

ISSN 1998-3719

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

Vol. 13, № 3-4, 2017

Medical Science of Ukraine. Vol. 13, № 3-4, 2017



1982563782100546

LLUS NEC VESTIBULUM LEO. IN HAC KARNEQUE RUTER DILIGENT. BERT EFFICITUR QUI IN EX IACU. INT RE. SE. UT P.

ISSN 1998-3719
Medical science of Ukraine
2017, Vol. 13, № 3–4

Certificate of state registration:
KB № 21521-11421ПП dated 18.08.2015

Periodicity:
published four times a year

Founder:
Bogomolets National Medical University

Chief Editor
Amosova K. M. (Kyiv)

Deputy chief editor
Chaikovskiy Y. B. (Kyiv)
Yaremenko O. B. (Kyiv)

Members of the editorial board
Barna O. M. (Kyiv), Bardov V. H. (Kyiv), Ventskivskiy B. M. (Kyiv), Hruzieva O. (Stokholm), Huk I. (Viden), Zaporozhan V.M. (Odesa), Ielska H. V. (Kyiv), Kasula K. (Milan), Kolesnyk Y. M. (Zaporizhzhia), Komisarenko S. V. (Kyiv), Kryshtal O. O. (Kyiv), Kulchitskiy V. A. (Minsk), Kurchenko A. I. (Kyiv), Maidanyk V. H. (Kyiv), Maksymenko S. D. (Kyiv), Mende M. (Zalzburg, Austria), Mishalov V. H. (Kyiv), Moroz V. M. (Vinnytsia), Nespriadko V. P. (Kyiv), Panova T. I. (Kyiv), Parkhomenko O. M. (Kyiv), Pedachenko Y. H. (Kyiv), Raischart N. (Antwerpen, Belgium), Serdiuk A. M. (Kyiv), Shyrobokov V. P. (Kyiv), Fomin P. D. (Kyiv), Khaitovych M. V. (Kyiv), Tsekhmister Y. V. (Kyiv), Iapko M. (California, USA), Iavorovskiy O. P. (Kyiv)

Address of the editor:
Shevchenko's boulevard, 13, Kyiv, 01601

For correspondence:
01601, Kyiv, Shevchenko's boulevard, 13
Tel/fax (044) 234-69-75; (095) 244-27-26
e-mail: panova10000@gmail.com

For the reliability of the information in the publications, the authors of the article bear responsibility. Author's materials do not always reflect the point of view of the editorial staff. In case of reprinting the reference is required.

Recommended for publication
by the Academic Council of the O.O. Bogomolets National Medical University, protocol No. 2 dated 29.09.2015

Signed for print 21.06.2018
Conditional printed sheets 11. Format 60x84 1/8.
Circulation 500 copies.
Published by Publishing House "KIM"
Krzhizhanovskogo Str., 3. Kyiv, 03680, Kyiv
Phone: +38044 221 41 05
Certificate DK № 2888 from 03.07.2007.

ISSN 1998-3719
Медична наука України
2017, Т. 13, № 3–4

Свідоцтво про державну реєстрацію
KB № 21521-11421ПП від 18.08.2015

Періодичність видання
1 раз на квартал

Засновник
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Головний редактор
Амосова К. М. (Київ, Україна)

Заступники головного редактора
Чайковський Ю. Б. (Київ, Україна)
Яременко О. Б. (Київ, Україна)

Члени редколегії
Барна О. М. (Київ), Бардов В. Г. (Київ), Венцівський Б. М. (Київ), Грузева О. (Стокгольм), Гук І. (Відень), Запорожан В. М. (Одеса), Єльська Г. В. (Київ), Касула К. (Мілан), Колесник Ю. М. (Запоріжжя), Комісаренко С. В. (Київ), Кришталь О. О. (Київ), Кульчицький В. А. (Мінськ), Курченко А. І. (Київ), Майданник В. Г. (Київ), Максименко С. Д. (Київ), Менде М. (Зальцбург, Австрія), Мішалов В. Г. (Київ), Мороз В. М. (Вінниця), Неспрядько В. П. (Київ), Панова Т. І. (Київ), Пархоменко О. М. (Київ), Педаченко Є. Г. (Київ), Райсчарт Н. (Антверпен, Бельгія), Сердюк А. М. (Київ), Широбоков В. П. (Київ), Фомін П. Д. (Київ), Хайтович М. В. (Київ), Цехмістер Я. В. (Київ), Япко М. Д. (Каліфорнія, США), Яворівський О. П. (Київ)

Адреса редакції:
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13

Для кореспонденції:
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
Тел/факс (044) 234-69-75
e-mail: panova10000@gmail.com

За достовірність інформації в публікаціях відповідальність несуть автори статті. Авторські матеріали не завжди віддзеркалюють точку зору редакції. При передруку посилання обов'язкове.

Рекомендовано до друку Вченою радою Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, протокол № 2 від 29.09.2015 р.

Підписано до друку 21.06.2018
Ум. друк. арк. 11. Формат 60x84 1/8.
Тираж 500 прим.
Надруковано у ТОВ «Видавництво КІМ»
Україна, 03680, м. Київ, вул. Кржижановського, 3,
Тел. +38044 221 41 05
Свідоцтво ДК № 2888 від 03.07.2007.

МЕДИЧНА НАУКА УКРАЇНИ

Том 13, 2017, № 3–4

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ**ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА**

Зяблицев С.В., Панова Т.І. Стародубська О.О.
Нейродеструкція гіпоталамічних ядер
при черепно-мозковій травмі. Дія карбацетаму

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

*Мишалов В.Г., Захарцева О.І., Храпач В.В.,
Маркулан Л.Ю.* Хірургічне лікування ротації
протезів молочних залоз

Мишалов В.Г., Кондратенко С.О., Маркулан Л.Ю.
Результати ранньої та відтермінованої
лапароскопічної холецистектомії у хворих
із гострим калькульозним холециститом
на фоні ішемічної хвороби серця

Черенко Т.М., Гелетюк Ю.Л., Тренет Л.М.
Когнітивні порушення, їх динаміка та структура
у гострому і відновному періодах інсульту залежно
від тяжкості і тривалості артеріальної гіпертензії

*Джус М.Б., Марушко Т.В., Мостбауер Г. В.,
Івашківський О.І., Курільчик І. В., Єгорова Н.А.,
Носовець О.К.* Прогнозування віддалених
наслідків поліартикулярного варіанту
ювенільного ідіопатичного артриту

*Андріюшкова Н.Г., Турчина Н.С., Мельник В.В.,
Долінчук Л.В., Понятовський В.А., Широбоков В.П.*
Кореляція між ентеровірусною інфекцією
та гострим порушенням мозкового кровообігу
на підставі вірусологічного, молекулярно-
генетичного та серологічного методів
дослідження

Павлюченко А.К. Изменения органа зрения
при анкилозирующем спондилоартрите

CONTENT**THEORETICAL MEDICINE**

Zyablytsev S.V., Panova T.I., Starodubskaya O.O.
Neurodegradation of hypothalamic nuclei with
craniocerebral trauma. The action of carbacetam

CLINICAL MEDICINE

*Mishalov V.G., Zakhartseva O.I., Khrapach V.V.,
Markulan L.Yu.* Surgical treatment of breast implants
rotation

Mishalov V.G., Kondratenko S.O., Markulan L.Yu.
Results of early and delayed laparoscopic
cholecystectomy in patients with an acute calculus
cholecystitis and ischemic heart disease

Cherenko T. M., Heletyuk Yu.L. Cognitive
impairment, their dynamics and structure in the acute
and recovery periods of stroke, depending on arterial
hypertension severity and duration

*Dzhus M.B., Marushko T.V., Mostbauer H.V.,
Ivashkivsky O.I., Kurylchuk I. V., Yegorova N.A.,
Nosovets O.K.* Prediction of long-term effects of
polyarticular variant of juvenile idiopathic arthritis

*Andriushkova N.G., Turchina N.S., Melnyk V.V.,
Dolinchuk L.V., Poniatovskyi V.A., Shyrobokov V.P.*
Correlation between enrovirus infection and acute
stroke on the ground of virological, molecular genetic
and serological methods of diagnosis

Pavlyuchenko A.K. Changes of eye at ankylosing
spondylarthritis

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

Севальнев А.І., Шаравара Л.П., Волкова Ю.В.
Гігієнічна оцінка вмісту твердих часточок
у повітрі міста Запоріжжя

Орехова О.В., Павленко О.І. Інтегральна оцінка
професійного ризику нещасних випадків
та травм на виробництві

Коробчанський В.О., Богачова О.С. Вплив умов
навчання на стан здоров'я підлітків – учнів
професійного аграрного ліцею

ОГЛЯДИ

Хайтович М.В. Роль дефіциту магнію та його
додаткового введення при захворюваннях
центральної нервової системи. Огляд

Король П.О., Ткаченко М.М. Тераностика –
унікальна концепція ядерної медицини.
Огляд

Топчий Д.В. Променева діагностика
синдрому Шегрена. Огляд

Мальцев Д.В. Иммуноглобулинотерапия
при трансплантации органов и тканей. Обзор

PREVENTIVE MEDICINE

Sevalnev A.I., Sharavara L.P., Volkova Yu. V.
Hygienic assessment of the particular mater content
in the air of Zaporizhzhia city 52

Orekhova O.V., Pavlenko O.I. Integral assessment of
professional risk of accident and injury at production 57

Korobchansky V.O., Bogachova O.S. Hygienic
characteristics of influence of training conditions on
the health status of pupils of professional agrarian
lyceum 63

REVIEW

Khaitovych M.V. The role of magnesium deficiency
and its supplementation in diseases of central nervous
system. Review 70

Korol P.O., Tkachenko M.M. Theranostics – a unique
concept of nuclear medicine. Review 76

Topchy D.V. Diagnosis of the syndrome of Schegren.
Review 81

Maltsev D.V. Immunoglobulin therapy in
transplantation of organs and tissues. Review 88

НЕЙРОДЕСТРУКЦІЯ ГІПОТАЛАМІЧНИХ ЯДЕР ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ. ДІЯ КАРБАЦЕТАМУ

Зяблицев С.В., Панова Т.І., Стародубська О.О.

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

zsv1965@gmail.com

Рецензенти: проф. Кришталь М.В., проф. Єльський В.М.

Актуальність. Ключову роль у патогенезі черепно-мозкової травми (ЧМТ) відіграють деструктивні зміни нервової тканини головного мозку, які полягають у пошкодженні нейронів та гліальних клітин. На сьогоднішній день інтенсивно розробляються і досліджуються різноманітні лікарські препарати, які розглядаються в перспективі корекції та відновлення функціонального стану мозку. До таких речовин відноситься нейропротектор карбацетам – модулятор ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу, похідний алкалоїду b-карболіну.

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

Матеріали і методи. Дослідження проведено на 20 білих безпородних самцях щурів масою 200±10 г. Для моделювання ЧМТ щурам наносили один удар по склепінню черепа вантажем, що вільно падав, за методикою В.М. Єльського та С.В. Зяблицева (2008). Енергія удару складала 0,52 Дж, летальність за перші 5 діб після травми становила 84%. У контрольній групі (n=10) внутрішньочеревно одноразово щоденно вводили 1 мл фізіологічного розчину протягом 10 діб після травми. Тварини дослідної групи (n=10) отримували внутрішньочеревні ін'єкції карбацетама у дозі 5 мг/кг у 1 мл фізіологічного розчину за такою ж схемою. Після закінчення експерименту тварин декапітували з вилученням головного мозку, з якого після відповідної гістологічної обробки виготовляли гістологічні препарати за допомогою мікротома. Частину зрізів забарвлювали гематоксилином та еозинном, на інших проводили імуногістохімічну реакцію з антитілами против білків-нейромаркерів NSE, S-100 і GFAP.

Результати. Карбацетам впливав на зменшення дегенеративних процесів у нервовій тканині паравентрикулярного і супраоптичного ядер гіпоталамуса. Нейрони тварин з ЧМТ, які отримували карбацетам, характеризувалися відновленням нормальних морфологічних ознак на відміну від щурів, які не отримували препарату. Імуногістохімічне дослідження нейромаркерів головного мозку підтвердило відновлення функцій нейронів і астроцитів у досліджуваних ділянках гіпоталамуса щурів після введення карбацетама. Спостерігалось зниження рівня експресії гліальних маркерів GFAP та S-100, що ілюструвало зменшення дегенеративних змін у нервовій тканині. Тоді як рівень експресії маркера нейронів NSE зростав, що демонструвало високу метаболічну активність нервових клітин. Разом зміни експресії маркерів нейронів і глії свідчили про відновлення нормальної нейрональної активності під дією карбацетама.

Висновки. Подальше дослідження ефектів карбацетама представляється перспективним в аспекті відновлення нейрональної функції при ЧМТ.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, нейроспецифічний білок S-100B, NSE, GFAP, карбацетам.

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

Ключову роль у патогенезі ЧМТ відіграють деструктивні зміни нервової тканини головного мозку, які полягають у пошкодженні нейронів та гліальних клітин. Морфологічні порушення елементів нервової тканини спряжені з функціональними порушен-

нями, зокрема, з дисфункцією міжклітинних взаємодій, що лежить в основі різних захворювань [6]. Зважаючи на високу небезпечність наслідків ЧМТ, на сьогоднішній день інтенсивно розробляються і досліджуються різноманітні лікарські препарати, які розглядаються в перспективі корекції та відновлення функціонального стану мозку.

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

У зв'язку з цим викликає інтерес вивчення впливу карбацетама на морфологічні та імуногістохімічні особливості нервової тканини різних ділянок ушкодженого внаслідок ЧМТ мозку. Тому представляє важливість вивчення морфології нервової тканини та експресії маркерів нейронів (NSE) та

астроцитів (GFAP і S-100) у гіпоталамічних ядрах щурів з ЧМТ при введенні карбацетаму. Варто зауважити, що досліджувані нейромаркери є досить інформативними при дослідженні захворювань, що супроводжуються нейродегенеративними процесами, що має місце при ЧМТ. Крім того, вказані маркери нейронів і астроцитів дозволяють об'єктивно оцінити терапевтичний ефект досліджуваного препарату і виявити функціональні зміни в нервовій тканині [10].

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

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Експерименти здійснені на 20 білих безпородних щурах-самцях, яким наносили ЧМТ середньоважкого ступеня за моделлю В.М. Єльського, С.В. Зяблицева (2005) [3]. Під час патологоанатомічного макроскопічного дослідження було встановлено, що ЧМТ характеризувалася наявністю шкірної та «оболонкової» гематом у зоні удару; переломами кісток склепіння черепа без зсуву середньоважкого ступеня; розтрощенням кори тім'яних і скроневи часток (у зоні удару) й основи лобових і скроневи часток (у зоні протиудару). У тканині головного мозку були наявні дифузні дрібноточкові крововиливи.

Вітчизняний препарат карбацетам був розроблений в Інституті фізико-органічної хімії та вуглехімії НАН України (м. Донецьк) [2]. Карбацетам належить до модуляторів ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу, похідних β-карболіну та представляє собою карболіновий ізостер (1-оксо-3,3,6-триметил-1,2,3,4-тетрагідроіндоло[2,3-с]хінолін); β-карболінова структура є основою для алкалоїдів (β-карболінів), які виділені з квітки – гармали звичайної (*Peganum harmala*).

На 7 добу головний мозок, який отримали при декапітації під загальною анестезією, поміщали в нейтральний забуферений розчин формальдегіду (рН 7,4) і фіксували протягом 24 годин. Після дегідратації шматочки заливали в парафін за стандартною методикою. Зрізи завтовшки 3-4 мікрони отримували на ротаційних мікротомах МПС-2 та Microm HM 335 E. Надалі зрізи досліджували за допомогою світлової мікроскопії. Використовували світлооптичний мікроскоп «Olimpus BX 40» із цифровою камерою «Olimpus C3030-ADU» та C2000 ZOOM, «Olimpus BX 43» з цифровою камерою «Olimpus SC100» та програмним забезпеченням «Olimpus DP-Soft» і світлооптичний мікроскоп Axio Imager.A2 «Carl Zeiss» (ФРН) із системою опрацювання даних «Axiovision» при збільшенні об'єктива ×5, ×10, ×20, ×40, біокулярної насадки ×1,5 та оку-

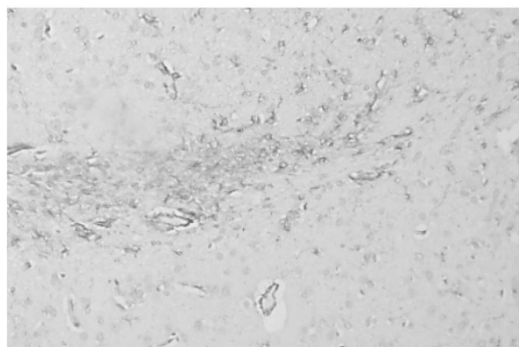
ляра ×10. Зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Для імуногістохімічного дослідження зрізи розміщували на покритих адгезивом скельця Super Frost Plus (Menzel, ФРН). Для «демаскування» антигенів регідратовані зрізи термічно обробляли в розчині Target Retrieval Solution (DAKO, Данія) із використанням мікрохвильової печі. Потім зрізи ферментативно обробляли протеїназою К (DAKO) протягом 5 хвилин. Надалі здійснювали блокування ендогенної пероксидазної активності пероксидазним блоком і блоком неспецифічного зв'язування – протеїновим блоком (DAKO). Після цього наносили первинні антитіла – білок S-100 (багатофункціональний, code z0311), нейроспецифічну енолазу (NSE; code N1557), гліальний фібрилярний кислий протеїн (GFAP; code IS 524). Візуалізацію первинних антитіл виконували за допомогою високочутливої полімерної системи детекції DAKO Poly Vue HRP/DAV.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

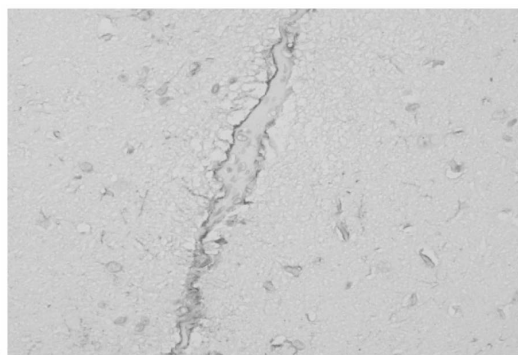
Паравентрикулярне ядро гіпоталамуса. ПВЯ належить до крупноклітинних ядер гіпоталамуса. В щурів контрольної групи ПВЯ представлене нейронами та гліальними клітинами, які тісно контактують між собою. Нейронам притаманні крупні світлі ядра круглої чи овальної форми. В деяких ядрах помітні невеликі глибини хроматину, які розподілені дифузно з певною концентрацією під ядерною мембраною. Гліальні клітини характеризувалися меншим розміром порівняно з нейронами. Вони розташовані навколо нейронів та суттєво переважали їх за кількістю (рис. 1А). Аналогічні морфологічні характеристики ПВЯ зустрічаються й в інших авторів [7].

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

ПВЯ щурів з ЧМТ при введенні карбацетаму загальною зберігало ті ж морфологічні риси, як і у тварин контрольної групи. В даній групі щурів зустрічалися гетерогенні нейрони: як овальні зі світлими ядрами, так і клітини неправильної форми з гіперхромними ядрами. Показовою ознакою астроцитів щурів даної групи був значно менший ступінь експ-



А



Б

Рис. 1. Мікрофотографія ПВЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення GFAP. $\times 400$. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму

ресії GFAP, ніж у тварин контрольної групи (рис. 1Б). Такі зміни могли бути пов'язані з коригуючим впливом карбацетаму на деструкційні зміни нервової тканини внаслідок ЧМТ, зокрема, на гліальний компонент [12].

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

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

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

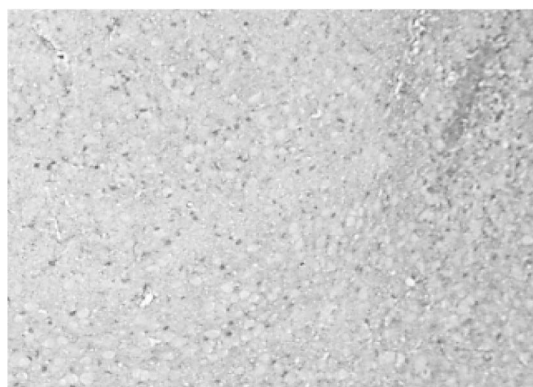


А

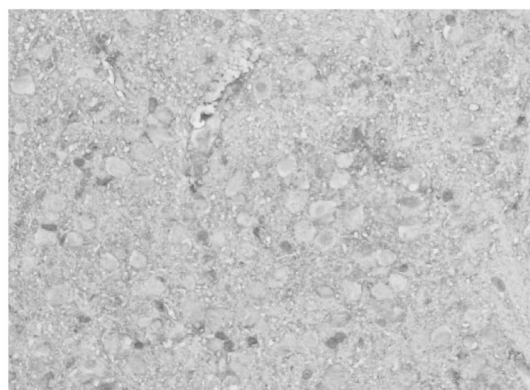


Б

Рис. 2. Мікрофотографія ПВЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення NSE. $\times 400$. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму



А



Б

Рис. 3. Мікрофотографія ПВЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення S-100. $\times 400$. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму

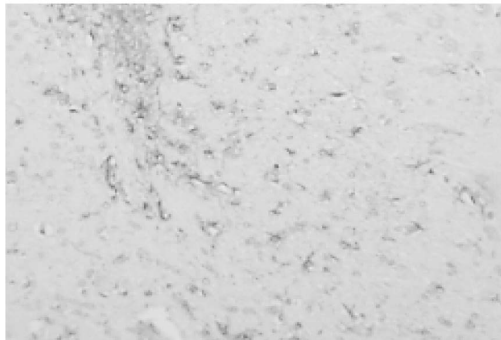
У щурів, які отримували карбацетам, у ПВЯ гіпоталамуса також виявлялися клітини, що експресували білок S-100 (рис. 3Б). Ступінь експресії S-100 в даній групі щурів незначно зменшувався порівняно з контролем, тобто карбацетам спричинив певне зниження експресії цього нейромаркера. Відповідно під впливом карбацетаму відбулося відновлення астроцитарної функції внаслідок ЧМТ.

Супраоптичне ядро гіпоталамуса. СОЯ, як і ПВЯ, належить до крупноклітинних ядер гіпоталамуса. В контрольній групі щурів СОЯ представлене нейронами та більш дрібними гліальними клітинами, що оточують нейрони. Такий опис узгоджується з даними інших дослідників [7]. У частини нейронів відмічалися крупні округлі світлі ядра з невеликими глибокими хроматину, які зміщені переважно на периферію ядра, що відображало високу функціональну активність клітин. Але у значній частині нервових клітин переважав гетерохроматин, через що ядра набували темного забарвлення (рис. 4А). Так проявлялася низька функціональна активність клітин. Крім того, ядрам нейронів була притаманна певна зморшкуватість (відхилення від характерної круглої чи овальної форми), що вказувало на дегенеративні процеси в клітині. Крім того, в даній групі щурів навколо нейронів був помітний високий рівень експресії GFAP, що притаманне для за-

гибелі клітин і підтверджувалося морфологічними даними. Інтенсивне виділення GFAP пояснювалося тим, що у випадку пошкодження нейронів астроцити максимально підсилювали свою функціональну активність для компенсації частини втрачених нейрональних функцій, що було необхідно для забезпечення нормальної життєдіяльності клітин ураженої ділянки мозку.

Після введення карбацетаму, в СОЯ гіпоталамуса щурів спостерігалось зниження експресії GFAP порівняно з контролем, що свідчило про зменшення дегенеративних уражень нервової тканини внаслідок ЧМТ. Крім того, нормальний функціональний стан нейронів тварин цієї групи тварин підтверджувався морфологічно – більшості нервових клітин була притаманна округла форма ядер та велика кількість еухроматину (ознака інтенсивності синтетичних процесів) (рис. 4Б).

Таким чином, в СОЯ гіпоталамуса щурів під впливом карбацетаму спостерігалось відновлення дегенеративних змін нервової тканини, причинених ЧМТ, що проявлялося як морфологічно, так і в зміні рівня експресії GFAP.



А

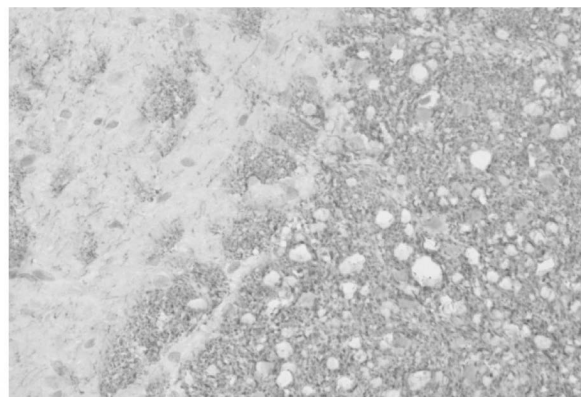


Б

Рис. 4. Мікрофотографія СОЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення GFAP. ×400. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму



А



Б

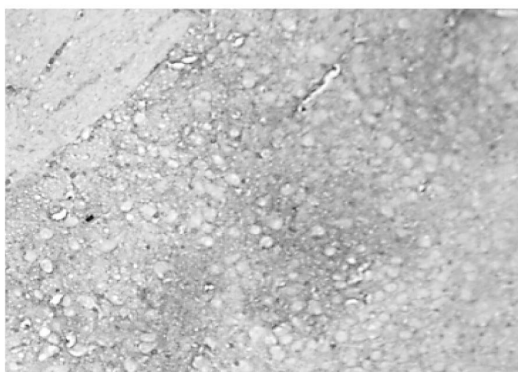
Рис. 5. Мікрофотографія СОЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення NSE. ×400. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму

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

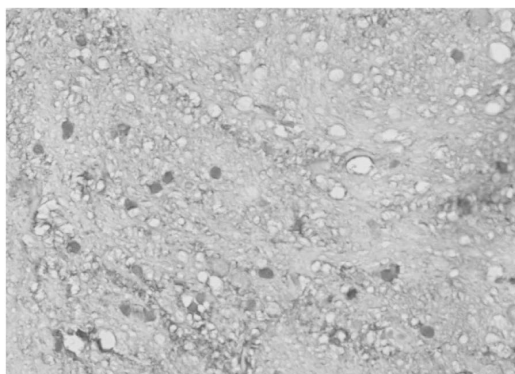
У щурів, яким вводили карбацетам, спостерігалася експресія NSE в усіх нейронах даної ділянки мозку. Тобто введення цього препарату спричинило зростання рівня експресії NSE в СОЯ гіпоталамуса щурів порівняно з контролем (рис. 5Б). Такі зміни в рівні експресії даного нейромаркера можна пояснити підсилюючим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

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

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



А



Б

Рис. 6. Мікрофотографія СОЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення S-100. $\times 400$. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму

В цілому, дослідження морфології нервової тканини СОЯ і ПВЯ гіпоталамуса показало, що при ЧМТ частина нейронів даних ділянок мозку мала виражені в різній ступені ознаки пошкодження: неправильну форму та темний колір ядер, скупчення гетерохроматину тощо.

Імуногістохімічне виявлення неймаркерів GFAP, NSE та S-100 підтвердило наявність дегенеративних змін у нервовій тканині при ЧМТ.

В нервовій тканині GFAP та S-100 експресуються астроцитами, а S-100 – нейронами. В свою чергу, у СОЯ та ПВЯ гіпоталамуса тварин з ЧМТ спостерігалися високі рівні експресії GFAP та S-100, що свідчило про порушення нейро-гліальних взаємодій та всіх процесів, які залежать від скоординованої роботи нейронів і астроцитів. В той же час експресія NSE була незначна, що пов'язано з порушенням метаболізму в нейронах внаслідок ЧМТ. Отже, в досліджуваних гіпоталамічних ділянках щурів з ЧМТ спостерігалися морфологічні та імуногістохімічні ознаки пошкодження нервової тканини, що відображалася у порушенні функціональних можливостей нервових і гліальних клітин.

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

ВИСНОВКИ

Комплексне морфологічне та імуногістохімічне дослідження СОЯ і ПВЯ гіпоталамуса щурів при ЧМТ показало, що карбацетам корегує (зменшує) дегенеративні посттравматичні зміни в нервовій тканині.

Карбацетам діє як на нейрони, так і на глію, покращуючи метаболізм нейронів та активуючи астроцитарну функцію, що має ключову роль у підтри-

манні нормального функціонального стану нервової тканини.

Вплив карбацетама проявлявся як в морфологічних змінах нейронів, так і в імуногістохімічних показниках експресії нейромаркерів, які відображають стан нервової тканини.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Chvatal A., Anderova M., Neprasova H. Pathological Potential of Astroglia // *Physiol. Res.* 2008. Vol. 57, Suppl. 3. P. 101-110.
2. Dulenko V.I., Komissarov I.V., Doljenko A.T., & Nikolukin U.A. в-Carbolini. *Himia i neurobiologia [в-Carbolines. Chemistry and Neurobiology]*. Kiev: Nauk. Dumka.1992. 120 p. [in Russian].
3. Elskyy, V.N., & Ziablitsev, S.V. Modelirovanie cherepno-mozgovoy travmy [Design of brain injury]. Donetsk: Publishing by "New World". 2008. [in Russian].
4. Kibalny A.V. Dulenko V.I., Khabarov K.M. New high-effective neuroprotector – carbacetam // *Drugs of the future. Brussel. Suppl. A.* 2010. Vol. 35. P. 198.
5. Li M., Zhao Z., Yu G., Zhang J. Epidemiology of Traumatic Brain Injury over the World: A Systematic Review // *Gen. Med. (Los Angel)*. 2016. Vol. 4, No. 5. P. 1-13.
6. Maia P.D., KutzJ.N. Reaction time impairments in decision-making networks as a diagnostic marker for traumatic brain injuries and neurological diseases // *J. Comput. Neurosci.* 2017. Vol. 42, No. 3. P. 323-347.
7. Semenov S.N., Polyakova N.D., Dolgopolova T.V. Ultrastrukturnaya kharakteristika krupnokletochnykh yader gipotalamusa i neyrogipofiza kryv pri prolongirovannoy alkogolnoy intoksikatsii i vvedenii tokoferola // *Zhurnal anatomii i gistopatologii.* 2012. T. 1. № 1. S. 65-73 [in Russian].
8. Singh H.V. et al. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit // *Clin. Chim. Acta.* 2013. Vol. 419. P. 136-138.
9. Vedunova M.V. et al. Determining Concentration of Neurotrophic Factors and Neuron specific Enolase in the blood of Newborns with Central Nervous system Damages as a New Approach in Clinical Diagnostics / *CTM.* 2015. Vol. 7, No. 2. P. 25-30.
10. Wolf H. et al. Predictive value of neuromarkers supported by a set of clinical criteria in patients with mild traumatic brain injury: S100B protein and neuron-specific enolase on trial: clinical article // *J. Neurosurg.* 2013. Vol. 118, No. 6. P. 1298-1303.
11. Yardimoglu M. et al. Immunocytochemistry of neuron specific enolase (NSE) in the rat brain after single and repeated epileptic seizures // *Int. J. Neurosci.* 2008. Vol. 118, No. 7. P. 981-993.
12. Ziablitsev S.V., Starodubska O.O. Condition of neurohormonal systems in traumatic brain injury and influence of Carbacetam // *Pathology.* 2017. Vol. 14, No. 1 (39). DOI: 10.14739/2310-1237.2017.1.9750 [in Ukrainian].

Отримано 20.03.2018

НЕЙРОДЕСТРУКЦИЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ ЯДЕР ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ. ДЕЙСТВИЕ КАРБАЦЕТАМА

Зяблицев С.В., Панова Т.И., Стародубская А.А.

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

Актуальность. Ключевую роль в патогенезе черепно-мозговой травмы (ЧМТ) играют деструктивные изменения нервной ткани головного мозга, которые заключаются в повреждении нейронов и глиальных клеток. На сегодняшний день интенсивно разрабатываются и исследуются различные лекарственные препараты, которые рассматриваются в перспективе коррекции и восстановления функционального состояния мозга. К таким веществам относится нейропротектор карбацетам – модулятор ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса, производный алкалоида в-карболина.

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

Материал и методы. Исследование проведено на 20 белых беспородных самцах крыс массой 200±10 г. Для моделирования ЧМТ крысам наносили один удар по своду черепа свободнопадающим грузом по методике В.Н. Ельского и С.В. Зяблицева (2008). Энергия удара 0,52 Дж, летальность за первые 5 суток после травмы 84%. В контрольной группе (n=10) внутрибрюшинно вводили 1 мл физиологического раствора однократно ежедневно в течение 10 суток после травмы. Животные опытной группы (n=10) получали внутрибрюшные инъекции карбацетама в дозе 5 мг / кг в 1 мл физиологического раствора по той же схеме. После окончания эксперимента животных декапитировали с изъятием головного мозга, из которого после соответствующей гистологической обработки изготавливали гистологические препараты с помощью микротомы. Часть срезов окрашивали гематоксилином и эозином, на других проводили иммуногистохимическую реакцию с антителами против белков-нейромаркеров NSE, S-100 и GFAP.

Результаты. Карбацетам влиял на уменьшение дегенеративных процессов в нервной ткани паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса. Нейроны животных с ЧМТ, получавших карбацетам, характеризовались восстановлением нормальных морфологических признаков в отличие от крыс, не получавших препарата. Иммуногистохимическое исследование нейромаркеров головного мозга подтвердило восстановление функций нейронов и астроцитов в исследуемых участках гипоталамуса крыс после введения карбацетама. Наблюдалось снижение уровня экспрессии глиальных маркеров GFAP и S-100, что иллюстрировало уменьшение дегенеративных изменений в нервной ткани. Тогда как уровень экспрессии маркера нейронов NSE рос, что демонстрировало высокую метаболическую активность нервных клеток. Изменения экспрессии маркеров нейронов и глии свидетельствовали о восстановлении нормальной нейрональной активности под действием карбацетама.

Вывод. Дальнейшее исследование эффектов карбацетама представляется перспективным в аспекте восстановления нейрональной функции при ЧМТ.

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

NEURODESTRUCTION OF HYPOTHALAMIC NUCLEI IN BRAIN INJURY. EFFECT OF CARBACETAM

Ziablitsev S.V., Panova T.I., Starodubska O.O.

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

Relevance. A key role in the pathogenesis of brain injury (BI) is played by destructive changes in the neural tissue of the brain, which consist in damage to neurons and glial cells. To date, various drugs are being intensively developed and studied, which are considered in the perspective of correction and restoration of the functional state of the brain. These substances include the neuroprotector carbacetam, an modulator of the GABA-benzodiazepine receptor complex, a derivative of the alkaloid v-carboline.

Objective. To investigate the effect of carbacetam on neurodestruction processes in the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus in experimental BI.

Material and methods. The study was carried out on 20 white non-native male rats weighing 200±10 g. To simulate the BI, rats were subjected to one stroke along the cranial vault with a free-fall load according to the V.N. Yelsky and S.V. Ziablitsev method (2008). The energy of impact was 0.52 J, the lethality for the first 5 days after injury was 84%. In the control group (n=10) 1 ml of saline was injected intraperitoneally once daily for 10 days after injury. Animals of the experimental group (n=10) received intraperitoneally injections of carbacetam at a dose of 5 mg/kg in 1 ml of saline according to the same scheme. After the experiment was over, the animals were decapitated with the removal of the brain, from which histological preparations were made with a microtome after appropriate histological treatment. Some sections were stained with hematoxylin and eosin, others were immunohistochemically reacted with antibodies against neuronmarkers proteins NSE, S-100 and GFAP.

Results. Carbacetam influenced the decrease of degenerative processes in the nervous tissue of the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus. Neurons of animals with BI that received carbacetam, were characterized by the restoration of normal morphological features in contrast to rats not receiving the drug. Immunohistochemical study of brain neuromarkers confirmed the restoration of the functions of neurons and astrocytes in the investigated parts of the rat's hypothalamus after the administration of carbacetam. There was a decrease in the expression level of glial markers GFAP and S-100, which illustrated the decrease in degenerative changes in the nervous tissue. While the expression level of the neuron marker NSE grew, this demonstrated the high metabolic activity of nerve cells. Changes in the expression of markers of neurons and glia indicated a restoration of normal neuronal activity under the action of carbacetam.

Conclusion. Further investigation of the effects of carbacetam seems promising in terms of the restoration of neuronal function at BI.

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

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ РОТАЦІЇ ПРОТЕЗІВ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

^{1,2} Мішалов В.Г., ¹Захарцева О.І., ¹Храпач В.В., ^{1,2} Маркулан Л.Ю.

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

²Олександрівська клінічна лікарня, Київ, Україна

markulan@ukr.net

Рецензенти: акад. Фомін П.Д., проф. Білянський Л.С.

Актуальність. Застосування останнім часом при аугментаційній мамопластиці анатомічних протезів молочних залоз (МЗ) з високим та надвисоким профілем сприяло максимальному наближенню форми залоз до натуральних. Використання краплеподібних протезів замість круглих увиразнило таке ускладнення, як ротація протезу МЗ (РПМЗ), що негативно позначається на якості життя пацієнток. Даних щодо ефективних методик хірургічного лікування клінічно значимої ротації та їх результатів наразі бракує.

Метою дослідження було визначення ефективності укріплення верхнього полюсу неокишені проленовою сіткою для лікування РПМЗ після первинної аугментаційної субмускулярної мамопластики (АСМ) у віддаленому післяопераційному періоді.

Матеріали та методи. В дослідження увійшли 42 жінки з середнім віком 29,4±0,7 роки (від 20 до 39 років), яких було прооперовано з приводу клінічно значимої (понад 90°) РПМЗ, що виникла після класичної первинної АСМ. Оцінку ротації протезу МЗ проводили за допомогою УЗД апарату фірми ESAOTE модель TechnosPartnerz лінійним датчиком з частотою 12,5 мГц, згідно розробленої нами методики. Лікування РПМЗ проводилося укріпленням верхнього полюсу неокишені із створенням дублікатури заднього і переднього листків капсули (що утворилась навколо протезу), разом з розміщеною між ними проленовою сіткою та фіксацією її до надкiстниці ребер та грудних м'язів. Кінцевою точкою дослідження була частота і ступінь ротації протезу через рік після лікування РПМЗ. Аналіз даних проводився з використанням пакетів статистичного аналізу IBM SPSS Statistics 22.

Результати. З приводу усунення лише РПМЗ до клініки звернулося 13 (31,0 %) пацієнток; з приводу збільшення протезів та усунення РПМЗ – 29 (69,0 %). З 84 протезів ротовані були 66 (78,6 %). Однакова за ступенем ротації протезів (на 90°) спостерігалася лише у двох (4,7 %) жінок, в інших випадках РПМЗ відбувалася на різні за величиною кути. Клінічно значима ротація протезів обох МЗ діагностована у чотирьох пацієнток: 90°/90° – у двох; 90°/150° – у однієї; 90°/180° – у однієї. Клінічно значима ротація протеза однієї МЗ була у 38 (90,5 %) хворих. Через рік після повторної операції значима РПМЗ (на 90°) діагностована у однієї пацієнтки на неоперованій МЗ з числа жінок, що не потребували аугментаційної мамопластики, і яка мала незначиму ротацію МЗ на 60° до операції. З числа МЗ, де була застосована розроблена методика (56), в одному випадку діагностована клінічно значима РПМЗ на 90° (1,8 %) у пацієнтки з доопераційною РПМЗ на 180°; клінічно незначима РПМЗ констатована у 6 (11,5 %) пацієнток: у однієї пацієнтки на 60° (1,8 %) і у п'яти на 30° (8,9 %).

Висновок. Розроблена методика укріплення верхнього полюсу неокишені із створенням дублікатури заднього і переднього листків капсули (що утворилась навколо протезу), разом з розміщеною між ними проленовою сіткою та фіксацією її до надкiстниці ребер та грудних м'язів ефективно усуває РПМЗ у 98,2 % у віддаленому однорічному періоді.

Ключові слова: аугментаційна мамопластика, ротація протезів молочних залоз, лікування, віддалені результати.

Актуальність. Застосування останнім часом при аугментаційній мамопластиці анатомічних протезів молочних залоз (МЗ) з високим та надвисоким профілем сприяло максимальному наближенню форми залоз до натуральних [5]. Використання краплеподібних протезів замість круглих увиразнило таке ускладнення, як ротація протезу МЗ (РПМЗ), що негативно позначається на якості життя пацієнток [2].

