вагітність Запоріжжя*; 2015. 73с.
15. Машкина ЕВ. Молекулярно – генетические предикторы репродуктивных потерь. Белгород; 2015. 205 с.
16. Мельник ЮМ, Шляхтіна АО. Ранні предиктори плацентарної дисфункції. *Здоров'я жінки*. 2016;8:25-28.
17. Орлов АВ, Кудинова ЕИ. Этиопатогенетические аспекты развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016;4:4-10.
18. Доброхотова Ю, Джохадзе ЛІ, Кузнецов П, Козлов П. Плацентарная недостаточность. Современный взгляд. ГЭОТАР-Медиа. 2019; 64 с.
19. Воробйова ІІ, Скрипченком НЯ. Імуногенетичні підходи до діагностики невиношування вагітності як мультифакторіального захворювання. *Методичні рекомендації*. Київ; 2016. 30 с.
20. Доброхотова ЮО, Ганковская ЛВ, Бахарева ИВ. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016;7: 5–10.
21. Лебедева ОП, Пахомов СП, Ивашова ОН, Старцева НЮ, Чурносков МИ. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков. *Акушерство и гинекология*. 2015;2:39–43.
22. Барковский ДС. Зміни Т-хелпер асоційованих цитокінів при загрозі невиношування вагітності. *Запорізький медичний журнал*. 2019;3(114):373–76.
23. Чернобай ЛВ, Тищенко ЛВ, Лазуренко ВВ, Мурызина ИЮ, Юркова ОВ. Роль нарушения цитокинового профиля в снижении фертильности. *Міжнародний медичний журнал*. 2016;2: 38–43.
24. Романенко ТГ. Профілактика акушерських ускладнень на тлі ретрохоріальної гематоми в І триместрі вагітності. *Огляд літератури*. 2018;4(42):60.
25. Стрижаков АН, Белоусова ВС, Свитич ОА. Клиническое значение Toll подобных рецепторов в патогенезе преждевременных родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016;15(1):35-40.
26. Батрак НВ, Малышкина АИ, Крошкина НВ. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014;12:10-14.
27. Вовк ІВ, Кондратюк ВК, Трохимович ОВ, Коваленко АІ. Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування. *Здоров'я жінки*. 2012;5:50-56.
28. Саар М, Янюта ТВ, Авраменко ТВ. Застосування тівортину у комплексному лікуванні вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією. *Здоров'я жінки*. 2012;4:76-79.
29. Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM. Regulation of the antiinflammatory cytokines interleukin 4 and interleukin 10 during pregnancy. *Front. Immunol.* 2014;27(5):253.
30. Романенко ТГ. Плацентарна дисфункція, як предиктор невиношування вагітності. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017;1(33):77-79.

References

1. Aylamazyan EK, Kulakova VY, Radzynskiy VE, Savel'eva HM. Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo [Obstetrics: a national guide]. Moskva: HEOTAR-Medya, 2014. 1200 s. (Seryya «Natsional'nye rukovodstva»). (in Russian).
2. Bulavenko OV, Muntyan OA, Kon'kov DH, Furman OV. Ul'trazvukova kharakterystyka krovotoku v sudnyakh matky v i trymestri vahitnosti u zhinok iz zvychnym nevinoshuvanniam v anamnezi [Ultrasound characteristics of blood flow in uterine vessels in the first trimester of pregnancy in women with a history of miscarriage]. *Visnyk Vinnys'tskoho natsional'noho medychnoho universytetu*. 2018; 1(22):72. (in Ukrainian).
3. Vovk IB, Vdovychenko YUP, Trokhymovych OV, Zadorozhna TD, Horovenko NH. Ranni reproduktyvni vtraty [Early reproductive loss]. Kyiv: 2016. –253 s. (in Ukrainian).
4. Zhyvetskaya–Denysova AA, Vorob'eva YY, Tkachenko VB, Rudakova NV. Nevynashyvanye beremennosti: sovremennyye podkhody k dyahnostyke, profylaktyke y lechenyyu [Pregnancy miscarriage: current approaches to diagnosis, prevention and treatment]. *Pernatolohyya y pedyatryya*. 2017; 2(70):91-98. (in Russian).
5. Kravchenko OV. Osoblyvosti formuvannya sudynnoho komponenta khoriona pry nevinoshuvanni vahitnosti u I trymestri hestatsiyi [Features of formation of a vascular component of a chorion at pregnancy miscarriage in the first trimester of gestation]. *Zdorov'ya zhinky*. 2016;8(114):72-74. (in Ukrainian).
6. Dola LL. Profylaktyka nestatsiynykh uskladnen' u zhinok z syndromom vtraty ploda na foni trombofilii. Dysertatsiya. [Prevention of non-stationary complications in women with fetal loss syndrome against thrombophilia.] 2017; 167. (in Ukrainian).
7. Vorobyova II, Zhyvets'ka-Denysova AA, Tkachenko VB, Rudakova NV, Tolkach SM. Nevynoshuvannya vahitnosti: suchasni pohlyady na problemu (Ohlyad literatury) [Pregnancy Miscarriage: Contemporary Views on the Problem (Literature Review)]. *Zdorov'ya zhinky*. 2017;3(119):113-16. (in Ukrainian).
8. Kravchenko OV. Rol' kompleksnoyi terapiyi u hemostazi ta efektyvnomu vidnovlenni matkovo-khorial'noho krovoobihu pry krovotechakh v I trymestri hestatsiyi [The role of complex therapy in hemostasis and effective recovery of uterine-choral circulation in bleeding in the first trimester of gestation]. *Medychni aspekty zdorov'ya zhinky*. 2016;3 (100): 50-54. (in Ukrainian).
9. Zhuk S.I. Problema nevinoshuvannya vahitnosti v suchasnomu akusherstvi. [The problem of miscarriage in modern obstetrics]. [Elektronnyy resurs] Dostupno: <http://ag1.bsmu.edu.ua/novini/untitledpost/naukovij-simpozium-z-miznarodnou-ucastu-reproduktivne-zdorov-a-molodi/s-i-zuk-problema-nevinosuvanna-vagitnosti-v-sucasnomu-akuserstvi>.