Під РПМЗ розуміють його кругові зміщення в площині, чи в 3D просторі. При цьому в площині протез рухається навколо певного центру чи точки ротації, а в 3D просторі обертання відбувається навколо лінії, яку називають віссю обертання [5]. Зазвичай ротація відбувається у фронтальній площині навколо точки, яка розташована на вертикальній осі

симетрії протезу. Протез вважається з ротацією у разі відхилення вертикальної осі симетрії протезу на 30° від середньоключичної лінії [3]. Літературні дані щодо частоти клінічно значимої (90° та більше) фронтальної РПМЗ протиречиві: від 0,9 % до 14 % [2], що пов'язано з відсутністю уніфікованих критеріїв діагностики ротації протезу та способів її вимірювання. Клінічно не значимій ротації (на 30°) через рік після аугментаційної субмускулярної мамопластики (АСМ) піддаються 47,3 % протезів [1].

Основною причиною РПМЗ вважаються більші розміри субмускулярної неокишені за розміри протезу. Також можлива роль таких факторів, як використання гладких протезів, надмірна краніальна препаровка ретромускулярного простору, субгляндкулярне розташування протезу, ранні післяопера-

ційні ускладнення (сероми, гематоми), силіконова рідина, дистрофічні зміни м'язово-апоневротичних структур, що оточують протез, відмова від післяопераційного компресійного трикотажу, надмірні фізичні навантаження на грудні м'язи, генетична схильність [4].

Даних щодо ефективних методик хірургічного лікування клінічно значимої ротації та їх результатів наразі бракує.

Метою дослідження було визначення ефективності укріплення верхнього полюсу неокишені проленовою сіткою для лікування РПМЗ після первинної АСМ у віддаленому післяопераційному періоді.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота виконана на базах кафедри хірургії № 4 НМУ імені О.О. Богомольця. У дослідження увійшли 42 жінки з середнім віком $29,4 \pm 0,7$ років (від 20 до 39 років), яких було прооперовано з приводу клінічно значимої РПМЗ, що виникла після класичної первинної АСМ.

Оцінку ротації протезу МЗ проводили за допомогою УЗД апарату фірми ESAOTE модель TechnosPartner з лінійним датчиком з частотою 12,5 МГц, згідно розробленої нами методики [1].

З метою лікування РПМЗ нами проводилося укріплення верхнього полюсу неокишені, адже її слабким місцем є верхня стінка, де великий грудний м'яз контактує з грудною стінкою через пухку сполучну тканину. У разі субмускулярного розташування протезу скорочення м'язів збільшує тиск на протез, та під дією цих сил він може зміщуватися в напрямку найменшого супротиву, тобто краніально, розшаровуючи простір між м'язом та грудною стінкою, збільшуючи таким чином об'єм неокишені, що створює умови для РПМЗ.

Методика хірургічного лікування РПМЗ полягала у наступному. По субмамарній складці, через умовну лінію, що проходить вертикально через сосково-ареолярний комплекс, виконується розріз 4,0-4,5 см (з висіченням післяопераційного рубця після попередньої операції). В нижній частині субмускулярної неокишені розсікається капсула (рис. 1-2), яка утворилася навколо протезу, і він вилучається. Вимірюються вертикальний та горизонтальний розміри субмускулярної неокишені за допомогою лінійки та оцінюється необхідний розмір неокишені до обраного розміру протезу. Зайвий простір неокишені у верхньому полюсі ліквідується шляхом створення дублікатури заднього і переднього листків капсули (що утворилася навколо протезу), разом з розміщеною між ними проленовою сіткою (рис. 1-1) розмірами $1,5 \times 1,5$ см, та фіксується 2-4 однорядними вузловими швами до надкiстниці ребер та грудних м'язів (рис. 1-4). Таким чином, не тільки досягається відповідність розмірів протезу і неокишені,

але й укріплюється верхній полюс неокишені за рахунок стимуляції розвитку сполучної тканини у місці фіксації. Зазначена дублікатура формується в проекції середньо-ключичної лінії і в латеральній частині верхнього полюсу неокишені. У сформовану субмускулярну неокишеню з укріпленням верхнім полюсом встановлюється протез (рис. 1-3), пошарово ушивається рана косметичним швом (рис.1). Надалі необхідна компресійна білизна.

Кінцевою точкою дослідження була частота і ступінь ротації протезу через рік після лікування РПМЗ

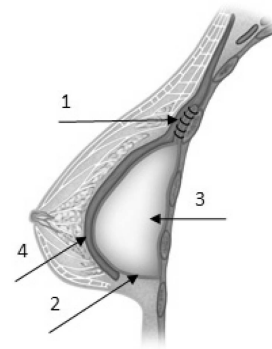


Рис. 1. Схема укріплення верхнього полюсу субмускулярної неокишені

Статистична обробка отриманих результатів виконувалась з використанням описової статистики. Порівняльну оцінку відношення частин змінних, відображених в номінальній чи ординарній шкалах, проводили за допомогою χ^2 -тесту Пірсона. Порівняння середніх значень змінних проводили з використанням U-критерію Манна-Уїтні. Нульову гіпотезу рівності змінних відкидали при $p < 0,05$. Аналіз даних проводився з використанням пакетів статистичного аналізу IBM SPSS Statistics 22

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З 42 жінок з приводу усунення лише РПМЗ до клініки звернулося 13 (31,0 %). А 29 (69,0 %) жінок зверталися також і з приводу збільшення протезів МЗ.

В усіх випадках під час первинної АСМ були імплантували текстуровані протези з високим та середнім профілем. Більшості пацієток було встановлено протези об'ємом від 325-335 мл та 375 мл. (рис. 2).

З 84 протезів ротовані були 66 (78,6 %), достовірних відмінностей у ротації протезів на певний кут не було, $p > 0,05$ (рис. 3).

З 84 протезів ротовані були 66 (78,6 %), достовірних відмінностей у ротації протезів на певний кут не було, $p > 0,05$ (рис. 3).

З анамнезу, первинна АСМ було виконано в термін до трьох років: до року – у 6 (14,3 %) жінок, від року до двох років – у 5 (11,9 %), від двох років до трьох років – у 31 (73,8 %). Не було статистично

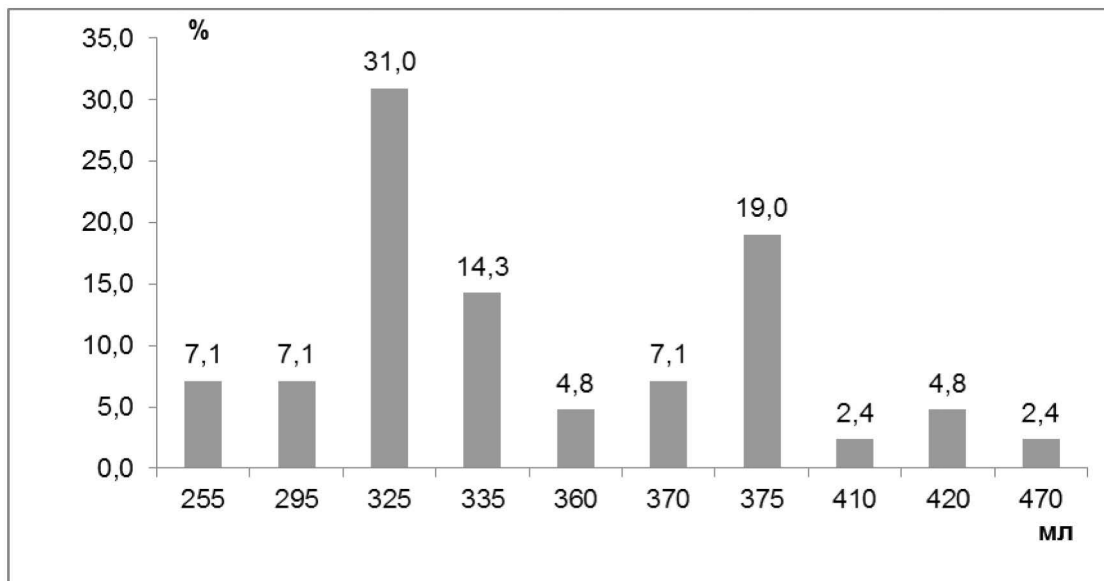


Рис. 2. Розподіл імплантованих протезів в залежності від їх об'єм

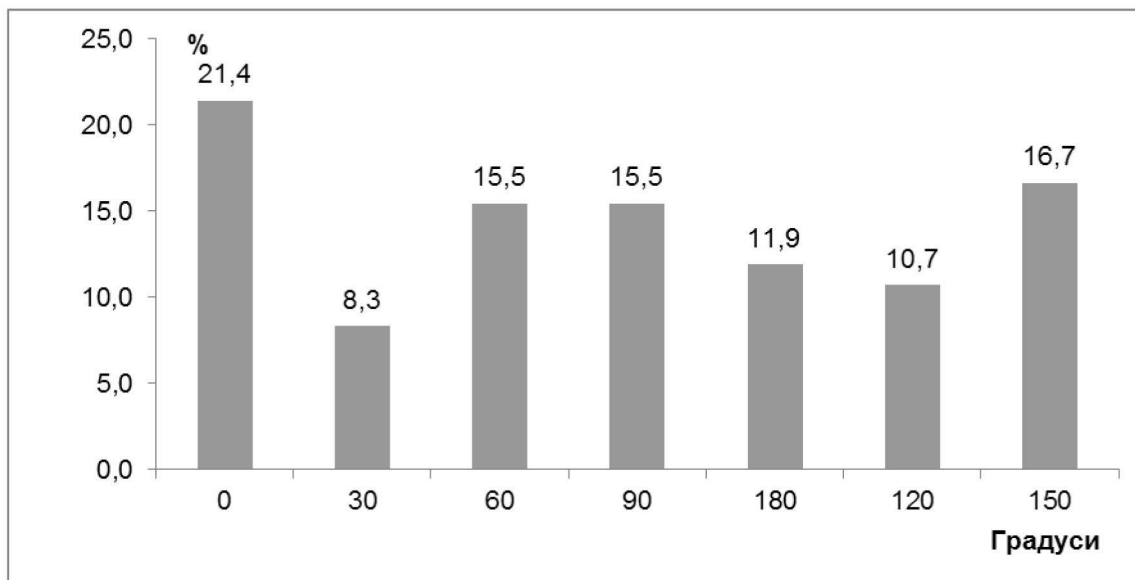


Рис. 3. Частота ротації протезу МЗ на певний кут

Таблиця 1

Частота РПМЗ на певний градус, залежно від терміну після первинної АСМ

Градуси ротації	Термін РПМЗ						Всього	
	до 1 року		1–2 роки		2–3 роки			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
90	2	33,3	1	20,0	6	19,4	9	21,4
120	3	50,0	1	20,0	5	16,1	9	21,4
150	1	16,7	2	40,0	11	35,5	14	33,3
180	0	0,0	1	20,0	9	29,0	10	23,8
Всього	6	100,0	5	100,0	31	100,0	42	100,0

значимих відмінностей у ступені (градусах) РПМЗ, залежно від терміну після операції, $p > 0,05$ (табл. 1).

При усунення РПМЗ у пацієнок, які не бажали зміни імплантів на більші, операція з приводу

РПМЗ виконувалася на одній МЗ за методикою, описаною вище. Таким чином, клінічно незначима РПМЗ другої МЗ залишалась. З 13 жінок така ситуація була у 8, при цьому РПМЗ на 30° залишилася у 4 них, на 60° – у 4.

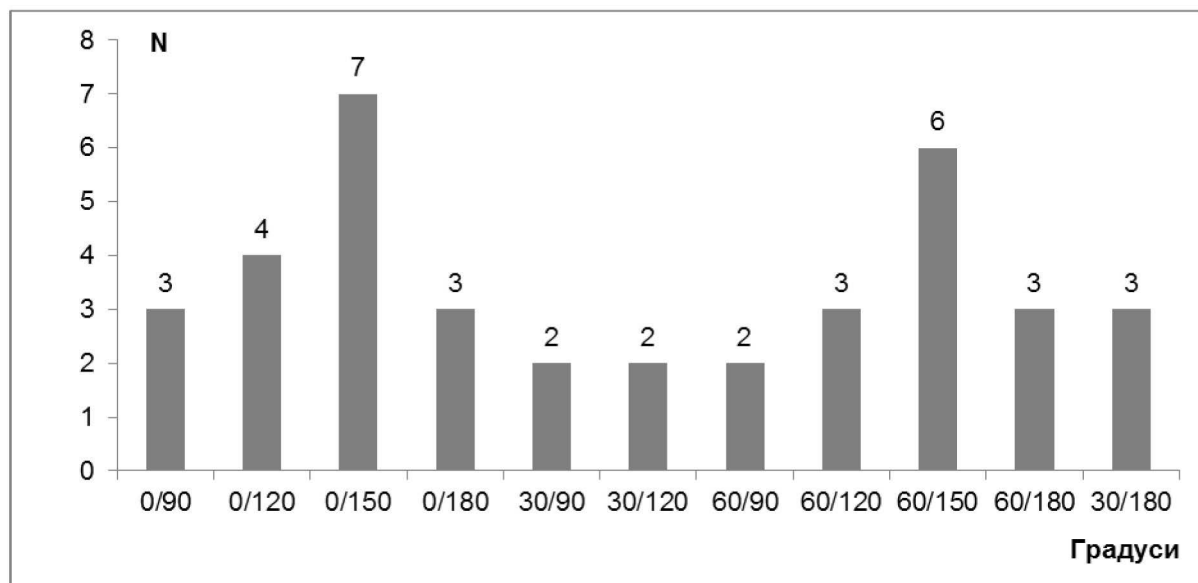


Рис. 4. Розподіл пацієнток, залежно від співвідношення величини кутів ротації протезів обох МЗ при клінічно значимій ротації одного з них.

При заміні імплантів на більший за об'ємом у пацієнток з клінічно значимою РПМЗ тільки однієї МЗ операцію починали на МЗ, де не було ротації, або була клінічно незначима РПМЗ. Протез необхідного об'єму підбирали таким чином, щоб він повністю заповнював субмускулярну неокишену, яка сформувалася навколо протезу, що підлягав заміні, та імплантували його. На другій МЗ (де було клінічно значима РПМЗ) виконували операцію за розробленою методикою з використанням підбраного за об'ємом протезу. У разі клінічно значимої ротації протезів обох МЗ на різні кути застосовували розроблену методику на обох МЗ, але розмір нового імпланту підбирали при аугментаційній мамопластиці на МЗ з меншим кутом ротації. Таким чином, у всіх 29 жінок, що потребували аугментаційної мамопластики, існуюча значима і незначима РПМЗ під час операції була усунута.

Через рік після повторної операції значима РПМЗ (на 90°) діагностована у однієї пацієнтки на неоперованій МЗ з числа жінок, що не потребували аугментаційної мамопластики, і яка мала незначиму ротацію МЗ на 60° до операції.

З числа МЗ, на яких була застосована розроблена методика (56), в одному випадку діагностована клінічно значима РПМЗ на 90° (1,8 %) у пацієнтки з доопераційною РПМЗ на 180°; клінічно незначима РПМЗ констатована у 6 (11,5 %) пацієнток: у однієї пацієнтки на 60° (1,8 %) і у п'яти на 30° (8,9 %).

ВИСНОВКИ

Розроблена методика укріплення верхнього полюсу неокишені із створенням дублікатури заднього і переднього листків капсули (що утворилась на-

вколо протезу), разом з розміщеною між ними проленою сіткою та фіксацією її до надкiстниці ребер та грудних м'язів, ефективно усуває РПМЗ у 98,2 % у віддаленому однорічному періоді.

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

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Мішалов В.Г., Храпач В.В., Маркулан Л.Ю., Захарцева О.І., Храпач О.В. Ротація ендопротезів молочних залоз через рік після первинної аугментаційної мамопластики // Хірургія України. 2018. № 1(65). С. 70-74.
2. Jack Fisher, Neal Handel Problems in Breast Surgery: A Repair Manual 2014 by Taylor&Francis Group, LLC:151
3. Hahn M., Kuner R.P., Scheler P. et al. Sonographic criteria for the confirmation of implant rotation and the development of an implant-capsule-interaction ("interface") in anatomically formed textured breast implants with texturised Biocell-surface. *Ultraschall Med.* 2008. Vol. 29, No. 4. P. 399-404.
4. Montemurro P., Papas A., Hedjn P. Is Rotation a Concern with Anatomical Breast Implants A Statistical Analysis of Factors Predisposing to Rotation // *Plast Reconstr Surg.* 2017. Vol. 139, No. 6. P. 1367-1378.
5. Panettiere P., Marchetti L., Accorsi D., Gaudio Del. Aesthetic breast reconstruction // *Aesth Plast Surg.* 2002. No. 26. P. 429-435.

Отримано: 01.06.2018

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РОТАЦИИ ПРОТЕЗОВ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

^{1,2} Мишалов В.Г., ¹ Захарцева А.И., ¹ Храпач В.В., ^{1,2} Маркулан Л.Ю.¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина² Александровская клиническая больница, Киев, Украина

Актуальность. Применение в последнее время при аугментационной маммопластике анатомических протезов молочных желез (МЖ) с высоким и сверхвысоким профилем способствовало максимальному приближению формы желез к натуральным. Использование каплеобразных протезов вместо круглых отчетливее обозначило такое осложнение, как ротация протеза МЖ (РПМЖ), что негативно сказывается на качестве жизни пациенток. Данных о эффективных методиках хирургического лечения клинически значимой ротации и их результатов пока не хватает.

Целью исследования было определение эффективности укрепления верхнего полюса неокармана проленовой сеткой для лечения РПМЖ после первичной аугментационной субмулярной маммопластики (АСМ) в отдаленном послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В исследование вошли 42 женщины со средним возрастом $29,4 \pm 0,7$ года (от 20 до 39 лет), которые были прооперированы по поводу клинически значимой (более 90°) РПМЖ, возникшей после классической первичной АСМ.

Оценку ротации протеза МЖ проводили с помощью УЗИ аппарата фирмы ESAOTE модель TechnosPartnerz линейным датчиком с частотой 12,5 МГц, согласно разработанной нами методики.

Лечение РПМЖ проводилось укреплением верхнего полюса неокармана путем создания дубликатуры заднего и переднего листков капсулы, (которая образовалась вокруг протеза) вместе с размещенной между ними проленовой сеткой и фиксации ее к надкостнице ребер и грудным мышцам.

Конечной точкой исследования была частота и степень ротации протеза через год после лечения РПМЖ.

Анализ данных проводился с использованием пакетов статистического анализа IBM SPSS Statistics 22.

Результаты По поводу устранения только РПМЖ в клинику обратилось 13 (31,0%) пациенток; по поводу увеличения протезов и устранения РПМЖ - 29 (69,0%). Из 84 протезов ротирована была 66 (78,6%). Одинаковая по степени ротация протезов (на 90°) наблюдалась только у двух (4,7%) женщин, в других случаях РПМЖ происходила на различные по величине углы. Клинически значимая ротация протезов обоих МЖ диагностирована у четырех пациенток: $90^\circ / 90^\circ$ - у двух; $90^\circ / 150^\circ$ - у одной; $90^\circ / 180^\circ$ - у одной. Клинически значимая ротация протеза одной МЖ была у 38 (90,5%) больных.

Через год после повторной операции значимая РПМЖ (на 90°) диагностирована у одной пациентки на неоперированной МЖ из числа женщин, которым не проводилась аугментационная маммопластика и которая имела незначимую ротацию МЖ на 60° до операции.

Из числа МЖ, где была применена разработанная методика (56) в одном случае диагностирована клинически значимая РПМЖ на 90° (1,8%) у пациентки с дооперационного РПМЖ на 180° ; клинически незначима РПМЖ констатирована у 6 (11,5%) пациенток: у одной пациентки на 60° (1,8%) и у 5-ти на 30° (8,9%).

Вывод Разработанная методика укрепления верхнего полюса неокармана с созданием дубликатуры заднего и переднего листков капсулы, (которая образовалась вокруг протеза) вместе с размещенной между ними проленовой сеткой и фиксации ее к надкостнице ребер и грудных мышц эффективно устраняет РПМЖ в 98,2% случаев в отдаленном годовом периоде.

Ключевые слова: аугментационной маммопластика, ротация протезов молочных желез, лечение, отдаленные результаты.

SURGICAL TREATMENT OF BREAST IMPLANTS ROTATION

^{1,2} Mishalov V.G., ¹Zakharceva O.I., ¹Khrapach V.V., ^{1,2}Markulan L.Yu.¹ O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine² Olexandrivsky Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Relevance. Using anatomical breast implants with high and ultrahigh profile in augmentation mammoplasty provides nearly natural shape of breasts. Using the drop-like shape implants instead of round ones can cause complication called breast implant rotation (BIR), that have negative influence on patients life quality. There is not enough data about the effective methods of surgical treatment of clinically significant rotation.

Objective of our study was to determine the effectiveness of «neo pocket» upper pole enhancement with mesh for the treatment of BIR after primary submuscular breast augmentation in a postoperative period.

Materials and methods. The study included 42 women with an average age of 29.4 ± 0.7 years (20 to 39 years) who underwent surgery for a clinically significant (more than 90°) BIR that occurred after the classical primary breast augmentation. Treatment of BIR was performed by enhancement of upper pole of neo-pocket redublication of implant capsule with prolene mesh between the capsule layers and fixation to ribs periosteum and pectoral muscles. The endpoint of the study was the frequency and degree of the prosthesis rotation one year after BIR treatment. Data analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 22.

Results. 13 (31,0%) of patients admitted to hospital for prosthesis enlargement and BIR - 29 (69,0%). From 84 number of implants 66 (78,6%) were rotated. Two women (4,7%) had same degree of implants rotation. In all other cases BIR had different angle. Clinically significant rotation of implants was diagnosed in 4 patient: $90^\circ / 90^\circ$ two patients; $90^\circ / 150^\circ$ - one patient ; $90^\circ / 180^\circ$ - one patient. 38 (90,5%) patients had clinically significant implants rotation. In one year after primary surgery significant BIR (90°) was diagnosed in one patient, who didn't need breast augmentation, she also had a small rotation of breast on 60° before surgery. From number of breasts, when developed procedure was performed (56), in one case significant BIR was diagnosed, in a patient with preoperative BIR 180° . Significant BIR was diagnosed in 6 (11,5 %) patients, and one patient BIR 60° (1,8 %) and five 30° (8,9%).

Conclusion: The developed method of «neo pocket» upper pole enhancement by redublication of prosthesis capsule with prolene mesh between the capsule layers and fixation to ribs periosteum and pectoral muscles helps to avoid BIR in 98,2% in one year follow up period.

Key words: augmentation mammoplasty, rotation of breast prostheses, treatment, long-term results.

РЕЗУЛЬТАТИ РАННЬОЇ ТА ВІДТЕРМІНОВАНОЇ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРИМ КАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ФОНІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

¹Мішалов В.Г., ²Кондратенко С.О., ¹Маркулан Л.Ю.

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

² Олександрівська клінічна лікарня, Київ, Україна markulan@ukr.net

Рецензент: акад. Фомін П.Д., проф. Білянський Л.С.

Актуальність. Визначення оптимального терміну для лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ) у хворих з гострим калькульозним холециститом (ГКХ), на фоні ішемічної хвороби серця (ІХС), актуальне і дотепер не вирішене питання.

Мета. Оцінити в порівняльному аналізі результати ранньої ЛХЕ (РЛХЕ) та відтермінованої ЛХЕ (ВЛХЕ) у хворих з ГКХ на фоні ІХС.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 107 хворих з ГКХ і супутньою ІБС: 56 (47,7 %) жінок і 51 (52,3 %) чоловіків віком від 55 до 82 років, у середньому $70,2 \pm 0,6$ років. У групу РЛХЕ увійшло 48 хворих, яким виконана рання ЛХЕ – до 72 годин від початку ГКХ (в середньому $41,9 \pm 2,1$ год). В групу ВЛХЕ – 59 хворих, яким виконана відтермінована ЛХЕ в терміни понад 72 години (в середньому $90,2 \pm 1,6$ год) від початку ГКХ. Групи хворих були репрезентативні за функціональним класом серцевої недостатності, класом стенокардії, тяжкістю та гістологічною формою ГКХ. Всі хворі мали індекс коморбідності Чарльсона від 0 до 2 балів. Цільовими точками дослідження були частота конверсії до відкритої холецистектомії, серцеві події в інтра- та ранньому післяопераційному періодах, частота ускладнень згідно класифікації Clavien-Dindo. Аналіз даних проводився з використанням пакетів статистичного аналізу IBM SPSS Statistics 22.

Результати. Тривалість ЛХЕ в групі ВЛХЕ склала $45,2 \pm 2,1$ хв, в групі РЛХЕ – $40,9 \pm 1,4$ хв, ($p=0,115$). Конверсії до відкритої холецистектомії потребували 8 (13,6 %) хворих групи ВЛХЕ проти одного (2,1 %) в групі РЛХЕ, $p=0,033$. Під час операції ішемія міокарда, за даними ЕКГ, виникла у 17 (28,8 %) хворих групи ВЛХЕ проти 6 (12,5 %) групи РЛХЕ, $p = 0,041$; зниження систолічного артеріального тиску менше 70 мм рт. ст. – у 24 (40,7 %) проти 8 (16,7 %), $p=0,007$; епізоди зниження сатурації – у 33 (55,9 %) проти 17 (35,4 %), $p=0,034$, відповідно. В ранньому післяопераційному періоді збільшення класу серцевої недостатності, за NYHA, відмічено у 12 (20,3 %) хворих групи ВЛХЕ проти одного (2,1 %) в групі РЛХЕ, $p=0,004$; кількість хворих з ускладненнями, за класифікацією Clavien-Dindo, – у 40 (67,8 %) проти 23 (47,9 %), $p=0,038$; пневмонія виникла у 26 (44,1 %) проти 6 (12,5 %), $p=0,001$; ексудативний плеврит – у 28 (47,5 %) проти 9 (18,8 %), $p=0,002$, відповідно. Летальних випадків в період до 7 діб в обох групах не було.

Висновок. РЛХЕ є пріоритетним методом лікування хворих з ГКХ на фоні ІХС різного функціонального класу NYHA. Вона, порівняно з ВЛХЕ, асоціюється з достовірно меншою частотою конверсії (2,1 % проти 13,6 %) таких інтра- і післяопераційних ускладнень з боку серцево-судинної системи, як поглиблення класу серцевої недостатності, епізодів ішемії міокарда, зниження сатурації, систолічного артеріального тиску, частоти ускладнень, відповідно до класифікації Clavien-Dindo, – 23 (47,9 %) хворих проти 40 (67,8 %).

Ключові слова: гострий калькульозний холецистит, ішемічна хвороба серця, рання та відтермінована лапароскопічна холецистектомія.

Актуальність. Роль лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ) у лікуванні хворих на гострий калькульозний холецистит (ГКХ) постійно зростає. Якщо у керівних принципах Американської асоціації ендоскопічних гастроінтестинальних хірургів (SAGES), опублікованих у 1993 році [24], та висновках 10-річного досвіду лікарів, оприлюднених у 2001 році [25], ГКХ вважався відносним протипоказанням до ЛХЕ (з огляду на високий ризик інтраопераційних ускладнень при мобілізації жовчного міхура в умовах гострого запалення), то в останні роки ЛХЕ стала операцією вибору і виконується у 71-95,8 % таких хворих [3, 4, 30].

Домінуванню лапароскопічного методу лікування хворих з ГКХ над відкритим сприяло удосконалення хірургічного інструментарію, набуття досвіду хірургами, та такі атрибути методу, як менші травматичність, термін відновлення перистальтики [5], частота інфекції ділянки хірургічного втручання [18], перебування в стаціонарі [7], загальні витрати [27]. Водночас, широке застосування лапароскопічного методу не зняло, а навіть, скоріше, загострило питання щодо визначення тактики лікування хворих з ГКХ, зокрема, визначення оптимального терміну для ЛХЕ, що призводить до найнижчих показників конверсії та ускладнень [3, 20].

Оперативні втручання при ГКХ поділяють на ранні та відтерміновані, залежно від тривалості доопераційного періоду. Токійський консенсус 2013 р. пропонував холецистектомію вважати ранньою у разі її виконання протягом 72 годин з початку захворювання [19]. Але в літературі співіснують й інші дефініції для цієї категорії – протягом 24 годин після госпіталізації [21]; протягом 24 годин з початку обстеження хворих [17]; протягом 72 годин після госпіталізації [14]; протягом 4 діб [10]; протягом 1 тижня з моменту настання захворювання [15]; і в найкоротші терміни після госпіталізації пацієнта “так швидко, як тільки можливо” без вказання фактичного часу [22]. Відтермінована холецистектомія також визначається по-різному, у тому числі як така, що виконана після завершення діагностики, або після зменшення симптомів захворювання, а також через тиждень і навіть 6 тижнів після приступу холецистити.

Незважаючи на неодноразові спроби визначення оптимального терміну для ЛХЕ у хворих з ГКХ, єдиного остаточного висновку не було отримано [3, 14, 16, 20].

Очевидні переваги ранньої ЛХЕ (РЛХЕ) полягають у швидкому одномоментному остаточному усуненні осередка інфекції, однак показники смертності у хворих в літньому віці (понад 70 років) або з тяжкою супутньою патологією є високими (до 19 %) [28]. З іншого боку, при затримці оперативного втручання, з метою корекції системних розладів та проведення антибактеріальної терапії, у частки хворих виникає потреба в операції через неефективність попереднього лікування. Ефективна терапія також не знімає питання щодо операції. Відстрочена ЛХЕ (ВЛХЕ) асоціюється з високою частотою конверсії: 41,6 % проти 10,5 % у разі РЛХЕ [9] або субтотальної холецистектомії (СХЕ) [16], внаслідок розвитку фіброзу і рубців в паравезикальному просторі [6]. Як конверсія, так і СХЕ характеризується високою частотою ускладнень і смертності у даній категорії хворих [26].

Таким чином, щодо вибору тактики лікування ГКХ існує певна дилемма між обґрунтованою доцільністю раннього оперативного втручання і необхідністю його затримки у разі наявності тяжкої супутньої патології.

Нещодавно опубліковані Токійські Керівні принципи (TG) 2018 р. [20], які пропонують вирішення цієї дилемми з урахуванням ступеня тяжкості гострого холецистити. Вони рекомендують якнайшвидше виконання ЛХЕ хворим з I-II ступенем тяжкості ГКХ, якщо показники індексу коморбідності Чарльсона [8] і ASA-PS свідчать про спроможність пацієнта витримати хірургічне втручання. При III ступені тяжкості ГКХ пропонують застосовувати спроби нормалізації життєво важливих функцій разом з введенням антимікробних препаратів. Можли-

ве раннє дренивання жовчного міхура – холецистостомія. Водночас, дозволяється виконання РЛХЕ спеціалістом-хірургом, який має великий досвід роботи, якщо вирішено, що пацієнт може витримати операцію.

Важливою відмінністю рекомендацій TG18 від TG13 є признание того, що ниркова та серцево-судинна недостатність не розцінюються як предиктори III класу тяжкості гострого холецистити, адже ці стани можуть бути зворотними. Отже, такі хворі можуть бути реальними кандидатами на ранню холецистектомію [13, 29, 30]. Водночас, робота щодо порівняльної оцінки результатів ранньої та відтермінованої лапароскопічної холецистектомії у хворих з гострим калькульозним холециститом на фоні ішемічної хвороби серця недостатньо.

Мета: оцінити в порівняльному аналізі результати ранньої та відтермінованої лапароскопічної холецистектомії у хворих з гострим калькульозним холециститом на фоні ішемічної хвороби серця.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 107 хворих з ГКХ і супутньою ішемічною хворобою серця (ІБС): 56 (47,7 %) жінок і 51 (52,3 %) чоловіків віком від 55 до 82 років, у середньому $70,2 \pm 0,6$ років, які проходили лікування у хірургічному відділенні Олександрівської клінічної лікарні м. Києва.

Залежно від терміну, що минув від початку захворювання до операції лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ), хворих поділено на дві групи. У разі виконання ранньої ЛХЕ (РЛХЕ), тобто до 72 годин від початку захворювання, хворі (48) увійшли до групи РЛХЕ. Хворі (59), яким виконано відтерміновану ЛХЕ (ВЛХЕ), тобто понад 72 години від початку захворювання, склали групу ВЛХЕ. Всі хворі мали індекс коморбідності Чарльсона [8] від 0 до 2 балів.

Функціональний клас (ФК) серцевої недостатності (СН) оцінювали відповідно до класифікації Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) [23], ФК стенокардії – за класифікацією робочої групи експертів ВООЗ (1979). Для оцінки ступеня тяжкості ГКХ використовували класифікацію Токійського консенсусу з гострого холецистити (TG13) [29]. За даними патогістологічного дослідження жовчного міхура, виділяли катаральний та деструктивний (флегмонозний і гангренозний) ГКХ.

Методом знеболювання при ЛХЕ була тотальна внутрішньовенна анестезія (TIVA) з інтубацією трахеї та штучної вентиляції легень та застосуванням гіпнотиків (тіопенталу чи пропофолу); наркотичних анагетиків – фентанілу (0,005 % - 2,0 мг) з інтервалом введення 15-20 хвилин; міорелаксантів подовженої дії – ардуану 4 мг; і створенням карбоксипітонеуму 12-15 мм рт. ст.

Цільовими точками дослідження були частота конверсії до відкритої холецистектомії, серцеві події в інтра- та ранньому післяопераційному періодах, частота ускладнень згідно класифікації Clavien-Dindo [12].

Статистична обробка отриманих результатів виконувалась з використанням описативної статистики. Порівняльну оцінку відношення частин змінних, відображених в номінальній чи ординарній шкалах, проводили за допомогою χ^2 -тесту Пірсона. Порівняння середніх значень проводили з використанням U-критерію Манна-Уїтні. Нульову гіпотезу рівності змінних відкидали при $p < 0,05$. Аналіз даних проводився з використанням пакетів статистичного аналізу IBM SPSS Statistics 22.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Групи дослідження статистично не відрізнялися за середнім віком – $70,5 \pm 0,9$ років в групі РЛХЕ та $70,0 \pm 0,8$ років в групі ВЛХЕ ($p=0,707$), співвідношенням чоловіків до жінок – $62,5$ (37,5 %) та $44,1$ (55,9 %) ($p=0,058$), відповідно. Також не було статистично значимих відмінностей за іншими характеристиками хворих (табл. 1).

Хірургічні втручання на артеріальних судинах і серці перенесли 24 (22,4 %): 10 (20,8 %) в групі РЛХЕ та 14 (23,7 %) хворих в групі ВЛХЕ, $p=0,721$.

Середній термін від початку захворювання до операції в групі РЛХЕ становив $41,9 \pm 2,1$ год (від 18 год до 73 год), в групі ВЛХЕ $90,2 \pm 1,6$ год (від 68 год до 117 год), $p=0,001$.

Тривалість оперативного втручання в групах статистично не відрізнялась ($p=0,115$) і склала в середньому в групі РЛХЕ $40,9 \pm 1,4$ хв, в групі ВЛХЕ – $45,2 \pm 2,1$ хв.

Конверсії до відкритої холецистектомії потребували 8 (13,6 %) хворих групи ВЛХЕ проти одного (2,1 %) в групі РЛХЕ, $p=0,033$.

Безпосередньо під час операції ознаки ішемії міокарда, за даними ЕКГ, виникли у 23 (21,5 %) хворих і характеризувалися елевацією сегмента ST, зниженням вольтажу комплексу QRS. Ішемія тривала від 10 хв до 25 хв, в середньому $14,8 \pm 0,7$ хв. Проведення відтермінованої холецистектомії асоціювалась із більшою частотою хворих, у яких діагностували ознаки ішемії міокарда – 17 (28,8 %) хворих проти 6 (12,5 %) у разі виконання ранніх операцій, $p = 0,041$.

Зниження систолічного артеріального тиску (САТ) менше 70 мм рт. ст. зареєстровано у 31 (29,0 %) хворих, тривалістю від 5 хв до 15 хв, в середньому $7,7 \pm 0,4$ хв. За частотою хворих із епізодами зниження САТ < 70 мм рт. ст., між групами відмічалася статистично значима різниця: 23

Таблиця 1

Основні характеристики хворих на ГКХ із супутньою ІХС

Показник	Значення показника		p	
	Група РЛХЕ, n=48	Група ВЛХЕ, n=59		
Стать (ч/ж), %	62,5/37,5	44,1/55,9	0,058	
Вік, роки (M±m)	70,5±0,9	70,0 ± 0,8	0,707	
ІМТ, (кг/м ²)	27,3±0,7	26,8±0,4	0,449	
Стенокардія нестабільна / стабільна	4 (8,3%)/ 44 (91,7%)	10 (16,9%)/ 49 (83,1%)	0,189	
Стенокардія стабільна	I клас	4(9,1,8%)	2 (4,1%)	
	II клас	23 (52,3%)	22 (44,9%)	
	III клас	14 (31,8%)	17 (34,7%)	
	IV клас	3(6,8%)	8(16,3%)	
НУНА I ФК	4 (8,3%)	4 (6,8%)	0,990	
НУНА II ФК	26(54,2%)	33 (55,9%)		
НУНА III ФК	15 (31,3%)	18 (30,5%)		
НУНА IV ФК	3 (6,3%)	4 (6,8%)		
Фібриляція передсердь	8 (16,7 %)	21 (37,5 %)	0,125	
	постійна форма/ пароксизмальна	6 (75,0 %)/ 2 (25,0 %)	13 (61,9 %)/ 8 (38,1 %)	0,507
	Шлункова екстрасистолія	2 (4,2 %)	8 (13,6 %)	0,143
TG13 I клас	18 (37,5 %)	19 (32,2 %)	0,633	
TG13 II клас	16(33,3 %)	25 (42,4 %)		
TG13 III клас	14(29,2 %)	15 (25,4 %)		
ГКХ катаральна форма	18(37,5%)	28(47,5 %)	0,580	
ГКХ флегмонозна форма	14 (29,2 %)	15 (25,4 %)		
ГКХ гангренозна форма	16 (33,3 %)	16 (34,2 %)		
Паравезикальний інфільтрат	20 (41,7 %)	27 (45,8 %)	0,671	
Паравезикальний абсцес	7 (14,8 %)	7 (11,9 %)	0,678	
Місцевий перитоніт	5 (10,4 %)	7(11,9 %)	0,813	

(39,0 %) в групі ВЛХЕ проти 9 (18,8 %) в групі РЛХЕ, $p=0,023$.

У 50 (46,3 %) хворих відмічалися епізоди зниження сатурації, за даними пульсоксиметрії – у 17 (35,4 %) в групі РЛХЕ та 33 (55,9 %) в групі ВЛХЕ, $p=0,034$.

Значущі відмінності між групами спостерігалися не тільки за частотою епізодів зниження сатурації, але й за питомою вагою значень сатурації, $p=0,036$ (табл. 2).

Водночас, не було відмінностей між групами у таких явищах, як поява блокади ніжок пучка Гіса, пароксизм фібриляції передсердь, нових епізодів аритмії (табл. 3).

В ранньому післяопераційному періоді збільшення класу СН, за NYHA, сталося у 13 (12,1 %) хворих. При цьому поглиблення СН відбулося у 9 хворих, які мали клас СН II, до класу СН III; і у 4 хворих з класу СН III до класу СН IV. Серед хворих

ізбільшення класу СН, за NYHA, достовірно більше було в групі ВЛХЕ – 12 (20,3 %), порівняно із одним (2,1 %) хворим в групі РЛХЕ, $p=0,004$.

Частота хворих з ускладненнями, відповідно до класифікації Clavien-Dindo, також була достовірно більшою в групі ВЛХЕ – 40 (67,8 %) проти 23 (47,9 %) в групі РЛХЕ, $p=0,038$. Водночас, за питомою вагою різних градацій класифікації ускладнень Clavien-Dindo, достовірних відмінностей не було, $p=0,371$ (табл.4).

Інфаркт міокарда розвився у 6 (5,6 %) хворих (Q-інфаркт – у 2, не Q-інфаркт – у 4). В групі ВЛХЕ відсоток хворих, у яких виник інфаркт міокарда, був більшим – 5 (8,5 %) проти одного (2,1 %) хворого в групі РЛХЕ; однак відмінності не були статистично значимі, $p=0,153$.

Ознаки застійної пневмонії мали 32 (29,2 %) хворих: після РЛХЕ – 6 (12,5 %), після ВЛХЕ – 26 (44,1 %), $p=0,001$. Ексудативний плеврит діагностовано у 37 (34,6 %) хворих: в групі РЛХЕ – 9 (18,8 %), в групі ВЛХЕ – 28 (47,5 %), $p=0,002$.