Наукові огляди

10. Davidenko K. Plenum Asotsiatsiyi akusheriv-hinekologiv Ukrainy: aktual'ni ta dyskusiyini pytannya [Plenum of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine: Topical and Discussion Issues]. [Elektronnyy resurs]. Dostupno: <https://www.umj.com.ua/article/163339/plenum-asotsiatsiyi-akusheriv-ginekologiv-ukrayini-aktualni-ta-diskusijni-pitannya> (in Ukrainian).
11. Lytvyn NV, Henyk NI. Otsinka prychny rannikh vtrat vahitnosti u zhinok iz bezplidnyam, vplyuchenykh u prohramu dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnologiy [Assessing the causes of early pregnancy loss in women with infertility enrolled in the assisted reproductive technology program]. Aktual'ni pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekologiyi. 2017;1: 85. (in Ukrainian).
12. Shevchenko AO, Lyubomyrs'ka KS, Kyrylyuk OD. Nevynoshuvannya vahitnosti: aktsent na chynnyky ryzyku, patohenez ta prohnozuvannya [Pregnancy miscarriage: focus on risk factors, pathogenesis and prognosis]. Mizhnarodnyy zhurnal pediatriyi, akusherstva ta hinekologiyi. 2016;10 (2-3):58-61. (in Ukrainian).
13. Mikhalevich SI, Grishkevich AN, Markovskaya TV, Grakovich LG. Privychnoye nevnashivaniye beremennosti: sotsial'naya problema, meditsynskiye resheniya. problemnyye stat'i i obzory. [Habitual miscarriage: a social problem, medical solutions. problematic articles and reviews.] Meditsynskiye novosti. 2012;(2):12-17. (in Russian).
14. Krut' YUYA, Puchkov VA. Nevynoshuvannya vahitnosti [Pregnancy and miscarriage]. Perenoshena vahitnist' Zaporizhzhya 2015; 8-13. (in Ukrainian).
15. Mashkyna EV. Molekulyarno henetycheskye predyktory reproduktyvnykh poter' [Molecular genetic predictors of reproductive loss]. Belhorod; 2015. 205. (in Russian).
16. Mel'nyk YUM, Shlyakhtina AO. Ranni predyktory platsentarnoyi dysfunktsiyi [Early predictors of placental dysfunction]. Zdorov'e zhenshchyny. 2016;8:25-28. (in Ukrainian).
17. Orlov AV, Kudynova EY. Etyopatohenetycheskye aspekty razvytyya platsentarnoy nedostatochnosti y zaderzhky rosta ploda [Ethiopathogenetic aspects of the development of placental insufficiency and growth retardation]. Zhurnal fundamental'noy medytsyny y byolohyy. 2016;4:4-10. (in Russian).
18. Dobrokhotova YU, Dzhokhadze L, Kuznetsov P, Kozlov P. Platsentarnaya nedostatochnost' [Placental insufficiency. Modern look]. Sovremennyy vzglyad. HEOTAR-Medya 2019; 64. (in Russian).
19. Vorobyova II, Skrypchenko NYA. Imunohenetychni pidkhody do diahnozy nevnoshuvannya vahitnosti yak mul'tyfaktorial'noho zakhvoryuvannya [Immunogenetic approaches to the diagnosis of pregnancy miscarriage as a multifactorial disease]. Metodychni rekomendatsiyi. Kyiv; 2016. 30. (in Ukrainian).
20. Dobrokhotova YUE, Hankovskaya LV, Bakhareva YV. Rol' ymmunnykh mekhanizmov v patoheneze nevnashyvannya beremennosti [The role of immune mechanisms in the pathogenesis of pregnancy miscarriage]. Akusherstvo y hinekologyya. 2016;7: 5-10. (in Russian).
21. Lebedeva OP, Pakhomov SP, Yvashova ON, Startseva NYU, Churnosov MY. Syhnal'nye retseptory vrozhdennoho ymmuniteta v ynduktsyyi apoptoza pry nevnashyvannya beremennosti rannikh srokov [Signal receptors of innate immunity in the induction of apoptosis in early pregnancy miscarriage]. Akusherstvo y hinekologyya. 2015;2:39-43. (in Russian).
22. Barkov's'kyi DYE. Zminy T-khelper asotsiyovanykh tsytokyniv pry zahrozi nevnoshuvannya vahitnosti [Changes in T-helper associated cytokines at risk of miscarriage]. Zaporiz'kyy medychnyy zhurnal. 2019;3(114):373-76. (in Ukrainian).
23. Romanenko TH. Profilaktyka akushers'kykh uskladnen' na tli retrokhorial'noy hematomy v I trymestri vahitnosti [Prevention of obstetric complications on the background of a retrochorial hematoma in the first trimester of pregnancy]. Ohlyad literatury. 2018;4(42): 60. (in Ukrainian).
24. Chernobay LV, Tyshchenko LV, Lazurenko VV, Muryzyna YYU, Yurkova OV. Rol' narushenyya tsytokynovoho profilya v snyzheny fertyl'nosti. [The role of impaired cytokine profile in reducing fertility]. Mizhnarodnyy medychnyy zhurnal. 2016;2: 38-43.
25. Stryzhakov AN, Belousova VS, Svytych OA. Klyncheskoe znachenye Toll podobnykh retseptorov v patoheneze prezhdevremennykh rodov [Clinical significance of Toll-like receptors in the pathogenesis of preterm birth]. Voprosy hinekologyy, akusherstva y perynatologyy. 2016; T. 15, 1:35-40. (in Russian).
26. Batrak NV, Malyskyna AY, Kroshkyna NV. Ymmunologicheskye aspekty pryvychnoho nevnashyvannya beremennosti [Immunological aspects of habitual miscarriage]. Akusherstvo y hinekologyya. 2014;12:10-14. (in Russian).
27. Vovk IB, Kondratyuk VK, Trokhymovych OV, Kovalenko AI. Zahroza pereryvannya vahitnosti v ranni terminy: suchasni pohlyady na etiologiyu, patohenez, diahnozyku ta likuvannya. Zdorov'e zhenshchyny [The threat of early termination of pregnancy: current views on the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment.] 2012;5:50-56.
28. Saar M, Yanyuta TV, Avramenko TV. Zastosuvannya tivortinu u kompleksnomu likuvanni vahitnykh z khronichnoy arterial'noy hipertenziiyyu. Zdorov'e zhenshchyny. [The use of tivortin in the complex treatment of pregnant women with chronic arterial hypertension.] 2012;4:76-79.
29. Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM. Regulation of the antiinflammatory cytokines interleukin 4 and interleukin 10 during pregnancy. Front. Immunol. 2014;27(5):253.
30. Romanenko TH. Platsentarna dysfunktsiya, yak predyktor nevnoshuvannya vahitnosti [Placental dysfunction as a predictor of pregnancy miscarriage]. Reproduktyvna endokrynologiya. 2017; 1(33):77-79. (in Ukrainian).

Відомості про автора

Соловей Валентина Маноліївна — асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторе

Соловей Валентина Манолиевна — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the author

Solovei Valentyna Manoliivna — Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 22.02.2020
Рецензент — проф. Андрієць О.А.
© В.М.Соловей, 2020

МЕДИЧНІ INTERNET-ВІСТІ. ЧАСТИНА XXV*За редакцією К.І. Яковець, С.Є. Дейнеки*

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Виявлено новий маркер, який проорокує ранню смерть. Данські вчені встановили: низька концентрація лімфоцитів у крові корелює з підвищеним ризиком ранньої смерті. Лімфопенія (зменшення концентрації лімфоцитів) - маркер уразливості тіла до інфекцій і високого ризику передчасної смерті. У рамках останнього дослідження вчені враховували дані 108135 осіб 20-100 років, зібрані з 2003 по 2015 рік. За цей час померли 10372 людини. Аналізуючи дані, учені робили поправку на вік, стать, споживання тютюну і алкоголю, масу тіла, С-реактивний білок плазми, кількість нейтрофілів у крові, недавні інфекції, діабет, систолічний артеріальний тиск, холестерин у сироватці, тригліцериди в плазмі, освіту, дохід і фізичну активність. У результаті виявилось, що ризик смерті від будь-якої причини в осіб із низьким рівнем лімфоцитів був підвищений на 60%. А ризик від раку, серцево-судинних, респіраторних захворювань і різних інфекцій - в 1,5-2,8 раза. На думку вчених, виявлений зв'язок пояснюється ослабленням опірності організму, що особливо актуально для людей літнього віку, в яких рівень лімфоцитів і так знижується в міру старіння (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=87975>).

Простий спосіб стабілізувати тиск. Для нормалізації артеріального тиску людині потрібно постійно рухатися і систематично тренуватися. Медики вважають, що застій крові - це одна з найпоширеніших причин підвищеного артеріального тиску. Застій крові означає, що швидкість руху крові по артеріях сповільнюється: іноді - це наслідок атеросклерозу, а іноді - наслідок малорухливого способу життя. Застій же крові призводить до блокування руху крові і стає причиною підвищення артеріального тиску. Щоб виправити ситуацію, потрібні помірні навантаження в тренажерному залі, легкі пробіжки - не частіше 3 разів на тиждень на відстань до 2 кілометрів. Можна посилити ефект від пробіжок: доповнити раціон фруктами і часником. Обидва ці доповнення до меню поліпшать еластичність судин і допоможуть нормалізувати тиск (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=87974>).