Летальних випадків в період до 7 діб в обох групах не було.

Про надання пріоритету РЛХЕ над ВЛХЕ в лікуванні хворих з ГКХ висловлювалися багато авторів [6, 15,]. Роботи і рекомендації останніх років вказують на доцільність її застосування і у разі супутньої серцевої патології [1, 2, 13, 20, 29]. Отримані нами дані свідчать, що рання лапароскопічна холецистектомія є пріоритетним варіантом лікування хворих з ХКХ на фоні ІХС, незалежно від функціонального класу NYHA. Ряд інтра- і післяопераційних ускладнень з боку серцево-судинної системи, таких, як поглиблення класу серцевої недостатності, виникнення ішемії міокарда під час операції, зниження сатурації, систолічного артеріального тиску, частоти ускладнень відповідно до класифікації Clavien-Dindo, конверсія до відкритої холецистектомії, виникає достовірно рідше при виконанні ранньої лапароскопічної холецистектомії, порівняно з відтермінованою.

ВИСНОВОК

РЛХЕ є пріоритетним методом лікування хворих з ГКХ на фоні ІХС різного функціонального класу NYHA. Вона, порівняно з ВЛХЕ, асоціюється з достовірно меншою частотою конверсії (2,1 % проти 13,6 %) таких інтра- та післяопераційних ускладнень з боку серцево-судинної системи, як поглиблення класу серцевої недостатності, епізодів ішемії міокарда, зниження сатурації, систолічного артеріального тиску та частотою ускладнень, відповідно до класифікації Clavien-Dindo – 23 (47,9 %) хворих проти 40 (67,8 %).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися

Таблиця 2

Розподіл хворих за питомою вагою варіантів зниження сатурації

Сатурація, %	Група				Всього	
	РЛХЕ		ВЛХЕ			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
95-100	31	64,6	26	44,1	57	53,3
90-94	10	20,8	8	13,6	18	16,8
85-90	3	6,3	10	16,9	13	12,1
80-84	2	4,2	11	18,6	13	12,1
<80	2	4,2	4	6,8	6	5,6
Всього	48	100,0	59	100,0	107	100,0

Таблиця 3

Характер і частота інтраопераційних ускладнень серцево-судинної системи

Показник	РЛХЕ	ВЛХЕ	p
Ішемія міокарда, n (%)	6 (12,5)	17 (28,8)	0,041
Зниження САТ менше 70 мм рт. ст., n (%)	8 (16,7)	24 (40,7)	0,007
Зниження сатурації менше 90 %, n (%)	17 (35,4)	33 (55,9)	0,034
Блокада ніжок пучка Гіса, n (%)	4 (8,3)	5 (8,5)	0,979
Пароксизм миготливої аритмії, n (%)	2 (4,2)	7 (11,9)	0,154
Нові епізоди аритмії	6 (12,5)	12 (20,3)	0,281

Таблиця 4

Розподіл хворих, за градацією ускладнень, згідно класифікації Clavien-Dindo

Градація	Група				Всього	
	РЛХЕ		ВЛХЕ			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Градація I	14	60,9	15	37,5	29	46,0
Градація II	7	30,4	15	37,5	22	34,9
Градація IIIa	2	8,7	8	20,0	10	15,9
Градація IIIб	0	0,0	1	2,5	1	1,6
Градація IVa	0	0,0	1	2,5	1	1,6
Всього	23	100,0	40	100,0	63	100,0

таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Мішалов В.Г., Кондратенко С.О., Маркулан Л.Ю. Динаміка показників газобміну та кислотно-основного стану в процесі передопераційної підготовки у хворих з калькульозним холециститом і супутньою ішемічною хворобою серця та їх зв'язок з інтра- та післяопераційними кардіальними ускладненнями // Харківська хірургічна школа. 2017. №5-6 (86-87). С. 88-93.
2. Мішалов В.Г., Кондратенко С.О., Маркулан Л.Ю. Тяжкість за TG 13 та патогістологічні форми гострого калькульозного холециститу у хворих на ішемічну хворобу серця // Хірургія України. 2017. № 4. С. 52-56.
3. Ansaloni L., Pisano M., Coccolini F., Peitzmann A.B., Fingerhut A., Catena F., et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis / World J Emerg Surg. 2016. Vol. 11. P. 52.
4. Blohm M., Osterberg J., Sandblom G., Lundell L., Hedberg M., Enochsson L. The sooner, the better? The importance of optimal timing of cholecystectomy in acute cholecystitis: data from the National Swedish Registry for gallstone surgery, GallRiks // J Gastrointest Surg. 2017. Vol. 21, No. 1. P. 33-40.
5. Boo Y.J., Kim W.B., Kim J., Song T.J., Choi S.Y., Kim Y.C., et al. Systemic immune response after open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: A prospective randomized study // Scand J Clin Lab Invest. 2007. Vol. 67, No. 2. P. 207-214.
6. Cao A.M., Eslick G.D., Cox M.R. Early cholecystectomy is superior to delayed cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis // J Gastrointest Surg 2015. Vol. 19, No. 5. P. 848-857.
7. Catena F., Ansaloni L., Bianchi E., Di Saverio S., Coccolini F., Vallicelli C. et al. The ACTIVE (Acute Cholecystitis Trial Invasive Versus Endoscopic) Study: multicenter randomized, double-blind, controlled trial of laparoscopic versus open surgery for acute cholecystitis // Hepatogastroenterology. 2013. Vol. 60, NO. 127. P. 1552-1556.
8. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J Chronic Dis. 1987. Vol. 40, No. 5. P. 373-383.
9. Ciftci F., Abdurrahman I., Girgin S. The outcome of early laparoscopic surgery to treat acute cholecystitis: a single-center experience // Int J Clin Exp Med. 2015. Vol. 8, No. 3. P. 4563-4568.
10. Davila D., Manzanares C., Picho M.L., Albors P., Cardenas F., Fuster E., et al. Experience in the treatment (early vs. delayed) of acute cholecystitis via laparoscopy // Circ Esp. 1999. Vol. 66, Suppl 1. P. 233.
11. Mestral C., Rotstein O.D., Laupacis A., Hoch J.S., Zagorski B., Alali A.S., Nathens A.B. Comparative operative outcomes of early and delayed cholecystectomy for acute cholecystitis: a population-based propensity score analysis // Ann Surg. 2014. Vol. 259. P. 10-15.
12. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // Ann Surg. 2004. Vol. 240, No. 2. P. 205-213.
13. Endo I., Takada T., Hwang T-L., Akazawa K., Mori R., Miura F., et al. Optimal treatment strategy for acute cholecystitis based on predictive factors: Japan-Taiwan multicenter cohort study // J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017. Vol. 24. P. 346-361.
14. Gutt C.N., Encke J., Koninger J., Harnoss J-C., Weigand K. Kipfmuller K., et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304) // Ann Surg. 2013. Vol. 258, No. 3. P. 385-393.
15. Johansson M., Thune A., Blomqvist A., Nelvin L., Lundell L. Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized clinical trial // J Gastrointest Surg. 2003. Vol. 7, No. 5. P. 642-645.
16. Kohga A., Suzuki K., Okumura T., Yamashita K., Isogaki J., Kawabe A., Kimura T. Is postponed laparoscopic cholecystectomy justified for acute cholecystitis appearing early after onset? // Asian J Endosc Surg. 2018. doi: 10.1111/ases.12482.
17. Lai P.B., Kwong K.H., Leung K.L., Kwok S.P., Chan A.C., Chung S.C., Lau W.Y. Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis // Br J Surg. 1998. Vol. 85, No. 6. P. 764-767.
18. Michailidou M., Kulvatunyou N., Friese R.S., Gries L., Green D.J., Joseph B., O'Keefe T., Tang A.L., Vercruysse G., Rhee P. Time and cost analysis of gallbladder surgery under the acute care surgery model // J Trauma Acute Care Surg. 2014. Vol. 76, No. 3. P. 710-714.
19. Miura F., Takada T., Strasberg S.M., Solomkin J.S., Pitt H.A., Gouma D.J., et al. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis // J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013. Vol. 20, No. 1. P. 47-54.
20. Okamoto K., Suzuki K., Takada T. et al. Tokyo Guidelines 2018: Flowchart for the management of acute cholecystitis // J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018. Vol. 25, No. 1. P. 55-72.
21. Ozkardes A.B., Tokac M., Dumlu E.G., Bozkurt B., Ciftci A.B., Yetisir F., et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective, randomized study // Int Surg. 2014. Vol. 99, No. 1. P. 56-61.
22. Roulin D., Saadi A., Di Mare L., Demartines N, Halkic N. Early Versus Delayed Cholecystectomy for Acute Cholecystitis, Are the 72 hours Still the Rule? /

- / A Randomized Trial Ann Surg. 2016. Vol. 264, No. 5. P.717-722.
23. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures // Anesthesiology. 1941. Vol. 2. P. 281-284.
 24. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons(SAGES). The role of laparoscopic cholecystectomy (L.C.). Guidelines for clinical application // Surg Endosc. 1993. Vol. 7, No. 4. P. 369-370.
 25. Suter M., Meyer A. A 10-year experience with the use of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: is it safe? // Surg Endosc. 2001. Vol. 15, No. 10. P. 1187-1192.
 26. Van Dijk A.H., Donkervoort S.C., Lameris W. et al. Short- and long-term outcomes after a reconstituting and fenestrating subtotal cholecystectomy // J Am Coll Surg. 2017. Vol. 225, No. 3. 371-379.
 27. Wang C.H., Chou H.C., Liu K.L., Lien W.C., Wang H.P., Wu Y.M. Long-term outcome of patients with acute cholecystitis receiving antibiotic treatment: a retrospective cohort study // World J Surg. 2014. Vol. 38. P. 347-354.
 28. Winbladh A., Gullstrand P., Svanvik J., Sandstroem P. Systematic review of cholecystostomy as a treatment option in acute cholecystitis // HPB (Oxford). 2009. Vol. 11. P. 183-193.
 29. Yokoe M., Takada T., Hwang T.L., Endo I., Akazawa K., Miura F., et al. Validation of TG13 severity grading in acute cholecystitis: Japan-Taiwan collaborative study for acute cholecystitis // J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017. Vol. 24, No. 6. P. 338-345.
 30. Yokoe M., Takada T., Hwang T.L., Endo I., Akazawa K., Miura F., et al. Descriptive review of acute cholecystitis: Japan-Taiwan collaborative epidemiological study // J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017. Vol. 24, No. 6. P. 319-328.

Отримано: 04.06.2018

РЕЗУЛЬТАТЫ РАННЕЙ И ОТСРОЧЕННОЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

¹Мишалов В.Г., ²Кондратенко С.А., ¹Маркулан Л.Ю.

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

² Александровская клиническая больница, Киев, Украина

Актуальность. Определение оптимального срока для лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) у больных с острым калькулезным холециститом (ОКХ), на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), является актуальным и до сих пор не решенным вопросом.

Цель. Оценить в сравнительном анализе результаты ранней и отсроченной ЛХЭ у больных с ОКХ на фоне ИБС.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 107 больных с ОКХ и ИБС: 56 (47,7 %) женщин и 51 (52,3 %) мужчин в возрасте от 55 до 82 лет, в среднем 70,2±0,6 года. В группу РЛХЭ вошло 48 больных, которым выполнена ранняя ЛХЭ – до 72 часов от начала ОКХ (в среднем 41,9±2,1 ч). В группу ОЛХЭ – 59 больных, которым выполнена отсроченная ЛХЭ в сроки, более 72 часов (в среднем 90,2±1,6 ч) от начала ОКХ. Группы больных были репрезентативны по функциональному классу сердечной недостаточности, классу стенокардии, тяжести и гистологической форме ОКХ. Все больные имели индекс коморбидности Чарльсона от 0 до 2 баллов. Целевыми точками исследования были частота конверсии к открытой холецистэктомии, сердечные события в интра- и раннем послеоперационном периодах, частота осложнений, согласно классификации Clavien-Dindo. Анализ данных проводился с использованием пакетов статистического анализа IBM SPSS Statistics 22.

Результаты. Продолжительность ЛХЭ в группе ОЛХЭ составила 45,2±2,1 мин, в группе РЛХЭ – 40,9±1,4 мин (p = 0,115). Конверсия к открытой холецистэктомии потребовалась 8 (13,6 %) больным группы ОЛХЭ против одного (2,1 %) в группе РЛХЭ, p = 0,033. Во время операции ишемия миокарда, по данным ЭКГ, возникла у 17 (28,8 %) больных группы ОЛХЭ против 6 (12,5 %) группы РЛХЭ, p=0,041, снижение систолического АД менее 70 мм рт. ст. – у 24 (40,7 %) против 8 (16,7 %), p=0,007; эпизоды снижения сатурации – у 33 (55,9 %) против 17 (35,4 %), p=0,034, соответственно. В раннем послеоперационном периоде увеличение класса СН, по NYHA, отмечено у 12 (20,3 %) больных группы ОЛХЭ против одного (2,1 %) в группе РЛХЭ, p=0,004; количество больных с осложнениями, по классификации Clavien-Dindo, – у 40 (67,8 %) против 23 (47,9 %), p=0,038; пневмония возникла у 26 (44,1%) против 6 (12,5%), p = 0,001; экссудативный плеврит – у 28 (47,5 %) против 9 (18,8 %), p=0,002, соответственно. Летальных случаев в период до 7 суток в обеих группах не было.

Вывод. РЛХЭ является приоритетным методом лечения больных с ОКХ на фоне ИБС различного функционального класса NYHA. Она, по сравнению с ОЛХЭ, ассоциируется с достоверно меньшей частотой конверсии (2,1 % против 13,6 %) таких интра- и послеоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, как увеличение класса сердечной недостаточности, эпизодов ишемии миокарда, снижения сатурации, систолического артериального давления, частоты осложнений, соответственно классификации Clavien-Dindo, – 23 (47,9 %) больных против 40 (67,8 %).

Ключевые слова: острый калькулезный холецистит, ишемическая болезнь сердца, ранняя и отсроченная лапароскопическая холецистэктомия.

RESULTS OF EARLY AND DELAYED LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN PATIENTS WITH AN ACUTE CALCULUS CHOLECYSTITIS AND ISCHEMIC HEART DISEASE

¹ *Mishalov V.G.*, ² *Kondratenko S.O.*, ¹ *Markulan L.Yu.*,

¹ *O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

² *Olexandrivska City Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine*

Relevance. Determination of the optimal time for laparoscopic cholecystectomy (LCE) in patients with acute calculous cholecystitis (ACC) and ischemic heart disease (IHD) is still an actual and unresolved issue.

Objective: to evaluate the results early versus delayed LCE in patients with ACC and IHD.

Materials and methods. The study involved 107 patients with ACC and IHD: 56 (47,7 %) women and 51 (52,3 %) men aged 55 to 82 years, an average 70,2±0,6 years. The group with early LCE (ELCE) included 48 patients with LCE – up to 72 hours from the beginning of ACC (on average 41,9±2,1 hours), the group with delayed LCE (DLCE) – 59 patients, who were LCE for more than 72 hours (in average 90,2±1,6 hours) from the beginning of ACC. Groups of patients were representative according to the functional classes of heart failure, angina pectoris, severity and the histological form of ACC. All patients had a Charlson comorbidity index from 0 to 2 points. The endpoint of the study were: the frequency of conversion to open cholecystectomy, cardiac events in the intra- and early postoperative periods, the incidence of complications according to the Clavien-Dindo classification. Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics.

Results. The duration of LCE in the DLCE group was 45,2±2,1 minutes, in the ELCE group it was 40,9±1,4 min ($p=0,115$). Conversion to open cholecystectomy was required in 8 (13,6 %) patients of the DLCE group versus one (2,1 %) in the ELCE group, $p=0,033$. During the operation, myocardial ischemia occurred in 17 (28,8 %) patients of the DLCE group versus 6 (12,5%) the ELCE group, $p=0,041$, and a systolic blood pressure decrement lower than 70 mm hg. art. – in 24 (40,7 %) against 8 (16,7 %), $p=0,007$; saturation reduction episodes – in 33 (55,9 %) against 17 (35,4 %), $p=0,034$, respectively. In the early postoperative period, an increasing of HF class according to NYHA was observed in 12 (20,3 %) patients of the DLCE group versus one (2,1 %) in the ELCE group, $p=0,004$; the number of patients with complications according to Clavien-Dindo classification – 40 (67,8 %) versus 23 (47,9 %), $p=0,038$; pneumonia occurred in 26 (44,1 %) against 6 (12,5 %), $p=0,001$; exudative pleurisy – in 28 (47,5 %) against 9 (18,8 %), $p=0,002$, respectively. There were no lethal cases in the period up to 7 days in both groups.

Conclusion. ELCE is a priority method of treatment patients with an acute calculous cholecystitis (ACC) and ischemic heart disease (IHD) with a different functional class (according to NYHA). Compared with DLCE, it is associated with reliable reduce of conversion (2,1 %), against 8 (13,6 %), intra- and early postoperative complications of the cardiovascular system and complications according to Clavien-Dindo classification – 23 (47,9 %) patients against 40 (67,8 %).

Keywords: acute calculous cholecystitis, ischemic heart disease, early and delayed laparoscopic cholecystectomy.

КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ, ЇХ ДИНАМІКА ТА СТРУКТУРА У ГОСТРОМУ І ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДАХ ІНСУЛЬТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ І ТРИВАЛОСТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л., Третет Л.М.

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

yh.neurology@gmail.com

Рецензенти: проф. Долженко М.М., проф. Мяловицька О.А.

Актуальність. Когнітивні порушення часто діагностуються у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. Поширеність когнітивних розладів після мозкової катастрофи становить від 20 % до 80 %, що залежить від низки чинників [11]. До факторів, що впливають на розвиток когнітивного дефіциту належать демографічні: вік, рівень освіти, професія та так звані судинні: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперліпідемія, фібриляція передсердь та куріння [18].

Предикторами когнітивних розладів протягом перших трьох місяців з моменту виникнення мозкової катастрофи вважають: вік, стать, підвищення температури тіла до фебрильних меж або недавно перенесену інфекцію, гіперглікемію, судомні напади в найгострішому та гострому періодах інсульту, інсульт в анамнезі, рівень когнітивного статусу до інсульту, наявність АРОЕ е4 алелі, розмір та локалізацію вогнища, ураження білої речовини мозку, атрофію мигдалеподібного тіла, фронто-стріато-таламофронтальної ділянки, кортикальну гіпоперфузію та повторний інсульт [8].

Незважаючи на те, що артеріальна гіпертензія (АГ) є провідним фактором ризику судинних когнітивних порушень у разі інсульту та без такого [7], приділяється недостатньо уваги вивченню впливу її характеристик, а саме впливу тяжкості та тривалості на розвиток когнітивних порушень після мозкової катастрофи. Головний мозок є одним з основних органів-мішеней, що вражаються у пацієнтів у разі артеріальної гіпертензії [9]. Стійке підвищення артеріального тиску призводить до ураження білої речовини головного мозку, спричиняє мікроінфаркти, мікрокровиливи, появу німих інфарктів і атрофічні зміни речовини головного мозку, що пов'язане з розвитком когнітивної дисфункції [16, 20].

Доведено, що наявність тривалої артеріальної гіпертензії спричиняє підвищену проникність судин з екстравазацією білка, що призводить до хронічного набряку та тканинного некрозу. Дисфункція гематоенцефалічного бар'єру може викликати проникнення речовин з крові в тканину мозку, де вони взаємодіють з нейрональною або синаптичною системами або

впливають на накопичення бета-амілоїду, що призводить до когнітивних розладів [17]. Проте не лише підвищення артеріального тиску, а й стійка гіпотонія з часом також пов'язана з втратою об'єму мозку [12].

Дані щодо впливу варіабельності артеріального тиску на когнітивні властивості є суперечливими. Показано, що відсоток постінсультних когнітивних розладів був максимальним (72 %) через 3 місяці після інсульту і поступово знизився більш, ніж удвічі, через рік. Глибина когнітивних порушень через 3 місяці була незалежно пов'язана з нестійкістю АТ протягом тижня після інсульту [19]. Інші ж автори не знайшли зв'язку між варіабельністю АТ протягом перших 7 днів інсульту та когнітивними розладами через 35,5 місяців після гострої судинної події [10].

Вивчення структури тяжкості когнітивних розладів, їх динаміки у післяінсультному періоді у хворих із різним ступенем неврологічного дефіциту та у зв'язку з тяжкістю артеріальної гіпертензії, іншими її характеристиками, особливо на початку захворювання, може покращити точність прогнозування когнітивного зниження та індивідуалізувати профілактику погіршення інтелектуальних функцій і реабілітацію цих пацієнтів.

Мета: оцінити когнітивні порушення, їх динаміку та структуру в кінці гострого періоду інсульту та через рік залежно від тяжкості і тривалості артеріальної гіпертензії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне обстеження 150 пацієнтів: 74 (49,3 %) жінок та 76 (50,7 %) чоловіків, віком від 43 до 80 років (середній вік – 67,4±0,7 років) з ішемічним інсультом, що розвинувся вперше та наявністю АГ в анамнезі.

Критерії включення в дослідження: первинний ішемічний інсульт, артеріальна гіпертензія в анамнезі, отримання інформації з медичної документації, інтерв'ю та електронного листування.

Критерії не включення: геморагічний інсульт, повторний ішемічний інсульт, мозковий ішемічний

інсульт невизначеного підтипу, симптоматична артеріальна гіпертензія, коматозний стан.

Діагноз «ішемічний інсульт» встановлювали на основі даних клінічного та неврологічного обстеження та підтверджували за допомогою нейровізуалізаційного обстеження головного мозку.

Патогенетичний підтип інсульту визначали з урахуванням TOAST-критерій [13], даних ультразвукової та транскраніальної доплерографії судин голови та шиї. ЕХО КГ проводилось за рекомендацією кардіолога при підозрі на кардіальне джерело емболії у разі церебральних інфарктів в різних судинних басейнах, згідно даних «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги ішемічний інсульт» [21]. Для оцінки неврологічного дефіциту застосовували шкалу NIHSS [14].

Діагноз АГ, її ступінь тяжкості та тривалість підтверджували за допомогою клінічного та інструментального обстеження (реєстрація ЕКГ – визначення вольтажних та невольтажних критерій АГ; офтальмоскопії очного дна) [1] та даних медичної документації. Вимірювання АТ проводили за стандартною методикою [2, 15] одним стандартизованим механічним тонометром Gamma (модель 700K) у приймальному відділенні стаціонару, повторні вимірювання – з інтервалом 4 год протягом 6 діб з моменту розвитку ішемічного інсульту. Динаміку АТ оцінювали використовуючи наступні показники: середні та максимальні значення САТ і ДАТ, варіабельність середнього значення САТ і ДАТ (за середньою величиною добового SD протягом 6 діб, а також за період з першої до третьої та з третьої до шостої доби. Для оцінки когнітивного статусу використано шкалу MMSE [6], з наступною градацією балів: 28-30 балів – немає порушень когнітивних функцій; 24-27 балів – легкі когнітивні порушення; 20-23 бали – помірні когнітивні порушення (деменція легкого ступеня); 11-19 балів – значні когнітивні порушення (деменція помірного ступеня); 0-10 балів – тяжка деменція. Когнітивний статус оцінювали через 21 добу та через 1 рік. 23 хворих зі 150 вибули з обстеження через рік через відмову або втрату контакту.

Під час перебування в стаціонарі хворі отримували антигіпертензивну терапію, призначену після консультації кардіолога згідно «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги ішемічний інсульт» [21]. При виписці зі стаціонару – рекомендовану антигіпертензивну терапію під контролем сімейного лікаря.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми статистичного аналізу IBM SPSS Statistics Base v.22. В роботі використано середнє арифметичне як показник описової статистики. При оцінці якісних ознак, ознак з розподілом, що відрізняється від нормального, або ознак з невизначеним розподілом застосовано кореляційний аналіз Спірмена. Порівняння середніх значень змінних проводили з використанням U-критерія Манна-Уїтні. Для вимірювання ступеня лінійної залежності між двома змінними при оцінці кількісних ознак використовували кореляційний аналіз за Пірсоном. Нульову гіпотезу (про відсутність розбіжностей між змінними) відхиляли у разі $p < 0,05$ [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз когнітивних розладів при виписці виявив зв'язок між ступенем інтелектуального зниження та тяжкістю АГ ($r=0,592$, $p=0,001$).

Оцінка когнітивного дефіциту показала, що за середнім балом за шкалою MMSE спостерігаються відмінності у хворих в кінці гострого післяінсультного періоду залежно від ступеня тяжкості АГ: $27,2 \pm 0,6$ балів у разі легкої АГ, $24,3 \pm 0,6$ балів у разі 2 ступеня тяжкості та $20,7 \pm 0,8$ балів при тяжкій АГ. Розбіжності між ступенями АГ за середнім значенням MMSE (без урахування тяжкості інсульту) були достовірними (рис. 1).

Водночас при порівнянні когнітивного статусу в групах хворих з різним ступенем тяжкості інсульту виявлено певні особливості. Зокрема, при легкому інсульті достовірних відмінностей в когнітивному статусі за різних ступенів тяжкості АГ не отримано ($28,3 \pm 0,9$ балів, $27,1 \pm 0,7$ балів; $28,3 \pm 0,9$ балів, відповідно, у разі АГ 1, АГ 2 та АГ 3 ступенів тяжкості ($p > 0,05$). Так само середні значення MMSE за різних ступенів АГ у хворих з тяжким інсультом достовірно не відрізнялись між собою: $19,7 \pm 2,6$ балів; $16,7 \pm 1,3$ балів; та $17,7 \pm 0,8$ балів, відповідно, у разі АГ 1, АГ 2 та АГ 3 ступенів ($p > 0,05$).

Водночас середні значення MMSE за різного ступеню АГ у хворих з інсультом середнього ступеня тяжкості характеризувались при виписці наступним чином: $27,8 \pm 0,4$ балів; $25,6 \pm 0,5$ балів; $22,8 \pm 1,0$ балів, відповідно, у разі АГ 1, 2, 3 ступенів тяжкості. При цьому достовірно відрізнялись за показником MMSE пацієнти з АГ 1 та АГ 3 ступенів

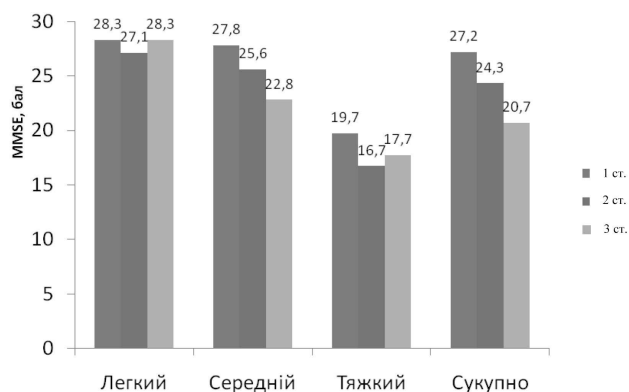


Рис.1. Середній бал MMSE у хворих з інсультом різної тяжкості залежно від ступеня АГ.

($p=0,001$), а також АГ 2 та АГ 3 ступеня ($p=0,006$), як показано на рисунку 1.

Це підтверджувалось і достовірними відмінностями в структурі тяжкості когнітивних порушень (КП) залежно від ступеня АГ у хворих з середньо-тяжким інсультом (табл. 1).

У разі легкого інсульту питома вага різних ступенів когнітивного дефіциту у хворих з різною тяжкістю АГ достовірно не відрізнялась. Також не було достовірних відмінностей у питомій вазі легкого, помірного та важкого когнітивного дефіциту залежно від ступеня АГ у хворих з тяжким інсультом.

Аналіз когнітивних розладів при виписці показав зв'язок між ступенем інтелектуального зниження та тривалістю АГ ($r=0,592$, $p=0,001$).

За структурою когнітивного дефіциту відмічалось достовірна різниця між групами післяінсультних хворих (без урахування тяжкості їх мозкового ішемічного інсульту та АГ) залежно від «стажу» АГ: до 5 років, до 10 та понад 10 років (табл. 2).

За середніми значеннями когнітивні розлади відрізнялись в порівняннях за тривалістю АГ групах хворих та становили: $26,4\pm 0,9$ балів; $25,1\pm 0,5$ балів; $20,5\pm 0,7$ балів, відповідно. Проте достовірності ці відмінності набували в групах до 5 років та понад 10 років «стажу» АГ, а також при порівнянні групи «6-10 років» та «понад 10 років» ($p=0,001$).

Водночас при урахуванні тяжкості інсульту виявилось, що за питомою вагою різного ступеня тяжкості когнітивних порушень ні у разі легкого, ні у разі важкого інсульту, не спостерігалось відміннос-

тей залежно від тривалості АГ в анамнезі. Лише у разі помірно-тяжкого інсульту тривалість АГ наклала відбиток на структуру когнітивного зниження. Так, у разі нетривалої АГ (до 5 років) без когнітивних порушень налічувалось 82,6 % пацієнтів, в той час, як при понад десятирічному стажі АГ таких пацієнтів було лише 4,2 %. І навпаки, у разі нетривалої АГ та АГ від 6 до 10 років в жодному випадку не виявлено значних когнітивних розладів, натомість при АГ понад 10 років у 17,5 % виявлено зниження інтелекту на рівні 11-19 балів за MMSE (значні когнітивні розлади), таблиця 3.

За середніми значеннями балу MMSE хворі з помірною тяжкістю інсульту достовірно відрізнялись залежно від тривалості гіпертензії в анамнезі: до 5 років, до 10 років та 10 і більше, відповідно, – $28,3\pm 0,3$ балів; $26,0\pm 0,3$ балів; $21,9\pm 1,0$ балів ($p=0,001$).

Через рік після інсульту в структурі когнітивних порушень відмічалось суттєве покращення порівняно з такою при виписці за рахунок переходу хворих із більш важкої категорії в легшу: 31 хворий із 128, що обстежені через рік. Водночас у 18 хворих відмічалось категорійне погіршення за MMSE, при цьому зниження балу MMSE спостерігалось у 40 хворих.

Аналіз динаміки тяжкості когнітивного статусу за середнім балом не виявив достовірних відмінностей між балом MMSE при виписці та через рік ($23,8\pm 0,4$ балів проти $24,7\pm 0,5$ балів), $p=0,162$. Попередні результати наших досліджень [4, 5] показали інформативність ряду показників, які характери-

Таблиця 1

Структура когнітивного дефіциту за MMSE залежно від ступеня АГ у разі середньо-тяжкого інсульту

Ступінь тяжкості за MMSE	Ступінь АГ						Всього	
	1		2		3			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Немає КП	10	58,8	14	29,2	2	9,5	26	30,2
Легкі КП	6	35,3	25	52,1	9	42,9	40	46,5
Помірні КП	1	5,9	8	16,7	5	23,8	14	16,3
Значні КП	0	0,0	0	0,0	4	19,0	4	4,7
Тяжка деменція	0	0,0	1	2,1	1	4,8	2	2,3
Всього	17	100,0	48	100,0	21	100,0	86	100,0

Примітка: $p = 0,003$.

Таблиця 2

Структура когнітивного дефіциту за MMSE залежно від тривалості АГ

Ступінь тяжкості за MMSE	Тривалість АГ						Всього	
	До 5 років		6-10 років		Понад 10 років			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Немає КП	21	65,6	18	27,3	4	7,7	43	28,7
Легкі КП	6	18,8	32	48,5	11	21,2	49	32,7
Помірні КП	2	6,3	8	12,1	17	32,7	27	18,0
Значні КП	2	6,3	5	7,6	19	36,5	26	17,3
Тяжка деменція	1	3,1	3	4,5	1	1,9	5	3,3
Всього	32	100,0	66	100,0	52	100,0	150	100,0

Примітка: $p = 0,001$.

Таблиця 3

Структура тяжкості когнітивних розладів залежно від тривалості АГ у хворих з інсультом середнього ступеня тяжкості

Ступінь тяжкості за MMSE	Тривалість АГ						Всього	
	До 5 років		6-10 років		Понад 10 років			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Немає КП	14	82,4	11	23,9	1	4,3	26	30,2
Легкі КП	3	17,6	28	60,9	9	39,1	40	46,5
Помірні КП	0	0	6	13	8	34,8	14	16,3
Значні КП	0	0	0,0	0,0	4	17,4	4	4,7
Тяжка деменція	0	0	1	2,2	1	4,3	2	2,3
Всього	17	100,0	46	100,0	23	100,0	86	100,0

Примітка: $p = 0,001$.

зували артеріальну гіпертензію, щодо прогнозу функціонального відновлення хворих з інсультом, та були використані нами для аналізу можливого зв'язку з негативною динамікою когнітивних функцій через рік після інсульту. Середні значення таких показників, як SD 1-3, SD 1-6, САТ в перший день після інсульту та тривалість АГ у цих хворих достовірно відрізнялись від таких у пацієнтів без погіршення (табл. 4).

При ізольованому аналізі хворих з різними ступенями АГ, достовірні відмінності зберігались лише у хворих з АГ 2 ступеня тяжкості і характеризувались більшими середніми значеннями SD 1-3 доба, SD 1-6 доба та тривалості АГ у хворих з прогресуванням когнітивного зниження через рік ($p = 0,001$).

ВИСНОВКИ

1. Показано зв'язок між ступенем інтелектуального зниження та тривалістю АГ ($r=0,592$, $p=0,001$), ступенем тяжкості АГ ($r=0,459$, $p=0,001$) в кінці гострого періоду.

2. За середніми значеннями когнітивні розлади відрізнялись в групах хворих з різною тривалістю АГ. Відмінності набували достовірності в групах до 5 років та понад 10 років стажу АГ, а також при порівнянні груп «6-10 років» та «понад 10 років» ($p = 0,001$).

Таблиця 4

Середні значення показників у разі погіршення MMSE через рік порівняно з без погіршення

Показник	Погіршення	N	M	M	P
SD 1-3 доба	Є	40	20,9	0,8	0,001
	Немає	89	17,1	0,6	
SD 3-6 доба	Є	40	10,1	0,5	0,384
	Немає	89	9,5	0,3	
SD 1-6 доба	Є	40	18,6	0,5	0,001
	Немає	89	15,7	0,5	
САТ 1 доба	Є	40	184,5	3,9	0,032
	Немає	89	174,1	2,6	
Індекс Бартел 21 доба	Є	40	64,7	2,8	0,075
	Немає	89	71,8	2,3	
Тривалість АГ	Є	40	14,7	1,2	0,000
	Немає	89	9,7	0,6	

3. Достовірні відмінності в когнітивному статусі за різних ступенів тяжкості АГ та її тривалості отримано лише при інсульті з помірним неврологічним дефіцитом.

4. Через рік після інсульту у 40 (31,5 %) хворих відмічається зниження балу когнітивних розладів за MMSE. У хворих з когнітивним погіршенням середні значення SD 1-3 доба, SD 1-6 доба, САТ у перший день після інсульту та тривалість АГ достовірно більші ніж без такого.

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

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

ЛІТЕРАТУРА

- Артеріальна гіпертензія. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги 2012 // *Новости медицины и фармации*. 2012. No 11 (421). URL: (<http://www.mif-ua.com/archive/article/31084>).
- Артеріальна гіпертензія: оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік) // *Артериальная гипертензия*. 2012. No 1 (21) (<http://www.mif-ua.com/archive/article/26383>), Ogedegbe G., Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement // *Cardiol. Clin*. 2010. Vol. 28 (4). P. 571-586. doi: 10.1016/j.ccl.2010.07.006.
- Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. М.: ДиаСофт, 2005. 608 с.
- Черенко Т.М., Гелетюк Ю.Л. Вплив артеріальної гіпертензії різної тривалості на неврологічні та функціональні наслідки ішемічного інсульту // *Медична наука України*. 2017. Т. 13, № 1-2. С. 41-48.
- Черенко Т.М., Гелетюк Ю.Л. Роль показників добового моніторингу артеріального тиску та його варіабельності у прогнозуванні наслідків гострого

- ішемічного інсульту // Український неврологічний журнал. 2018. № 1. С. 66-73.
6. Folstein M.F., Folstein S.E., Fanjiang G. Mini-mental state examination: clinical guide / Lutz: Psychological Assessment Resources, 2001. 73 p.
 7. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2011. 42. P. 2672-2713.
 8. Gottesman R.F., Hillis A.E. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke // *Lancet Neurol*. 2010. Vol. 9, No. 9. P. 895-905. doi:10.1016/S1474-4422(10)70164-2.
 9. Iadecola C., Yaffe K., Biller J., Bratzke L.C., Faraci F.M., Gorelick P.B., Gulati M., Kamel H., Knopman D.S., Launer L.J., Saczynski J.S., Seshadri S., Zeki Al Hazzouri A. Impact of Hypertension on Cognitive Function. A Scientific Statement From the American Heart Association // *Hypertension*. 2016. Vol. 68, No. 6. e67-e94. doi: 10.1161/HYP.0000000000000053.
 10. Lim J.S., Kim B.J., Jang M.S., Lee J.S., Lee J., Han M.K., Kim S.Y., Kang Y., Bae H.J. Effect of admission blood pressure variability of acute stroke on longitudinal post-stroke cognitive changes // *Alzheimer's and Dementia*. Vol. 13, Issue 7, Supplement, P345-P346. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.06.271>.
 11. Jia-Hao Sun, Lan Tan, and Jin-Tai Yu. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med*. 2014. Vol. 2, No. 8. P. 80. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.05.
 12. Jochemsen H.M., Muller M., Visseren F.L., Scheltens P., Vincken K.L., Mali W.P., van der Graaf Y., Geerlings M.I., SMART Study Group. Blood pressure and progression of brain atrophy: the SMART-MR Study. *JAMA Neurol*. 2013. Vol. 70. P. 1046-1053. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.217 [PubMed: 23753860].
 13. Madden K.P., Karanjia P. N., Adams H. P. Jr., Clarke W. R. Accuracy of initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment* // *Neurol*. 1995. No. 11. P. 75-79.
 14. Odderson I.R. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am*. 1999. Vol. 10, No. 4. P. 787-800.
 15. Ogedegbe G., Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement // *Cardiol. Clin*. 2010. Vol. 28, No. 4. P. 571-586. doi: 10.1016/j.ccl.2010.07.006.
 16. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010. Vol. 9. P. 689-701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6 [PubMed: 20610345].
 17. Reitz C., Luchsinger J. A. Relation of Blood Pressure to Cognitive Impairment and Dementia. *Curr Hypertens Rev*. 2007. Vol. 3, No. 3. P. 166-176. doi:10.2174/157340207781386747.
 18. Sahathevan R., Brodtmann A., Donnan G.A. Dementia, stroke, and vascular risk factors. A review / *Int J Stroke*. 2012. Vol. 7. P. 61-73.
 19. Shan Geng, Na Liu, Pin Meng, Niu Ji, Yong'an Sun, Yingda Xu, Guanghui Zhang, Xiaobing He, Zenglin Cai, Bei Wang, Bei Xu, Zaipo Li, Xiaoqin Niu, Yongjin Zhang, Bingchao Xu, Xinyu Zhou, and Mingli He. Midterm Blood Pressure Variability Is Associated with Poststroke Cognitive Impairment: A Prospective Cohort Study // *Front Neurol*. 2017. No. 8. P. 365. doi: 10.3389/fneur.2017.00365.
 20. Wilbert S. Aronow. Hypertension and cognitive impairment // *Ann Transl Med* 2017. Vol. 5, No. 12. P. 259. doi: 10.21037/atm.2017.03.99.
 21. http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykpmd.pdf.

Отримано: 05.05.2018

КОГНИТИВНІ НАРУШЕННЯ, ЇХ ДИНАМІКА І СТРУКТУРА В ОСТРОМ І ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМУ ПЕРІОДАХ ІНСУЛЬТА В ЗАВИСІМОСТІ ОТ ТЯЖЕСТІ І ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л.

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

Актуальність. Когнітивні порушення являються розповсюдженим явищем в постінсультному періоді. Різні характеристики артеріальної гіпертензії (АГ), а саме: її тяжкість, тривалість і варіабельність артеріального тиску – можуть сказуватися на розвитку когнітивних порушень у хворих після перенесеної мозкової катастрофи.

Ціль: оцінити когнітивні порушення, їх динаміку і структуру в гострому і встановлюючому періодах інсульту в залежності від тяжкості і тривалості артеріальної гіпертензії.