Ін'єкція два рази на рік може замінити щоденний прийом статинів. Експериментальну ін'єкцію для зниження рівня холестерину необхідно проводити лише двічі на рік. Вона може замінити щоденний прийом статинів і увійти в клінічну практику вже в наступному році. Британська система охорони здоров'я може почати використовувати ін'єкції для зниження рівня холестерину замість звичних таблеток, починаючи з наступного року. Йдеться про препарат під назвою інклісіран, який після однієї ін'єкції на цілих шість місяців позбавляє пацієнта потреб приймати щодня таблетки з категорії статинів. У цьому році ефективність даного препарату для ін'єкцій перевірять на великій

кількості британських пацієнтів. Близько 40 000 осіб зможуть отримати доступ до цих ліків у 2020 році, якщо в них підвищений ризик хвороб серця, а статини не надто працюють. Як вважають експерти, ін'єкції допоможуть запобігти 55 000 інфарктам й інсультам і врятують 30 000 життів протягом наступних 10 років в Англії і Уельсі, якщо кожен рік їх отримуватимуть 300 000 осіб. Ін'єкції інклісірану працюють так само, як і таблетки з категорії статинів, вони знижують рівень холестерину наполовину протягом всього двох тижнів. Статини дуже ефективні в справі зменшення показників холестерину, але їх необхідно приймати щодня, про що багато людей забувають. Крім того, ці препарати спричиняють побічні ефекти на зразок головного і м'язового болю, тому люди часто відмовляються від їх прийому. Творці цих ліків вважають, що заміна щоденного використання таблеток на ін'єкції два рази на рік може залучити до контролю над власним холестерином значно більшу кількість людей (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=87973>).

Учені підтвердили вплив стресу на розвиток онкології. Твердження про те, що стрес здатний стати причиною раку не здається оригінальним. Але тепер про це можна говорити з упевненістю. Принаймні на розвиток раку грудей хронічний стрес дійсно впливає, це встановили китайські вчені. Розвитку раку молочної залози сприяє посилений ефект лактатдегідрогенази А, що утворюється через зростаючий рівень адреналіну. Хронічний стрес - це найкращий спосіб отримати стабільно високі показники вмісту адреналіну, кажуть учені. У той же час робота китайських фахівців показала, що дію лактатдегідрогенази А здатен купірувати вітамін С (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=87971>).

Учені виявили зв'язок між курінням і психічними вадами. Люди, які курять, у 2-3 рази частіше страждають від депресії. Це показало опитування студентів двох університетів у Сербії. Також було встановлено, що крім депресії у курців виявився підвищений ризик розвитку шизофренії та тривожності. За негативним ефектом на психіку тютюну стоїть нікотин. Також у курців у рамках дослідження фіксувалося більше скарг на занепад сил і проблеми в спілкуванні з оточуючими. Правда, яким чином виробляються ці ефекти, учені поки не знають. До речі, один із найнебезпечніших патогенів у світі стає ще смертельнішим, якщо вступає в контакт з тютюновим димом. Це встановили співробітники Університету Бата. Деякі штами золотистого стафілокока не тільки виживають після обробки димом, а й набувають підвищеної стійкості (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=87968>).

Знайдена потенційна причина аутизму. Дослідження, зосереджене на групі дітей із Шанхая віком від нуля до трьох років, показало, що вплив дрібних

Медичні internet-вісті

частинок вихлопів автомобілів, промислових відходів та інших джерел забруднення повітря (PM_{2.5}) збільшувало ризик розвитку аутизму до 78%. Група вчених з Університету Монаша в Австралії вперше зайнялася питанням довгострокового впливу забрудненого повітря на аутизм у маленьких дітей у країні, що розвивається. Дослідження включало 124 дитини з цим розладом і 1240 здорових дітей. Учені поетапно спостерігали їх протягом дев'яти років і вивчили зв'язок між забрудненням повітря і розладом аутичного спектра. Причини аутизму складні і зрозумілі неповністю, однак фактор навколишнього середовища все частіше називається серед найважливіших поряд із генетикою. Мозок, що розвивається, маленьких дітей більш уразливий до токсичного впливу навколишнього середовища, і в декількох дослідженнях передбачалося, що це може вплинути на функцію мозку й імунну систему. Ці ефекти можуть пояснити сильний зв'язок, який вчені виявили між впливом забрудненого повітря і розладом аутичного спектра (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=87953>).

Виявлено спосіб зупинити дитячий рак мозку. У ході експериментів із лабораторними мишами дослідники виявили ген Zfp3611, який допомагає різновиду пухлин мозку, під назвою гліобластома, перетворювати інші клітини мозку в злоякісні. Але за рахунок ін'єкцій молекул, які впливають безпосередньо на цей ген, швидкість росту пухлин і їх поширення вдалося сповільнити. Як результат, миші з раком мозку були здатні жити в два рази довше за тих гризунів, які не отримували експериментального лікування. Результати цього дослідження можуть призвести до розробки методів припинення розвитку гліобластоми на ранніх стадіях або методів захисту від її рецидивів (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=87950>).

Учені виявили в ґрунті бактерії, які захищають від стресу. Команда дослідників зі США, Угорщини та Великобританії виявила, що *Mycobacterium vaccae*, бактерія, виявлена в ґрунті, виробляє протизапальну жирну кислоту, яка може зменшити запалення і навіть запобігти стресу. У той час як більш ранні дослідження виявили протизапальні переваги *M. vaccae*, учені виявили молекулярний механізм, який виробляє цей ефект. Для поточного дослідження команда розглядала компоненти бактерії і знайшла унікальний тригліцерид - компонент жиру, який показав протизапальні властивості. У ході дослідження команда синтезувала в імунних клітинах миші, особливо в макрофагах, жирну кислоту, яку вони назвали 10 (Z)-гексадеценовою кислотою. Дослідники виявили, що жирна кислота, пов'язана із сигнальним білком, є всередині імунної клітини. Це, у свою чергу, заблокувало шляхи, які сприяли запаленню. Дослідники змогли придумати і теорію про те, як працює *M. vaccae*. Як тільки ґрунтова бактерія потрапляє всередину імунних клітин, вона виділяє протизапальну жирну кислоту. Після цього зв'язується з PPAR і запобігає виникненню запалення. Це, на думку дослідників, може допомогти захистити людину від стресу (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=87898>).

Медики підказали, як поліпшити роботу мозку. Люди літнього віку, які вживають концентрований чорничний сік, покращують роботу свого головного мозку. До такого висновку дійшли вчені з Університету Ексетера. Учені провели дослідження, у рамках якого вивчили стан здоров'я людей віком 65-77 років, які вживали чорничний сік. З'ясувалося, що в учасників наукової роботи за рахунок корисного напою поліпшувалися когнітивні функції, а також робоча пам'ять. Літні люди, щоб зберегти здоров'я, повинні дотримуватися дієти, насиченої рослинною їжею. Крім того, експерти встановили, що для поліпшення показників роботи мозку чорничного соку потрібно зовсім небагато - всього 30 мл на день і приймати його необхідно регулярно протягом 12 тижнів (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=87925>).