Матеріали і методи. Обстежено 150 пацієнтів: 74 (49,3 %) жінки і 76 (50,7 %) чоловіки, середній вік 67,4±0,7 років, з первинним ішемічним інсультом і наявністю АГ в анамнезі. Неврологічний дефіцит оцінювали за шкалою NIHSS. Когнітивний статус оцінювали за шкалою MMSE в кінці гострого періоду на 21 день і через 1 рік. Діагноз АГ встановлено за результатами клінічного і інструментального обстеження і даними медичної документації. С момента госпіталізації в течение 6 днів гострого періоду проводили суточне моніторування АД (вимірювання здійснювали

ли с интервалом 4 часа). В работе изучали среднее значение систолического (САД) и диастолическое (ДАД) АД, максимальные значения САД и ДАД, вариабельность АД путем расчета стандартного отклонения (SD), оцененного для САД и ДАД.

Результаты. По среднему баллу по шкале MMSE наблюдаются различия у больных в остром постинсультном периоде в зависимости от тяжести АГ: 27,2±0,6 балла в случае АГ 1 степени тяжести; 24,3±0,6 балла при АГ 2 степени тяжести и 20,7±0,8 балла при АГ 3 степени тяжести, (p=0,001). По этому показателю отличались больные с разной продолжительностью АГ: 26,4±0,9 балла; 25,1±0,5 балла; 20,5±0,7 балла, соответственно. Достоверности эти различия по средним значениям балла MMSE приобретали у больных с длительностью АГ до 5 лет и более 10 лет, а также при сравнении группы «6-10 лет» и «более 10 лет» (p=0,001).

Достоверные различия в структуре тяжести когнитивного дефицита в зависимости от степени АГ и ее продолжительности наблюдались только у больных со среднетяжелым инсультом, (p = 0,006).

Когнитивное ухудшение через год после инсульта наблюдалась у 40 (31,5 %) больных. У них отмечались достоверно более высокие средние значения SD1-3, SD 1-6, САТ в первый день после инсульта, и продолжительность АГ.

Выводы. Выявлена связь между степенью интеллектуального снижения и продолжительностью АГ (r=0,592, p=0,001), степенью тяжести АГ (r=0,459, p=0,001). Тяжесть неврологического дефицита влияет на структуру когнитивных расстройств при выписке у больных с различной тяжестью и длительностью АГ, а высшие средние значения вариабельности АД с 1 по 6 сутки, САТ в первый день после инсульта и более длительная АГ в анамнезе ассоциируется с отрицательной динамикой когнитивных нарушений у больных с инсультом через год.

Ключевые слова: ишемический инсульт, артериальная гипертензия, когнитивные нарушения.

COGNITIVE IMPAIRMENT, THEIR DYNAMICS AND STRUCTURE IN THE ACUTE AND RECOVERY PERIODS OF STROKE, DEPENDING ON ARTERIAL HYPERTENSION SEVERITY AND DURATION

Cherenko T. M., Helelyuk Yu.L.

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

Relevance. Cognitive impairment is common in the post-stroke period. Different characteristics of arterial hypertension (AH), namely its severity, duration and variability of blood pressure, can affect the development of cognitive impairment in stroke patients.

Objective: to investigate cognitive impairment, their dynamics and structure in acute and recovering stroke periods, depending on the arterial hypertension severity and duration.

Materials and methods. 150 patients with a primary ischemic stroke and history of hypertension: 74 (49,3 %) women and 76 (50,7 %) men, the mean age (67,4±0,7) years have been examined. Neurological deficits was evaluated by the NIHSS scale. The cognitive status was evaluated by the MMSE scale at the end of an acute period of 21 days and 1 year. Diagnosis of hypertension was based on the clinical and instrumental examination results and medical documents. Daily blood pressure monitoring was using on admission and every 4 hours during 6 days of acute stroke stage. Mean SBP, mean DBP, maximum SBP and DBP, standard deviation (SD) of SBP and DBP were studied.

Results. By the mean score on the MMSE scale, there are differences in patients during acute post-stroke period, depending on the severity of hypertension: 27,2±0,6 points in the case of hypertension stage 1, 24,3±0,6 in the case of hypertension stage 2 and 20,7±0,8 in case of AH stage 3, (p=0,001). By this indicator, patients with different AH duration were different: 26,4±0,9 points; 25,1±0,5 points; 20,5±0,7 points, respectively. The significance of these differences by the mean values of MMSE score was obtained in patients with a duration of AH less than 5 years and more than 10 years, as well as when comparing the group of “6-10 years” and “over 10 years” (p=0,001).

Significant differences in the structure of cognitive deficits severity, depending on the hypertension stage and its duration, were observed only in patients with moderate and severe stroke (p=0,006).

Cognitive deterioration a year after a stroke was observed in 40 (31,5 %) patients. They have significantly higher mean values SD 1-3, SD 1-6, SBP on the first day after a stroke, and duration of hypertension.

Conclusions. The relationship between the degree of intellectual decline and the duration of hypertension (r=0,592, p=0,001), severity of hypertension (r=0,459, p=0,001) was found. The severity of the neurological deficiency affects the structure of cognitive impairment at discharge in patients with different severity and duration of hypertension, and higher mean values of the variability of blood pressure from 1 to 6 days, SBP on the first day after stroke and higher duration of hypertension in the history is associated with a negative dynamics of cognitive impairment in stroke patients in a year after stroke.

Key words: ischemic stroke, arterial hypertension, cognitive impairment.

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

ПРОГНОЗУВАННЯ ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ ПОЛІАРТИКУЛЯРНОГО ВАРІАНТУ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ

¹Джус М.Б., ¹Марушко Т.В., ¹Мостбауер Г. В., ²Івашківський О.І.,
²Курильчик І. В., ²Єгорова Н.А., ³Носовець О.К.

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

²Олександрівська міська клінічна лікарня, Київ, Україна

³Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут
імені Ігоря Сікорського», Київ, Україна
dzhusm@yahoo.co.uk

Рецензенти: проф. Нетяженко В.З., проф. Чалий О.В.

Актуальність. Поліартикулярний варіант ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) в ряді випадків може призводити до розвитку значних суглобових пошкоджень з переважним ураженням як великих, так і дрібних суглобів з обмеженням їх функції та розвитком анкілозів, що потребує проведення оперативного втручання у цих пацієнтів.

Мета: оцінити фактори ризику розвитку в дорослому віці суглобових та позасуглобових пошкоджень при поліартикулярному варіанті ЮІА та розробити прогностичну модель їх розвитку.

Матеріали та методи. В дослідження включено 45 дорослих пацієнтів з поліартикулярним (РФ-позитивним та РФ-негативним) варіантом ЮІА. Ретроспективно проаналізовано медичну документацію пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮІА, з врахуванням клінічних проявів в дебюті захворювання, лабораторних показників та відповідь на проведену терапію. В дорослому віці для оцінки віддалених наслідків ЮІА використовували інтегральний індекс пошкодження суглобових (JADI-A) та позасуглобових (JADI-E) уражень.

Результати. Методом бінарної логістичної регресії виявлено фактори несприятливого прогнозу та розроблено математичну модель прогнозування ймовірності p виникнення віддалених негативних наслідків поліартикулярного ЮІА у вигляді суглобових та позасуглобових уражень.

Висновки. 1. Факторами ризику розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці у пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮІА є жіноча стать, наявність лімфаденопатії та (або) спленомегалія в дитинстві, рівень швидкості осідання еритроцитів на тлі лікування в дитинстві, активність за JADAS в дитинстві, наявність симетричного артриту в дитинстві, позитивність ревматоїдного фактору в дебюті захворювання, лікування глюкокортикоїдами, кумулятивна доза хворобомодифікуючих засобів та відсутність терапії хворобомодифікуючими засобами 2. Розроблено прогностичну модель розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці у пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮІА, яка є ефективною та дозволяє визначити несприятливий перебіг захворювання і може стати основою до персоналізованого лікування для запобігання розвитку значних суглобових та позасуглобових пошкоджень в наслідок ЮІА у дорослому віці.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, поліартикулярний варіант, дорослий вік, прогноз, віддалені наслідки, JADI

Актуальність. Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) – це орфанне захворювання, що розпочинається в дитячому віці, однак часто відмічається його прогресування і в дорослому віці з розвитком негативних віддалених наслідків. Протягом останніх 10 років було здійснено неодноразово спробу розробити систему оцінки виходу ювенільного ідіопатичного артриту [4]. Відомо, що віддалені наслідки ЮІА розділяються на суглобові та позасуглобові, при перших розвиваються значні функціональні порушення чи анкілози суглобів, тоді як при других розвиваються значні ураження очей, м'язово-скелетної системи, шкірних покривів, ендокринної системи та амілоїдоз.

В 2005 році була розроблена система оцінки в балах [5] суглобових та позасуглобових пошкод-

жень ЮІА за спеціальними індексами JADI (*Juvenile Arthritis Damage Index*). Однак, цей метод лише констатує наявність уже сформованих негативних наслідків у дорослих, які хворіють з дитячого віку на ЮІА, та не враховує наявність факторів ризику в дитячому віці суглобових та позасуглобових пошкоджень, а за його допомогою неможливо спрогнозувати розвиток цих пошкоджень.

Мета: оцінити фактори ризику розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень при поліартикулярному варіанті ЮІА та розробити прогностичну модель їх розвитку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження було включено дані 45 дорослих пацієнтів із поліартикулярним варіантом ЮІА, який

часто асоціюється з інвалідністю в дорослому віці. В цю групу ввійшли хворі з різних регіонів України, яким було встановлено діагноз ЮІА в період між 1984 та 2013 рр.

Критеріями включення були хворі з діагнозом ЮІА за класифікаційними критеріями міжнародної ліги асоціації ревматологів (*International League of Associations for Rheumatology – ILAR*) [6] або ж діагноз ЮІА був ретроспективно переглянутий згідно ILAR критеріїв віком старше 18 років. В дослідження не включали пацієнтів із тривалістю захворювання менше 3 роки.

Всі пацієнти були обстежені амбулаторно або стаціонарно на базі Олександрівської міської клінічної лікарні м. Київ у період між квітнем 2015 та березнем 2017 р. Хворим з поліартикулярним варіантом ЮІА проводили оцінку активності захворювання за JADAS та DAS28, оцінювали функціональний стан за шкалою HAQ. Для оцінки віддалених наслідків ЮІА використовували інтегральний індекс пошкодження суглобових (JADI-A) та позасуглобових (JADI-E) уражень [5]. Крім того, ретроспективно проаналізовано медичну документацію пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮІА, а саме – вік дебюту захворювання, час відтермінування встановлення діагнозу, активність захворювання в дебюті за шкалою JADAS, тривалість ранкової скутості в дебюті захворювання, клінічні прояви, характер суглобового синдрому та системних уражень (в тому числі наявність увеїту, висипки, лихоманки, лімфоаденопатії), наявність ревматоїдного фактору, антитіл до циклічного цитрулінового пептиду, рівень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивного білку (СРБ) в дебюті захворювання та на тлі лікування, оцінки загального стану пацієнтом та лікарем в дебюті захворювання за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), проведене медикаментозне лікування з врахуванням наявності чи відсутності глюкокортикоїдної терапії (ГК), базисної терапії протиревматичними хворобомодифікуючими препаратами (БПРП) та імунобіологічної терапії (ІБТ) та потреби в інтенсифікації терапії.

Статистичний аналіз проводили за допомогою методів описової статистики та шляхом розрахунку показників відношення шансів. Дані представлені як середнє \pm стандартне відхилення (SD) для безперервних змінних у випадку нормального розподілу даних та медіана (25 % квартиль; 75 % квартиль) у протилежному випадку. Перевірка розподілу даних проведена за допомогою непараметричного критерію Колмогорова-Смірнова. Для порівняння груп досліджених за кількісними ознаками використано критерії Стьюдента та Манна-Уїтні, для якісних – критерій χ^2 Пірсона. Розрахунок показників відношення шансів і довірчого інтервалу (95 % ДІ) проведено для випадків, коли незалежна змінна є бінарною

і для випадків, коли незалежна змінна є кількісною (безперервною). Для кількісних змінних використана оцінка Мантеля-Хензеля, яка являє собою скориговане відношення шансів і дозволяє отримати оцінку значущості ознаки для подібного типу даних. Для розрахунку коефіцієнтів моделі на основі відібраних показників застосовано метод бінарної логістичної регресії. Модель має вигляд:

$$p = \frac{1}{1 + \exp(-y)}$$

де p – ймовірність настання прогнозованої події, а

$$y = a_n x_n + a_{n-1} x_{n-1} + \dots + a_0$$

– величина, яка інтегрально характеризує ступінь впливу прогностично значущих факторів x_1, \dots, x_n на ймовірність p виникнення прогнозованого події.

Статистично значимим вважалося значення ймовірності $p < 0,05$. При аналізі використовували пакет для статистичної обробки даних IBM SPSS Statistics 21.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених хворих домінували жінки, а саме: 33 жінки (73,3 %) та 12 (26,7 %) чоловіків, середній вік на момент огляду становив $24,7 \pm 8,8$ роки. При розподілі пацієнтів за ILAR-варіантами виявлено, що РФ-позитивний поліартрит діагностовано у 14 (31,1 %) хворих, РФ-негативний – у 31 (68,9 %). Середній вік початку захворювання становив $9,4 \pm 4,8$ років, а середня тривалість захворювання на момент огляду становила $14,8 \pm 9,7$ років. Медіана відтермінування діагнозу, тобто затримка в постановці діагнозу становила 6 міс. (від 0,5 до 120 міс.). У обстежених дорослих пацієнтів з ЮІА у 26 (57,8 %) виявлено розвиток суглобових пошкоджень та у 19 (42,2 %) – позасуглобових, що за інтегральними показниками віддалених наслідків поліартикулярного варіанту ЮІА відповідало JADI-A – $2,8 \pm 4,1$ (від 0 до 17) та JADI-E – $0,8 \pm 1,5$ (від 0 до 8).

З метою визначення факторів ризику несприятливого прогнозу та розвитку негативних пошкоджень при поліартикулярному варіанті ЮІА всі пацієнти були розділені у відповідності до наявності суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослому віці (табл. 1). Відсутність суглобових пошкоджень виявлено у 19 хворих (42,2 %), а позасуглобових пошкоджень – у 26 хворих (57,8 %). Встановлено, що достовірно частіше суглобові віддалені пошкодження розвивалися у жінок, ніж у чоловіків ($p < 0,05$), а позасуглобові прояви частіше розвивалися у тих хворих, у яких пізніше було встановлено діагноз з моменту перших клінічних проявів ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮІА

Показник	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n=19)	JADI-A≥1 (n=26)	p	Відсутні (n=26)	JADI-E≥1 (n=19)	p
Стать (ж/ч)	12 (63,2%) / 7 (36,8%)	21 (80,8%) / 5 (19,2%)	<0,05	20 (76,9%) / 6 (23,1%)	13 (68,4%) / 6 (31,6%)	>0,05
Вік на момент початку захворювання	9,8±4,3	9,1±5,2	>0,05	8,8±4,7	10,1±4,9	>0,05
Час відтермінування діагнозу (міс.)	5,5 (1; 120)	6,0 (0,5; 120)	>0,05	5,5 (2; 120)	6,0 (0,5; 120)	<0,05
РФ-позитивний поліартрит	6 (31,6%)	8 (30,8%)	>0,05	7 (26,9%)	7 (36,8%)	>0,05
РФ-негативний поліартрит	13 (68,4%)	18 (69,2%)	>0,05	19 (73,1%)	12 (63,2%)	>0,05

Таблиця 2

Аналіз клінічних проявів у пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮІА в дитячому віці

Клінічні прояви	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n=19)	JADI-A≥1 (n=26)	p	Відсутні (n=26)	JADI-E≥1 (n=19)	p
Наявність лімфаденопатії чи спленомегалії в дебюті	1 (5,3%)	5 (19,2%)	<0,05	2 (7,7%)	4 (21,1%)	<0,05
Наявність симетричного артриту в дебюті	8 (42,1%)	12 (46,2%)	>0,05	14 (53,8%)	6 (31,6%)	>0,05
Наявність артриту кистей в дебюті ЮІА	13 (68,4%)	20 (76,9%)	>0,05	19 (73,1%)	14 (73,7%)	>0,05
Наявність болю в хребті	4 (21,1%)	3 (11,5%)	>0,05	4 (15,4%)	3 (15,8%)	>0,05
Наявність болю в шийному відділі хребта	4 (21,1%)	3 (11,5%)	>0,05	4 (15,4%)	3 (15,8%)	>0,05
Наявність лихоманки	5 (26,3%)	9 (34,6%)	>0,05	8 (30,8%)	6 (31,6%)	>0,05
Наявність шкірних висипань	1 (5,3%)	1 (3,8%)	>0,05	1 (3,8%)	1 (5,3%)	>0,05
Наявність увеїту	1 (5,3%)	2 (7,7%)	>0,05	1 (3,8%)	2 (10,5%)	>0,05
Рентгенологічні зміни в дитинстві 1- так, 2 -ні	2 (10,5%)	7 (26,9%)	>0,05	5 (19,2%)	4 (21,1%)	>0,05
Гепатомегалія 1- так, 2 -ні	1 (5,3%)	2 (7,7%)	>0,05	2 (7,7%)	1 (5,3%)	>0,05
Наявність ентезитів 1- так, 2 -ні	1 (5,3%)	3 (11,5%)	>0,05	1 (3,8%)	3 (15,8%)	>0,05
Наявність дактилітів 1- так, 2 -ні	5 (26,3%)	4 (15,4%)	>0,05	5 (19,2%)	4 (21,1%)	>0,05
JADAS в дебюті ЮІА, бали	11,3±5,1	15,5±5,9	<0,05	12,5±5,2	15,1±6,4	<0,05
Тривалість захворювання, роки	12 (3; 18)	15 (11,2; 21,2)	<0,05	13 (5; 16)	14 (9; 21)	>0,05

В таблиці 2 представлено аналіз клінічних проявів у пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮІА в дитячому віці. Як видно з таблиці, у пацієнтів з виявленими суглобовими пошкодженнями в дорослому віці, в дитинстві достовірно частіше спостерігалися лімфаденопатія чи спленомегалія ($p<0,05$) та позитивність за ревматоїдним фактором (РФ) на фоні проведеної терапії ($p<0,05$), тоді як виявлені позасуглобові пошкодження в дорослому віці, в дитинстві асоціювалися з наявністю лімфаденопатії чи спленомегалії ($p<0,05$) та позитивністю за РФ в дебюті захворювання. Однак, наявність симетричного артриту, артриту кистей, болю в шийному відділі хребта, лихоманки, шкірних висипань, ентезитів, дактилітів в дебюті ЮІА не мало достовір-

ного впливу на формування віддалених наслідків ЮІА.

При аналізі лабораторних даних в дитячому віці хворих з поліартикулярним варіантом ЮІА (табл. 3), встановлено, що у пацієнтів з виявленими суглобовими та позасуглобовими пошкодженнями в дорослому віці, в дитинстві достовірно частіше спостерігалися вищі рівні ШОЕ та СРБ в дебюті захворювання, вищою була оцінка загального стану пацієнтом за шкалою ВАШ та, відповідно, активність за JADAS, порівняно з пацієнтами, у яких не виявлено віддалених пошкоджень внаслідок ЮІА.

Аналіз проведеного лікування хворих з поліартикулярним варіантом ЮІА в дитячому віці наведено в таблиці 4. У пацієнтів, з виявленими суглобо-

Таблиця 3

Аналіз лабораторних даних хворих з поліартикулярним варіантом ЮІА в дитячому віці

Лабораторні дані	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n=19)	JADI-A \geq 1 (n=26)	P	Відсутні (n=26)	JADI-E \geq 1 (n=19)	P
ВАШ пацієнт в дебюті ЮІА	66,7+23,7	71,3+19,2	<0,05	64,1+18,8	75,0+21,5	<0,05
ШОЕ в дебюті ЮІА, мм/год	25 (12,5; 41,5)	25 (13,2; 38,7)	>0,05	25,5 (11; 37)	24 (14; 40)	>0,05
ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год	11 (6; 21)	16 (8; 27)	<0,05	15 (5; 21)	16 (7; 27)	<0,05
СРБ в дебюті захворювання	24 (7,8; 24)	12 (6; 63)	<0,05	24 (8; 63,5)	12 (6; 36)	<0,05
СРБ на тлі лікування в дитинстві	12 (6; 36)	12 (6; 20)	>0,05	12 (6; 27)	9 (6; 24)	<0,05
Наявність А-ЦЦП в дебюті ЮІА	3 (15,8%) / у 8 не дослідж.	5 (19,2%) / у 13 не дослідж.	>0,05	6 (23,1%) / у 10 не дослідж.	2 (10,5%) / у 11 не дослідж.	>0,05
Наявність А-ЦЦП на тлі лікування	1 (5,3%)	0 (0%)	>0,05	1 (3,8%)	0 (0%)	>0,05
Позитивність РФ в дебюті ЮІА	4 (21,1%)	2 (7,7%)	>0,05	4 (15,4%)	2 (10,5%)	<0,05
Позитивність РФ на тлі лікування в дитинстві	3 (15,8%)	1 (3,8%)	<0,05	2 (7,7%)	2 (10,5%)	>0,05

Примітка: *Медіана (25 % кватиль; 75 % кватиль)

Таблиця 4

Аналіз проведеного лікування хворих з поліартикулярним варіантом ЮІА в дитячому віці

Лабораторні дані	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n=19)	JADI-A \geq 1 (n=26)	P	Відсутні (n=26)	JADI-E \geq 1 (n=19)	P
Прийом ГК в дитинстві	7 (36,8%)	18 (69,2%)	<0,05	9 (34,6%)	16 (84,2%)	<0,05
Кумулятивна доза ГК, г	100 (0; 4910)	3000 (352; 18712)	>0,05	1060(0; 5466)	2400 (305; 14535)	>0,05
Тривалість БПРП, роки	2 (0,5; 8)	7 (3; 11,5)	<0,05	3 (0,4; 10)	5,5 (3; 12)	<0,05
Відсутність БПРП	5 (26,3%)	4 (15,4%)	>0,05	7 (26,9%)	2 (10,5%)	>0,05
Прийом 1 БПРП	6 (31,8%)	8 (30,8%)		8 (30,8%)	6 (31,8%)	
Прийом 2-х і більше БПРП	8 (41,9%)	14 (53,8%)		11 (42,3%)	11 (57,7%)	
Наявність ІБТ терапії раніше	4 (21,1%)	3 (11,5%)	>0,05	4 (15,4%)	3 (15,8%)	>0,05
Потреба в інтенсифікації терапії	11 (57,9%)	19 (73,1%)	>0,05	14 (53,8%)	16 (84,2%)	<0,05

Примітка: БПРП – базисні протиревматичні препарати, ІБТ- імунобіологічна терапія, ГК- глюкокортикоїди

вими та позасуглобовими пошкодженнями в дорослому віці, в дитинстві достовірно частіше призначали глюкокортикоїди, а у 84,2 % пацієнтів з позасуглобовими пошкодженнями проти 53,8 % без наявності позасуглобових пошкоджень ($p < 0,05$) була потреба в інтенсифікації терапії.

Окремо провели аналіз клінічних та лабораторних даних хворих з поліартикулярним варіантом ЮІА в дорослому віці, а також оцінили наявність у них віддалених негативних наслідків ЮІА (табл. 5).

У пацієнтів, з виявленими суглобовими пошкодженнями, в дорослому віці закономірно були більш виражені рентгенологічні зміни в суглобах. Так, III-IV рентгенологічна стадія, за Штейнброкером, виявлена у 61,6 % пацієнтів із суглобовими пошкодженнями, у них частіше захворювання проявлялося у вигляді поліартикулярного ураження суглобів в дорослому віці ($p < 0,05$) та симетричного артрити ($p < 0,05$).

При аналізі лабораторних даних та проведеного лікування у хворих з поліартикулярним варіантом

Таблиця 5

Аналіз клінічних проявів у пацієнтів з поліартікулярним варіантом ЮІА в дорослому віці

Клінічні прояви	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n=19)	JADI-A \geq 1 (n=26)	p	Відсутні (n=26)	JADI-E \geq 1 (n=19)	p
Рентгенологічна стадія у дорослому віці:						
0	6 (31,6%)	4 (15,4%)	<0,05	7 (26,9%)	2 (10,5%)	>0,05
1	6 (31,6%)	3 (11,5%)		7 (26,9%)	2 (10,5%)	
2	5 (26,3%)	3 (11,5%)		5 (19,2%)	3 (15,8%)	
3	1 (5,3%)	10 (38,5%)		4 (15,4%)	7 (36,8%)	
4	1 (5,3%)	6 (23,1%)		3 (11,5%)	4 (21,1%)	
ФНС у дорослому віці						
0	2 (10,5%)	0 (0%)	>0,05	2 (7,7%)	0 (0%)	>0,05
1	8 (42,1%)	4 (15,4%)		8 (30,8%)	4 (21,1%)	
2	9 (47,4%)	17 (65,4%)		15 (57,7%)	11 (57,9%)	
3	0 (0%)	5 (19,2%)		1 (3,8%)	4 (21,1%)	
Наявність системних проявів	2 (10,5%)	3 (11,5%)	>0,05	2 (7,7%)	3 (15,8%)	>0,05
Тривалість ранкової скованості, хв.	10 (5; 60)	20 (5; 32)	>0,05	20 (6; 52)	10 (5; 40)	>0,05
Наявність поліартриту	4 (21,1%)	16 (61,5%)	<0,05	10 (38,5%)	10 (52,6%)	>0,05
Наявність артриту кистей	9 (47,4%)	16 (61,5%)	>0,05	14 (53,8%)	11 (57,9%)	>0,05
Наявність симетричного артриту	3 (15,8%)	10 (38,5%)	<0,05	5 (19,2%)	8 (42,1%)	<0,05
Наявність ревматичних вузликів	0 (0%)	1 (3,8%)	-	0 (0%)	1 (5,3%)	-
Наявність лімфаденопатії та/або спленомегалії	2 (10,5%)	1 (3,8%)	>0,05	3 (11,5%)	0 (0%)	-
Наявність шкірних висипань	2 (10,5%)	0 (0%)	-	2 (7,7%)	0 (0%)	-
Наявність увеїту	1 (5,3%)	2 (7,7%)	>0,05	1 (3,8%)	2 (10,5%)	>0,05
Наявність олігоартриту	10 (52,6%)	8 (30,8%)	>0,05	12 (46,2%)	6 (31,6%)	>0,05
Наявність дактилітів	2 (10,5%)	0 (0%)	-	2 (7,7%)	0 (0%)	-
Наявність болю в хребті	7 (36,8%)	11 (42,3%)	>0,05	8 (30,8%)	10 (52,6%)	>0,05
Потреба в протезуванні	0 (0,0%)	18 (69,2%)	<0,05	7 (26,9%)	14 (73,7%)	<0,05
Кількість болючих суглобів	2 (0,5; 4,5)	3 (2; 5)	>0,05	2,5 (1; 5)	3 (2; 5)	>0,05
Кількість деформованих суглобів, анкілозів або протези	0 (0; 0)	2 (0; 4)	>0,05	0 (0; 2)	2 (0; 4)	>0,05
Кількість припухлих суглобів	1 (1; 2)	2 (0; 3)	>0,05	0,5 (0; 3)	2 (1; 3)	>0,05
Наявність РФ	4 (21,1%)	2 (7,7%)	>0,05	4 (15,4%)	2 (10,5%)	>0,05
Наявність А-ЦЦП	4 (21,1%)	4 (15,4%)	>0,05	6 (23,1%)	2 (10,5%)	>0,05
Наявність АНФ	3 (15,8%)	3 (11,5%)	>0,05	4 (15,4%)	2 (10,5%)	>0,05

ЮІА в дорослому віці встановлено, що у хворих із суглобовими пошкодженнями утримувалася в дорослому віці активність захворювання, що підтверджується вищим рівнем ШОЕ ($p < 0,05$), вищим показником активності JADAS $13,1 \pm 7,2$ проти $6,5 \pm 5,1$ у групи пацієнтів з відсутніми пошкодженнями ($p < 0,05$), вони довше приймали ГК ($p < 0,05$), та на момент огляду вони продовжували прийом гормонотерапії ($p < 0,05$), що свідчить про агресивніший перебіг у цих пацієнтів. Тоді як пацієнти з позасуглобовими ураженнями не мали достовірних відміннос-

тей від групи пацієнтів без таких уражень за активністю процесу та прийомом ГК в дорослому віці.

Методом розрахунку відношення шансів та довірчого інтервалу було відібрано ряд показників пацієнтів, які пов'язані з розвитком негативних наслідків ЮІА. Даний підхід дозволяє кількісно оцінити зв'язок між показниками та настанням несприятливої події, а також із високою точністю обрати найбільш статистично значимі ознаки. Для розрахунку коефіцієнтів моделі на основі відібраних показників застосовано метод бінарної логі-

Таблиця 6

Аналіз лабораторних даних та проведеного лікування у хворих із поліартикулярним варіантом ЮІА в дорослому віці

Лабораторні дані	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n=19)	JADI-A≥1 (n=26)	p	Відсутні (n=26)	JADI-E≥1 (n=19)	P
ШОЕ, мм/год	9 (5; 25)	26 (10; 44)	<0,05	12,5 (6; 39)	26 (10; 43)	>0,05
СРБ	6 (4; 21)	9,5 (4; 29)	>0,05	7,1 (4; 22)	16 (4; 27)	>0,05
ВАШ пацієнт	30 (10; 64)	45 (30; 62,5)	>0,05	30 (12; 60)	50 (30; 70)	>0,05
JADAS , бали	6,5±5,1	13,1±7,2	<0,05	8,3±6,1	13,3±7,6	>0,05
Наявність прийому ГК на момент огляду	3 (15,8%)	12 (46,1%)	<0,05	5 (19,2%)	10 (52,6%)	>0,05
Тривалість прийому ГК, міс	1,5 (0; 21)	24 (4; 99)	<0,05	7,5 (0; 24)	21 (3; 81)	>0,05

Примітка: ГК – глюкокортикоїди; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; СРБ – С-реактивний білок; ВАШ – візуальна аналогова шкала

Таблиця 7

Фактори ризику розвитку суглобових пошкоджень JADI-A поліартикулярного варіанту ЮІА

Показники	Уніваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
	OR	95 % CI	P	OR	95 % CI	P
Стать (ж/ч)	0,386	0,156-0,900	0,028	0,461	0,111-0,812	0,001
Наявність лімфаденопатії чи спленомегалії в дебюті	4,444	1,212-16,294	0,024	4,631	2,301-18,963	0,001
Позитивність РФ на тлі лікування в дитинстві	0,433	0,053-0,925	0,044	0	0	NS
ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год	1,061	1,012-1,112	0,014	1,231	1,123-2,102	0,036
JADAS в дебюті ЮІА, бали	1,128	1,032-1,233	0,008	2,001	1,632-3,201	0,012
Кумулятивна доза ГК, г	1,208	1,158-1,314	0,025	1,423	1,105-1,683	0,001

Таблиця 8

Фактори ризику розвитку позасуглобових пошкоджень JADI-E поліартикулярного варіанту ЮІА

Показники	Уніваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
	OR	95 % CI	p	OR	95 % CI	P
Час відтермінування діагнозу (міс)	1,023	1,010-1,036	0,001	0	0	NS
Наявність симетричного артриту в дебюті	0,385	0,204-0,725	0,003	0,256	0,123-0,831	0,001
Наявність лімфаденопатії чи спленомегалії в дебюті	3,667	1,411-9,528	0,008	0	0	NS
Позитивність РФ в дебюті ЮІА	0,250	0,087-0,716	0,010	0,213	0,125-0,815	0,001
ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год	1,051	1,015-1,087	0,005	2,365	1,256-13,125	0,001
СРБ на тлі лікування в дитинстві	0,929	0,880-0,980	0,007	0	0	NS
JADAS в дебюті ЮІА, бали	1,094	1,022-1,172	0,010	2,001	1,314-6,324	0,001
Прийом ГК в дитинстві	2,708	1,188-6,173	0,018	0	0	NS
Потреба в інтенсифікації терапії	2,786	1,377-5,635	0,004	0	0	NS
Відсутність БПРП	0,347	0,157-0,764	0,009	0,153	0,123-0,623	0,001
Прийом трьох БПРП	5,308	1,499-18,795	0,010	0	0	NS

Примітки: БПРП – базисні протиревматичні препарати; ГК – глюкокортикоїди; РФ – ревматоїдний фактор

стичної регресії. Таким методом було вибрано клінічні та лабораторні фактори несприятливого прогнозу. Нижче наводимо результати аналізу факторів ризику розвитку суглобових пошкоджень

JADI-A (табл. 7) та позасуглобових пошкоджень JADI-E (табл. 8).

Як видно з таблиці 7, факторами ризику розвитку суглобових пошкоджень (JADI-A) поліартикуляр-

ного варіанту ЮІА є жіноча стать, наявність лімфаденопатії чи спленомегалії в дебюті, позитивність за РФ на тлі лікування в дитинстві, рівень ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, активність захворювання за JADAS в дебюті ЮІА та кумулятивна доза ГК.

В таблиці 8 представлено фактори ризику розвитку позасуглобових пошкоджень (JADI-E) поліартикулярного варіанту ЮІА, до яких входять наявність в дебюті симетричного артриту, лімфаденопатії чи спленомегалії, позитивність за РФ, висока активність за JADAS в дебюті та підвищений рівень ШОЕ і СРБ на фоні лікування в дитинстві, а також прийом ГК в дитинстві, відсутність базової терапії та наявність трьох базисних препаратів й потреба в інтенсифікації терапії через активність захворювання.

При детальному аналізі результатів дослідження універсального та мультиваріантного аналізу показників було відібрано 14 найбільш вагомих факторів з математичної та медичної точки зору, на підставі яких розроблено математичну модель прогнозування ймовірності p виникнення віддалених негативних наслідків у вигляді суглобових та позасуглобових уражень.

Для аналізу суглобових уражень використовують значення

$$z = \sum_{i=1}^5 a_i \cdot x_i + C_a,$$

де x_1 – стать (1 – жіноча, 2 – чоловіча);

x_2 – наявність лімфаденопатії та (або) спленомегалії в дитинстві (0 – «ні», 1 – «так»);

x_3 – швидкість осідання еритроцитів на тлі лікування в дитинстві, мм/год;

x_4 – активність за JADAS в дитинстві, бали;

x_5 – кумулятивна доза хворобомодифікуючих засобів, роки.

a_1, a_2, \dots, a_5 – відповідні вагові коефіцієнти для показників суглобових уражень;

C_a – константа, яка враховує суглобові ураження.

Для аналізу позасуглобових уражень використовують значення

$$z = \sum_{j=1}^6 b_j \cdot y_j + C_e,$$

де y_1 – наявність симетричного артриту в дитинстві (0 – «ні», 1 – «так»);

y_2 – позитивність ревматоїдного фактору в дебюті захворювання (0 – «ні», 1 – «так»);

y_3 – швидкість осідання еритроцитів на тлі лікування в дитинстві, мм/год;

y_4 – активність за JADAS в дитинстві, бали;

y_5 – прийом глюкокортикоїдів раніше (0 – «ні», 1 – «так»);

y_6 – відсутність терапії хворобомодифікуючими препаратами (0 – «ні», 1 – «так»);

b_1, b_2, \dots, b_6 – відповідні вагові коефіцієнти для показників позасуглобових уражень;

C_e – константа, яка враховує позасуглобові ураження.

Для розрахунку ймовірності виникнення суглобових уражень (JADI-A) показник z вираховується за формулою:

$$z = -2,931 \cdot x_1 + 22,619 \cdot x_2 + 0,248 \cdot x_3 + 0,344 \cdot x_4 - 0,105 \cdot x_5 - 2,446$$

Для розрахунку ймовірності виникнення позасуглобових уражень (JADI-E) показник z вираховується за формулою:

$$z = 52,842 \cdot y_1 - 100,136 \cdot y_2 + 5,670 \cdot y_3 + 4,736 \cdot y_4 + 39,107 \cdot y_5 - 24,954 \cdot y_6 - 59,148$$

Для прогнозування негативних віддалених наслідків поліартикулярного варіанту ювенільного ревматоїдного артриту у дорослому віці на практиці спочатку слід провести повний клінічний огляд пацієнта. При виявленні поліартикулярного варіанту ювенільного ревматоїдного артриту оцінюють наявність факторів ризику, таких як стать, наявність лімфаденопатії та (або) спленомегалії, наявність симетричного артриту, позитивність ревматоїдного фактору в дебюті захворювання, швидкість осідання еритроцитів на тлі лікування в дитинстві, активність за JADAS, прийом глюкокортикоїдів раніше, тривалість хворобомодифікуючої терапії або відсутність хворобомодифікуючої терапії. Після чого виявлені фактори ризику підставляють у відповідні формули віддалених негативних суглобових та позасуглобових наслідків поліартикулярного варіанту ювенільного ревматоїдного артриту та оцінюють ймовірність їх виникнення. Значення p в межах від 0 до 0,4 свідчить про низький ризик настання несприятливої події, значення p від 0,41 до 0,6 – про середній ризик, і, в свою чергу, при p від 0,61 до 1 – про високий ризик. При виявленні середнього чи високого ризику розвитку проводять корекцію терапії та рекомендують більш інтенсивне спостереження за пацієнтом.

Для ілюстрації наводимо декілька прикладів.

Приклад 1. Пацієнтка М., діагноз ЮІА, поліартикулярний варіант, несприятливі фактори: наявність симетричного артриту в дитинстві, ШОЕ на тлі лікування в дитинстві – 4 мм/год, JADAS=6, відсутність прийому глюкокортикоїдів, тривалість хворобомодифікуючої терапії протягом 2 років. Розрахунок ризику розвитку суглобових пошкоджень:

$$z = -2,931 \cdot 1 + 22,619 \cdot 0 + 0,248 \cdot 4 + 0,344 \cdot 6 - \\ - 0,105 \cdot 0 - 2,446 = -2,321$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} = \frac{1}{1 + 2,718^{2,321}} = 0,089$$

Розрахунок ризику розвитку позасуглобових пошкоджень:

$$z = -52,842 \cdot 1 - 100,136 \cdot 0 + 5,670 \cdot 4 + 4,736 \cdot 6 - \\ - 39,107 \cdot 0 - 24,954 \cdot 0 - 59,148 = -60,894$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} = \frac{1}{1 + 2,718^{60,894}} = 0,003$$

Прогнозований ризик розвитку віддалених суглобових наслідків JADI-A становить -8,9 % , позасуглобових наслідків JADI-E становить -0,3%.

Результат співпадає з клінічним спостереженням, оскільки негативних віддалених суглобових та позасуглобових наслідків у хворої в дорослому віці не розвинулося.

Приклад 2. Пацієнт К., діагноз ЮІА, поліартикулярний варіант з позитивним ревматоїдним фактором, несприятливі фактори: чоловіча стать, наявність ревматоїдного фактору в дебюті захворювання, наявність поліартриту в дитинстві, наявність лімфаденопатії в дитинстві, ШОЕ на тлі лікування в дитинстві – 24 мм/год, JADAS=20, прийом глюкокортикоїдів та відсутність прийому хворобомодифікуючих засобів.

Розрахунок ризику розвитку суглобових пошкоджень:

$$z = -2,931 \cdot 2 + 22,619 \cdot 1 + 0,248 \cdot 24 + \\ + 0,344 \cdot 20 - 0,105 \cdot 0 - 2,446 = 27,143$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} = \frac{1}{1 + 2,718^{-27,143}} = 0,998$$

Розрахунок ризику розвитку позасуглобових пошкоджень:

$$z = -52,842 \cdot 0 - 100,136 \cdot 1 + 5,670 \cdot 24 + 4,736 \cdot 20 - \\ - 39,107 \cdot 0 - 24,954 \cdot 0 - 59,148 = 71,516$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} = \frac{1}{1 + 2,718^{-71,516}} = 0,999$$

Отже, прогнозований ризик розвитку віддалених суглобових наслідків JADI-A становить 99,8 % , позасуглобових наслідків JADI-E становить 99,9 % . Цей результат співпадає з клінічним спостереженням, оскільки у хворого К. розвинулися в дорослому віці анкілози обох кульшових суглобів та асептичний некроз голівки правої стегнової кістки та прояви позасуглобових пошкоджень у вигляді катаркти та стрій.

У 2005 році групою авторів запропонована система оцінки в балах [5] суглобових та позасуглобових пошкоджень ЮІА за спеціальними індексами, де суглобові пошкодження JADI-A (*Articular Juvenile Arthritis Damage Index*) рекомендовано оцінювати у дорослих з ЮІА за сумою балів, що підра-

ховуються за наявності значних функціональних порушень чи розвитку анкілозів або наявності протезів, у певних суглобах, а позасуглобові пошкодження JADI-E (*Extra Articular*) у дорослому віці оцінюють в балах з урахуванням уражень очей, м'язово-скелетної системи, шкірних покривів, ендокринної системи та розвитку амліодозу. Цей метод дозволяє не лише констатувати наявність уже сформованих негативних наслідків у дорослих, які хворіють з дитячого віку на ЮІА, а й кількісно їх оцінити. Однак він не враховує наявність в дитячому віці факторів ризику розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень, а за його допомогою неможливо спрогнозувати розвиток цих пошкоджень. В подальшому розроблено спосіб прогнозування перебігу ювенільного ревматоїдного артриту, що здійснюють на підставі аналізу клінічних та лабораторних показників у дебюті захворювання з подальшим обчисленням ймовірності несприятливого перебігу ЮРА [3]. Цей спосіб полягає в прогнозуванні перебігу ЮРА на підставі аналізу таких факторів, як ранній вік початку захворювання, розвиток поліартритичного суглобового синдрому за перші 6-8 місяців хвороби, спадковість обтяжена ревматичними захворюваннями, ступінь активності захворювання в дебюті захворювання, поліартритичний синдром в дебюті, ураження хребта в дебюті, розвиток функціональної недостатності в 6-8 місяців хвороби, стійко підвищені показники ШОЕ, С-реактивного білка, альфа-2-глобуліну. Цей спосіб характеризується такою перевагою, як оцінка прогнозування перебігу ЮІА на ранньому етапі хвороби з урахуванням клінічних та лабораторних факторів ризику. Однак, на відміну від нашого дослідження, за допомогою цього методу немає можливості прогнозувати перебіг різних варіантів ЮІА, зокрема, поліартикулярного варіанту ЮІА. Також, цей спосіб не дає можливість прогнозування віддалених наслідків ЮІА в дорослому віці, зокрема, розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень. В 2014 р. запропоновано спосіб прогнозування ризику формування рефрактерного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту залежно від варіанта хвороби, активності, кількості несприятливих факторів та цитокінових маркерів несприятливого перебігу [1]. Однак, наш спосіб відрізняється тим, що використовують прості загально-доступні клінічні та лабораторні маркери, які є доступними та не потребують спеціальних цитокінових лабораторних досліджень, та за допомогою запропонованого нами методу можна прогнозувати розвиток суглобових та позасуглобових пошкоджень. В нашій попередній роботі [2] ми оцінювали віддалені наслідки ЮІА залежно від наявності HLA-B 27, АНФ та РФ, однак не вивчалися фактори ризику розвитку віддалених наслідків в дорослому віці при різних варіантах ЮІА.

Однак, наша робота має деякі обмеження, оскільки в дослідження включено невелика група пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮІА. Це захворювання внесено до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, згідно з наказом МОЗ (№ 919 від 30.12.2015 та № 731 від 29.06.2017), що обмежує спостереження за такими пацієнтами в дорослому віці та потребує створення всеукраїнського реєстру пацієнтів з ЮІА в дорослому віці, незалежно від прийому ІБТ, для проведення оцінки стану та призначеної терапії і її ефективності. Тому створення та ведення державного реєстру громадян, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, є необхідним. Однак на сьогодні порядок ведення такого реєстру не затверджено, як і перелік та обсяг ліків для терапії рідкісних захворювань.

ВИСНОВКИ

1. Факторами ризику розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці у пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮІА є жіноча стать, наявність лімфаденопатії та (або) спленомегалія в дитинстві, рівень швидкості осідання еритроцитів на тлі лікування в дитинстві, активність за JADAS в дитинстві, наявність симетричного артриту в дитинстві, позитивність ревматоїдного фактору в дебюті захворювання, лікування глюкокортикоїдами, кумулятивна доза хворобомодифікуючих засобів та відсутність терапії хворобомодифікуючими засобами

2. Розроблено прогностичну модель розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці у пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮІА, яка є ефективною та дозволяє визначити несприятливий перебіг захворювання і може стати основою до персоніфікованого лікування для запобігання розвитку значних суглобових та позасуглобових пошкоджень в наслідок ЮІА у дорослому віці.

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

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Бойко Я.Є., Омельченко Л.І., Чернишов В.П. Прогнозування ризику формування рефрактерного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту залежно від варіанта хвороби, активності, кількості несприятливих факторів та цитокінових маркерів несприятливого перебігу // Укр. Ревматолог. журнал. 2014. 58 (4). С. 50-54
2. Джус М.Б., Мостбауер Г.В., Карасевська Т.А., Івашківський О.І. Віддалені наслідки суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослих хворих з ювенільним ревматоїдним артритом з різними імуногенетичними маркерами // Галицький лікарський вісник. 2017. 24 (3). С.7-11.
3. Омельченко Л.І., Дудка І.В., Онищенко О.Ю. Спосіб прогнозування перебігу ювенільного ревматоїдного артриту. Патент України на винахід №43536 (декларацийний), МПК А61В 10/00. Заявка № 2001010384 від 18.01.2001. Опубл. 17.12.2001., бюл. № 11.
4. Consolar A. et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis // Pediatric Rheumatology Online J. 2016, Vol. 14, No. 1. P. 23. doi.org/10.1186/s12969-016-0085-5.
5. Viola S. et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52, No. 7. P. 2092-2102.
6. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001 // J. Rheumatol. 2004. Vol. 31. P. 390-392.

Отримано: 24.01.2018

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ПОЛИАРТИКУЛЯРНОГО ВАРИАНТА ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

¹Джус М.Б., ¹Марушко Т.В., ¹Мостбауер Г. В., ²Ивашкивский А.И.,
²Курильчик И. В., ²Егорова Н.А., ³Носовец А.К.

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

²Александровская городская клиническая больница, Киев, Украина

³Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского», Киев, Украина

Актуальность. Полиартикулярный вариант ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) в ряде случаев может приводить к развитию значительных суставных повреждений с преимущественным поражением как крупных, так и мелких суставов, с ограничением их функции и развитием анкилоза, что требует проведения оперативного вмешательства у этих пациентов.

Цель: оценить факторы риска развития во взрослом возрасте суставных и внесуставных повреждений при полиартикулярном варианте ЮИА и разработать прогностическую модель их развития.

Материалы и методы. В исследование включено 45 взрослых пациентов с полиартикулярным (РФ-положительным и РФ-отрицательным) вариантом ЮИА. Ретроспективно проанализирована медицинская документация пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА, с учетом клинических проявлений в дебюте заболевания, лабораторных показателей и ответ на проводимую терапию. Во взрослом возрасте для оценки ЮИА использовали интегральный индекс повреждения суставных (JADI-A) и внесуставных (JADI-E) поражений.

Результаты. Методом бинарной логистической регрессии выявлены факторы неблагоприятного прогноза и разработана математическая модель прогнозирования вероятности возникновения отдаленных негативных последствий полиартикулярного ЮИА в виде суставных и внесуставных поражений.

Выводы. 1. Факторами риска развития суставных и внесуставных повреждений во взрослом возрасте у пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА является женский пол, наличие лимфаденопатии и (или) спленомегалия в детстве, уровень СОЭ на фоне лечения в детстве, активность по JADAS в детстве, наличие симметричного артрита в детстве, позитивность ревматоидного фактора в дебюте заболевания, лечение ГКС, кумулятивная доза болезнемодифицирующих средств и отсутствие терапии болезнемодифицирующими средствами. 2. Разработана прогностическая модель развития суставных и внесуставных повреждений во взрослом возрасте у пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА, которая является эффективной и позволяет определить неблагоприятное течение заболевания и может стать основой для персонализированного лечения для предотвращения развития значительных суставных и внесуставных повреждений вследствие ЮИА во взрослом возрасте.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, полиартикулярный вариант, взрослый возраст, прогноз, отдаленные последствия, JADI

PREDICTION OF LONG-TERM EFFECTS OF POLYARTICULAR VARIANT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

¹Dzhus M.B., ¹Marushko T.V., ¹Mostbauer H.V., ²Ivashkivsky O.I., ²Kurylchuk I. V., ²Yegorova N.A., ³Nosovets O.K.

¹ O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Oleksandrivsky City Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

³ National Technical University of Ukraine "Ihor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Kyiv, Ukraine

Relevance. It is known that the poly-articular variant of JIA is associated with significant articular and extra-articular damages with predominant lesions of small and medium joints with limitation of their function and the development of ankylosis, requiring surgical intervention in these patients.

Objective. The aim of the study was to evaluate the risk factors of articular and extra-articular damages in adults with the poly-articular variant of the JIA and to work out a prognostic model for their development.

Materials and methods. The study included 45 adult patients with poly-articular (RF+ and RF-) variant of the JIA. Retrospective analysis of medical records of patients with poly-articular variant of JIA was made, taking into account clinical manifestations in the onset of the disease, laboratory parameters and response to therapy. In adulthood, the integral index of articular (JADI-A) and extra-articular (JADI-E) damages was used to assess the long-term effects of JIA.

Results. Unfavorable prognostic factors were revealed by method of binary logistic regression. Mathematical model for predicting the probability of long-term negative articular and extra-articular damages of poly-articular JIA was developed.

Conclusions 1. The risk factors for the development of articular and extra-articular damages in adulthood in patients with a poly-articular variant of the JIA are female sex, the presence of lymphadenopathy and/or splenomegaly in childhood, the level of ESR during treatment in childhood, the activity of JADAS in childhood, the presence of symmetric arthritis in childhood, the RF positivity in the debut of the disease, the treatment with glucocorticoids, the cumulative dose of the DMARDs, and lack of therapy by DMARDs. 2. A prognostic model for the development of articular and extra-articular damages in adult patients with a poly-articular variant of the JIA is developed. This model is effective and allows determine the adverse course of the disease and can be the basis for personalized treatment for the prevention of the development of significant articular and extra-articular damages of JIA.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, polyarticular variant, adults, prognosis, long term damages, JADI

КОРЕЛЯЦІЯ МІЖ ЕНТЕРОВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ТА ГОСТРИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ НА ПІДСТАВІ ВІРУСОЛОГІЧНОГО, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОГО ТА СЕРОЛОГІЧНОГО МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Андрюшкова Н.Г., Турчина Н.С., Мельник В.В., Долінчук Л.В., Понятовський В.А., Ширококов В.П.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна, Київ
valentya.melnyk777@gmail.com*

Рецензенти: проф. Войцеховський В.Г., проф. Рибалко С.Л.

Актуальність. Численні вірусологічні дослідження доводять значення ентеровірусів у соматичній патології людини. Водночас недостатньо висвітлено питання про етіопатогенетичну роль ентеровірусної інфекції у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК).

Мета: встановлення значення ентеровірусної інфекції, як тригерного чинника, у патогенезі ГПМК.

Матеріали та методи. Парні сироватки крові 72 хворих на ГПМК (основна група) та 35 неврологічних хворих без судинної патології (група порівняння) були обстежені на наявність ентеровірусів за допомогою вірусологічного методу, виявлення геномів ентеровірусів з використанням полімеразної ланцюгової реакції та наявність специфічних Ig M і Ig G до ентеровірусів в імуноферментному аналізі (ІФА).

Результати. У 23,6±5,9 % хворих на ГПМК з сироваток крові виділено геноми ентеровірусів, що є достовірно вище, ніж у пацієнтів групи порівняння – 2,9±2,8 % ($p < 0,05$). З 17 ПЛР-позитивних сироваток крові основної групи у 11 випадках було виділено ентеровіруси, які були ідентифіковані як віруси Коксаки В (серотипи 2, 3, 4) та віруси ЕСНО (серотипи 6, 9, 27 (два штами), 29), три штами вірусів не вдалося ідентифікувати. Встановлено присутність у сироватках крові специфічних Ig M та Ig G у чотирьох хворих на ГПМК, а також ентеровірусних геномів, що дає підстави говорити про наявність у них свіжої ентеровірусної інфекції або може свідчити про недавно перенесену ентеровірусну інфекцію, або про її загострення. У чотирьох ПЛР-позитивних хворих було виявлено лише специфічні Ig G за відсутності Ig M у сироватках крові хворих, що свідчить про наявність у них хронічної ентеровірусної інфекції. Виявлено лише Ig M за відсутності Ig G у сироватках крові шести ПЛР-позитивних хворих, що може свідчити про наявність у них гострої ентеровірусної інфекції. Не було виявлено ні Ig M, ні Ig G у сироватках крові трьох ПЛР-позитивних хворих, що можливо пов'язане з наявністю латентної ентеровірусної інфекції.

Висновки. Гостра та хронічна персистуюча ентеровірусна інфекція відіграє можливу тригерну роль у розвитку ГПМК. Для діагностики персистентної ентеровірусної інфекції у хворих на ГПМК доцільно застосовувати поєднання ПЛР для виявлення геномів ентеровірусів, вірусологічного для виділення та ідентифікації вірусів, ІФА для виявлення специфічних Ig M та Ig G до ентеровірусів.

Ключові слова: гостре порушення мозкового кровообігу, ентеровіруси, геном ентеровірусів, імуноглобуліни M та G, імуноферментний аналіз, полімеразно-ланцюгова реакція.

Актуальність. За даними ВООЗ, в світі щорічно реєструється 15 млн. випадків інсультів, з яких близько 4,5 млн. випадків закінчуються летально. В нашій країні судинні захворювання мозку займають друге місце в структурі причин загальної смертності, не поступаючись захворюванням серця. При цьому 25 % хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК) гинуть протягом першої доби, 40 % – протягом 2-3 тижнів. Близько 50 % осіб, що перенесли ГПМК, вмирають в наступні 4-5 років, а 80 % хворих залишаються глибокими інвалідами [7, 21]. В Україні загальна летальність при геморагічних інсультах залишається високою – 40-48 % [6, 7, 10]. На даний час основною етіологічною передумовою ГПМК розглядається атеросклеротичний процес у судинах.

Відомо кілька десятків гіпотез щодо появи, розвитку та прогресування атеросклеротичного процесу (ліпідно-інфільтративна, запальна, гіпотеза «відповіді на пошкодження» стінок судин, гіпотеза хронічного ураження ендотелія, дисфункції ендотелію, гіпотеза щодо впливу бактеріальних та вірусних інфекцій тощо), хоча жодна з них не є достатньо вивченою та доведеною [9, 17]. Вказані гіпотези можуть доповнювати одна одну, пояснюючи певні ланки атерогенезу [20, 23]. Водночас, все більше вчених приділяють значну увагу інфекційній теорії розвитку атеросклерозу (АС) [3, 15]. Наявність персистуючої інфекції у організмі людини спричинює появу хронічного інфекційно-запального процесу, який може призвести до структурних, морфологічних, метаболічних та інших по-

рушень у тканинах та органах організму господаря. Такий інфекційно-запальний процес може бути передумовою та основою формування соматичної патології, зокрема, серцево-судинних хвороб [19].

Тригерним фактором може бути будь-який прововуючий фактор або дія, що призводить до запуску або прогресування патологічного процесу. Слід акцентувати увагу, що тригерний фактор є додатковим поштовхом, який запускає уже сформований, але досі «дрімаючий» патологічний процес. Тригерні фактори можуть бути різноманітними: віруси, бактерії або ж мікст-інфекції [16]. Близько третини випадків ішемічного інсульту, на думку науковців, може бути спричинено інфекційними агентами, як тригерними чинниками у виникненні і прогресуванні запальних процесів у судинній стінці та розвитку атеросклеротичних бляшок [22]. При цьому вагому роль відіграють як гострі, так і хронічні інфекції [4, 8, 25, 27].

Найбільш переконливими є дані щодо інфекційної природи запальних змін при АС, ініційованих вірусами родини *Herpesviridae*: цитомегаловірусом (CMV), вірусом простого герпесу 1 і 2 (HSV 1, HSV 2), вірусом Епштейна-Барр (EBV) [15, 17]. Розвиток атеросклеротичного процесу може бути спровокований також при одночасній персистенції кількох інфекційних агентів у хворих з вираженою імунореактивністю на фоні генетичної передумовленості та наявності інших факторів ризику. Вплив кількох інфекційних агентів на розвиток атеросклеротичного процесу отримав у літературі назву «гіпотези інфекційної накладки» [13, 24, 26].

В наш час з'ясовано безперечну етіопатогенетичну роль ентеровірусів при виникненні ряду соматичної патології. Доведено патогенетичну роль ентеровірусів при інфаркті міокарду, міокардиті, перикардиті, дилатаційній кардіоміопатії, атеросклерозі, гострому коронарному синдромі [12, 18]. Ріст захворюваності на ентеровірусну інфекцію, а також численні вірусологічні дослідження вчених доводять інтенсивну циркуляцію ентеровірусів в різноманітних об'єктах навколишнього середовища [11]. Водночас недостатньо висвітлено питання про етіопатогенетичну роль ентеровірусної інфекції у хворих з інсультами [13, 15, 17]. Актуальність вирішення вказаної проблеми зростає в умовах збільшення питомої ваги в загальній структурі захворюваності інфекцій, спричинених вірусами, що обумовило виконання даного дослідження, визначило його мету і завдання [1, 12].

Метою даної роботи було встановлення значення ентеровірусної інфекції у патогенезі гострого порушення мозкового кровообігу.

Задачами, які дозволяли досягти поставленої мети, були: визначення наявності геномів ентеровірусів у сироватках крові хворих на ГПМК за допомогою молекулярно-генетичного методу, виділення

та ідентифікація ентеровірусів з використанням вірусологічного методу, визначення імуноглобулінів класів М та G до ентеровірусів у сироватках крові хворих на ГПМК з використанням імуноферментного аналізу (ІФА).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До дослідження було включено дві групи пацієнтів: основна група хворих, до якої увійшли 72 хворих з різними формами ГПМК, які перебували на стаціонарному лікуванні у неврологічному відділенні та відділенні церебро-васкулярної патології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва у 2009-2016 роках; група порівняння, до якої увійшли 35 осіб, які проходили стаціонарне лікування з приводу неврологічних захворювань, що не пов'язані із судинною патологією. Молекулярно-генетичні, вірусологічні та серологічні дослідження були проведені на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології НМУ імені О.О. Богомольця.

Матеріалом для дослідження були парні сироватки крові з ліктьової вени, взяті у перші години після госпіталізації натщесерце та через 10-14 днів.

Виявлення геному ентеровірусів в сироватках крові хворих проводилось з застосуванням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у варіанті зворотної транскрипції (ЗТ-ПЛР). Для цього було використано комерційну тест-систему «АмплиСенс» (ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзор», Москва). Виділення ентеровірусної РНК з сироватки крові проводилось шляхом афінної сорбції на частинках силікагелю за допомогою набору реагентів «РИБО-сорб» («Ампли-Сенс», РФ). Ампліфікація вірусної кДНК була проведена на багатоканальному ампліфікаторі «Parkin Elmer 2400» (США) із застосуванням реактивів тест-системи «АмплиСенс Enterovirus-207». Виявлення продуктів ампліфікації проводилось методом горизонтального електрофорезу у 1,5 % агарозному гелі з етидієм бромідом. Облік результатів був здійснений візуально, за допомогою УФ-транслюмінатора (довжина хвилі 254 нм) з використанням червоного світлофільтру.

За загально прийнятими методами, що рекомендовані ВООЗ, для виділення вірусів з сироваток крові та їх ідентифікації було використано культури клітин: HEp-2 (Cincinnati, похідні епідермальної карциноми людини), RD (клітини рабдоміосаркоми людини) та HeLa (клітини карциноми шийки матки) [14]. Культури клітин вирощували в полістеролових флакончиках з використанням середовищ 199 та RPMI-1640, яке містило 10 % ембріональної телячої сироватки (Sigma, Німеччина). Наявність ентеровірусів визначалась мікрометодом в мікротитраційних панелях на культурах клітин до 100 % цитопатичної дії (ЦПД). Для накопичення вірусу здійснювали «сліпі» пасажи вірусу на культурах клітин до 100 % ЦПД.

З метою ідентифікації ентеровірусів було застосовано реакцію віруснейтралізації за допомогою мікрометоду з використанням стерильних 96-лункових планшетів за загальноприйнятою методикою з полівалентними та моновалентними ентеровірусними сироватками виробництва Інституту поліомієліту і вірусних енцефалітів імені М. П. Чумакова РАМН [14].

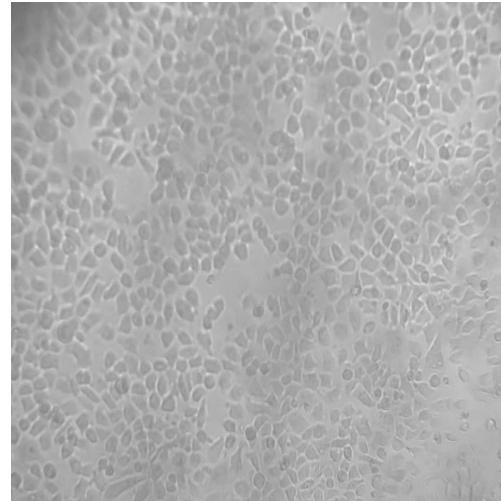
Визначення імуноглобулінів класу М та G в парних сироватках крові хворих основної та порівняльної груп проводили за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням комерційної тест-системи Enterovirus ELISA (IgG Teskit / IgA Teskit / IgM Teskit, виробник Sekisui Virotech GmbH, Німеччина). Облік результатів було здійснено на імуноферментному аналізаторі HumaReader (Human GmbH, Germany). Вираховували отримані дані за формулою, запропонованою виробником, інтерпретували результати за шкалою виробника: як негативні при значенні менше 9,0 VE (Virotech Units), сумнівні – при значенні 9,0-11,0 VE, позитивні – більше 11,0 VE.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

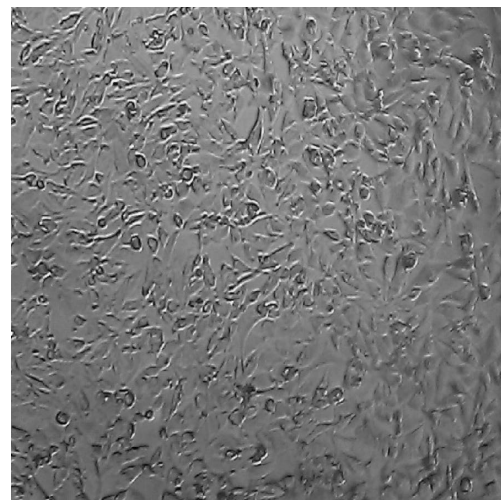
Нами було встановлено, що ентеровірусний генотип виявлявся у сироватці крові 17 з 72 хворих основної групи (23,6±5,1 %). У сироватці крові лише одного хворого з 35 осіб групи порівняння була виявлена РНК ентеровірусів (2,9±2,8 %), р<0,007 (табл. 1).

Нами було використано для виділення ентеровірусів три лінії культур клітин: RD, HEp-2 та HeLa, які представлено на рисунку 1.

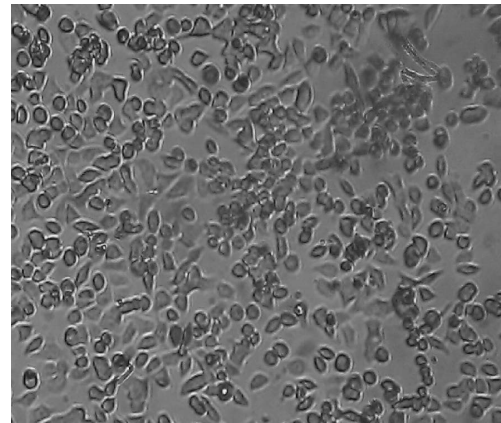
Про наявність цитопатогенних агентів в сироватці крові хворих свідчила цитопатична дія в культурі клітин за типом повної деструкції моношару (рис.2). Віруси Коксаки В краще культивувались на клітинах HEp-2, тоді як віруси ЕСНО краще спричинювали цитопатичний ефект на культурі клітин RD та дещо менше – на HeLa та HEp-2. Нетиповані ентеровіруси було виділено на клітинах RD (2 штами), а 1 штама – на культурах клітин RD і HEp-2. Інтенсивність розвитку та проявів ЦПД залежала від культури клітин та типу ЕВ. Вже через 24 годин після інфікування моношару цитодеструкція



а)



б)



в)

Рис. 1. Моношар культури клітин: а) HEp-2 (збільшення x 80); б) RD (збільшення x 80); в) HeLa (збільшення x 80).

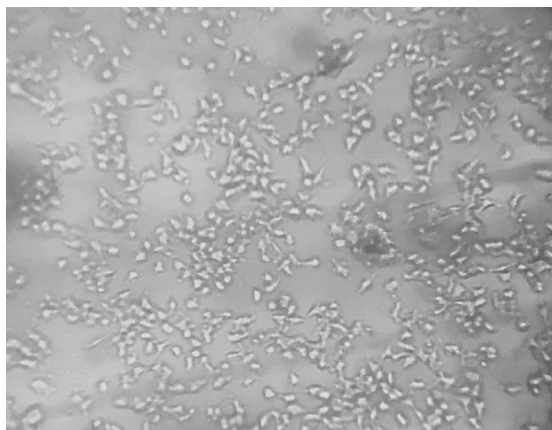
Таблиця 1

Виявлення геному ентеровірусів у сироватках крові осіб у основній та порівняльній групах

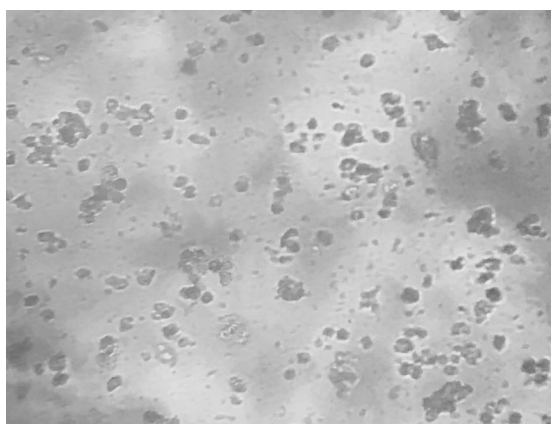
Результати молекулярно-генетичного дослідження	Число осіб			
	основна група		група порівняння	
	абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)
ПЛР +	17	23,6±5,1	1	2,9±2,8
ПЛР-	55	76,4± 5,1	34	97,1±2,8
Всього	72	100	35	100

найінтенсивніше була виражена в клітинах HEp-2 та проявлялась появою у моношарі клітин із зернистістю та подальшою круглоклітинною дегенерацією (рис. 2).

За допомогою вірусологічного методу дослідження було виділено на культурах клітин 11 цитопатичних вірусних агентів із сироватки крові хво-



a)



б)

Рис. 2. Прояв цитопатичної дії ентеровірусів у вигляді повної дегенерації моношару культури клітин HEp-2 (збільшення x 80): а, б – цитопатична дія у динаміці.

рих основної групи. Виділити цитопатичні вірусні агенти з сироватки крові у осіб групи порівняння не вдалося. Порівняльна кількісна характеристика наведена в таблиці 2.

Порівняння та аналіз отриманих даних молекулярно-генетичного та вірусологічного методів дослідження, результати яких були наведені раніше у таблицях 1 та 2, дозволив встановити, що з сироваток крові 17 ПЛР-позитивних хворих основної групи виділити вдалося 11 цитопатогенних агентів,

Таблиця 2

Виявлення цитопатичних вірусних агентів у сироватках крові осіб основної та порівняльної групи

Результати вірусологічного дослідження	Кількість осіб у основній групі			
	Кількість осіб		група порівняння	
	абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)
Виділені ентеровіруси	11	15,3±4,2	0	0
Не виділені ентеровіруси	61	84,7±4,2	35	100
Всього	72	100	35	100

тоді як з інших 6 ПЛР-позитивних сироваток крові хворих основної групи цитопатогенні агенти виділити не вдалося (p=0,015). З однієї ПЛР-позитивної сироватки крові хворого групи порівняння також не було виділено вірусів (рис. 3).

Для серологічної ідентифікації виділених штамів було застосовано реакцію віруснейтралізації з використанням діагностичних сироваток до вірусів поліомієліту I-III типів, вірусів Коксаки В 1-6 типів та ЕСНО 1-34 типів. Вдалося протипувати вісім виділених штамів, тоді як три штами не нейтралізувалися набором використаних діагностичних сироваток, тому були віднесені до групи неідентифікованих ентеровірусів.

Виділені штами вірусів були ідентифіковані в реакції віруснейтралізації як віруси Коксаки В (серотипи 2, 3, 4) та віруси ЕСНО (серотипи 6, 9, 27 (два штами), 29).

Отже, з виділених ентеровірусів віруси Коксаки В склали 27 %, віруси ЕСНО – 46 % та неідентифіковані ентеровіруси – 27 % (рис. 4).

Отримані дані свідчать про циркуляцію вірусів серед населення. Зважаючи на фекально-оральний механізм передачі ентеровірусної інфекції як основний та широке розповсюдження у зовнішньому середовищі, цікавим було порівняти серотипи, що є клінічними ізолятами, та ізоляти вірусів, виділені з оточуючого середовища. За даними Gerald Sedmak et al., серотипи ентеровірусів, які виявляються у стічних водах, відповідають серотипам клінічних ізолятів вірусів. Так, автори виділяли віруси ЕСНО 6, ЕСНО 11, ЕСНО 13, ЕСНО 30, Коксаки В5 як з стічних вод, водопровідної води, так і з клінічного матеріалу [2, 5].

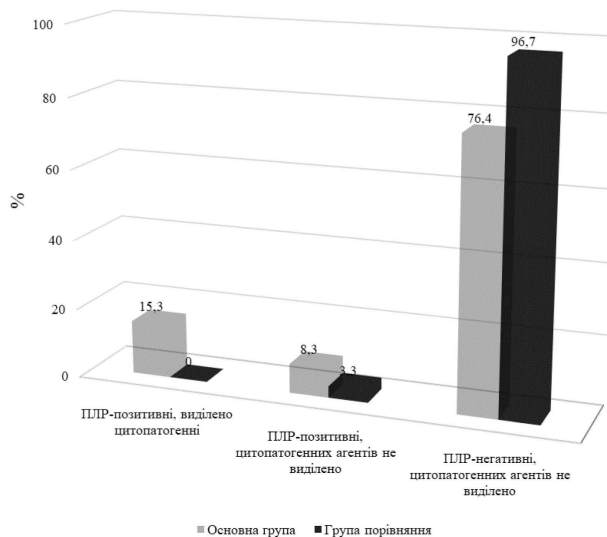


Рис. 3. Частота виявлення ентеровірусів за допомогою ПЛР та вірусологічного методу у хворих на ГПМК.

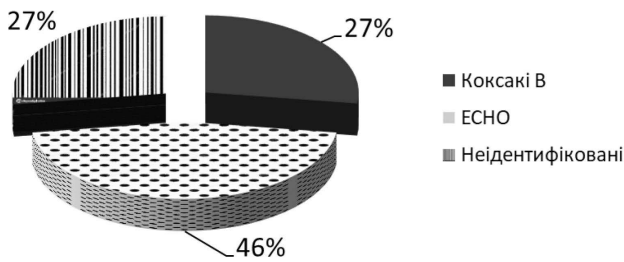


Рис. 4. Питома вага різних серогруп ентеровірусів, виділених з крові хворих на ГПМК.

За даними Гіріна В.Н. (1982), у стічних водах м. Києва частіше всього були виділені наступні ентеровіруси: поліомієліту І-ІІ типів, Коксакі В1, В4, віруси ЕСНО серотипів 10, 11, 12, 24 [5]. За даними Понятовського В.А. (2014), в стічних водах м. Києва з 23 виділених штамів ентеровірусів було ідентифіковано як віруси Коксакі В 8 штамів (34,7 %), ЕСНО віруси – 7 штамів (30,4 %), поліовіруси – 2 штами (8,7 %) та нетипованих ентеровірусів вірусних агентів – 6 штамів (26,1%) [11]. Серед 8 виділених вірусів Коксакі В були серотипи Коксакі В5 (4 штами), Коксакі В4 (2 штами), В1 (1 штама) та В6 (1 штама). Серед вірусів ЕСНО виділялися ЕСНО 5 (1 штама), ЕСНО 7 (1 штама), ЕСНО 11 (1 штама) [11].

За нашими даними, з клінічного матеріалу було виділено та ідентифіковано віруси Коксакі В2, В3, В4 та віруси ЕСНО 6, 9, 27 (два штами), 29.

Визначення антитіл до ентеровірусів класів Ig M та Ig G у сироватці крові хворих на ГПМК було використано імуноферментний аналіз (ІФА). Вказане дослідження є високочутливим та високоспецифічним, однак досі відсутні універсальні панелі, які б включали діагностикуми з всіх відомих ентеровірусів на сьогодні.

Окрім високої чутливості та специфічності, метод має перевагу у тому, що дозволяє за динамікою синтезу антитіл визначити період захворювання. За допомогою цього методу досліджуються парні сироватки (перша – на початку захворювання, друга – через 10-14 днів після першої) [14].

У сироватках крові 10 хворих з основної групи було виявлено Ig M до ентеровірусів (13,9 %). Звертає на себе увагу, що у чотирьох хворих у першій сироватці крові Ig M до ентеровірусів виявлено не було (негативний результат), у трьох хворих результат на виявлення Ig M до ентеровірусів був сумнівним, але у других сироватках крові цих хворих були виявлені Ig M до ентеровірусів (позитивний результат), тобто ми спостерігали наростання титру антитіл класу M. У інших трьох хворих Ig M до ентеровірусів були виявлені у обох взятих сироватках крові. У основній групі Ig G до ентеровірусів були виявлені в сироватках крові у 17 хворих (23,6 ± 5,9 %). У решти хворих основної групи (55 осіб) Ig G у діагностичному титрі виявлено не було.

Аналіз отриманих даних демонструє, що у 5 з 17 хворих були відсутні Ig G у першій сироватці, однак з'явилися у другій сироватці у діагностичному титрі. У трьох осіб у першій сироватці крові результат щодо виявлення Ig G був сумнівним, натомість у другій сироватці – позитивним. У дев'яти осіб основної групи хворих Ig G виявлялися у діагностичних титрах як у першій, так і у другій сироватках.

При проведенні дослідження парних сироваток крові хворих групи порівняння на наявність Ig G до ентеровірусів за допомогою ІФА було визначено Ig G у діагностичному титрі лише у 2 з 35 осіб (5,7 %). У одного з них у першій сироватці результат був сумнівний, проте у другій – позитивний, тоді як у другого хворого у обох сироватках результат щодо наявності Ig G у діагностичних титрах був позитивний. Водночас, у жодного пацієнта з групи порівняння не було виявлено Ig M до ентеровірусів.

При порівнянні частоти виявлення Ig G у парних сироватках крові хворих основної групи та групи порівняння, звертає на себе увагу значно більша частка серопозитивних за Ig G хворих основної групи – 23,6 %, порівняння частка серопозитивних за Ig G хворих склала 5,7 % (p=0,023). Наведені результати нашою думкою про наявність у цієї групи хворих хронічної (персистуючої) ентеровірусної інфекції, яка передувала розвитку ГПМК та могла зіграти патогенетичну тригерну роль у розвитку такої судинної патології як ГПМК [18]. Співставлення результатів молекулярно-генетичного, вірусологічного та серологічного методів дослідження у ПЛР-позитивних хворих основної групи представлено у таблиці 3.

Звертає на себе увагу, що у двох ПЛР-позитивних хворих було виділено вірус та виявлено Ig M та Ig G у сироватці крові. У інших двох ПЛР-позитивних хворих вірус не було виділено вірусу, але були Ig M та Ig G у сироватках крові хворих. Виявлення Ig M та Ig G водночас у обох сироватках крові хворих дає підстави говорити про свіже ентеровірусне захворювання або про наявність хронічної (персистуючої) інфекції у стадії загострення.

У трьох ПЛР-позитивних хворих було виділено вірус та виявлено лише Ig G за відсутності Ig M у сироватках крові хворих. У одного ПЛР-позитивного хворого не було виділено вірус, та виявлено лише Ig G за відсутності Ig M у сироватках крові. Відсутність Ig M та наявність Ig G у сироватках крові цих хворих вказує на наявність у них хронічної ентеровірусної інфекції.

У шести ПЛР-позитивних хворих було виділено вірус та виявлено лише Ig M за відсутності Ig G у сироватках крові хворих, що дає підстави припускати наявність у них гострої ентеровірусної інфекції. У трьох ПЛР-позитивних хворих вірус не було виділено та не виявлено ні Ig M, ні Ig G у сироватках

Таблиця 3

Співставлення результатів молекулярно-генетичного, вірусологічного та серологічного методів дослідження у ПЛР-позитивних хворих основної групи

№ п/п	№ хворого	ПЦР	Виділення вірусу	Ig M		Ig G	
				перша	друга	перша	да
1	17	+	+	-	-	±	+ ↑
2	28	+	+	-	+ ↑	-	-
3	34	+	+	+	+	-	-
4	38	+	+	+	+	+	+
5	39	+	+	±	+ ↑	-	-
6	41	+	+	-	-	+	+
7	42	+	-	-	+ ↑	±	+ ↑
8	47	+	+	-	-	+	+
9	49	+	+	-	+ ↑	-	-
10	51	+	-	-	-	+	+
11	52	+	+	±	+ ↑	+	+
12	54	+	-	-	-	-	-
13	63	+	-	-	-	-	-
14	66	+	-	-	-	-	-
15	69	+	+	-	+ ↑	-	-
16	91	+	+	+	+	-	-
17	95	+	-	±	+ ↑	-	+ ↑
Всього:		17	11	3	10	5	8

крові, що можна розцінити як наявність латентної ентеровірусної інфекції.

Отже, нами було визначено наявність у частини хворих основної групи ознак як гострої, так і хронічної (персистуючої) ентеровірусної інфекції. Водночас звертає на себе увагу більша частка осіб з хронічною персистентною ентеровірусною інфекцією, про що свідчить присутність Ig G та виділення вірусів або їх геномів у сироватках крові цих хворих.

На нашу думку, це свідчить про можливий зв'язок між ентеровірусами, як тригерного чинника, причому як гострої, так і хронічної персистуючої ентеровірусної інфекції і розвитком патогенезу ГПМК.

ВИСНОВКИ

У 23,6±5,9 % хворих на ГПМК геноми ентеровірусів із сироваток крові виділяються частіше ($p < 0,05$), ніж у неврологічних хворих без судинної патології.

З 17 ПЛР-позитивних сироваток крові основної групи у 11 випадках було виділено ентеровіруси, які були ідентифіковані як віруси Коксаки В (серотипи 2, 3, 4) та віруси ЕСНО (серотипи 6, 9, 27 (два штами), 29), у трьох пробах виділений штам вірусу не вдалося ідентифікувати.

У 4 хворих на ГПМК у сироватці крові встановлено присутність Ig M та Ig G, а також ентеровірусних геномів, що дає підстави думати про наявність у них інфекції у стадії загострення. У 6 ПЛР-позитивних хворих на ГПМК виявлено лише Ig M за відсутності Ig G у сироватках крові, що свідчить про наявність у них гострої ентеровірусної інфекції.

У 4 ПЛР-позитивних хворих на ГПМК було виявлено лише Ig G за відсутності Ig M у сироватках крові хворих, що свідчить про наявність у них хронічної ентеровірусної інфекції. У сироватках крові 3 ПЛР-позитивних хворих не було виявлено ні Ig M, ні Ig G, що можна розцінити як наявність латентної ентеровірусної інфекції.

Наявність у хворих основної групи ознак як гострої, так і хронічної ентеровірусної інфекції, про що свідчить присутність Ig M та/або Ig G, виділення вірусів або їх геномів у сироватках крові цих хворих свідчить про можливу тригерну роль як гострої, так і хронічної персистуючої ентеровірусної інфекції у патогенезі ГПМК.

Для діагностики персистуючої ентеровірусної інфекції у хворих на ГПМК доцільно застосовувати поєднання ПЛР для виділення геномів ентеровірусів та ІФА для виявлення специфічних Ig M та Ig G до ентеровірусів.

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

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

ЛІТЕРАТУРА

- Алибек К., Пашкова А. Инфекция как фактор риска развития атеросклероза: современные представления и перспективы лечения // Лікар. справа. 2007. № 3. С. 3-13.