Цукор - одна з головних причин старіння шкіри. Зморшки є зовнішнім проявом окиснення й глікозилювання, які відбуваються всередині нашого тіла. Деяка їжа і нездоровий спосіб життя створюють окиснювальний стрес в організмі. Ключ до молодості полягає в тому, щоб їсти продукти, які дійсно живлять організм, уникаючи продуктів, які викликають стрес. Занадто багато цукру в раціоні може викликати надмірний ріст бактерій і "зшивання" з білками в організмі з утворенням кінцевих продуктів глікозилювання, також званих AGE. Продукти глікозилювання сприяють розвитку ряду захворювань, включаючи діабет. Вони також впливають на здоровий колаген у шкірі, залишаючи людину в небезпеці передчасного старіння і появи зморшок. Колаген є одним із найпоширеніших білків у нашому організмі, і його сприйнятливості до цукру є однією з причин, за якою зміцнення внутрішніх стінок судин стає такою проблемою у людей з дієтою з високим вмістом глюкози. Якщо людина не хоче передчасно старіти і, навпаки, хоче запобігти деяким хворобам, то варто вживати продукти багаті антиоксидантами, а також продукти, що містять вітаміни групи В (вони "нейтралізують" ці ушкодження") (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=87910>).

З XIX століття людське тіло остигає. Дослідження показало, що за останні 100 років людське тіло злегка підстигло. Колись було прийнято вважати, що показником абсолютного здоров'я вважаються 37 градусів на градуснику, але тепер це вже не так. Дослідники зі Стенфордського університету в США виміряли температуру тіла людей з 2000-х років і порівняли з аналогічними показниками солдатів, які воювали в американській Громадянській війні. У середньому, тіло чоловіка за цей період охоллоло на 0,58 °C, а тіло жінки - на 0,32 °C. У середині XIX нормою вважалася температура в 37,16 °C, а тепер - ті самі 36,6 °C. Автори дослідження переконані, що причини цього похолоднішання точно з'ясувати неможливо, але, скоріше за все, воно пов'язане з поліпшеннями в харчуванні та способі життя (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=87885>).

Стало зрозумілим, як працює імунотерапія. Більш ефективні ліки від раку можуть з'явитися на горизонті

завдяки результатам нового дослідження, у ході якого вчені з'ясували, як саме включаються в роботу клітини, що вбивають ракові пухлини. Протягом ряду років лікарі використовували CAR T-терапію для того, щоб імунні клітини безпосередньо впливали на клітини пухлин при лікуванні пацієнтів з раком крові. Вони знали, що ці T-клітини - помічники переносять найважливіші нутрієнти і починають агресивно боротися з пухлинами після початку терапії. Однак для науки залишалося загадкою, як саме функціонує вся ця система зі знищення пухлин. І ось тепер відповідь на це запитання отримана завдяки роботам учених з Університетського коледжу Лондона, які проводили дослідження з лабораторними мишами. Вони виявили дві молекули, які відповідають за ініціацію активності T-клітин. Так, збільшуючи рівень IL-2 і Blimp-1, що регулюють імунні клітини, можна було спонукати CD4⁺ T-клітини до атак пухлин. Це відкриття дозволяє говорити про можливу появу нових ефективних методів лікування раку, які збільшать до максимуму терапевтичний ефект CD4⁺ T-клітин у боротьбі зі злоякісними новоутвореннями (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=87877>).

Жовчні кислоти регулюють імунітет і зменшують запалення. Згідно з двома дослідженнями Гарвардської медичної школи, жовчні кислоти беруть участь у

регулюванні імунітету і захисту від ряду захворювань. Результати, отримані на мишах, показують, що жовчні кислоти сприяють диференціюванню та активності декількох типів T-клітин, що беруть участь у регуляції запалення кишечника. Вони також показують, що кишкові мікроби мають вирішальне значення для перетворення жовчних кислот в імуносигнальні молекули. Жовчні кислоти роблять свою імуномодулюючу дію, взаємодіючи з імунними клітинами в кишечнику. Як тільки жовчні кислоти залишають жовчний міхур і виконують функції з розчинення жиру, вони направляються вниз по травному тракту, де перетворюються в імунорегуляторні молекули кишкових бактерій. Потім модифіковані жовчні кислоти активують два класи імунних клітин: регуляторні T-клітини (Tregs) і ефекторні хелперні T-клітини, зокрема Th17, кожна з яких відповідає за модулювання імунної відповіді шляхом стримування або стимуляції запалення. Результати дослідження ідентифікують важливий регуляторний механізм у кишечнику імунітеті, показуючи, що мікроби в кишечнику можуть модифікувати жовчні кислоти і перетворювати їх у регулятори запалення (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=87833>).

Надійшла до редакції

© За редакцією К.І. Яковець, С.Є. Дейнеки, 2020

Вимоги

**ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ РУКОПИСІВ, ЩО НАПРАВЛЯЮТЬСЯ ДО ЖУРНАЛУ
“БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК”**

1. Журнал приймає до опублікування оригінальні дослідження, критичні наукові огляди та випадки з лікарської практики з різних проблем клінічної та експериментальної медицини. Крім того, редакція приймає матеріали з розділів "Проблеми вищої школи", "Ювілеї", "Рецензії", "Листи до редакції", "Історія кафедри", "Пам'ятні дати".

2. Обсяг оригінальної статті – 12 стандартних машинописних сторінок, оглядової – до 15 сторінок, коротких повідомлень – до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох роздрукованих екземплярах і на дискові CD-R(W) чи на електронну пошту у вигляді текстового файлу, набраного у форматі редактора Word 2003. Ім'я файлу (латинськими літерами) має відповідати прізвищу першого автора.

4. Текст статті повинен бути роздрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний. Одна сторінка роздрукованого тексту повинна вмішувати 28-30 рядків, 60-65 знаків у рядку. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Грецькі символи (α, β, γ – тощо) необхідно наводити саме так, а не повною назвою літер (альфа, бета, гамма – тощо). Імуноглобуліни скорочують латинськими символами Ig, а не Іg чи ІГ; інтерлейкіни, навпаки, потрібно скорочувати кирилицею – ІЛ, а не латиною (IL, як і назви хімічних сполук (НАДФ, цАМФ, ДНК, а не NADP, cAMP, DNA тощо), за винятком тих, для яких на кирилиці поки не існує аналогів (G-білки, фактори транскрипції генів тощо). Латинські назви генів наводяться курсивом, а білків – прямим шрифтом. Особливу увагу необхідно звертати на скорочення – загальноприйняті аббревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ тощо) розшифрування не вимагають. Способи уведення препаратів (в/в, в/м, п/ш) подаються скорочено. Для всіх решти назв і понять, після першого згадування, повинні наводитися розшифрування.

Електронний варіант статті має бути точним аналогом друкованого варіанта. Редакція переконливо просить авторів перевіряти електронні носії на наявність комп'ютерних вірусів.

5. Оригінальні статті потрібно оформляти за такою схемою:

УДК

Назва роботи мовою оригіналу статті

Автори (П.П. Петренко...)

Назва установ, де працюють автори (мовою оригіналу статті). Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну нарядкову цифру в кінці прізвища.

E-mail авторів

Короткий опис роботи

- Резюме:

Мета роботи –

Матеріал і методи.

Результати. Висновки. Ключові слова:

Название работы на русском языке.

Авторы (П.П. Петренко...)

Цель работы –

Материал и методы.

Результаты. Выводы. Ключевые слова:

Title (англійською мовою)

The authors (P.P. Petrenko...)

Objective –

Material and methods. Results.