2. Бойко И.И. Энтеровирусы в водопроводной воде и обнаружение их с помощью бентонита. Автореф. дис. на соискание ученой степени канд биол. наук. Вірусологія 03.00.06 Київ, 1987. 21 с;
3. Борисов А.В., Семак А.Е., Чураков А.В. Роль инфекции в патогенезе церебрального атеросклероза и инфаркта мозга // Военная медицина. 2011. № 4. С. 65-71.
4. Виничук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения / Киев: Изд-во ООО «Космополис», 2003. С. 120.
5. Гирич В. Н. Энтеровирусы в сточных водах и научное обоснование способов деконтаминации: дис. ... доктора медицинских наук: 03.00.06, 14.00.07 / Гирич Виталий Николаевич. – К., 1982. – 303 с.
6. Гострі порушення мозкового кровообігу за даними нейрохірургічного відділення лікарні швидкої медичної допомоги м. Києва / Поліщук М. Ю. та ін. / Міжнародний неврологічний журнал. 2009. № 8 (30). С. 75-77.
7. Гострі порушення мозкового кровообігу: діагностика і лікування: методичні рекомендації / Мурашко Н. К. та ін. Київ, 2013. 47 с.
8. Линдсберг П. Дж., Грау А. Дж. Инфекционно-воспалительные процессы как факторы риска развития ишемического инсульта // Stroke: Российское издание: Научно-практический медицинский журнал. 2004. № 5. С. 77-92.
9. Лутай М.И., Голикова И.П., Слободской В.А. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе // Укр. кардиол. журн. 2007. № 5. С. 37-47.
10. Офіційні матеріали Державного комітету статистики, 2015. URL: <http://www.unn.gov.ua> (дата звернення: 20.07.2017).
11. Понятовський В.А., Бобир В.В., Ширококов В.П. Очищення стічних вод від ентеровірусів та бактеріофагів на спорудах бортницької станції аерації // Мікробіол. журн. 2014. Т. 76, № 2. С. 53-58.
12. Роль ентеровірусів в неінфекційній патології / Ширококов В. П. та ін. // Проблеми медицини. 1998. № 3. С. 20-25.
13. Рудык Ю. С. К вопросу о связи инфекции с атеросклерозом // Здоров'я України. 2004. № 94. С. 94-96.
14. Руководство по вирусологическим исследованиям полиомиелита, ВООЗ, Женева. 4-е издание. Москва, 2005. – 112 с.
15. Современные представления о роли микроорганизмов в индуцировании и развитии атеросклероза (обзор) / Купрюшин А.С. и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. №12 (2). 113-117.
16. Солопов В.Н. Астма. Как вернуть здоровье (издание 2-е). – М.: Электронная версия. 2002. 240 с. ISBN 5-7834-0030-0
17. Турчина Н.С. Клініко-експериментальне обґрунтування ролі вірусної інфекції в розвитку та наслідках ішемічного інсульту // Український неврологічний журнал. 2017. №1 (42). С.17-32.
18. Ширококов В.П., Амосова Е.Н., Кротенко А.В. Роль вирусков Коксаки В в патогенезе нестабільної стенокардії // Мат. науч. конф. “Актуальные вопросы медицинской вирусологии”. М., 1999. С. 55.
19. Юлиш Е.И. Персистирующие инфекции и человек. Стратегия взаимоотношений // Здоровье ребенка. 2009. №4 (19). Электронный ресурс. <http://www.mif-ua.com/archive/article/9462>
20. Correlation between lipid deposition, immune in Aamatory cell content and MNC class II expression in diffuse intimal thickening of the human aorta / Bobrychev Y.V. et al. // Atherosclerosis. 2011. Vol. 219. No. 1. P. 171-183.
21. Hankey G. J. Stroke. Chuechill Livngstone, 2002. 359 p.
22. Infectious causes of stroke. The Lancet / Fugate J. E. et al. // Infectious diseases. 2014. Vol. 14. No. 9. P. 869-880.
23. Lusta K.A., Orechov A.N. Computer image simulation and mathematic modeling of the very early stage of atherosclerosis sn human // Atherosclerosis Supplements. 2006. Vol. 7. No. 3. P. 208-209.
24. Miller E.C., Elkind M.S. Infection and Stroke: an Update on Recent Progress // Curr Neurol Neurosci Rep. 2016. No. 1. P. 2. doi: 10.1007/s11910-015-0602-9 (дата звернення: 27.07.2017).
25. Reszka E., Jegier B. Detection of infectious agents by polymerase chain reaction in human aortic wall // Cardiovasc.Pathol. 2008. Vol. 17, No. 5. P. 297-302.
26. Stassen F.R., Vainas T., Cathrien A. Bruggeman Infection and atherosclerosis. An alternative view on an outdated hypothesis // Pharmacol. Reports. 2008. Vol. 60. P. 85-92.
27. Zoltan Kis. Chronic infection and genetic factors in the development of ischemic stroke / Zoltan Kis et al. // New Microbiologica. 2007. Vol. 30. P. 213-220.

Отримано: 15.05.2018.

КОРЕЛЯЦІЯ МЕЖДУ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ОСНОВАНИИ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО И СЕРОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Андрюшкова Н.Г., Турчина Н.С., Мельник В.В., Долинчук Л.В., Понятовский В.А., Ширококов В.П.

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

Актуальность. Многочисленные вирусологические исследования доказывают значение энтеровирусов в соматической патологии человека. В то же время недостаточно освещены вопросы об этиопатогенетической роли энтеровирусной инфекции у больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК).

Цель: установление значения энтеровирусной инфекции как триггерного фактора в патогенезе ОНМК.

Материалы и методы. Парные сыворотки крови 72 больных ОНМК (основная группа) и 35 больных с неврологической патологией без сосудистой патологии (группа сравнения) были обследованы на наличие энтеровирусов с помощью вирусологического метода, выявление геномов энтеровирусов с использованием полимеразной цепной реакции и наличие специфических Ig M и Ig G к энтеровирусам в иммуноферментном анализе (ИФА).

Результаты. У 23,6±5,9 % больных ОНМК из сывороток крови были выделены геномы энтеровирусов, что достоверно чаще, чем у пациентов группы сравнения – 2,9±2,8 % (p < 0,05). Из 17 ПЦР-положительных сывороток крови основной группы в 11 случаях были выделены энтеровирусы, идентифицированные как вирусы Коксаки В (серотипы 2, 3, 4) и вирусы ЕСНО (серотипа 6, 9, 27 (два штамма), 29), три штамма вирусов не удалось идентифицировать. Установлено присутствие Ig M и Ig G в сыворотках крови у 4 больных ОНМК, а также энтеровирусных геномов, что дает основания говорить о свежей или недавно перенесенной энтеровирусной инфекцией, или о ее обострении. У 4 ПЦР-положительных больных были выявлены только специфические Ig G при отсутствии Ig M в сыворотках крови больных, что свидетельствует о наличии у них хронической энтеровирусной инфекции. Выявление только Ig M при отсутствии Ig G в сыворотках крови 6 ПЦР-положительных больных может свидетельствовать о наличии у них острой энтеровирусной инфекции. Не было выявлено ни Ig M, ни Ig G в сыворотках крови трех ПЦР-положительных больных, что, возможно, связано с наличием у них латентной энтеровирусной инфекции.

Выводы. Острая и хроническая персистирующая энтеровирусная инфекция играет возможно триггерную роль в развитии ОНМК. Для диагностики персистентной энтеровирусной инфекции у больных ОНМК целесообразно применять сочетание ПЦР для выявления геномов энтеровирусов, вирусологического метода для выделения и идентификации вирусов, а также ИФА для выявления специфических Ig M и Ig G к энтеровирусам.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, энтеровирусы, геном энтеровирусов, иммуноглобулины M и G, иммуно-ферментный анализ, полимеразная цепная реакция.

CORRELATION BETWEEN ENROVIRUS INFECTION AND ACUTE STROKE ON THE GROUND OF VIROLOGICAL, MOLECULAR GENETIC AND SEROLOGICAL METHODS OF DIAGNOSIS

Andriushkova N.G., Turchina N.S., Melnyk V.V., Dolinchuk L.V., Poniatovskiy V.A., Shyrobokov V.P.

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

Relevance. Numerous virological studies prove the importance of enteroviruses in human somatic pathology. However, the etiopathogenic role of enterovirus infection in patients with acute cerebrovascular disorder (GVМК) is not sufficiently highlighted.

Objective: to establish the value of enterovirus infection as a trigger factor in the pathogenesis of acute stroke.

Materials and methods. The pear blood serum of 72 patients with acute stroke (main group) and 35 patients with neurological pathology without vascular pathology (group of comparison) were screened for presence of enteroviruses using the virological method, detection of enterovirus genomes using a polymerase chain reaction and the presence of specific Ig M and Ig G to enteroviruses in the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. The enterovirus genomes were isolated from blood serum in 23,6±5,9 % of patients with acute stroke, that is significantly higher than in patients of the comparison group – 2,9±2,8 % (p < 0,05). The enteroviruses were isolated in 11 cases of 17 PCR-positive blood serum samples of the main group. These viruses were identified as Coxsackie B viruses (serotypes 2, 3, 4) and ECHO viruses (serotypes 6, 9, 27 (two strains), 29), three strains of viruses could not be identified. The presence of specific Ig M and Ig G in blood serum of 4 patients with HPMC, as well as enterovirus genomes, has been established. It suggest that they have a recent enterovirus infection, or can indicate a recent enterovirus infection or exacerbation of chronic enterovirus infection. Only specific Ig G in the absence of Ig M were detected in blood serum of 4 PCR positive patients, that can indicate chronic enterovirus infection. Only Ig M in the absence of Ig G was detected in blood serum of 6 PCR-positive patients, that can indicate acute enterovirus infection. No Ig M or Ig G in serum from three PCR-positive patients were detected, possibly due to the presence of latent enterovirus infection.

Conclusions. Acute and chronic persistent enterovirus infection plays a possible trigger role in the development of acute stroke.

The combination of PCR to detect genomes of enteroviruses, virological for the isolation and identification of viruses, and ELISA for the detection of specific Ig M and Ig G to enteroviruses should be recommended for the diagnosis of persistent enterovirus infection in patients with acute stroke.

Key words: acute stroke, enterovirus, enterovirus genome, immunoglobulin M and G, immune enzyme analysis, polymerase chain reaction.

ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ

Павлюченко А.К.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Украина, Киев
a.pavlyuchenkoiq@gmail.com

Рецензенты: проф. Чалый А.В., доц. Гурьянов В.Г.

Актуальность. В настоящее время не определены все варианты изменений органа зрения при анкилозирующем спондилоартрите (АС), не изучена взаимосвязь их с поражением опорно-двигательного аппарата, остается неизвестной степень влияния отдельных болезней глаз на клиничко-рентгенологические проявления АС и их прогностическая значимость.

Цель: изучить разные варианты изменений органа зрения при АС, взаимосвязь их с поражением опорно-двигательного аппарата, степень влияния отдельных болезней глаз на клиничко-рентгенологические проявления АС и их прогностическую значимость.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 79 больных АС (75 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 15 до 66 лет. Квартили длительности заболевания составили 3,9±18,8 лет, медиана 11,4 лет. Индекс Ричи составил 7,0±4,22 баллов, индекс Лансбури – 37,3±28,45 баллов, индекс прогрессирования артрита – 0,6±1,56 о.е. Пациентам выполняли рентгенологическое и ультразвуковое исследование периферических суставов, крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника, а также двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости. Оценивали следующие рентгенологические индексы: периферический метакарпальный Барнетта-Нордина, Рохлина, дисковый и вогнутости. Кроме того, проводили электрокардиографию, эхокардиографию и спирографию. Статистическая обработка результатов проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, непараметрического, одно- и многофакторного дисперсионного анализа. Оценивали средние значения и среднеквадратичные отклонения, коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона-Рао, Макнемара-Фишера и достоверность статистических показателей.

Результаты. Изменения органа зрения при анкилозирующем спондилоартрите диагностируются у 29 % от числа обследованных больных в соотношении «увеит-склерит-катаракта-кератит-глаукома-конъюнктивит» как 7:5:2:2:2:1, причем, болезни глаз определяют степень активности заболевания и темпы прогрессирования патологии опорно-двигательного аппарата, а также тяжесть артрита по индексам Ричи и Лансбури, достоверно влияет на интегральные признаки течения суставного синдрома, частоту поражения грудиноключичных, пястнофаланговых и локтевых сочленений, степень сужения артикулярных щелей, субхондрального склероза и остеокистоза, развитие остеоузурации и эпифизарного остеопороза, патологии кожи (увеит, кератит, глаукома, катаракта), почек (кератит, глаукома, конъюнктивит) и сердца (склерит).

Выводы. Практическую значимость может иметь обнаружение поражения грудиноключичных сочленений как фактора риска развития поражений органа зрения, наличие остеоузур – как фактора риска тяжелого течения воспаления сосудистой оболочки глаза, вовлечение в процесс лучезапястных и локтевых суставов – как предиктора периферического варианта увеита.

Ключевые слова: спондилоартрит анкилозирующий, изменения органа зрения.

Актуальность. По результатам выполненных эпидемиологических исследований, на долю анкилозирующего спондилоартрита (АС) приходится $\frac{3}{4}$ от числа случаев серонегативных спондилоартритов [4], а к самым частым внесуставным (системным) проявлениям болезни относится увеит (воспаление сосудистой оболочки глаза) [1, 6, 8, 11, 13, 18], который входит в критерии диагностики заболевания [19]. Среди всех пациентов со вторичным увеитом при воспалительных ревматических заболеваниях опорно-двигательного аппарата АС составляет $\frac{1}{4}$ случаев [12, 17]. При АС увеит почти в 2000 раз встречается чаще, чем при ревматоидном артрите, распространенность которого в популяции вдвое большая [9].

Патология глаз при АС является актуальной и сложной проблемой, требующей для успешного решения тесного сотрудничества специалистов разно-

го профиля [7, 20]. Поражение органа зрения может быть первым признаком начинающегося АС, еще до суставного дебюта заболевания [15], поэтому возникшая офтальмия диктует необходимость совместного участия в лечебно-диагностическом процессе и окулистов, и ревматологов. Помимо увеита, офтальмопатии у пациентов, страдающих АС, описываются в виде единичных наблюдений другой патологии глаз [10, 14]. В настоящее время не определены все варианты изменений органа зрения при АС, не изучена взаимосвязь их с поражением опорно-двигательного аппарата, остается неизвестной степень влияния отдельных болезней глаз на клиничко-рентгенологические проявления АС и их прогностическая значимость.

Цель работы: изучить разные варианты изменений органа зрения при АС, взаимосвязь их с пора-

жением опорно-двигательного аппарата, степень влияния отдельных болезней глаз на клинико-рентгенологические проявления АС и их прогностическую значимость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 79 больных АС (75 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 15 до 66 лет. Квартили длительности заболевания составили 3,9÷18,8 лет, медиана 11,4 лет. Полиартрит констатирован в 53 % наблюдений, высокая степень активности патологического процесса – в 28 %. Дугоотростчатые и межпозвоночные суставы были поражены у 94 % от числа обследованных больных, крестцовоподвздошные – у 48 %, коленные – у 44 %, плечевые – у 35 %, голеностопные – у 27 %, тазобедренные – у 25 %, лучезапястные – у 11 %, пястнофаланговые и локтевые – соответственно, у 9 %, верхнечелюстные, межфаланговые кистей и плюснефаланговые – у 6 %, межфаланговые стоп – у 5 %, грудноключичные – у 3 %. Поражение сердца с изменениями возбудимости миокарда, электрической проводимости камер и клапанного аппарата обнаружены в 68 % наблюдений, почек (мезангио-пролиферативный IgA- и IgM-гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, амилоидоз) – в 33 %, легких (интерстициальный пневмонит, нарушения вентиляционной рестриктивной респираторной функции) – в 14 %, кожи – в 5 %. Индекс Ричи составил 7,0±4,22 баллов, индекс Лансбури – 37,3±±28,45 баллов, индекс прогрессирования артрита – 0,6±1,56 о.е.

Пациентам выполняли рентгенологическое (*Multix-Compact-Siemens*, Германия) и ультразвуковое (*Envisor-Philips*, Нидерланды) исследование периферических суставов, крестцовоподвздошных сочленений и позвоночника, а также двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости (*QDR-4500-Delphi-Hologic*, США). Оценивали следующие рентгенологические индексы: периферический метакарпальный Барнетта-Нордина, Рохлина, дисковый и вогнутости. Кроме того, проводили электрокардиографию (аппараты МДАК-ЕК1Т, Украина и *Fukuda Denshi Cardimax-FX326*, Япония), эхокардиографию (*Acuson-Aspen-Siemens*, Германия) и спирометрию (*Master-Scope-Jaeger*, Германия).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, непараметрического, одно- (*ANOVA*) и многофакторного (*ANOVA/MANOVA*) дисперсионного анализа (*IBM SPSS Statistics Base v.22, Statistica-Stat-Soft*, США). Оценивали средние значения и среднеквадратичные отклонения, коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона-Рао,

Макнемара-Фишера и достоверность статистических показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения органа зрения диагностированы у 29 % от числа обследованных больных. Увеит на разных этапах развития заболевания имел место в 27 % случаев (двусторонний в 52 %), в 62 % наблюдений воспаление сосудистой оболочки глаза диагностировано либо в дебюте, либо в течение первого года от начала заболевания. Легкое течение этой офтальмопатии констатировано у 43 % больных, средней тяжести – у 24 %, тяжелое – у 33 % (медиана тяжести увеита составила 1,91 балла, квартили – 1,02÷2,80). В 86 % случаев диагностирован передний увеит, соответственно, в 52 % и 48 % отмечены острая и интермиттирующая его формы.

По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона-Рао, пол больных АС и степень активности болезни оказывают достоверное влияние на интегральные проявления увеита ($F=1,70$, $p=0,042$), а выполненный ANOVA указывает на связь с изменениями органа зрения общей степени активности АС ($F=15,26$, $p<0,001$) и темпов его прогрессирования ($F=3,96$, $p=0,006$). Помимо увеита, в 18 % наблюдений диагностирован склерит (в соотношении диффузный и узелковый как 1:6, двусторонний и односторонний как 1:3), в 9 % – катаракта (кортикальная и субкапсулярная как 1:4), в 8 % – кератит, в 6 % – глаукома, в 4 % – конъюнктивит.

С темпами прогрессирования АС и с поражением отдельных суставов тесно связаны увеит, кератит, глаукома и катаракта, а на выраженность патологии глаз влияют степень активности заболевания, наличие тендовагинитов, энтезопатий, тяжелое течение спондилопатии, наличие системного и эпифизарного остеопороза, артроанкилозов, экстраартикулярных признаков патологического процесса, интраартикулярных хондромных тел (при кератите).

Катаракта и конъюнктивит определяют темпы прогрессирования АС (соответственно, $F=4,59$, $p=0,002$ и $F=3,35$, $p=0,014$), катаракта и кератит – распространенность суставного синдрома ($F=2,16$, $p=0,027$ и $F=2,80$, $p=0,005$), кератит и глаукома – тяжесть артрита, оцененная по индексу Ричи ($F=1,97$, $p=0,028$ и $F=1,86$, $p=0,040$). Степень активности АС прямо коррелирует с тяжестью увеита ($r=+0,371$, $p=0,001$), склерита ($r=+0,281$, $p=0,012$), кератита ($r=+0,324$, $p=0,004$), глаукомы ($r=+0,283$, $p=0,012$) и конъюнктивита ($r=+0,267$, $p=0,017$).

Если без офтальмопатии средние параметры активности заболевания составили 1,75±0,667 балла, то развитие глазной патологии сопровождалось значимым повышением показателей на 42 % (соответственно, 2,48±0,790 баллов; $t=4,17$, $p<0,001$).

Только при наличии и отсутствии катаракты параметры активности АС мало отличаются между собой ($t=0,67$, $p=0,505$). Увеит сопровождается значимым повышением активности на 36 % ($t=3,43$, $p=0,001$), склерит – на 31 % ($t=2,57$, $p=0,012$), кератит – на 50 % ($t=3,01$, $p=0,004$), глаукома – на 47 % ($t=2,59$, $p=0,012$), конъюнктивит – на 43 % ($t=2,15$, $p=0,035$).

У пациентов без конъюнктивита индекс прогрессирования артрита составил $0,46 \pm 1,251$ о.е., а на фоне изменений органа зрения он был значимо большим – в 6,6 раза (соответственно, $3,02 \pm 5,182$ о.е.; $t=2,91$, $p=0,005$). Индекс Ричи в группах больных без кератита и глаукомы, соответственно, составил $6,6 \pm 3,78$ баллов и $6,7 \pm 3,83$ баллов, тогда как в случаях наличия этих вариантов изменений органа зрения, соответственно, – $11,7 \pm 6,59$ баллов ($t=2,97$, $p=0,004$) и $11,4 \pm 7,34$ баллов ($t=2,50$, $p=0,015$).

Распространенность суставного синдрома у больных АС от развития кератита и катаракты не зависит (соответственно, $t=1,90$, $p=0,061$ и $t=0,42$, $p=0,676$).

Изменения органа зрения при АС влияют ($t=3,36$, $p=0,02$) только на частоту поражения голеностопных сочленений, что демонстрирует ANOVA. Вовлечение в патологический процесс верхнечелюстных суставов свойственно больным без заболеваний глаз, а грудиноключичных – наоборот, лишь в случаях офтальмии. Если энтезопатии у пациентов, страдающих АС, при развитии глазной патологии не встречались, то такие экстраартикулярные проявления болезни зарегистрированы в 13 % наблюдений.

Можно сделать следующее заключение, имеющее практическую значимость: поражение грудиноключичных сочленений при АС является фактором риска развития офтальмий, а наличие последних – неким «защитным» фактором в отношении артрита верхнечелюстных суставов и воспаления энтезисов.

Параметры информативности поражения отдельных суставов при АС с изменениями органа зрения и без них (X, Y, Z) мало отличаются между собой. По данным многофакторного дисперсионного анализа, наличие и выраженность кератита и глаукомы оказывают значимое влияние на интегральный клинический спектр суставной патологии при АС (соответственно $F=2,43$, $p=0,007$ и $F=3,08$, $p=0,001$), а увеита, склерита и конъюнктивита – на рентгенологические признаки артрореструкции (соответственно, $F=1,92$, $p=0,012$; $F=3,11$, $p=0,006$; $F=2,31$, $p=0,035$).

Увеит, кератит и глаукома влияют на частоту поражения грудиноключичных (соответственно, $F=3,80$, $p=0,027$; $F=7,06$, $p=0,002$; $F=8,93$, $p<0,001$), пястнофаланговых (соответственно, $F=3,03$, $p=0,035$; $F=4,79$, $p=0,004$; $F=5,99$, $p=0,001$) и локте-

вых суставов (соответственно, $F=3,81$, $p=0,027$; $F=7,69$, $p=0,001$; $F=9,99$, $p<0,001$), лишь увеит – на вовлечение в процесс межфаланговых сочленений стоп ($F=4,11$, $p=0,020$) и плюснефаланговых ($F=4,27$, $p=0,018$), кератит и катаракта – на развитие гонита (соответственно, $F=2,85$, $p=0,043$ и $F=2,79$, $p=0,046$). Только склерит и конъюнктивит оказывают слабое воздействие на клинический характер суставного синдрома. От наличия изменений органа зрения мало зависит формирование тендовагинитов и энтезопатий.

От увеита и склерита зависят степень сужения суставной щели (соответственно, $F=7,55$, $p=0,008$ и $F=8,43$, $p=0,005$), субхондрального склероза (соответственно, $F=14,84$, $p<0,001$ и $F=14,33$, $p<0,001$) и остеокистоза (соответственно, $F=6,45$, $p=0,013$ и $F=8,18$, $p=0,006$). Кроме того, остеоузурация тесно связана со склеритом ($F=6,74$, $p=0,011$) и глаукомой ($F=5,46$, $p=0,022$), эпифизарный остеопороз – со склеритом ($F=6,88$, $p=0,011$) и конъюнктивитом ($F=8,19$, $p=0,005$), а катаракта оказывает значимое влияние на подхрящевой склероз ($F=5,59$, $p=0,021$).

Патология глаз при АС не воздействует на интегральные экстраартикулярные проявления заболевания, что демонстрирует многофакторный дисперсионный анализ Уилкоксона-Рао. По данным однофакторного анализа, офтальмопатии мало влияют на поражение кожи, сердца, легких и почек, хотя патология глаз у больных АС является неким «защитным фактором» в отношении кардиореспираторных изменений. Так, в случаях отсутствия офтальмопатии на 97 % чаще (статистически достоверно) констатируется кардиопатия, в 6,9 раз – пневмопатия.

На формирование интегрального состояния внесуставных проявлений АС оказывает значимое влияние наличие и тяжесть кератита ($F=4,70$, $p=0,002$), глаукомы ($F=5,28$, $p=0,001$), катаракты ($F=3,44$, $p=0,013$) и конъюнктивита ($F=5,69$, $p=0,001$), на что указывает выполненный многофакторный дисперсионный анализ.

Однофакторный дисперсионный анализ свидетельствует о влиянии на кожный синдром степени выраженности увеита ($F=3,80$, $p=0,027$), кератита ($F=7,06$, $p=0,002$), глаукомы ($F=8,93$, $p<0,001$) и катаракты ($F=7,06$, $p=0,002$), на развитие нефропатии – кератита ($F=3,83$, $p=0,013$), глаукомы ($F=3,77$, $p=0,014$) и конъюнктивита ($F=7,11$, $p<0,001$). Кроме того, кардиальная патология тесно связана со склеритом ($F=2,83$, $p=0,044$).

Развитие мерцания предсердий у больных АС испытывает значимое дисперсионное влияние глаукомы и конъюнктивита (соответственно, $F=3,99$, $p=0,049$ и $F=8,01$, $p=0,006$), изменения перикарда определяют увеит ($F=8,27$, $p=0,005$) и склерит ($F=5,34$, $p=0,024$), формирование блокады левой ножки пучка Гиса и гипертрофию миокарда меж-

желудочковой перегородки – только склерит (соответственно, $F=4,81$, $p=0,031$ и $F=5,74$, $p=0,019$). Необходимо отметить, что параметры функции внешнего дыхания от характера изменений органа зрения не зависят.

По результатам проведенного непараметрического анализа Макнемара, склерит сопровождается более частым развитием блокады левой ножки пучка Гиса ($\chi^2=4,64$, $p=0,031$) и изменений перикарда ($\chi^2=5,12$, $p=0,024$), катаракта – поражением аортального клапана ($\chi^2=3,98$, $p=0,046$), конъюнктивит – мерцательной аритмией ($\chi^2=7,45$, $p=0,006$).

От распространенности увеита зависит степень активности АС ($F=18,86$, $p<0,001$) и поражение голеностопных суставов ($F=3,38$, $p=0,048$), от формы воспаления сосудистой оболочки глаза – вовлечение в процесс грудиноключичных ($F=9,39$, $p=0,006$), пястнофаланговых ($F=5,54$, $p=0,030$), лучезапястных ($F=10,29$, $p=0,008$) и локтевых сочленений ($F=4,71$, $p=0,023$), от варианта склерита – наличие артрокальциатов ($F=4,57$, $p=0,046$).

Одно заболевание глаз констатировано в 26,1% случаев изменений органа зрения, два – в 39,1%, три и четыре, соответственно, – в 13,0%, пять – в 8,7%. Так называемый «офтальмологический пейзаж» (варианты изменений органа зрения у одного больного) оказывает значимое влияние на интегральный характер суставного синдрома ($F=1,57$, $p=0,004$) и экстраартикулярные проявления АС ($F=3,37$, $p<0,001$), а также на степень активности заболевания ($F=11,40$, $p<0,001$), что продемонстрировано одно- и многофакторным дисперсионным анализом.

С активностью и темпами прогрессирования патологического процесса установлена прямая корреляционная связь суммарных вариантов изменений органа зрения (соответственно, $r=+0,387$, $p<0,001$ и $r=+0,231$, $p=0,041$). Имеет место зависимость от характера изменений органа зрения поражений грудиноключичных ($F=6,65$, $p=0,002$), пястнофаланговых ($F=3,01$, $p=0,035$) и локтевых суставов ($F=4,18$, $p=0,019$), кожи ($F=6,65$, $p=0,002$) и почек ($F=2,87$, $p=0,042$), развитие энтезопатий ($F=10,50$, $p=0,002$), тендовагинитов ($F=13,83$, $p<0,001$), субхондрального склероза ($F=7,25$, $p=0,009$), остеокистоза ($F=6,41$, $p=0,013$) и остеопороза ($F=4,70$, $p=0,033$).

Существует мнение, что воспаление сосудистой оболочки глаза при семейном (наследственно ассоциированном) АС развивается чаще, чем в случаях спорадического варианта болезни [3]. С нашими результатами согласуется факт, что у больных АС увеит, как правило, носит односторонний интермиттирующий характер течения, причем у мужчин обострения происходят чаще [2], а возникновение этой глазной патологии нередко сочетается с энтезопати-

ями [5] и поражением миокарда [11]. Необходимо отметить, что при АС увеит считается фактором риска тяжелого быстро прогрессирующего течения суставного процесса [16], а другие офтальмопатии (склерит, кератит, катаракта, конъюнктивит, глаукома) у больных АС на предыдущих этапах были практически не изучены.

ВЫВОДЫ

1. Поражение глаз на разных этапах течения АС выявлено у 29 % от общего числа обследованных больных в виде увеита, склерита, кератита, катаракты, глаукомы и конъюнктивита в соотношении 7:5:2:2:1. При этом от пола пациентов зависят тяжесть увеита, с темпами прогрессирования артрита и с поражением отдельных суставов тесно связаны отдельные варианты офтальмии, а на выраженность их влияют степень активности заболевания, наличие тендовагинитов и энтезопатий, тяжесть спондилопатии, остеопороз и костно-деструктивные изменения артикулярного аппарата.

2. Поражения органа зрения определяют степень активности АС и темпы прогрессирования суставной патологии (конъюнктивит), а также тяжесть артрита по индексам Ричи и Лансбури (кератит, глаукома), влияют на интегральные признаки течения суставного синдрома (увеит, кератит, глаукома, конъюнктивит), частоту поражения грудиноключичных (увеит, кератит, глаукома, катаракта), пястнофаланговых и локтевых сочленений (увеит, кератит, глаукома).

3. От глазной патологии зависят степень сужения артикулярных щелей, субхондрального склероза и остеокистоза (увеит, склерит), развитие остеоузурации и эпифизарного остеопороза (склерит, глаукома, конъюнктивит), патологии кожи (увеит, кератит, глаукома, катаракта), почек (кератит, глаукома, конъюнктивит) и сердца (склерит).

4. Практическую значимость может иметь обнаружение поражения грудиноключичных сочленений как фактора риска развития поражений органа зрения, наличие остеоузур – как фактора риска тяжелого течения воспаления сосудистой оболочки глаза, вовлечение в процесс лучезапястных и локтевых суставов – как предиктора периферического варианта увеита.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что не имеют конфликта интересов, который может восприниматься таким, что может нанести вред беспристрастности статьи.

Источники финансирования. Эта статья не получила финансовой поддержки от государственной, общественной или коммерческой организации.

ЛІТЕРАТУРА

1. Эрдес Ш. Некоторые аспекты патогенеза анкилозирующего спондилита // Тер. арх. 2011. Т. 83, № 5. С. 51-56.
2. Agnani S., Choi D., Martin T.M., Austin C.R. Gender and laterality affect recurrences of acute anterior uveitis // Br. J. Ophthalmol. 2010. Vol. 94, No. 12. P. 1643-1647.
3. Almodovar R., Font P., Zarco-Montejo P., Collantes E. Phenotypic differences between familial versus sporadic ankylosing spondylitis: a cross-sectional Spanish registry of spondyloarthropathies (REGISPONSER) // Clin. Exp. Rheumatol. 2011. Vol. 29, No. 5. P. 822-827.
4. Braun J., Sieper J. Spondyloarthritis // Z. Rheumatol. 2010. Vol. 69, No. 5. P. 425-433.
5. Curkovič B. The pharmacotherapy of spondyloarthritis // Reumatizam. 2011. Vol. 58, No. 2. P. 65-68.
6. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications // Eur. J. Intern. Med. 2011. Vol. 22, No. 6. P. 554-560.
7. Fonollosa A., Adan A. Uveitis: a multidisciplinary approach // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 2011. Vol. 86, No. 12. P. 393-394.
8. Jakob E., Reuland M.S., Mackensen F., Harsch N. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center – a nalysis of 1916 patients // J. Rheumatol.-2009. Vol. 36, No. 1. P. 127-136.
9. Jimenez-Balderas F.J., Fernandez-Arrieta G., Camargo-Coronel A., Ake-Uc M.A. Uveitis in adult patients with rheumatic inflammatory autoimmune diseases at a tertiary-care hospital in Mexico City // J. Rheumatol. 2011. Vol. 38, No. 2. P. 325 – 330.
10. Kaliterna D.M. Spondyloarthritis – clinical features // Reumatizam. 2011. Vol. 58, No. 2. P. 51-53.
11. Kezic J.M., Davey M.P., Glant T.T., Rosenbaum J.T. Interferon- γ regulates discordant mechanisms of uveitis versus joint and axial disease in a murine model resembling spondylarthritis // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64, No. 3. P. 762 – 771.
12. Lee S.Y., Chung W.T., Jung W.J., Lee S.W. Retrospective study on the effects of immunosuppressive therapy in uveitis associated with rheumatic diseases in Korea // Rheumatol. Int. 2011. Vol. 24, No. 12. P. 77-83.
13. Max R., Lorenz H.M., Mackensen F. Ocular involvement in spondyloarthropathies: HLA B27 associated uveitis // Z. Rheumatol. 2010. Vol. 69, No. 5. P. 397-402.
14. Morovič-Vergles J., Culo M.I. Extra-articular manifestations of seronegative spondyloarthritis // Reumatizam. 2011. Vol. 58, No. 2. P. 54-56.
15. Nülle B., Both M., Heller M., Roeder J.B. Typical questions from the rheumatologist to the ophthalmologist and cooperating radiologist // Z. Rheumatol. 2008. Vol. 67, No. 5. P. 360-371.
16. Rosenbaum J.T., Chandran V. Management of comorbidities in ankylosing spondylitis // Am. J. Med. Sci. 2012. Vol. 343, No. 5. P. 364-366.
17. Rosenbaum J.T., Rosenzweig H.L. Spondyloarthritis: the eyes have it: uveitis in patients with spondyloarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. 2012. Vol. 8, No. 5. P. 249-250.
18. Sampaio-Barros P.D. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil // Am. J. Med. Sci. 2011. Vol. 341, No. 4. P. 287-288.
19. Van den Berg R., Van der Heijde D.M. How should we diagnose spondyloarthritis according to the ASAS classification criteria: a guide for practicing physicians // Pol. Arch. Med. Wewn. 2010. Vol. 120, No. 11. P. 452-457.
20. Zurutuza A., Andonegui J., Berčstegui L., Arruti N. Bilateral posterior scleritis // An. Sist. Sanit. Navar. 2011. Vol. 34, No. 2. P. 313-315.

Отримано 10.02.2018

ЗМІНИ ОРГАНА ЗОРУ ПРИ АНКІЛОЗУЮЧОМУ СПОНДИЛОАРТРИТІ

Павлюченко А.К.

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

Актуальність. В даний час не визначені всі варіанти змін органу зору при анкілозуючому спондилоартриті (АС), не вивчений взаємозв'язок їх з ураженням опорно-рухового апарату, залишається невідомою ступінь впливу окремих хвороб очей на клініко-рентгенологічні прояви АС і їх прогностична значущість.

Мета: вивчити різні варіанти змін органу зору при АС, взаємозв'язок їх з ураженням опорно-рухового апарату, ступінь впливу окремих хвороб очей на клініко-рентгенологічні прояви АС і їх прогностичну значимість.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилися 79 хворих АС (75 чоловіків і 4 жінки) у віці від 15 до 66 років. Квартилі тривалості захворювання склали 3,9, 18,8 років, медіана 11,4 років. Індекс Річі склав $7,0 \pm 4,22$ балів, індекс Лансбурі – $37,3 \pm 28,45$ балів, індекс прогресування артриту – $0,6 \pm 1,56$ в.о. Пацієнтам виконували рентгенологічне і ультразвукове дослідження периферичних суглобів, крижово-клубових зчленувань і хребта, а також двухенергетичну рентгеновську остеоденситометрію проксимального відділу стегнової кістки. Оцінювали такі рентгенологічні індекси: периферичний метакарпальний Барнетта-Нордін, Рохліна, дисковий і угнутості. Крім того, проводили електрокардіографію, ехокардіографію і спірографію. Статистична обробка результатів проведена за допомогою комп'ютерного варіаційного, кореляційного, непараметричного, одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу. Оцінювали середні значення і середньоквадратичні відхилення, коефіцієнти кореляції, критерії дисперсії, Стьюдента, Уїлксона-Рао, Макнемара-Фішера і достовірність статистичних показників.

Результати. Зміни органу зору при анкілозуючому спондилоартриті діагностуються у 29 % від числа обстежених хворих співвідношенням “увеїт-склерит-катаракта-кератит-глаукома-кон'юнктивіт” як 7:5:2:2:2:1, причому, хвороби очей визначають ступінь активності захворювання і темпи прогресування патології опорно-рухового апарату, а також тяжкість артриту за індексами Річі й Лансбурі, достовірно впливає на інтегральні ознаки перебігу суглобового синдрому, частоту ураження грудиноключичних, п'ястковофалангових і ліктьових зчленувань, ступінь звуження артикулярних шпарин, субхондрального склерозу та остеокістозу, розвиток остеоузурації і епіфізарного остеопорозу, патології шкіри (увеїт, кератит, глаукома, катаракта), нирок (кератит, глаукома, кон'юнктивіт) і серця (склерит).

Висновки. Практичну значимість може мати виявлення ураження грудинноключичних зчленувань як фактора ризику розвитку уражень органу зору, наявність остеоузур – як фактора ризику важкого перебігу запалення судинної оболонки ока, залучення до процесу променепазп'ясткових і ліктьових суглобів – як предиктор периферичного варіанту увеїту.

Ключові слова: спондилоартрит анкілозуючий, зміни органу зору.

CHANGES OF EYE AT ANKYLOSING SPONDYLARTHRTIS

Pavlyuchenko A.K.

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

Relevance. At present, all variants of changes in the eye in case of ankylosing spondylitis have not been determined, their relationship to the musculoskeletal system has not been studied, the degree of influence of certain eye diseases on the clinical and X-ray manifestations of ankylosing spondylitis and their prognostic significance remains unknown.

Objective. The purpose: to study different variants of changes in the eye in case of ankylosing spondylitis, their relationship to the defeat of the musculoskeletal system, the degree of influence of certain eye diseases on the clinical and X-ray manifestations of ankylosing spondylitis and their prognostic significance.

Materials and methods. 79 patients with AS (75 men and 4 women) aged 15 to 66 years were under observation. The quartiles of the disease duration were 3.9 and 18.8 years, median 11.4 years. The Richie index was 7.0 ± 4.22 points, the Lansbury index – 37.3 ± 28.45 points, the index of arthritis progression – 0.6 ± 1.56 p.u. Patients underwent x-ray and ultrasound examination of peripheral joints, sacroiliac joints and spine, as well as dual-energy X-ray osteodensitometry of the proximal femur. The following X-ray indices were assessed: peripheral metacarpal, Barnett-Nordin, Rokhlin, disc and concavity. In addition, electrocardiography, echocardiography and spirometry were performed. Statistical processing of the results was carried out with the help of computer variational, correlation, nonparametric, one- and multifactorial variance analysis. Mean values and average quadratic deviations, correlation coefficients, dispersion criteria, Student's test, Wilcoxon-Rao, McNemara-Fisher and reliability of statistical indicators were evaluated.

Results. Changes in the organ of vision in a cases of ankylosing spondylitis are diagnosed in 29% of the number of examined patients in the ratio of uveitis-scleritis-cataract-keratitis-glaucoma-conjunctivitis as 7: 5: 2: 2: 2: 1, and, eye diseases determine the degree of activity of the disease and the rate of progression of the pathology of the musculoskeletal system, as well as the severity of arthritis based on data of Richie and Lansbury indices, significantly affects the integral signs of the course of the joint syndrome, the incidence of sternocleid, metacarpophalangeal and ulnar articulations, the degree of narrowing of articular fissures, subchondral sclerosis and osteo cystosis, the development of osteo usuration and epiphyseal osteoporosis, pathology of the skin (uveitis, keratitis, glaucoma, cataracts), kidneys (keratitis, glaucoma, conjunctivitis) and the heart (scleritis).