Conclusions. Keywords:

- Структура статті:

Вступ (в якому відобразити актуальність, стан вивчення проблеми, дискусійні питання тощо)

Мета роботи.

Матеріал і методи.

Результати дослідження та їх обговорення

Висновки.

Перспективи подальших досліджень.

Список літератури (за Ванкуверським стилем):

References:

Відомості про авторів: (українською, російською,

англійською мовами)

Прізвище та ініціали, науковий ступінь, посада, місце роботи

Сведения об авторах: Information about authors:

Взірець оформлення: наукових оглядів (Review)

УДК

Заголовок роботи мовою оригіналу статті

Автори (П.П. Петренко...)

Назва установ, де працюють автори (мовою оригіналу статті).

Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну нарядкову цифру в кінці прізвища.

E-mail авторів

- Резюме:

Назва роботи на українській мові.

Автори (П.П. Петренко...)

Короткий опис роботи Мета роботи –

Висновки. Ключові слова:

Название работы на русском языке.

Авторы (П.П. Петренко...)

Краткое описание работы. Цель работы –

Выводы. Ключевые слова:

Title (англійській мові)

The authors (P.P. Petrenko ...)

Objective –

Conclusions. Keywords:

- Структура статті:

Вступ (в якому відобразити актуальність, стан вивчення проблеми, дискусійні питання тощо)

Мета роботи –

Основна частина.

Висновки

Requirements

Список літератури (за Ванкуверським стилем):
References:

Відомості про авторів: (українською, російською, англійською мовами)
Прізвище та ініціали, науковий ступінь, посада, місце роботи
Сведения об авторах: Information about authors:

Взірець оформлення: випадок із практики (case of practice)

УДК

Заголовок роботи мовою оригіналу статті

Автори (П.П. Петренко...)

Назва установ, де працюють автори (мовою оригіналу статті). Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну надрядкову цифру в кінці прізвища. E-mail авторів

• Резюме:

Назва роботи на українській мові.

Автори (П.П. Петренко...)

Короткий опис роботи
Висновки. Ключові слова:

Название работы на русском языке
Авторы (П.П. Петренко ...)
Ключевые слова:

Title
The authors (P.P. Petrenko ...)
Key words:

• Структура статті:
Опис клінічного випадку
Список літератури (за Ванкуверським стилем):
References:

Відомості про авторів: (українською, російською, англійською мовами)

Прізвище та ініціали, науковий ступінь, посада, місце роботи

Сведения об авторах: Information about authors:

Авторське резюме повинно виконувати функцію незалежного від статті джерела інформації.

У розділі "Матеріал і методи" необхідно:

- 1) конкретно і чітко описати організацію проведення даного дослідження;
- 2) вказати варіант дослідження: одномоментне (поперечне), поздовжнє (про- або ретроспективне), дослідження випадок — контроль;
- 3) обов'язково описати критерії включення і виключення з дослідження (а не просто вказати діагноз);
- 4) обов'язково вказати про наявність або відсутність рандомізації (із зазначенням методики) при розподілі пацієнтів по групах, а також на наявність або відсутність маскування ("осліплення") при використанні плацебо або лікарських препаратів у клінічних дослідженнях;
- 5) детальний опис використаної літератури і діагностичної техніки, з наведенням її основних характеристик, фірм-виробників;
- 6) дати назви комерційних наборів для гормональних і біохімічних досліджень, їх виробників, нормальних значень для окремих показників;
- 7) при використанні загальноприйнятих методів дослідження, потрібно вказати відповідні джерела літератури;
- 8) обов'язково вказати точні назви всіх використаних лікарських препаратів і хімічних речовин, дози і способи їх уведення.

Якщо в статті міститься опис експериментів на людині необхідно вказати, чи відповідала їх процедура стандартам Комітету з етики закладу, де виконувалася робота, або Гельсінкської декларації 1975 р. і її переглянутого варіанта 1983 р.

Комітет редакторів не рекомендує використовувати прізвища, ініціали хворих, номери історій хвороби, особливо на рисунках чи фотографіях. При експериментальних роботах, виконаних на тваринах, необхідно вказати вид, стать і кількість використаних тварин, методи знеболення і етаназії, строго у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Статистичний аналіз є невід'ємним компонентом розділу "Матеріал і методи". Обов'язково вказується: а) прийнятий у даному дослідженні критичний рівень значущості "р" (наприклад "критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05"). У кожному конкретному випадку вказується фактична величина рівня значущості "р" для використовованого статистичного критерію (а не просто $p < 0,05$ або $p > 0,05$). Крім того, необхідно вказувати конкретні значення отриманих статистичних критеріїв (наприклад, критерію X^2 ; число ступеня свободи $df=2$, $p=0,0001$). Середні величини не варто наводити точніше, ніж на один десятковий знак порівняно з вихідними даними, середньоквадратичне відхилення і похибку середнього — ще на один знак точніше. Якщо аналіз даних проводиться з використанням статистичного пакета програм — необхідно вказати назву цього пакета і його версію.

б. Стаття може бути проілюстрована таблицями, рисунками, графіками, схемами, діаграмами, фотографіями мікропрепаратів. Рисунки не повинні повторювати дані таблиць, або навпаки (або те, або інше). Обсяг графічного

Вимоги

матеріалу має бути мінімальним.

Ілюстрації необхідно компонувати в тексті статті або подавати у двох екземплярах на окремому листі й окремому файлі на дисківі. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію і створюватися за допомогою "мастера таблиць" (опція "Таблиця — вставити таблицю" редактора Word). Таблиця повинна мати заголовок і номер (якщо їх 2 й більше). Формули повинні бути у вигляді тексту, а не зображення. Мікрофотографії надписуються тільки на другому екземплярі, на звороті фотографії, м'яким олівцем. Проставляється номер рисунка, прізвище автора, назва статті, верх і низ мікрофото. Таблиці та рисунки виносити в кінець статті, після резюме англійською мовою.

7. Текст статті і всі матеріали, які до неї належать, повинні бути ретельно відредаговані і вивірені авторами. Усі цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дози повинні бути завізовані авторами на полях.

8. Підписи до рисунків друкуються під ними. Спочатку дається загальний підпис до рисунка, а потім — розшифровка цифрових та літерних позначень. У підписах до мікрофотографій обов'язково вказувати збільшення, метод забарвлення (або імпрегнації). Кількість рисунків не повинна перевищувати 3, дані рисунки не повинні повторювати матеріали таблиць.

9. Показчик літератури (не більше 15 джерел для статті і 50 — для огляду) наводиться по мірі цитування. Не допускаються посилання на неопубліковані роботи. У тексті дається посилання на порядковий номер списку [у квадратних дужках].

Приклади бібліографічного опису за Ванкуверським стилем:

Стаття з журналу (1-6 авторів) тільки номер журналу

Дуринян ЭР, Байбарина ГВ. Патогенез, дифференциальная диагностика, клиника и принципы лечения гиперандрогении. Акушерство и гинекология. 2002;4:62-4.

Стаття з журналу (1-6 авторів) том і номер журналу (Номер)

Кондратьева ТА, Артымук НВ. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. Мать и Дитя в Кузбассе. 2009;2(37):3-7.

Стаття з журналу (6 і більше авторів)

Дедов ИИ, Андреева ЕН, Пишулин АА, Третьякова ОС, Сухарева ИА, Сингхрал Р, и др. Андроген-зависимые синдромы кожи у женщин: роль антиандрогенной терапии на современном этапе. Клиническая дерматология и венерология. 2010;5:84-9.

Книга

Мурашко НВ, Данилова ЛИ. Синдром гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста: клиника, дифференциальный диагноз: учеб.-метод. пособ. Минск: БелМАПО; 2011. 34 с.

Доброхотова ЮЭ, Рагимова ЗЭ, Ильина ИЮ, Ибрагимова ДМ. Гиперандрогения и репродуктивное здоровье женщины. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 144 с.

Вентцель ЕС. Системы обработки информации. 4-те вид. Київ: Політехніка; 2002. 552 с.

Книга за редакцією

Герасимов БМ, редактор. Интеллектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС; 2005. 119 с. Автореферат

Манухина ЕИ. Восстановление репродуктивного здоровья у пациенток с гиперандрогении [автореферат]. Москва; 2012. 36 с.

Електронний ресурс

Infertility in Women In-Depth Report. [Інтернет]. [Цитовано 2017 бер 27]. Доступно: <http://www.nytimes.com/health/guides/disease/infertility-in-women/print.html>

та окремо References: (наводиться латиницею — транслітерація).

Транслітерація — механічна передача тексту й окремих слів, які написані однією графічною системою, засобами іншої графічної системи при другорядній ролі звукової точності, тобто передача однієї писемності літерами іншої. У романському алфавіті для україномовних/російськомовних джерел потрібно наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian, in Russian). DOI (якщо є)

Джерела кирилицею в транслітерованому вигляді можна здійснити автоматично на сайті: <http://www.slovyk.ua/services/translit.php> для української мови. Система автоматичної транслітерації джерел російською мовою на сайті: <http://www.translit.ru>.

References:

1. Dobrokhotova YuE, Ragimova ZE, Il'ina IYu, Ibragimova DM. Giperandrojeniya i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny [Hyperandrogenism and reproductive health of women]. Moskva: GEOTAR-Media; 2015. 144 s. (in Russian).

Або

Dudchik MV. Pryntsypy likuvannia khronichnoho zapal'noho protsesu dodatkv matky [Principles of treatment of chronic inflammatory process of the uterus applications]. Zhinochyi likar. 2007;1:8. (in Ukrainian).

Джерела літератури мають бути "не старше" 10 років.

10. При вживанні одиниць виміру необхідно користуватися міжнародною системою одиниць — СІ. Не варто використовувати аббревіатури в назві статті, висновках і резюме. Назви ферментів, тканинних препаратів, буферів суспензованих середовищ і експериментальних методів не скорочуються. Хімічні елементи і прості неорганічні сполуки потрібно позначати хімічними формулами.

Підписавшись під статтею, автор тим самим гарантує, що стаття оригінальна і ні вона сама, ні малюнки до неї не були опубліковані в інших журналах.

11. Усі статті, направлені до редакції, проходять редагування, рецензування й експертизу доброякісності статистичного матеріалу. Редакція залишає за собою право скорочувати і корегувати статті не торкаючись їхньої суті. Якщо в процесі підготовки до друку в статті будуть виявлені значні дефекти (технічні або за суттю) вона буде повернута автору на доопрацювання.

Датою надходження статті вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

12. Направлення від установи і висновки експертної комісії обов'язкові.

13. Рукописи, листи, побажання і зауваження надсилайте за адресою:

58002, м. Чернівці,

пл. Театральна, 2

Вищий державний навчальний заклад України

“Буковинський державний медичний університет” Редакція журналу “Буковинський медичний вісник”

E-mail: bmh@bsmu.edu.ua

Зміст

Огірiнальнi дослідження	Original research
Авраменко Н.В., Постоленко В.Ю. МОЖЛИВОСТІ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЕНДОМЕТРИТІ	3- 9 Postolenko V.Y., Avramenko N.V. <i>OPPORTUNITIES OF MODERN METHODS OF DIAGNOSTICS IN WOMEN WITH INFERTILITY IN CASE OF CHRONIC ENDOMETRITIS</i>
Андрейчин С.М., Мудра У.О. ОЦІНКА ЕНТЕРОСОРБЦІЇ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ	10- 17 Andreychyn S.M., Mudra U.O. <i>EVALUATION OF ENTEROSORPTION IN PATIENTS WITH GOUT</i>
Бамбуляк А.В., Ткачик С.В., Гаген О.Ю., Горицький Я.В. МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАМІЩЕННЯ КІСТКОВИХ ДЕФЕКТІВ ТКАНИННИМИ ЕКВІВАЛЕНТАМИ НА ОСНОВІ МУЛЬТИПОТЕНТНИХ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН У СТОМАТОЛОГІЇ	18- 27 Bambuliak A.V., Tkachyk S.V., Gagen O.Y., Goritsky Y.V. <i>MORPHOMETRIC ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF BONE DEFECT SUBSTITUTION WITH FABRIC EQUIVALENTS OF BONE TISSUE ON THE BASIS OF MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS IN DENTISTRY</i>
Богомолов А.Є. СЕНСИБІЛІЗАЦІЯ ДО АЛЕРГЕНУ ЖИТА У ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ ТА АТОПІЧНОЮ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ: ПОРІВНЯННЯ ДІАГНОСТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ	28- 34 Bogomolov A.Ye. <i>SENSITIZATION TO RYE ALLERGEN IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS AND ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA: COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC PARAMETERS</i>
Бойманов Ф.Х., Индиаминов С.И. МОРФОЛОГИЯ И МЕТРИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОЖНЫХ РАН, ПРИЧИНЕННЫХ НАЦИОНАЛЬНЫМИ УЗБЕКСКИМИ НОЖАМИ	35- 39 Boymanov F.H., Indiaminov S.I. <i>MORPHOLOGY AND METRIC PROPERTIES OF SKIN WOUNDS, CAUSED BY NATIONAL UZBEK KNIVES</i>
Волошинська К.О., Гарвасюк О.В., Ковальчук С.М., Ковальчук М.В. ВИКОРИСТАННЯ ЛАЗЕРНОЇ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ ЯК БІОФІЗИЧНОГО МЕТОДУ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	40- 45 Voloshynska K.O., Garvasiuk O.V., Kovalchuk S.M., Kovalchuk M.V. <i>LASER SPECTROPHOTOMETRY AS BIOPHYSICAL METHOD FOR ENDOTHELIN-1 DETERMINING CONTENT IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION</i>
Гайдучок І.Г., Федоров Ю.В., Ліщук-Якимович Х.О., Пукаляк Р.М. ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНІ ЗАХВОРЮВАННЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ З ХРОНІЧНОЮ АКТИВОВАНОЮ ПРОСТОЮ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ	46- 53 Gaiduchok I.G., Fedorov Yu.V., Lyshchuk-Yakymovych Kh.O., Pukalyak R.M. <i>PECULIARITIES OF CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES WITH CHRONIC ACTIVATED HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTION</i>