Conclusions. Practical significance can be found in the lesion of the sternoclavicular joints as a risk factor for the development of lesions in the organ of vision, the presence of osteo usurations – as a risk factor for severe inflammation of the choroid of the eye, involvement in the process of wrist and elbow joints – as a predictor of the peripheral variant of uveitis.

Key words: ankylosing spondylitis, changes in the organ of vision.

HYGIENIC ASSESSMENT OF THE PARTICULAR MATER CONTENT IN THE AIR OF ZAPORIZHZHIA CITY

Sevalnev A.I., Sharavara L.P., Volkova Yu. V.

Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

volkovayuliyavladimirovna@gmail.com

Рецензент: доц. Благая А.В., проф. Омельчук С.Т.

Relevance. The greatest threat to human health is provided by the suspended particular mater with an aerodynamic diameter of 10 μm or less. Since they can lead to an increase of frequency of respiratory and cardiovascular diseases and contribute to an increase in mortality from these diseases.

Objective. The research was aimed to carrying out a hygienic assessment of the particular mater content of the PM_4 and PM_{10} fraction in the atmospheric air and in the air of the working area of the metallurgical enterprises.

Materials and methods. It was performed the 4000 studies of PM_4 and PM_{10} concentrations in the atmospheric air and 1838 - at workplaces. The study was carried out using a piezo-balanced measuring instrument for mass concentration of respirable dust - KANOMAX 3521.

Results. Monitoring of atmospheric air showed that PM_4 and PM_{10} are constant components of atmospheric air in the city of Zaporizhzhya. It was found that the maximum one-time concentrations of PM_{10} in the ambient air exceeded permissible concentration 20-minute mean only in sporadic cases, with the multiplicity exceeding 1.1-1.2 times. But daily average concentrations of these substances systematically exceeded recommended levels in 1.5 times. It was established that in the agglomeration, in the blast furnace guild and in the open-hearth guild departments the PM_{10} and PM_4 content in the air of the working area was 21.2 and 16.0 times, 31.8 and 24.4 times and 15.5 and 13.2 times more than at workers of factory management, respectively.

Conclusion. Organization of constant continuous monitoring of PM content in the air is a prerequisite for a correct assessment of their impact on the health of the population and workers.

Key words: particular mater, PM_4 , PM_{10} , atmospheric air, working air, nanoparticles.

Relevance. The suspended particles, especially small ones, are classified by the World Health Organization as priority pollutants by the level of influence on human health. The danger of dust particles for human health is confirmed by the data of extended domestic and foreign researches. The greatest threat to human health is provided by the particles of the $\text{PM}_{2.5}$ fraction – the substances with an aerodynamic diameter of 2.5 μm or less and PM_{10} particles with an aerodynamic diameter of 10 μm or less. $\text{PM}_{2.5}$ and PM_{10} contain respirable particles that are as small as they can penetrate the thoracic part of the respiratory system. It has been proved that particular mater (PM) can be suspended for a long time in the air, transported long distances from the source of formation and have the ability to penetrate into the lower parts of the respiratory system, reaching the bronchi and alveoli. The effect of respirable PM on health is fully documented [4,5,10,12]. It is known that a short-term, and especially extended effect of these particles can lead to an increase of frequency of respiratory and cardiovascular diseases and contribute to an increase the mortality rate from these diseases.

In EU and US countries, constant monitoring of the PM content in the ambient air is carried out at the state level, emission and concentration of these substances are monitored, there are approved calculation methods

for determining and estimating emissions of finely dispersed suspended particles; there are developed some steps for achieving the lowest concentrations of these pollutants in the air.

At the present, they are used the values, which are recommended by the WHO - average daily and average annual values, which are 25 mg/m^3 and 10 mg/m^3 for $\text{PM}_{2.5}$ and 50 mg/m^3 and 20 mg/m^3 for PM_{10} [1] respectively, to estimate the exposure of the population with particular mater.

For the air of the working area, the maximum permissible concentrations of particular mater are not established, although it has been scientifically confirmed the presence of PM dust fraction in various processes in different sectors [6,10].

The research was aimed to hygienic assessment of the particular mater content of the PM_4 and PM_{10} fraction in the atmospheric air in different regions of the industrial city and in the air of the working area of one of the large metallurgical enterprises.

MATERIALS AND METHODS

It is studied the concentration of particular mater in the atmospheric air of a large industrial city and in the air of the working area of metallurgical enterprise. The study was carried out in accordance with a unified

procedure using a piezo-balanced measuring instrument for mass concentration of respirable dust - KANOMAX 3521.

The concentration of fine dust in the ambient air was estimated in the most polluted districts of the city of Zaporozhye – Zavodskiy, Shevchenkivskiy, Voznesenovskiy and conditionally clean area – Kommunariskiy district. Totally it was performed the 3,000 measurements of the concentrations of PM_4 and PM_{10} .

To assess the concentrations of particular mater at workplaces of the main guilds of the metallurgical enterprise, they were conducted the 1838 studies of PM_4 and PM_{10} concentrations. The control group consisted of employees of the department of plant management, where the total dust content does not exceed the maximum permissible concentration.

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

In European cities, 74.5% and 94% of people were annually exposed to particular matter exceeding the WHO guidelines for PM_{10} and $PM_{2.5}$, respectively. In 2012, the maximum concentration of PM_{10} (40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) in the EU was exceeded for 28.6% of the urban population [11].

In Ukraine, the system for rationing, monitoring and estimating the concentration of particular mater in atmospheric air is currently lacking, which does not allow us to correctly estimate the population exposure to these aerosols.

Therefore, we also organized a monitoring of the content of finely dispersed dust fractions (PM_4 and PM_{10}) for hygienic assessment of the state of atmospheric air pollution with these substances and predicting the adverse effects of their influence on the health of citizens.

Earlier, when it was the analysis of the gross emissions of PM fractions of suspended substances, we found that Zavodskiy (7249.02 ± 389.5), Shevchenkivskiy (1524.4 ± 155.02) and Voznesenovskiy districts (511.88 ± 163.66) are the most contaminated in the city. In Zavodskiy district, the density of emissions from stationary sources was 172595.7 ± 9274.6 kg/m^2 on average for 5 years, in terms of 1 person this index was 134.34 ± 7.5 $\text{kg}/\text{person}/\text{year}$; in the Shevchenkivskiy district, the density of emissions was at the level of 23120.64 ± 2408.3 kg/m^2 and almost 10 $\text{kg}/\text{person}/\text{year}$; in Voznesenovskiy - 11127 ± 3557.8 kg/m^2 and about 5 $\text{kg}/\text{person}/\text{year}$, respectively [8]. Therefore, Zavodskiy, Shevchenkivskiy and Voznesenovskiy districts were selected as experimental, and Kommunariskiy became a control one, because, according to official statistical reports, the emissions of PM_{10} and $PM_{2.5}$ were not recorded.

The results of our work have shown that PM_{10} and PM_4 in different concentrations are constantly present in the air of both contaminated districts and in the

control one. It was found that the maximum one-time concentrations of PM_{10} in the residential areas of the control district exceeded 0.3 mg/m^3 , i.e. maximum permissible concentration 20-minute mean [9], only in sporadic cases, with the multiplicity exceeding 1.1-1.2 times. At the period of estimating daily average concentrations, it was found that PM_{10} systematically exceeded both the maximum permissible concentration 24-hour mean – 0.06 mg/m^3 [9], and the recommended levels of WHO (50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). For example, in the Voznesenovskiy region, the average daily concentrations of PM_{10} were from 0.029 ± 0.002 mg/m^3 to 0.089 ± 0.01 mg/m^3 , PM_4 – 0.025 ± 0.001 mg/m^3 to 0.042 ± 0.001 mg/m^3 . It was established the seasonal dynamics of atmospheric air pollution. The highest concentrations of studied pollutants were established during the summer period of the year, especially in August (maximum PM_{10} concentration was 0.2 mg/m^3 , PM_4 – 0.15 mg/m^3), and also in early September. The choice of period was connected with the prevailing wind direction in summer (northern, northeastern), an increase in the frequency of calm wind, surface inversions. In winter, atmospheric air in the Voznesenovskiy district is less polluted. The maximum values of PM_{10} concentration was identified at level of 0.07 mg/m^3 , PM_4 – 0.05 mg/m^3 [7].

Bulk and granular materials are mainly used in many industries such as metallurgy, mining, construction materials, mineral fertilizer production. In the process of their recycling and transportation, air-dispersed systems are inevitably created [13]. Depending on the type of production, both the chemical and the physical composition of the dust can change, which requires systematic monitoring of the dispersion of dust and, of course, the PM fractions. The high content of PM_{10} and $PM_{2.5}$ fractions in the air of the working area allows one to assume the presence of finer dispersity particles.

But at this moment, it is difficult to do a correct assessment of the exposure of workers employed in various industries to PM and nanoparticles, due to the inadequate data on the dispersion composition of dust emissions of production processes, the lack of normative and methodological documents for controlling the content of PM and nanoparticles in the air of the work area [2].

Scientific researches of Ulanova T.S. et al. about the content of particular mater and the nanoscale particles in the air of the working area of the mining industry confirm a significant excess of nanoparticles from 5 to 68 times in the air of the working area during the production process in relation to the control group - the employees of the administrative building [10].

Conducted by us studies of PM concentrations in the air of the working area in the main guilds of the metallurgical enterprise showed that the dust level of the PM_4 and PM_{10} fractions is significantly greater

than in the control group (workers of the plant management). It was established that the PM_{10} concentration in the sintering guild was $1.27 \pm 0.04 \text{ mg / m}^3$, the PM_4 concentration was $0.79 \pm 0.03 \text{ mg / m}^3$; in the blast-furnace guild the PM_{10} and PM_4 contents were 1.91 ± 0.11 and $1.22 \pm 0.05 \text{ mg / m}^3$, respectively; in the open-hearth guild, the PM_{10} and PM_4 contents were 0.93 ± 0.04 and $0.66 \pm 0.05 \text{ mg / m}^3$, respectively. The concentration of PM_{10} and PM_4 in the plant at the workplace was $0.06 \pm 0.006 \text{ mg / m}^3$ and $0.05 \pm 0.004 \text{ mg / m}^3$, respectively.

It was established that in the agglomeration department the PM_{10} and PM_4 content in the air of the working area was 21.2 ($p \leq 0.001$) and 16.0 times ($p \leq 0.001$) greater than in the control area; in the blast furnace guild 31.8 and 24.4 times greater ($p \leq 0.001$), respectively, and in the air of the working area of the open-hearth guild 15.5 times ($p \leq 0.001$) and 13.2 times ($p \leq 0.001$) than at workers of factory management. Also, the level of particular matter in the mechanical guild of metallurgical production exceeds 4.4 times ($p \leq 0.001$) for the PM_4 fraction and 3.3 times ($p \leq 0.001$) for the PM_{10} fraction the level of particular matter in comparison with the control group [6].

In the concrete, all dust and gas emissions of explored metallurgical, engineering and mining industries contain PM fractions - up to 80% of PM_{10} and up to 40% of $PM_{2.5}$. The dispersion composition of the dust depends on the specifics of the technological process, raw and materials. There are particles of the nanoscale range in emissions of many technological processes, which requires direct researches to study their impact on workers in particular and on the general population. Evaluation of the dust composition by fractions helps significantly in determining the area of influence of emission sources and estimating the exposure of the population to dangerous fractions of solid emissions. The introduction of an assessment of the fractional composition of dust in the procedures for justifying the standards for maximum permissible emissions and design of sanitary protection zones should be considered as a tool to increase the effectiveness of measures to ensure the sanitary and epidemiological welfare of the population [3].

One of the new topical directions in modern hygienic research is the determination of particles in a nanosized condition, which have the aerodynamic diameter less than 0.1 μm . In a nanoscale condition, any substances acquire new chemical, physical and biological properties that differ significantly from those in a macro condition [2]. It was established that the size of the particles is one of the important indicators of the influence on human health, along with the shape of the particles and their chemical composition.

An analysis of a large amount of scientific studies has shown that nanoparticles have a higher toxicity

than conventional microparticles, they are able to penetrate with unchanged condition through cellular barriers, and also through the blood-brain barrier into the central nervous system. They are able to circulate and accumulate in organs and tissues, causing more pronounced pathomorphological lesions of internal organs, and also, having a long half-life, nanoparticles are extremely difficult to be excreted from the body [14].

CONCLUSIONS

1. Conducting atmospheric air monitoring showed that PM_{10} and PM_4 are permanent components of the atmosphere in the city of Zaporozhye. Considering that the threshold level of atmospheric air pollution, below which PM_{10} does not affect health status has not yet been determined at present time, the problem of atmospheric air pollution with particular matter dust fractions requires a more detailed study to correctly assess of their impact on health of population.

2. It has been established that particular matter are determined in the air of the working area of the main and accessory guilds of the metallurgical enterprise, which level is significantly higher than in the air of the working area of the workers in the control group. To assess the degree of harmfulness of the impact of those particulars on the health status of workers, it is recommended that the PM_4 and PM_{10} content should be monitored continuously in the air of the work area during hygienic assessment of working conditions.

3. It is necessary to control the content of particular matter and ultrathin particles because of their toxicity and their presence in the atmosphere and in the air of the working zone of industrial enterprises, which are formed in the process of production.

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

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

BIBLIOGRAPHY

1. Информационный бюллетень: Качество атмосферного воздуха и здоровье / Европейское региональное бюро ВОЗ 2018. URL: [http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health).
2. Онищенко Г.Г. Организация надзора за оборотом наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека // Гигиена и санитария. 2011. № 2. С. 4-9.
3. Оценка экспозиции населения к мелкодисперсной пыли в зонах влияния промышленных стационарных источников / И.В. Май и др. // Анализ риска здоровью. 2014. С. 21-30.

4. Павловская Н.А., Рушкевич О.П. Биомаркеры для ранней диагностики воздействия угольной пыли и тела горняков // Профессиональная медицина и промышленная экология. 2012. №9. С. 36-42.
5. Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Ю.А. Рахманин и др. Москва: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 143 с.
6. Севальнев А.І., Шаравара Л.П. Гігієнічна оцінка вмісту дрібнодисперсного пилу у повітрі робочої зони працівників металургійного підприємства повного циклу // Сучасні медичні технології. 2016. № 3 (31). С.112-113.
7. Севальнев А.І., Волкова Ю.В. Дослідження вмісту зважених часток в атмосферному повітрі м. Запоріжжя // Сучасні медичні технології. 2016. № 3 (30). С.128-130.
8. Севальнев А.І., Волкова Ю.В. Оцінка забруднення атмосферного повітря м. Запоріжжя викидами пилу // Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2016 Запоріжжя, 2016. С. 64-65.
9. Дополнение № 8 к ГН 2.1.6.1338-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест». утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 19.04.2010 г. №26.
10. Уланова Т.С. Гилева О.В., Волкова М.В. Определение частиц микро- и нанодиапазона в воздухе рабочей зоны на предприятиях горнодобывающей промышленности / Т.С. Уланова, О.В. Гилева, М.В. Волкова // Анализ риска здоровью. 2015. С. 44-49.
11. Улучшение состояния окружающей среды и здоровья в Европе: насколько мы продвинулись в достижении этих целей? // Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2015. 164 с.
12. Kassomenos P.A., Dimitriou K., Paschalidou A.K. Human health damage caused by particulate matter PM (10) and ozone in urban environments: the case of Athens, Greece // Environ Monit Assess. 2013. Vol. 185 (8). P. 6933-6942.
13. Sources and variability of inhalable road dust particles in three European cities / F Amato et al. // Atmospheric Environment. 2011. Vol. 37. P. 6777-6787.
14. Stern S.T., McNeil S.E. Nanotechnology safety concerns revisited // Toxicology science. 2008. Vol. 101 (1). P. 4-21.

Отримано: 01.06.2018

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ВМІСТУ ТВЕРДИХ ЧАСТОЧОК В ПОВІТРІ МІСТА ЗАПОРІЖЖЯ

Севальнев А.І., Шаравара Л.П., Волкова Ю.В.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

Актуальність. Найбільшу небезпеку для здоров'я людини становлять суспендовані тверді частки з аеродинамічним діаметром 10 мкм та менше. Оскільки вони можуть привести до збільшення частоти респіраторних і серцево-судинних захворювань і сприяти збільшенню смертності від цих захворювань.

Мета. Гігієнічна оцінка вмісту суспендованих твердих часток дрібнодисперсних фракцій PM_4 та PM_{10} в атмосферному повітрі та в повітрі робочої зони металургійного підприємства.

Матеріали та методи. Було проведено 4000 досліджень концентрацій PM_4 і PM_{10} в атмосферному повітрі і 1838 - на робочих місцях. Для визначення концентрацій респірабельних аерозолів був використаний метод п'єзобалансового зважування осажденої проби пилу за допомогою аналізатора аерозолу KANOMAX-3521.

Результати. Моніторинг атмосферного повітря показав, що PM_4 і PM_{10} є постійними компонентами атмосферного повітря в місті Запоріжжя. Було встановлено, що максимальні разові концентрації PM_{10} в навколишньому повітрі перевищують ГДК максимально разову тільки в спорадичних випадках, кратність перевищення становить 1,1-1,2 рази. Середньодобові концентрації цих речовин систематично перевищують рекомендовані рівні в 1,5 раз. Було встановлено, що в агломераційному, в доменному і мартенівському цехах вміст PM_{10} і PM_4 в повітрі робочої зони був в 21,2 і 16,0 разів, у 31,8 і 24,4 рази і в 15,5 і 13,2 рази більше, ніж у працівників заводоуправління, відповідно.

Висновок. Організація постійного моніторингу вмісту PM у повітрі є необхідною умовою для правильної оцінки їх впливу на здоров'я населення та працівників.

Ключові слова: тверді часточки, PM_4 , PM_{10} , атмосферне повітря, повітря робочої зони, наночастки.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ТВЕРДЫХ ЧАСТИЦ В ВОЗДУХЕ ГОРОДА ЗАПОРОЖЬЕ

Севальнев А.И., Шаравара Л.П., Волкова Ю.В.

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Актуальность. Наибольшая угроза для здоровья человека представляют взвешенные твердые частицы с аэродинамическим диаметром 10 мкм или менее. Поскольку они могут привести к увеличению частоты респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний и способствовать увеличению смертности от этих заболеваний.

Цель. Гигиеническая оценка содержания взвешенных твердых частиц мелкодисперсных фракций PM_4 и PM_{10} в атмосферном воздухе и в воздухе рабочей зоны металлургических предприятий.

Материалы и методы. Было проведено 4000 исследований концентраций PM_4 и PM_{10} в атмосферном воздухе и 1838 – на рабочих местах. Для определения концентраций респираторных аэрозолей был использован метод пьезобалансного взвешивания осажденной пробы пыли с помощью анализатора аэрозоля KANOMAX-3521.

Результаты. Мониторинг атмосферного воздуха показал, что PM_4 и PM_{10} являются постоянными компонентами атмосферного воздуха в городе Запорожье. Было обнаружено, что максимальные разовые концентрации PM_{10} в окружающем воздухе превышают ПДК максимально разовую только в спорадических случаях, кратность превышения составляет 1,1-1,2 раза. Среднесуточные концентрации этих веществ систематически превышают рекомендуемые уровни в 1,5 раз. Было установлено, что в агломерационном, в доменном и мартеновском цехах содержание PM_{10} и PM_4 в воздухе рабочей зоны было в 21,2 и 16,0 раз, в 31,8 и 24,4 раза и в 15,5 и 13,2 раза больше, чем у работников заводоуправления, соответственно.

Вывод. Организация постоянного непрерывного мониторинга содержания РМ в воздухе является необходимым условием для правильной оценки их влияния на здоровье населения и работников.

Ключевые слова: твердые частицы, PM_4 , PM_{10} , атмосферный воздух, воздух рабочей зоны, наночастицы.

УДК 614.8 + 517.3 (622 + 669)

ІНТЕГРАЛЬНА ОЦІНКА ПРОФЕСІЙНОГО РИЗИКУ НЕЩАСНИХ ВИПАДКІВ ТА ТРАВМ НА ВИРОБНИЦТВІ

Орехова О.В., Павленко О.І.

*ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини»,
Кривий Ріг, Україна
orehovaoksana@ukr.net*

Рецензенти: доц. Антоненко А.М., доц. Вавріневич О.П.

Актуальність. Одним з основних напрямків сучасної медицини є вивчення комплексного впливу різних факторів техногенного, робочого і соціального середовища на рівень суспільного і професійного здоров'я.

Ціль. Розробити критерії інтегральної оцінки професійного ризику від нещасних випадків та травм на виробництві.

Матеріали та методи. Було проаналізовано 2 305 нещасних випадків та травм на 11 промислових підприємствах за формами Н-5 та Н-1.

Результати. Визначення підозрюваного ризику техногенного походження ґрунтується на показниках техногенного ризику, ймовірності виникнення небезпечної ситуації, ймовірності виникнення загрози здоров'ю працівника від небезпечної ситуації внаслідок погіршення умов праці, ймовірності важкості наслідків для здоров'я працівника від небезпечної ситуації внаслідок погіршення умов праці та коефіцієнту, що враховує взаємне розташування небезпечного обладнання. Визначення потенційного ризику для окремих дій персоналу, що працюють на цьому обладнанні, ґрунтується на показниках ризику для даної загрози, ймовірності виникнення небезпечної ситуації за кількістю нещасних випадків та травм, оцінки важкості нещасного випадку або травми, оцінки давності нещасного випадку або травми, оцінки тривалості дії небезпеки.

Висновок. З метою ефективного керування професійним ризиком на підприємствах гірничо-металургійної галузі, запобігання нещасним випадкам на виробництві, зменшенню втрат економіки в результаті виробничого травматизму, інвалідизації, необхідно застосовувати «Інтегральну модель оцінки та керування професійним ризиком», ваговою складовою якої є оцінка професійного ризику від нещасних випадків та травм на виробництві.

Ключові слова: ризик нещасного випадку, здоров'я працівників, умов праці, гірничо-металургійний комплекс.

Актуальність. Одним з основних напрямків сучасної медицини є вивчення комплексного впливу різних факторів техногенного, робочого і соціального середовища на рівень суспільного і професійного здоров'я. При цьому особливого значення набуває розробка і використання сучасних адекватних методів оцінки впливу шкідливих факторів виробничого середовища і трудового процесу на стан здоров'я працюючого населення [1, 2, 3, 4, 5].

В умовах реформування профілактичного напрямку медицини пріоритету набуває комплексна оцінка професійного ризику, яка відображає взаємозв'язок факторів виробничого середовища, які впливають на функціональний стан організму працівників в залежності від професійної приналежності [6].

Базуючись на основних положеннях «Плану МОП», було розроблено проект Федерації професійних спілок України «Структура національної стратегії безпеки праці на 2011-2020 рр.», у якому, зокрема, йдеться про те, що національна стратегія охорони праці спрямована на створення ефективної системи запобігання нещасним випадкам на виробництві і виникненню професійних захворювань; зменшення втрат економіки України в результаті виробничого травматизму і професійних захворювань, інвалідизації, внаслідок яких виробництво втрачає професійно підготовлені кадри. Крім того,

у Структурі національної стратегії висвітлена така актуальна проблема, як своєчасність виявлення та усунення причин виникнення виробничих травм і професійних захворювань, а також застосування відповідних профілактичних заходів з метою значного зниження рівнів виробничого травматизму та захворюваності, економічних втрат підприємств та досягнення збереження здоров'я і високої професійної працездатності робітників. Реалізацію всього вищезазначеного автори проекту «Структура національної стратегії безпеки праці на 2011-2020 рр.» бачать у проведенні регулярних перспективних науково-дослідних робіт з гігієни та охорони праці. Цей план буде реалізований у рамках Програми з безпеки і здоров'я на роботі (SafeWork) разом з міжнародним відділом трудових стандартів (NORMES) і у співпраці з Бюро дій роботодавців і працівників МОП [7-9].

Мета. Розробити критерії інтегральної оцінки професійного ризику від нещасних випадків та травм на виробництві.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження були проведені на 11 промислових підприємствах гірничо-металургійної галузі України. Аналіз рівня нещасних випадків на виробництві

був виконаний за формами Н-5 та Н-1. Всього було проаналізовано 2 305 нещасних випадків та травм. Для обробки отриманих результатів та оцінки і керування ризиком був застосований математико-статистичний метод.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До небезпек нещасного випадку відноситься раптове й некероване джерело енергії: предмет, що рухається, некерований рух або енергія. Перелік небезпек нещасного випадку необхідний для контролю таких робіт, у яких є декілька технологічних операцій, механізми й пристрої, а також для роботи в умовах, що змінюються.

1. Ймовірність послизнутись – підлогу, сходи й коридори потрібно утримувати в такому стані, щоб небезпеки послизнутись не було. Така небезпека може виникнути під час попадання на підлогу деяких речовин, сторонніх предметів, а також вологи та льоду.

2. Ймовірність спіткнутись – підлогу, сходи й коридори потрібно утримувати в такому стані, щоб небезпеки спіткнутися не було. На шляхах руху й виробничих ділянках не повинно бути у звичайних умовах переміщення предметів або конструкцій, що створюють перешкоди. Підлога повинна бути без ушкоджень.

3. Ймовірність падіння з висоти (у т.ч. підйом та спуск) – підйоми на висоту й спуски з неї потрібно організувати так, щоб забезпечити як безпеку тих, хто підіймаються або спускаються, так і виробничі роботи з підйому/спуску. У виробничих приміщеннях небезпеки падіння можна уникнути за допомогою поруччя, огорожень, захисних козирків або інших пристроїв. Працівникові варто організувати безпечний доступ до робочого місця на висоті.

4. Затискання між предметами – предмет, що рухається, може затиснути частину тіла або все тіло працівника.

5. Небезпека залишитись у зачиненому приміщенні – занадто вузький вихід може викликати серйозну небезпеку залишитися в тісному або холодному приміщенні.

6. Використання електричних приладів та електроустановок – інструмент повинен бути таким, щоб працівник був захищений від небезпеки ураження електричним струмом. Удар електричним струмом або розряд статичної електрики можуть самі по собі бути небезпечними для життя. Крім того електричний струм може викликати падіння або рефлекторне утримання джерела розряду.

7. Перевезення вантажів та інші переміщення – внутрішній рух на робочій ділянці (навантажувачі, велосипеди, частини верстатів, що рухаються, засоби переміщення), а також за межами приміщення можуть викликати небезпеку нещасного випадку.

Крім того, потрібно перевіряти безпеку руху під час роботи й по дорозі на роботу.

8. Нестача або відсутність кисню – нестача або відсутність кисню може виникнути, наприклад, у ємностях і закритих приміщеннях, у яких зберігаються речовини або вантажі, що поглинають кисень.

9. Небезпека потрапляння у воду – на робочому місці, де є небезпека утоплення, необхідно мати засоби порятунку.

10. Небезпека від падіння предметів (падіння предметів з висоти, перекидання предметів, відскокування предметів або речовин, удар, що спричинений предметом, що рухається, застрягання у предметі, що рухається, небезпека порізів, колоті рани) – предмети й речовини, які можуть відлетіти, упасти, звалитися на працівників, варто зберігати на складі, і використовувати лише тоді, коли можна уникнути небезпеки. Небезпеки отримання колючих або різаних ран є значно більшими при ручних роботах.

11. Відсутність засобів індивідуального та колективного захисту – незадовільний стан таких засобів або їхня відсутність підвищують ризик нещасного випадку в порівнянні зі станом, коли всі засоби захисту в належному стані.

12. Небезпечна робота та ризик – прийняття на себе ризику означає свідоме схвалення ситуації підвищеного ризику. Небезпечна робота означає використання небезпечних прийомів праці, відмова від засобів захисту і недотримання інструкцій з безпеки. Небезпечна робота може викликати нещасний випадок не лише у працівників, але й у сторонніх осіб.

13. Надзвичайні ситуації та несправності – надзвичайні ситуації й усунення несправностей створюють високу небезпеку нещасного випадку при виконанні ремонтних і інших робіт, а також супроводжуються іншими факторами небезпеки (наприклад, незручна робоча поза).

14. Вживання алкоголю та наркотичних засобів – використання алкоголю й наркотиків або похмільний стан підвищують ризик нещасного випадку як стосовно самих працівників, так і колег по роботі.

15. Недоліки аварійної сигналізації та засобів рятування – на робочому місці необхідно запобігати можливості пожежі, вибуху, ядухи або інших нещасних випадків за допомогою систем безпеки (засобів пожежогасіння, засобів індивідуального захисту, рятувальних пристроїв), які спрацьовують як сигналізація при виникненні небезпеки, захищають від небезпеки й допомагають урятуватися. Необхідність засобів безпеки й порятунку залежить від умов робочого місця й характеру роботи.

16. Недоліки в системі надання першої допомоги – на виробничій дільниці необхідно призначити осіб, здатних надати першу допомогу. Для них варто

організувати навчання. Виробничі дільниці повинні бути оснащені засобами надання першої допомоги. Кожний працівник повинен знати прийоми надання першої допомоги та основні відомості про систему надання першої допомоги. Необхідно відвести спеціальне місце для надання першої допомоги потерпілому.

На кожному підприємстві в обов'язковому порядку повинно бути передбачено місце для надання першої медичної допомоги для можливості:

- надавати першу допомогу постраждалому у разі нещасного випадку;
- здійснювати допомогу при транспортуванні постраждалих у разі нещасного випадку;
- визначати характер пошкоджень та загроз здоров'ю та життю постраждалих у разі нещасних випадків;

– негайно сповіщати свого безпосереднього керівника про будь-яку ситуацію, що загрожує життю та здоров'ю людей, про кожен нещасний випадок, що виникнув на виробництві.

Оцінка ризику нещасного випадку та травм на виробництві

Першим етапом оцінки ризику є визначення підозрюваного ризику техногенного походження (обладнання і технологія на дільниці, підприємстві тощо). Для кожного типу обладнання що знаходиться на дільниці проводиться оцінка підозрюваного і передбачуваного ризику R_t за формулою Ісакаві:

$$R_t = P_1 \times P(A) \times S \times K$$

де R_t – техногенний ризик;

P_1 – ймовірність виникнення небезпечної ситуації (табл. 1);

$P(A)$ – ймовірність виникнення загрози здоров'ю працівника від небезпечної ситуації А в наслідок погіршення умов праці (табл. 2);

S – ймовірність важкості наслідків для здоров'я працівника від небезпечної ситуації в наслідок погіршення умов праці (табл. 3);

K – коефіцієнт, що враховує взаємне розташування небезпечного обладнання, оцінюється в діапазоні 1,0-1,2.

Після оцінки складових формули проводиться визначення категорії ризику (табл. 4)

Другим етапом дослідження є визначення потенційного ризику для окремих дій персоналу, що працюють на цьому обладнанні.

Ризик для конкретної загрози, спричинений персоналом R_n , визначають за формулою:

$$R_n = P_1 \times S \times D \times T$$

Де R_n – ризик для даної загрози;

P_1 – ймовірність виникнення небезпечної ситуації за кількістю нещасних випадків та травм (табл. 6);

S – оцінка важкості нещасного випадку або травми (табл. 7);

Таблиця 1

Шкала оцінки ймовірності виникнення небезпечної ситуації (P_1)

Критерії ймовірної послідовності небезпечних випадків, пов'язаних з відмовою обладнання	Оцінка в балах (P_1)
Один раз на 20 років	1
Один раз на 5 років	2
Щорічно	3
Двічі на рік	4
Щомісячно	5
Два рази на місяць	6
Щотижня	7
Двічі на тиждень	8
Щоденно	9
Постійно	10

Таблиця 2

Шкала оцінки ймовірності виникнення загрози здоров'ю працівника від небезпечної ситуації «А» внаслідок погіршення умов праці

Критерій ймовірної загрози здоров'ю працівника	Оцінка в балах $P(A)$
Ймовірність до 10 %	1
Ймовірність 11-20 %	2
Ймовірність 21-30 %	3
Ймовірність 31-40 %	4
Ймовірність 41-50 %	5
Ймовірність 51-60 %	6
Ймовірність 61-70 %	7
Ймовірність 71-80 %	8
Ймовірність 81-90 %	9
Ймовірність 91-100 %	10

D – оцінка давності нещасного випадку або травми (табл. 8);

T – оцінка тривалості дії небезпеки (табл. 9).

Після оцінки складових формули проводиться визначення категорії ризику (табл. 10).

Заходи щодо керування ризиками від нещасного випадку

1. Раціональна організація робочого місця сприяє запобіганню нещасних випадків та травм.

2. Ризик нещасного випадку значно зменшується при дотриманні на робочих площадках, сходах й проходах вимог промислової санітарії.

3. Місця пересування працівників на території підприємства повинні бути обладнані пішохідними зонами та захисними конструкціями.

4. Освітлення робочого місця повинно відповідати категорії виконуваної роботи.

5. Ризики нещасних випадків, пов'язані з використанням верстатів і інших технічних пристроїв зменшуються при використанні справної техніки, що відповідає вимогам нормативних документів, а також дотриманням періодичні ревізії та ремонтів.

6. Дотримання вимог охорони праці є обов'язковою умовою зниження ризику нещасних випадків та травм.

Таблиця 3

Шкала оцінки ймовірності важкості наслідків для здоров'я працівника від небезпечної ситуації в наслідок погіршення умов праці
(Оцінюється за літературними даними)

Критерій ймовірної загрози здоров'ю працівника	Оцінка в балах (S)
Незначні перебої в роботі, що не призводять до травм, забиття тощо	1
Дрібні пошкодження що легко усунути і які можуть призвести до легких травм (синців, порізів) та не перешкоджають роботі	2
Пошкодження обладнання (що можна усунути стандартними процедурами ремонту) яке може призвести до травм з відсутністю на робочому місці менше 3 робочих днів	3
Часткове пошкодження обладнання (що можна швидко усунути заміною комплектуючих) яке може призвести до травм з відсутністю на робочому місці від 3 робочих днів до 3 тижнів	4
Часткове пошкодження обладнання (що можна усунути заміною комплектуючих з тривалим ремонтом) яке може призвести до травм з відсутністю на робочому місці більше 3 тижнів	5
Серйозне пошкодження обладнання, необхідність спеціальних заходів захисту (тривалий час ремонту) яке може призвести до травм з відсутністю на робочому місці більше 3 тижнів та проблем зі станом здоров'я	6
Неможливість повного відновлення обладнання (неможливість підтримувати його технічні характеристики), що призводить до постійного зниження працездатності працівника	7
Тимчасовий дозвіл на експлуатацію обладнання, загроза інвалідності працівника	8
Аварія (відновлення обладнання неможливе) повна інвалідність працівника	9
Техногенна катастрофа, що призводить до смерті персоналу	10

Таблиця 4

Категорія ризику R_r

Техногенний ризик (R_r), бали	Категорія ризику
≤ 5	Відсутній
6–15	Малозначний
16–30	Малий
31–125	Середній
126–280	Високий
281–400	Дуже високий
≥ 401	Недопустимий

Таблиця 6

Ймовірність виникнення небезпечної ситуації за кількістю нещасних випадків та травм

Кількість нещасних випадків та травм	Оцінка в балах (P_1)
Нещасні випадки та травми відсутні за останні 10 років	1
1–2 нещасних випадки та травми останні 10 років	2
3–4 нещасних випадки та травми за останні 10 років	3
5–9 нещасних випадки та травми за останні 10 років	4
Щорічно, є закономірність	5

Для оцінки результативності запропонованих заходів існують ключові індикатори:

- динаміка виробничого травматизму;
- динаміка професійної захворюваності;
- кількість випадків інвалідності внаслідок трудового каліцтва;
- кількість днів непрацездатності на один нещасний випадок;
- зниження зайнятих в умовах, що не відповідають гігієнічним вимогам;
- зниження кількості робочих місць з шкідливими і небезпечними виробничими факторами;

Таблиця 7

Оцінка важкості нещасного випадку або травми

Значимість нещасного випадку або травми	Оцінка в балах (S)
Мікротравма, синець, поріз тощо, робота можлива після надання першої допомоги	1
Травма, що призводить до тимчасової втрати працездатності, перелом, забиття, опік, тощо	2
Важка травма, відкритий перелом, травми ока, тощо	3
Нещасний випадок що призвів до смерті працівника	4
Груповий нещасний випадок	5

Таблиця 8

Оцінка давності нещасного випадку або травми

Давність нещасного випадку або травми	Оцінка в балах (Д)
Останній випадок був більше як 10 років тому, або не було взагалі	1
Останній випадок був 10 років тому	1,1
Останній випадок був 9 років тому	1,2
Останній випадок був 8 років тому	1,3
Останній випадок був 7 років тому	1,4
Останній випадок був 6 років тому	1,5
Останній випадок був 5 років тому	1,6
Останній випадок був 4 роки тому	1,7
Останній випадок був 3 роки тому	1,8
Останній випадок був 2 роки тому	1,9
Останній випадок був 1 рік тому	2,0

- зниження кількості нещасних випадків на виробництві зі смертельним наслідком;
- зниження смертності від впливу шкідливих і небезпечних виробничих факторів;
- динаміка смертності працездатного населення;

Таблиця 9

Оцінка тривалості дії небезпеки

Тривалість дії небезпеки	Оцінка в балах (Т)
Постійна небезпека відсутня	1
Небезпека триває менше 2,5 годин за зміну	2
Небезпека триває 2,5–5 годин за зміну	3
Небезпека триває більше 5 годин за зміну	4

Таблиця 10

Категорія ризику R_p

Значення ризику (R) в балах	Категорія ризику
0	Відсутній
1-21	Малозначимий
22-55	Малий
56-94	Середній
95-130	Високий
131-165	Дуже високий
166-200	Недопустимий

– показники середньої очікуваної тривалості життя;

– динаміка виявлених професійних захворювань.

ВИСНОВКИ

1. З метою створення ефективної системи запобігання нещасним випадкам на виробництві, зменшенню втрат економіки України в результаті виробничого травматизму, інвалідизації, внаслідок яких виробництво втрачає професійно підготовлені кадри, необхідно своєчасно та всебічно проводити інтегральну оцінку професійного ризику від нещасних випадків та травм на виробництві.

2. Визначення підозрюваного ризику техногенного походження ґрунтується на показниках техногенного ризику, ймовірності виникнення небезпечної ситуації, ймовірності виникнення загрози здоров'ю працівника від небезпечної ситуації внаслідок погіршення умов праці, ймовірності важкості наслідків для здоров'я працівника від небезпечної ситуації внаслідок погіршення умов праці та коефіцієнту, що враховує взаємне розташування небезпечного обладнання.

3. Визначення потенційного ризику для окремих дій персоналу, що працюють на цьому обладнанні, ґрунтується на показниках ризику для даної загрози, ймовірності виникнення небезпечної ситуації за кількістю нещасних випадків та травм, оцінки важкості нещасного випадку або травми, оцінки давності нещасного випадку або травми, оцінки тривалості дії небезпеки.

4. З метою ефективного керування професійним ризиком на підприємствах гірничо-металургійної галузі України необхідно застосовувати «Інтеграль-

ну модель оцінки та керування професійним ризиком» ваговою складовою якої є оцінка професійного ризику від нещасних випадків та травм на виробництві.