Гармаш О.В. ЗАВИСИМОСТЬ СОСТОЯНИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА ЛИЦ, РОДИВШИХСЯ С МАКРОСОМИЕЙ, ОТ ИХ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ	54- 66	Garmash O.V. DEPENDENCE OF THE PERIODONTAL STATE OF INDIVIDUALS WHO WERE BORN MACROSOMIC ON THEIR HEIGHT-WEIGHT INDEX AT BIRTH
Джуряк В.С. АДАПТАЦІЙНО-КОМПЕНСАТОРНІ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІЙНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК	67- 73	Djuriak V.S. ADAPTIVE-COMPENSATORY REACTIONS OF THE ORGANISM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE
Михалойко О.Я., Гриб В.А., Купновицька-Сабодош М.Ю., Михалойко І.Я., Михалойко І.С. РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПЕРЕНЕСЕНИМ ГОСТРИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ	74- 78	Mykhalojko O.YA., Gryb V.A., Kupnovitska-Sabadosh M.YU., Mykhalojko I.YA., Mykhaloyko I.S. ACETYLSALICYLIC ACID RESISTANCE IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE
Міщенко О.М., Солодовник О.В., Олешко О.М. ОСТЕОІНТЕГРАЦІЯ ДЕНТАЛЬНИХ ІМПЛАНТАТІВ З РІЗНИМИ ТИПАМИ ПОВЕРХНІ	79- 89	Mishchenko O., Solodovnik O., Oleshko O. OSSEOINTEGRATION OF DENTAL IMPLANTS WITH VARIOUS SURFACE TYPES
Молодцов В.Є., Давиденко І.С., Федів О.І. МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕЧІНКИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ У ПОСДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ	90- 98	Molodtsov V.E., Davydenko I.S., Fediv O.I. MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF THE LIVER IN ALCOHOLIC HEPATITIS IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION
Нечитайло Д.Ю., Нечитайло Ю.М., Міхеєва Т.М. ОСОБЛИВОСТІ ТЕРМОГРАФІЇ У ШКОЛЯРІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	99- 106	Nechytailo D.Yu., Nechytailo Yu.M., Miheeva T.M. FEATURES OF THERMOGRAPHY IN SCHOOLCHILDREN WITH ARTERIAL HYPERTENSION
Нікітіна І.М., Бойко В.І., Калашник Н.В., Сміян С.А., Бабар Т.В., Іконописцева Н.А., Бойко А.В. ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ВАГІНАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІУ ПРИ МІСЦЕВОМУ ЛІКУВАННІ АТРОФІЧНИХ ВАГІНІТІВ	107- 114	Nikitina I.N., Boyko V.I., Kalashnik N.V., Smiyan S.A., Babar T.V., Iconopystseva N.A., Boyko A.V. FEATURES OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF VAGINAL EPITELIUM IN LOCAL TREATMENT OF ATROPHIC VAGINITES
Прокопів О.В., Лишеньюк С.А., Прикуда Н.М. КІР У ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ	115- 120	Prokopiv O.V., Lyshenyuk S.A., Prykuda N.M. MEASLES IN INFANTS DURING THE FIRST YEAR OF LIFE

Зміст

- Решетник Л.Л.**
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПРОЯВУ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
ПАРОДОНТА У ХВОРИХ НА НЕРВОВУ
АНОРЕКСІЮ
- Саркісова Ю.В.**
ДІАГНОСТИКА ДАВНОСТІ НАСТАННЯ СМЕРТІ
МЕТОДОМ АЗИМУТАЛЬНО-ІНВАНІАНТНОЇ
МЮЛЛЕР-МАТРИЧНОЇ МІКРОСКОПІЇ
СКЛОПОДІБНОГО ТІЛА ЛЮДИНИ
- Солов'юк О.А.**
КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ТА
ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕННЯ
БІОМАРКЕРА ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ У
ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО
ТИПУ ІЗ ОЖИРІННЯМ ТА ПОРУШЕННЯМ
ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ
- В.К. Ташчук, О.С. Полянська, П.Р. Іванчук,
Р.А. Нестеровська, М.В. Ташчук**
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ
КАРДІОЦИТОПРОТЕКЦІЇ В ЛІКУВАННІ
ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА
ТА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ ШЛЯХОМ
ЦИФРОВОЇ ОБРОБКИ ЕКГ (ДИГІТАЛІЗАЦІЇ)
З ПОДАЛЬШОЮ ЇЇ ЕКСПЕРТНОЮ
ОЦІНКОЮ
- Фік В.Б., Дмитрів Г.М., Пальтов Є.В.**
СУБМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ ПАРОДОНТА
ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ХРОНІЧНОГО
ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ ВПРОДОВЖ ДЕСЯТИ
ТИЖНІВ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ КОРЕКЦІЇ
- Хухліна О.С., Гринюк О.Є., Воєвідка О.С.,
Гайдичук В.С., Мандрик О.Є., Косар Л.Ю.**
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ
НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ
НА ТЛІ ОЖИРІННЯ ЗА КОМОРБІДНОСТІ
З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ
ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ
- Хухліна О.С., Кузьмінська О.Б.,
Давиденко І.С., Антонів А.А.,
Антофійчук Т.М., Коцюбійчук З.Я.**
ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ТКАНИНИ
ПЕЧІНКИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ
СТЕАТОГЕПАТИТІ ЗАЛЕЖНО ВІД
НАЯВНОСТІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ
- 121- **Reshetnyk L.L.**
127 *FEATURES OF THE CLINICAL
MANIFESTATION OF GENERALIZED
PARODONTAL DISEASES IN PATIENTS WITH
ANOREXIA NERVOSA*
- 128- **Sarkisova Y.V.**
133 *DIAGNOSIS OF THE TIME SINCE DEATH
BY USING OF THE AZIMUTH-INVARIANT
MULLER-MATRIX MICROSCOPY METHOD
OF THE HUMAN VITREOUS BODY*
- 134- **Solovyuk O.A.**
141 *CLINICAL-DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC
SIGNIFICANCE OF IMPAIRMENT OF THE
FATTY TISSUE BIOMARKER IN PATIENTS
WITH OBESITY AND DISTURBANCE OF
CARBOHYDRATE*
- 142- **Tashchuk V.K., Polianska O.S., Ivanchuk P.R.,
151 Nesterovska R.A., Tashchuk M.V.**
*EVALUATION OF THE CARDIOPROTECTION
EFFICIENCY IN THE TREATMENT OF
PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL
INFARCTION AND STABLE ANGINA
PECTORIS BY MEANS OF DIGITAL
PROCESSING OF ECG (DIGITALIZATION)
WITH SUBSEQUENT EXPERT ASSESMENT*
- 152- **Fik V.B., Dmytriv G.M., Paltov E.V.**
157 *SUBMICROSCOPIC CHANGES OF
PERIODONT IN SIMULATION OF CHRONIC
OPIOID INFLUENCE DURING TEN WEEKS
AND MEDICAMENTAL CORRECTION*
- 158- **Khukhlina O.S., Hryniuk O.Ye, Voievidka O.S.,
166 Haidychuk V.S., Mandryk O.Ye., Kosar L.Yu.**
*CLINICAL COURSE FEATURES OF NON-
ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS ON OBESITY
BACKGROUND IN COMORBIDITY WITH
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE*
- 167- **Khukhlina O.S., Kuzminska O.B.,
173 Davydenko I.S., Antoniv A.A.,
Antofichuk T.M., Kotsiubiichuk Z.Ya.**
*HISTOLOGICAL AND HISTOCHEMICAL
FEATURES OF THE LIVER IN PATIENTS
WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS
DEPENDING ON THE PRESENCE OF
CORONARY HEART DISEASE*

- Цигикало О.В., Андрущак Л.А., Пентелейчук Н.П., Семенюк Т.О., Малик Ю.Ю.**
СТАНОВЛЕННЯ ТОПОГРАФІЇ
КРОВОНОСНИХ СУДИН ВЕРХНІХ
СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У ПЛОДОВОМУ
ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ 174-180
- Tsyhykalo A.V., Andrushchak L.A., Penteleichuk N.P., Semeniuk T.A., Malyk Yu. Yu.**
BLOOD SUPPLY FORMATION OF THE
UPPER URINARY TRACT IN THE PRENATAL
PERIOD OF HUMAN ONTOGENESIS
- Чаплинська Н.В., Рудник В.Т., Позур Н.З.**
КЛІНІЧНИЙ АНАЛІЗ ВИПАДКІВ
ТРОМБОЕМБОЛІЙ ДРІБНИХ
ГІЛОК ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ У
ПУЛЬМОНОЛОГІЧНИХ ВІДДІЛЕННЯХ
ЦЕНТРУ ЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М.
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ЗА 2017-2018 РОКИ 181-187
- Chaplynska N.V., Rudnyk V.T., Pozur N.Z.**
CLINICAL ANALYSIS OF THE CASES OF
THROMBOEMBOLISM OF SMALL BRANCHES
OF THE PULMONARY ARTERY IN THE
PULMONOLOGICAL DEPARTMENTS OF
THE CENTER OF PULMONARY DISEASES
DURING 2017-2018
- Чернецька Н.В.**
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ
АТОРВАСТАТИНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ
ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ
ІЗ СУПУТНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ
ТИПУ 2 188-194
- Chernetska N.V.**
EFFECTIVENESS OF ATORVASTATIN
APPLICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC
OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE WITH
CONCOMITANT DIABETES TYPE 2
- Шкільна М.І., Андрейчин М.А.,
Подобівський С.С., Федонюк Л.Я.,
Панічев В.О., Івахів О.Л.,
Вишневіська Н.Ю., Марчук О.М.,
Корда М.М., Кліщ І.М.**
ЗАРАЖЕНІСТЬ КЛІЩІВ, ВІДІБРАНИХ ВІД
ЛЮДЕЙ В УКРАЇНІ, ЗБУДНИКАМИ ДЕЯКИХ
БАКТЕРІОЗІВ 195-201
- Shkilna M.I., Andreychyn M.A.,
Podobivsky S.S., Fedoniuk L.Ya.,
Panychev V.A., Ivakhiv O.L.,
Vyshnevskya N.Yu., Marchuk O.M.,
Korda M.M., Klishch I.M.**
INFECTON OF TICKS COLLECTED FROM
HUMANS IN UKRAINE, BY CAUSATIVE
AGENTS OF SOME BACTERIOSIS
- Юрценюк О.С.**
ДИНАМІКА РІВНІВ ТРИВОЖНОСТІ,
ДЕПРЕСІЇ, АЛЕКСИТИМІЇ ТА НЕЙРОТИЗМУ
У СТУДЕНТІВ ЗАЛЕЖНО ВІД КУРСУ
НАВЧАННЯ 202-206
- Yurtsenyuk O.S.**
DYNAMICS OF THE LEVEL OF ANXIETY,
DEPRESSION, ALEXITHYmia AND
NEUROTICISM OF STUDENTS DEPENDING
ON THE LEARNING COURSE

Проблеми вищої медичної освіти**Problems of higher medical education**

- Загричук О.М., Привроцька І.Б.,
Федонюк Л.Я.**
ВИКОРИСТАННЯ ЗАСОБІВ
ІНТЕРАКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У
ПІЗНАВАЛЬНІЙ ДІЯЛЬНОСТІ СТУДЕНТІВ
ПРИ ВИВЧЕННІ ДИСЦИПЛІНИ «МЕДИЧНА
БІОЛОГІЯ» 207-212
- Zahrychuk O.M., Pryvrotska I.B.,
Fedoniuk L. Ya.**
INTERACTIVE TECHNOLOGIES
APPLICATION IN COGNITIVE ACTIVITY
OF STUDENTS IN MEDICAL BIOLOGY
LEARNING
- Ломакіна Ю.В., Тимофієва М.П., Зорій Н.І.,
Федонюк Л.Я.**
Павлюк О.І., Яковець К.І., Шчудрова Т.С.
ПРО-ЕКОЛОГІЧНЕ ВИХОВАННЯ
СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ В ОСВІТНЬОМУ
ПРОСТОРИ 213-221
- Lomakina Yu.V., Tymofieva M.P., Zoriy N.I.,
Fedoniuk L. Ya.,
Pavliuk O.I., Yakovets K.I., Shchudrova T.S.**
PRO-ENVIRONMENTAL EDUCATION OF
MEDICAL STUDENTS IN THE EDUCATIONAL
ENVIRONMENT

Зміст

<i>Рибалов О.В., Литовченко І.Ю., Ленко Н.М., Ніколішина Е.В., Попович І.Ю.</i> МОНІТОРИНГ ЯКОСТІ ОФОРМЛЕННЯ МЕДИЧНОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ ВИПУСКНИКАМИ-СТОМАТОЛОГАМИ	222- 226	<i>Rybalov O.V., Lytovchenko I.Yu., Penko N.M., Nikolishina E.V., Popovich I.Yu.</i> MONITORING THE QUALITY OF MEDICAL DOCUMENTATION COMPLETION BY DENTISTS
<i>Самура І.Б., Тихоновський О.В.</i> КЕЙС-МЕТОД ЯК ЕФЕКТИВНИЙ ІНСТРУМЕНТ ПРОФЕСІОНАЛЬНО-ОРІЄНТОВАНОГО НАВЧАННЯ У ЗАКЛАДАХ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ	227- 233	<i>Samura I.B., Tyhonovsky O.V.</i> THE CASE STUDY METHOD AS AN EFFECTIVE INSTRUMENT OF PROFESSIONAL-ORIENTED TRAINING IN MEDICAL INSTITUTIONS OF HIGHER EDUCATION
Наукові огляди		Scientific reviews
<i>Гірна Г.А., Костишин І.Д., Рожко М.М., Левандовський Р.А.</i> ІМУНОТЕРАПІЯ РАКУ ПОРОЖНИНИ РОТА І РОТОГЛОТКИ	234- 241	<i>Hirna H.A., Kostyshyn I.D., Rozhko M.M., Levandovskyi R.A.</i> IMMUNOTHERAPY FOR CANCER OF THE ORAL CAVITY AND OROPHARYNX
<i>Рябенко Т.В., Понирко А.О.</i> АНАЛІЗ ВПЛИВУ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ НА СТАН КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ ТА З'ЯСУВАННЯ ДІЇ ПРОТИПУХЛИННИХ ХІМІОПРЕПАРАТІВ НА РЕГЕНЕРАЦІЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	242- 249	<i>Ryabenko T.V., Pomyrko A.O.</i> ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF MALIGNANT NEW FORMATIONS ON THE STATE OF THE BONE SYSTEM AND STUDY OF THE ACTION OF ANTITUMOR CHEMICAL DRUGS ON BONE TISSUE REGENERATION (LITERARY REVIEW)
<i>Соловей В.М.</i> СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРЕДИКТОРИ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ В РАННІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	250- 256	<i>Solovey V.M.</i> MODERN VIEWS ON THE PREDICTORS OF RECURRENT MISCARRIAGE IN EARLY GESTATION (REVIEW OF LITERATURE)
Медичні інтернет-вісті		Medical internet-news
<i>За редакцією Яковець К.І., Дейнеки С.Є.</i> МЕДИЧНІ INTERNET-ВІСТІ. ЧАСТИНА XXVI	257- 259	<i>Edited by Yakovets K.I., Deineka S.Y.</i> MEDICAL INTERNET-NEWS. PART XXVI
Вимоги до оформлення рукописів, що направляються до журналу “Буквинський медичний вісник”	260- 263	Requirements for drawing up manuscripts that are directed to the journal “Bukovinian medical herald”
Зміст	264- 268	Contents

Комп'ютерний набір і верстка — І.В. Кривецький, К.І. Яковець
Редактор — Н.Р. Соломатіна
Редагування англійського тексту — Л.В. Стегніцька
Інформаційно-технічне забезпечення — Лека М.Ю, О. - М.В. Попелюк
Технічне та літературне редагування редакції