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

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Іпатов А.В., Сергієні О.В., Войтчан Т.Г. Сучасні проблеми інвалідності внаслідок професійної захворюваності в Україні // Гігієнічна наука та практика на рубежі століть : матеріали XIV з'їзду гігієністів України. 19-21 травня 2004 р. (Дніпропетровськ). Т. II. К., 2004. С. 35-38.
2. Концепція Загальнодержавної цільової соціальної програми «Збереження і розвиток трудового потенціалу України на 2008-2017 роки» / Український журнал з проблем медицини праці. 2007. Вип. 12, № 4. С. 3-9.
3. Нагорна А.М. Загальна й професійна захворюваність працюючого населення // Гігієнічна наука та практика на рубежі століть : матеріали XIV з'їзду гігієністів України, 19-21 травня 2004 р., Дніпропетровськ. 2004. Т. 2. С. 29-32.
4. Нагорна А.М. Трудовий потенціал в Україні : медико-соціальні і демографічні характеристики (огляд літератури та власних досліджень) // Журнал НАМН України. 2016. № 1. С. 70-80.
5. Проблемы старения и профессионального долголетия трудоспособного населения / Артамонова В.Г., Хурцилава О.Г., Хавинсон В.Х. [и др.] // Профессия и здоровье : материалы X Всерос. Конгресса. М.: Медицина, 2011. С. 27-29.
6. Павленко О.І. Керування ризиками розвитку професійної пилової патології легень у працівників сучасного металургійного виробництва : дис. канд. мед. наук : спец. 14.02.01 «Гігієна та професійна патологія». Київ, 2015. 200 с.
7. International Labour Office (ILO). 1998. Technical and ethical guidelines for workers' health surveillance (OSH 72) (Geneva, International Labour Office). Mode of access: www.ilo.org/global/publications/ilo-bookstore/order-online/books/WCMS_PUBL_9221108287_EN/lang-en/index.htm.
8. International Labour Office (ILO). 2011. ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses. Mode of access: www.ilo.org/safework/info/WCMS_108548/lang-en/index.html.
9. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2012 / Occupational disease recognition of mental disorders. Mode of access: www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/gyomu.html.

Отримано: 25.03.2018

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА ОТ НЕСЧАСТНЫХ СЛУЧАЕВ И ТРАВМ НА ПРОИЗВОДСТВЕ

Орехова Е. В., Павленко А. И.

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

Актуальность. Одним из основных направлений современной медицины является изучение комплексного влияния различных факторов техногенной, рабочей и социальной среды на уровень общественного и профессионального здоровья.

Цель. Разработать критерии интегральной оценки профессионального риска несчастных случаев и травм на производстве.

Материалы и методы. Было проанализировано 2305 несчастных случаев и травм на 11 промышленных предприятиях по формам Н-5 и Н-1.

Результаты. Определение подозреваемого риска техногенного происхождения основывается на показателях техногенного риска, вероятности возникновения опасной ситуации, вероятности возникновения угрозы здоровью работника от опасной ситуации вследствие ухудшения условий труда, вероятности тяжести последствий для здоровья работника от опасной ситуации вследствие ухудшения условий труда и коэффициента, учитывающий взаимное расположение опасного оборудования. Определение потенциального риска для отдельных действий персонала, работающих на этом оборудовании основывается на показателях риска для данной угрозы, вероятности возникновения опасной ситуации по количеству несчастных случаев и травм, оценки тяжести несчастного случая или травмы, оценки давности несчастного случая или травмы, оценки продолжительности действия опасности.

Вывод. С целью эффективного управления профессиональным риском на предприятиях горно-металлургической отрасли, предотвращения несчастных случаев на производстве, уменьшению потерь экономики в результате производственного травматизма, инвалидизации, необходимо применять «Интегральную модель оценки и управления профессиональным риском», существенной составляющей которой является оценка профессионального риска несчастных случаев и травм на производстве.

Ключевые слова: риск несчастного случая, здоровье работников, условий труда, горно-металлургический комплекс.

INTEGRAL ASSESSMENT OF PROFESSIONAL RISK OF ACCIDENT AND INJURY AT PRODUCTION

Orekhova O.V., Pavlenko O.I.

SI “Ukrainian Institute for Scientific Research of Industrial Medicine”, Kryvyi Rih, Ukraine

Relevance. One of the main directions of modern medicine is the study of the complex impact of various factors of the technogenic, work and social environment on the level of public and professional health.

Objective. Develop criteria for the integral assessment of occupational risk from accidents and injuries in production.

Materials and methods. 2305 accidents and injuries were analyzed in 11 industrial enterprises by the forms of H-5 and H-1.

Results. The determination of the suspect risk of technogenic origin is based on the indicators of technogenic risk, the probability of occurrence of a dangerous situation, the probability of occurrence of a threat to the health of the employee from a dangerous situation due to the deterioration of working conditions, the probability of the severity of the consequences for the health of the employee from a dangerous situation as a result of deterioration of working conditions and coefficient, that taking into account the mutual location of dangerous equipment. Determining the potential risk for individual actions of personnel, who working on this equipment is based on the risk indicators for this threat, the probability of occurrence of a dangerous situation in the number of accidents and injuries, the assessment of the severity of an accident or injury, an assessment of the recentness of an accident or injury, the assessment of the duration of the danger.

Conclusion. With the purpose of effectively manage of professional risk at the enterprises of the mining and metallurgical industry, prevention of industrial accidents, reduce losses of the economy as a result of occupational injuries, disability, it is necessary to apply the “Integral model of assessment and management of occupational risk”, the significant component of which is the assessment of occupational risk from accidents and injuries in the production.

Key words: accident risk, employee health, working conditions, mining and metallurgical complex.

УДК 613.956:377.36:63

ВПЛИВ УМОВ НАВЧАННЯ НА СТАН ЗДОРОВ'Я ПІДЛІТКІВ – УЧНІВ ПРОФЕСІЙНОГО АГРАРНОГО ЛІЦЕЮ

Коробчанський В.О., Богачова О.С.

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

bogacheva85@ukr.net

Рецензенти: доц. Антоненко А.М., доц. Вавріневич О.П.

Актуальність. Здоров'я ліцеїстів в значній мірі визначається соціально-гігієнічними параметрами побуту і навчального процесу. Підлітки, які навчаються в професійних аграрних ліцеях, є тим специфічним шаром суспільства, для яких характерна сукупність факторів ризику різного характеру, потенційно небезпечних для здоров'я. Це робить проблему збереження здоров'я учнів цієї групи особливо актуальною.

Мета: вивчити стан здоров'я підлітків – учнів професійного аграрного ліцею та виявити фактори ризику навчального та виробничого середовища, які можуть негативно впливати на стан їхнього здоров'я.

Матеріали та методи. В дослідженні приймало участь 131 ліцеїст (128 чоловічої статі, 3 – жіночої), віком 15-18 років, які опановують аграрні спеціальності на базі Одноробітського професійного аграрного ліцею (Золочівський район Харківської області). Перший етап дослідження було присвячено гігієнічній оцінці умов навчання. Далі досліджувався характер навчання за допомогою опитувальника «Спосіб життя». Стан здоров'я ліцеїстів вивчався за результатами динаміки поглиблених медичних оглядів, показниками гострої та хронічної захворюваності з наступним розподіленням за групами здоров'я.

Результати. Виявлений стан патологічної ураженості обстеженого контингенту може бути розцінений, як результат тривалого, неконтрольованого впливу на організм підлітків таких негативних факторів, як недостатня освітленість приміщень, порушення режиму харчування, відсутність різноманітності та повноцінності харчового раціону, поширені порушення режимно-організаційного характеру в навчанні та в структурі вільного часу, гіподинамія, а також вплив комплексу негативних факторів навчально-виробничого режиму та професійно обумовлених факторів.

Негативними явищами у життєдіяльності ліцеїстів відзначалися: порушення вимог щодо організації харчування (48 % опитаних), порушення режиму дня (46 % опитаних), низька рухова активність (51 % опитаних).

Висновки. Недостатня освітленість навчально-виробничих приміщень є істотним несприятливим фактором, здатним негативно впливати на функціональний стан здоров'я учнів, визивати перенапругу та передчасне стомлення, що у сукупності є фактором ризику виникнення станів дезадаптації та в подальшому порушень з боку зорового аналізатора. Виявлена патологічна ураженість цього контингенту та збільшення відсотку деяких класів хвороб можуть бути негативним фоном, здатним істотно знижувати і ускладнювати адаптаційний процес до навчально-професійного режиму, що вимагає розробки комплексної системи профілактичних заходів, направлених на попередження розвитку захворюваності підлітків під час навчання в професійному ліцеї.

Ключові слова: умови навчання, стан здоров'я підлітків, фактори ризику, професійний аграрний ліцей.

Актуальність. Здоров'я людини – це стан повного соціального та біологічного комфорту, коли функції всіх органів та систем організму урегульовані з соціальним і природним середовищем, повністю відсутні хворобливі стани та фізичні вади. На стан здоров'я людини впливають безліч факторів, а прийнявши їх сукупність за 100 %, відзначається, що 50-55 % базуються на способі життя, 20-25 % припадає на стан навколишнього середовища, 15-20 % обумовлюють генетичні фактори, а 8-10 % залежать від діяльності закладів охорони здоров'я [9].

Згідно з чисельними спостереженнями авторів, рівень здоров'я в значній мірі визначає адаптаційні можливості організму [1, 5, 16], а саме: поняття «здоров'я» включає оцінку рівня функціональних резервів організму, рівень його компенсаторно-адаптаційних реакцій у процесі пристосування до підвищених вимог навчального середовища без патологічних проявів [2, 7, 11].

За статистичними даними МОЗ України, впродовж останніх років здоров'я дітей підліткового віку в країні залишається незадовільним; спостерігається негативна тенденція щодо поширеності хвороб. Поширеність хвороб коливається в межах 2022,3-2154,53 на 1000 дітей підліткового віку, а показник “захворюваність” – в інтервалі 1188,2-1249,76, із найнижчим його рівнем у 2014 р. У Харківській області, згідно з даними за 2016 рік, показники захворюваності дітей підліткового віку залишаються на високих рівнях (1598,6 на 1000 осіб підліткового віку), а діапазон коливань поширеності хвороб за цей період становив більше, ніж 2500,0 на 1000 дітей, віком 15-17 років [13].

Одним із актуальних завдань гігієни професійного навчання є всебічне дослідження умов та характеру навчання щодо їх відповідності до діючих санітарно-гігієнічних норм, режимно-організаційних вимог, психофізіологічних функцій і стану здоров'я підлітків на різних етапах отримання освіти, що

служить необхідною базою для оцінки розвитку професійної адаптації та подальшої професійної діяльності підлітків, які опановують аграрні спеціальності в ліцеї, причому процес навчання учня в аграрному професійному ліцеї, за своїми якісними та кількісними характеристиками, повинен відповідати професійно-виробничим вимогам майбутніх спеціальностей, на опанування яких має бути спрямований увесь освітній процес [15].

Головною умовою успішного навчання в ліцеї є стан здоров'я учнів. Учнівська молодь складає особливу соціальну групу населення, об'єднану певними віковими межами (15-18 років), інтенсивною розумовою працею – процесом професійного навчання, способом життя і особливим віковим менталітетом. Здоров'я ліцеїстів в значній мірі визначається соціально-гігієнічними параметрами побуту і навчального процесу, а підлітки, які навчаються в професійних аграрних ліцеях, є тим специфічним шаром суспільства, для яких характерна сукупність факторів ризику різного характеру, потенційно небезпечних для здоров'я, що робить проблему збереження здоров'я учнів цієї групи особливо актуальною.

Мета: вивчити стан здоров'я підлітків – учнів професійного аграрного ліцею – та виявити фактори ризику навчального та виробничого середовища, які можуть негативно впливати на стан їхнього здоров'я.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідженні приймало участь 131 ліцеїст (128 чоловічої статі, 3 – жіночої), віком 15-18 років, які опановують аграрні спеціальності на базі Одноробівського професійного аграрного ліцею (Золочівський район Харківської області).

Перший етап дослідження було присвячено гігієнічній оцінці умов навчання. Умови навчання досліджувалися методом гігієнічного обстеження об'єкту на його відповідність діючим санітарним нормам.

Характер навчання було оцінено за допомогою опитувальника «Спосіб життя». Згідно з методикою, було проведено порівняння середньої кількості набраних балів за п'ятьма шкалами: психологічний мікроклімат, рухова активність, режим дня, харчування та особиста гігієна, причому показники оцінювались як оптимальні при кількості балів 10 і вище [8].

Стан здоров'я ліцеїстів вивчався за допомогою медико-соціальних методів дослідження, спрямованих на вивчення стану здоров'я підлітків за результатами динаміки поглиблених медичних оглядів, показниками гострої та хронічної захворюваності з наступним розподіленням за групами здоров'я та статистичною обробкою матеріалу з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними попередніх досліджень, було виявлено, що підлітки, які опановують аграрні професії на базі Одноробівського аграрного ліцею, включені у складну систему взаємовідносин із факторами навчального та виробничого середовища, які можуть впливати на стан здоров'я.

Гігієнічна оцінка умов навчання показала, що навчальний процес здійснювався у приміщеннях постійного перебування студентів: в навчальних кабінетах, лабораторіях професійно-технічного і спеціального профілю, кабінетах-лабораторіях-майстернях по сільськогосподарських автомобілях, побудованих за стандартним проектом та згідно до освітніх стандартів, передбачених для ліцеїв даного профілю

Санітарно-гігієнічна характеристика умов професійного навчання підлітків виявила, що площі учбових та виробничих приміщень відповідають гігієнічним вимогам [3]. Крім того, на території ліцею додатково обладнано “Пункт технічного обслуговування тракторів, комбайнів, сільськогосподарської техніки” площею 470 кв. м. та “Слюсарна майстерня” площею 195 кв. м., укомплектовані необхідними обладнанням та інструментами для виконання програми виробничого навчання.

Проведені дослідження показали, що параметри мікроклімату, шуму та електромагнітного випромінювання у навчальних кабінетах та лабораторіях професійно-технічного і спеціального профілю не перевищували допустимих величин [4, 6, 12, 14]. Але звертає на себе увагу невідповідність величин освітлення приміщень. Якщо величини коефіцієнта природнього та сумісного освітлення (КПО) у навчальних кабінетах відповідали гігієнічній нормі (не менш 0,7 % і 1,2 %, відповідно), складаючи 0,72±0,15 % і 1,23±0,31 %, відповідно, то у лабораторіях професійно-технічного і спеціального профілю показники КПО були нижчими від гігієнічних нормативів. Відповідно до категорій точності зорових робіт, КПО при природньому освітленні на навчальних місцях учнів становив 1,5±0,22 %; а при сумісному – 1,14±0,65 % (за норми 3,0 % та 1,2 %, відповідно).

Оцінка штучного освітлення на навчальних місцях студентів показала його невідповідність існуючим гігієнічним регламентам. Якщо в навчальних кабінетах освітленість робочих поверхонь у середньому становила 405,4±7,2 лк (за норми 400 лк), то в лабораторіях професійно-технічного і спеціального профілю показники також були нижче нормативних, а саме: 253,6±5,4 лк (за норми 300 лк) [10].

Результати дослідження характеру життєдіяльності ліцеїстів показали статистично достовірні відмінності (від $p < 0,05$ до $p < 0,01$) між досліджуваними групами за показниками рухової активності, режиму дня та харчування (табл.1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика умов життєдіяльності підлітків, які опановують аграрні спеціальності (М ± m)

Групи порівняння	Шкала М (психологічний мікроклімат)	Шкала А (рухова активність)	Шкала Р (режим дня)	Шкала Х (харчування)	Шкала Г (особиста гігієна)
1 курс	16,14±0,40	11,24±0,68	11,59±0,83	12,48±0,76	14,28±0,58
2 курс	15,11±0,48	9,0±0,44	9,68±0,40	11,89±0,47	15,0±0,48
3 курс	14,90±0,51	8,95±0,47	10,57±0,52	10,57±0,50	13,57±0,58
p _{1/2}	>0,05	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05
p _{2/3}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p _{1/3}	>0,05	<0,01	>0,05	<0,05	>0,05

Примітка: усі показники вимірювали в умовних одиницях (у.о.)

Аналіз якісної та кількісної складових харчування довів, що за інтегральним показником його адекватності спостерігалось суттєве погіршення від першого до третього курсу спостереження (з 12,48±0,76 у.о. до 10,57±0,50 у.о., при p<0,05).

Далі, згідно з метою дослідження, були проаналізовані результати поглиблених медичних оглядів підлітків першого (40 осіб), другого (44 особи) та третього (47 осіб) курсів, які опановують аграрні спеціальності в ліцеї, які показали, що серед обстеженого контингенту виявлялися представники I, II, III і IV груп здоров'я.

Проведене дослідження допомогло визначити процентний вміст представників кожної із груп здоров'я на кожному році навчання (рис. 1-3).

Так, кількість ліцеїстів I (37,5±7,65 %) та II групи (47,5±7,89 %) здоров'я на першому курсі суттєво перевищувала відсоток підлітків III і IV груп здоров'я (12,5±5,23 % та 2,5±2,47 %, при p < 0,05 та p < 0,001, відповідно).

В свою чергу, кількість ліцеїстів II групи здоров'я на другому курсі навчання була 52,27±7,53 %, що достовірно перевищувала відсоток підлітків в I (29,54±2,67 %) та III (18,18±5,81 %) групах здоров'я цього року навчання, при p < 0,05 та p < 0,001, відповідно.

Відсоткова кількість підлітків третього курсу навчання характеризувалася збільшенням II групи здоров'я (63,83±7 %), порівняно з першим та другим курсами (p > 0,05). Саме цей показник достовірно перевищував відсоток ліцеїстів I (21,28±5,97 %) та III (14,89±5,19 %) груп здоров'я, при p < 0,001.

При аналізі результатів розподілу ліцеїстів по групах здоров'я, в залежності від курсу та спеціальностей, достовірних відмінностей не виявлено.

За кількістю випадків, по окремих класам хвороб, спостерігалася наступна їх розповсюдженість: на першому місці були хвороби органів травлення – 18 випадків (13,74±5,44%); друге місце посідали хвороби ока та додаткового апарату – 16 випадків (12,21±5,18 %); третє місце – хвороби системи кровообігу – 9 випадків (6,87±3,99 %), четверте місце розділили хвороби кістково-м'язової системи і спо-

лучної тканини та хвороби нервової системи – по 8 випадків (6,11±3,79 %); п'яте місце – хвороби сечостатевої системи – 7 випадків (5,34±3,55%); шосте місце – хвороби органів дихання – 6 випадків (4,58±3,05 %); сьоме – хвороби шкіри, підшкірної клітковини – 4 випадки (3,05±2,71 %); восьме місце – поділяли хвороби ендокринної системи, розлади психіки та поведінки – по 3 випадки (2,29±2,37 %); дев'яте місце – інфекційні та паразитарні хвороби – 2 випадки (1,53±1,94 %); десяте місце вроджені аномалії (вади розвитку), деформації та хромосомні порушення – 1 випадок (0,76±1,37 %).

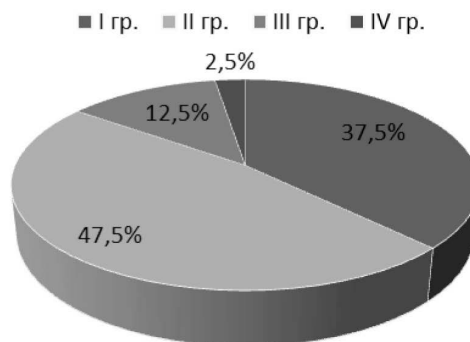


Рис. 1. Розподіл підлітків 1 курсу навчання за групами здоров'я

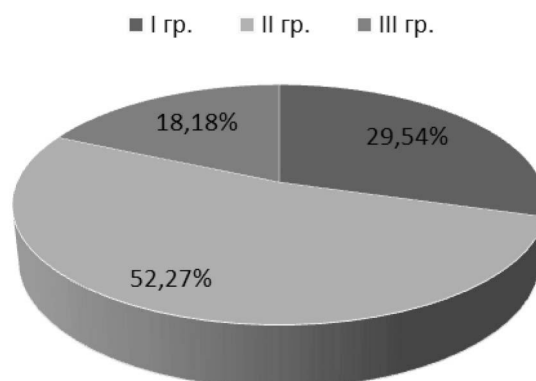


Рис. 2. Розподіл підлітків 2 курсу навчання за групами здоров'я

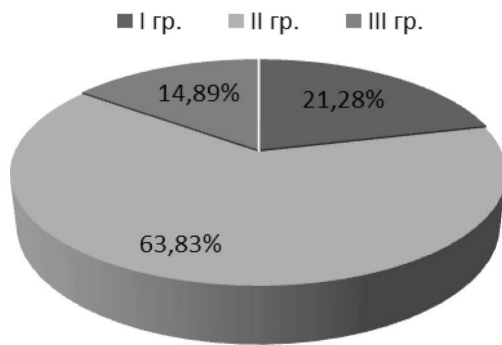


Рис. 3. Розподіл підлітків 3 курсу навчання за групами здоров'я

Проведений порівняльний аналіз патологічної ураженості, під якою розуміють частоту хронічних захворювань і функціональних відхилень, відповід-

но до «Міжнародної статистичної класифікації хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я» – МКХ-10, у відсотках до загального числа (табл. 2).

Проведений порівняльний аналіз розповсюдженості захворювань серед підлітків-ліцеїстів, відповідно до «Міжнародної статистичної класифікації хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я» – МКХ-10, у відсотках до загального числа обстежених, показав вірогідне зниження кількості здорових учнів на третьому курсі, порівняно з першим курсом – з $52,5 \pm 7,89\%$ до $5,53 \pm 6,36\%$.

Як показали результати досліджень, достовірної різниці між кількістю випадків захворювань за всіма дослідними групами виявлено не було ($P > 0,05$), але звертає на себе увагу збільшення відсотку деяких класів хвороб, а саме: хвороб ока та придаткового апарату, хвороб системи кровообігу, хвороб сечостатевої системи, хвороб системи дихання, хво-

Таблиця 2

Порівняльний аналіз структури захворюваності підлітків, які опановують аграрні спеціальності в Одноробітському професійному аграрному ліцеї, % (n=131)

№	Класи хвороб (за МКХ-10)	1 курс n=40 (кількість випадків – 41)	2 курс n=44 (кількість випадків – 46)	3 курс n=47 (кількість випадків – 47)	p1	p2	p3
1	[K20-K31] Хвороби органів травлення	20,0±6,3	11,36±4,78	10,64±4,48	>0,05		
2	[F00 F99] Розлади психіки та поведінки	2,5±2,5	2,27±2,25	2,13± 2,11	>0,05		
3	[H00 H59] Хвороби ока та придаткового апарату	7,5±2,7	15,9±5,51	12,77±4,87	>0,05		
4	[E00 E90] Хвороби ендокринної системи, розладу харчування та порушення обміну речовин	2,5±2,5	2,27±2,25	2,13± 2,11	>0,05		
5	[I00 I99] Хвороби системи кровообігу	5±2,5	6,81±3,79	8,51± 4,07	>0,05		
6	[N00 N99] Хвороби сечостатевої системи	2,5±2,5	4,54±3,14	8,51± 4,07	>0,05		
7	[A00 B99] Деякі інфекційні та паразитарні хвороби	2,5±2,5	–	2,13± 2,11	–	>0,05	–
8	[Q00 Q99] Природжені вади розвитку, деформації та хромосомної аномалії	2,5±2,5	–	–	–		
9	[J00 J99] Хвороби системи дихання	2,5±2,5	4,54±3,14	6,38± 3,56	>0,05		
10	[G00 G99] Хвороби нервової системи	2,5±2,5	11,36±4,78	4,25± 2,94	>0,05		
11	[L00 L99] Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	–	2,27±2,25	6,38± 3,56	>0,05	>0,05	–
12	[M00 M99] Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	–	6,81±3,79	10,64±4,48	>0,05	>0,05	–
13	Без патології	52,5±7,9	38,6±7,34	25,53±6,36	>0,05	>0,05	<0,05

Примітки:

p1 – вірогідність відмінностей між показниками кількості захворювань на 1 та 2 курсах навчання,

p2 – вірогідність відмінностей між показниками кількості захворювань на 1 та 3 курсах навчання,

p3 – вірогідність відмінностей між показниками кількості захворювань на 2 та 3 курсах навчання.

роб кістково-м'язової системи та сполучної тканини. Також відмічалось значне підвищення відсотку хвороб нервової системи у ліцеїстів другого курсу ($11,36 \pm 4,78$ %, порівняно з першим $2,5 \pm 2,47$ % та третім $4,25 \pm 2,94$ % курсами).

Такий стан патологічної ураженості обстеженого контингенту може бути розцінений, як результат тривалого, неконтрольованого впливу на організм підлітків таких негативних факторів, як недостатня освітленість приміщень, порушення режиму харчування, відсутність різноманітності та повноцінності харчового раціону, поширені порушення режимно-організаційного характеру в навчанні та в структурі вільного часу, гіподинамія, а також вплив комплексу негативних факторів навчально-виробничого режиму та професійно обумовлених факторів.

ВИСНОВКИ

1. Гігієнічна оцінка умов навчання підлітків, що опановують аграрні спеціальності на базі професійного аграрного ліцею, показала відповідність учбових та виробничих приміщень гігієнічним вимогам, а проведені дослідження засвідчили, що зовнішньосередовищні умови навчання ліцеїстів характеризувалися сприятливими показниками мікроклімату, шуму та електромагнітного випромінювання. Суттєвим недоліком виявилась недостатня освітленість навчально-виробничих приміщень, яка є істотним несприятливим фактором, здатним негативно впливати на функціональний стан здоров'я учнів, визивати перенапругу та передчасне стомлення, що у сукупності є фактором ризику виникнення станів дезадаптації та в подальшому порушень з боку зорового аналізатора.

2. Виявлено, що життєдіяльність більшості ліцеїстів (70 % опитаних) професійного аграрного ліцею проходила з дотриманням правил особистої гігієни та здорового способу життя та за умов сприятливого психологічного мікроклімату у колективі. Негативними явищами у життєдіяльності ліцеїстів відзначалися: порушення вимог щодо організації харчування (48 % опитаних), порушення режиму дня (46 % опитаних), низька рухова активність (51 % опитаних).

3. Хронічна захворюваність ліцеїстів характеризувалася значною розповсюдженістю хвороб (47,5 % - на 1 курсі, 61,4 % - на 2 курсі, 74,47 % - на 3 курсі). В структурі захворюваності за кількістю випадків, по окремим класам хвороб, спостерігалася наступна їх послідовність: на першому місці були хвороби органів травлення – 18 випадків ($13,74 \pm 5,44$ %); друге місце посідали ока та додаткового апарату – 16 випадків ($12,21 \pm 5,18$ %); третє місце – хвороби системи кровообігу – 9 випадків ($6,87 \pm 3,99$ %). Така патологічна ураженість цього контингенту та збільшення відсотку деяких

класів хвороб можуть бути тим негативним фоном, здатним істотно знижувати і ускладнювати адаптаційний процес до навчально-професійного режиму, що вимагає розробки комплексної системи профілактичних заходів, направлених на попередження розвитку захворюваності підлітків під час навчання в професійному ліцеї.

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

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний. – М.: Медицина, 1997. 236 с.
2. Блинова Е.Г., Кучма В.Р. Основы социально-гигиенического мониторинга условий обучения студентов высших учебных заведений // Гигиена и санитария. 2012. № 1. С. 35-40.
3. Будинки та споруди навчальних закладів : ДБН. В 2.2.3.-97. Зміна № 2. [Затв.2008-10-01].К.: Держкоммістобудування України, 1997. 90с.
4. Влаштування і обладнання кабінетів комп'ютерної техніки в навчальних закладах та режим праці учнів на персональних комп'ютерах: ДСанПіН 5.5.6.009-98. [Затв. 1998-12-30].К.: Міністерство охорони здоров'я України, 1998. 15 с.
5. Даниленко Г. М., Швець А. М., Швець Ю. М. Медико-профілактичні заходи по збереженню здоров'я підлітків на етапі профільного та професійного навчання // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2017. № 2. С.823-830.
6. Захист територій, будинків і споруд від шуму: ДБН В.1.1-31:2013. [Затв.2014-06-01]. К.: Державний науково-дослідний інститут будівельних конструкцій, 2014. 23 с.
7. Медицина граничних станів: 30-річний досвід психогігієнічних досліджень: монографія / О.С. Богачова, І.О. Васильченко, О.В. Веремієнко та ін.; За ред. В.М. Лісового, В.О. Коробчанського; Одеса: Прес-кур'єр, 2016. 520 с.
8. Опитувальник «Спосіб життя» як метод оцінки факторів ризику у життєдіяльності підлітків. Інформаційний лист МОЗ України/ В.О. Коробчанський, І.О. Васильченко, В.В. Старусева та ін.; – Київ, 2005. 8 с.
9. Полька Н.С., Бердник О.В. Сучасні підходи до оцінки стану здоров'я в гігієні дитинства (огляд літератури та власних досліджень) // Журнал Національної академії медичних наук України. 2013. Т. 19. № 2. С. 226-235.
10. Природне та штучне освітлення: ДБН В.2.5-28-2006. [Затв. 2006-10-01].К.: Мінбуд України, 2006. 69 с.
11. Психогігієна детей и подростков, страдающих хроническими соматическими заболеваниями: мо-

- нография/ А.М. Сердюк, Н.С. Полька, И.В. Сергета; Винница: Нова Книга, 2012. 336 с.
12. Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень: ДСН 3.3.6.042-99. [Затв.1999-12-01]. К.: Міністерство охорони здоров'я України, 1999. 8 с.
 13. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік / МОЗ України, ДУ«УІСД МОЗ України». Київ, 2017. 516 с.
 14. Электрические поля промышленной частоты. Допустимые уровни напряженности и требования к проведению контроля на рабочих местах: ГОСТ 12.1.002-84 ССБТ. [Утв.1984.12.05].М., 1984. 8 с.
 15. Gertsog G. A. et al. Professional identity for successful adaptation of students-a participative approach // Rupkatha Journal on Interdisciplinary Studies in Humanities. 2017.Vol. 9. №. 1. P. 301-311.
 16. Raichlen D. A., Alexander G. E. Adaptive capacity: an evolutionary neuroscience model linking exercise, cognition, and brain health //Trends in neurosciences. 2017. Vol. 40, №. 7. P. 408-421.
- Отримано: 20.04.2018

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ОБУЧЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ - УЧАЩИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО АГРАРНОГО ЛИЦЕЯ

Коробчанский В.О., Богачева О.С.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Актуальность. Здоровье лицеистов в значительной степени определяется социально-гигиеническими параметрами быта и учебного процесса. Подростки, обучающиеся в профессиональных аграрных лицеях, являются тем специфическим слоем общества, для которого характерна совокупность факторов риска различного характера, потенциально опасных для здоровья. Это делает проблему сохранения здоровья учащихся этой группы особенно актуальной.

Цель: изучить состояние здоровья подростков - учащихся профессионального аграрного лицея и выявить факторы риска учебного и производственной среды, которые могут негативно влиять на состояние их здоровья.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 131 лицеист (128 мужского пола, 3 – женского) в возрасте 15-18 лет, которые овладевают аграрными специальностями на базе Одноробовского профессионального аграрного лицея (Золочевский район Харьковской области). Первый этап исследования был посвящен гигиенической оценке условий обучения. Далее исследовался характер обучения с помощью опросника «Образ жизни». Состояние здоровья лицеистов изучался по результатам динамики углубленных медицинских осмотров, показателями острой и хронической заболеваемости с последующим распределением по группам здоровья.

Результаты. Обнаруженное состояние патологической пораженности обследованного контингента может быть расценено, как результат длительного, неконтролируемого воздействия на организм подростков таких негативных факторов, как недостаточная освещенность помещений, нарушение режима питания, отсутствие разнообразия и полноценности пищевого рациона, распространенные нарушения режимно-организационного характера в учебе и в структуре свободного времени, гиподинамия, а также влияние комплекса негативных факторов учебно-производственного режима и профессионально обусловленных факторов. Негативными явлениями в жизнедеятельности лицеистов отмечались: нарушение требований по организации питания (48 % опрошенных), нарушение режима дня (46 % опрошенных), низкая двигательная активность (51 % опрошенных).

Выводы. Недостаточная освещенность учебно-производственных помещений является существенным неблагоприятным фактором, способным негативно влиять на функциональное состояние здоровья учащихся, вызывать перенапряжения и преждевременное утомление, которые в совокупности является фактором риска возникновения состояний дезадаптации и в дальнейшем нарушений со стороны зрительного анализатора. Обнаружена патологическая пораженность этого контингента и увеличение процента некоторых классов болезней могут быть отрицательным фоном, способным существенно снижать и усложнять адаптационный процесс в учебно-профессионального режима, требует разработки комплексной системы профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития заболеваемости подростков во время обучения в профессиональном лицее.

Ключевые слова: условия обучения, состояние здоровья подростков, факторы риска, профессиональный аграрный лицей

HYGIENIC CHARACTERISTICS OF INFLUENCE OF TRAINING CONDITIONS ON THE HEALTH STATUS OF PUPILS OF PROFESSIONAL AGRARIAN LYCEUM

Korobchansky V.O., Bogachova O.S.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Relevance. Adolescent's health has largely determined by socio-hygienic parameters of life and studying process and teenagers studied at vocational agrarian lyceums are particular layer of society, characterized by a set of risk factors of various kinds, potentially dangerous to health, this fact makes the problem of maintaining the pupil's health of this group particularly relevant.

Objective. To study the health of adolescents – pupils of the professional agrarian lyceum and to identify the risk factors of the educational and industrial environment that can adversely affect their health.

Materials and methods. Under direct supervision, there were 131 pupils (128 male, 3 female gender), aged 15-18 years, who master various agricultural professions at Odnorobivskiy professional agrarian lyceum (Zolochiv district, Kharkiv region). Training conditions were investigated by the method of hygienic inspection in conformity with the current sanitary standards. Characteristics of pupil's life activity were given according to the questionnaire "Mode of life". The state of pupil's health was studied on the results of thorough medical examinations, indicators of acute and chronic morbidity, followed by distribution by groups of health.

Results. The educational state of pathological defeats of pupils can be estimated as the result of prolonged, uncontrolled effects on the body of teenagers such negative factors as insufficient illumination areas, disorders of diet, lack of diversity and usefulness of the diet, widespread disturbance of regime-organizational learning and disorders in the structure of free time, hypodynamia, as well as the influence of the complex of negative factors of the educational-production regimen and professionally determined factors. Negative facts in the pupil's life were: breach of requirements for catering (48%), disorders of the day regimen (46%), low motor activity (51%).

Conclusions: A significant disadvantage was inadequate illumination of training and production premises, which is a significant negative factor that can adversely affects the pupil's functional health cause premature fatigue and strain that together are as a risk factor of dysadaptation states and further disorders by visual analyzer. The observed pathological disorders of this contingent and increasing the percentage of certain classes of diseases can be negative factor, able to significantly reduce and complicate the adaptation process to the educational and professional regimen that requires the development of a comprehensive system of prophylactic measures to prevent the development of disease of pupils, during the education at professional agrarian lyceum.

Key words: training conditions, adolescent health status, risk factors, professional agrarian lyceum.

РОЛЬ ДЕФЦИТУ МАГНІЮ ТА ЙОГО ДОДАТКОВОГО ВВЕДЕННЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ. ОГЛЯД

Хайтович М.В.

*Національний медичний університет імені О.О.Богомольця
mykola.khaitovych@nmu.ua*

Рецензенти: проф. Черенько Т.М., проф. Натрус Л.В.

Актуальність. Доведені антидепресивні ефекти антагоністів NMDA рецепторів, тісні зв'язки між низьким рівнем магнію в крові і депресією. Тому в останні роки в експериментах на тваринах активно вивчаються антидепресивні властивості магнію.

Мета: провести огляд сучасних літературних джерел щодо ролі дефіциту магнію в патогенезі захворювань центральної нервової системи.

Матеріали і методи. Пошук глибиною 12 років у міжнародних наукометричних базах Scopus, Google Scholar.

Результати. Результати експериментальних та клінічних досліджень вказують на асоціацію низького рівня магнію у волоссі, лікворі, головному мозку з високим ризиком розвитку деменції, депресії та тривожності. Додаткове введення магнію в організм пацієнтів сприяє зниженню ризику розвитку ішемічного інсульту та деменції; при вагітності забезпечує нейропротекцію плода; при депресії збільшує ефективність антидепресантів; при черепно-мозковій травмі асоціюється із більш швидким відновленням когнітивних функцій, при мігрені – із зменшенням частоти приступів та покращенням якості життя пацієнтів, при нейролептичній терапії – з можливостями відтермінування появи або відсутності проявів медикаментозного паркінсонізму. Вказані зміни пояснюються антагоністичним впливом магнію на глутаматний рецептор, зменшенням інтенсивності оксидативного стресу та нейронального апоптозу.

Висновок. Магній відіграє важливу нейропротекторну роль.

Ключові слова: магній, деменція, депресія, мігрень, нейропротекція

Магній – один із 6 макромініралів (крім кальцію, натрію, калію, фосфору, хлору), яких потребує організм у великій кількості. При цьому магній є другим за значимістю внутрішньоклітинним катіоном [26]. І хоча у медицині магній почав використовуватись з 17 століття, найбільший інтерес до його фізіологічних властивостей і можливостей використання при різних захворюваннях виник у останній чверті минулого століття [26].

В наш час відомо про роль магнію в багатьох ферментативних реакціях, як регулятора ДНК-транскрипції, зв'язування гормонів із рецепторами, мітохондріального окисного фосфорилування, трансмембранного перенесення іонів, активності аденілатциклази, м'язового скорочення, судинного тонуусу тощо. Магній регулює клітинні сигнальні шляхи [4, 5], інтенсивність оксидативного стресу та апоптозу.

Дефіцит магнію вважається важливим фактором хронічного низькоінтенсивного запалення, яке є ланкою різних патологічних станів [25]. Встановлено асоціації між рівнем магнію в крові та наявністю серцево-судинного захворювання, патології нирок [22]. Оральне застосування магнію в дозі 500–1000 мг/

добу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією знижує в середньому систолічний артеріальний тиск на 5,6 мм рт.ст., а діастолічний – на 2,8 мм рт.ст., при цьому відмічається блокада Ca^{2+} каналів, підвищення рівня NO, покращення ендотеліальних функцій та вазодилатації [10].

Значний інтерес викликають результати досліджень нейропротекторних властивостей магнію та його впливу на перебіг захворювань центральної нервової системи.

Як відомо, в основі апоптозу нейронів лежить 3 основні механізми: нестача ростових факторів, надмірна стимуляція глутаматних рецепторів та оксидативний стрес [18].

Магній здійснює нейропротекторну дію через вплив на всі ці процеси. Так, відомо, що більшість ростових факторів діють через рецептор тирозинкінази, використовуючи при цьому для максимальної активності два іони магнію. Магній є антагоністом глутаматних рецепторів і виявляє антиоксидантні властивості [18].

Роль Mg^{2+} , як антагоніста глутаматного рецептору, представлена на рисунку 1. Блокуючи іонний канал NMDA рецептора, цим самим зменшуючи

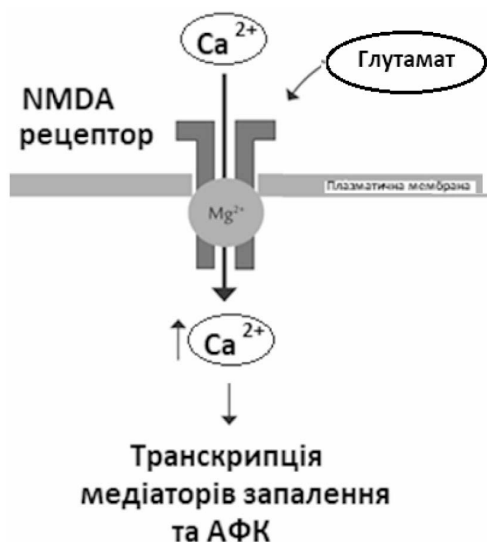


Рис.1. Магній як антагоніст глутаматного рецептора
[6 із змінами]

його активацію і входження іонів Ca^{2+} до клітини, магній попереджує активацію продукції як активних форм кисню (АФК), так і оксиду азоту, утворення пероксинітриду та запуск каспазного каскаду, що в результаті запобігає розвитку апоптозу нейронів. Таким чином магній виявляє протекторну роль щодо NMDA-індукованого оксидативного стресу і апоптозу [13, 15]. Останні дослідження вказують на роль магнію в забезпеченні генотоксичної стрес-індукованої аутофагії [33].

Дослідження останньої декади були присвячені вивченню ролі магнію при черепно-мозковій травмі, мігрени, депресії, тривожності, деменції тощо. Так, магній (магнію хлорид у дозі 2 ммоль/кг у вигляді інтраперитонеальних ін'єкцій) відновлював когнітивні і моторні функції після експериментальної черепно-мозкової травми у щурів [39]. Антагоністи глутаматного рецептору (в т.ч. магній) виявляють ефективність при лікуванні мігрени [9]. Результати клінічних досліджень показали, що 6-місячний профілактичний курс перорального прийому магнію призвів до суттєвого покращення якості життя дітей із мігренню, при цьому знизився рівень тривожності і депресії [13]. Результати систематичного огляду (204 дослідження з проблем профілактики нападів мігрени, з них проаналізовано результати 5 досліджень) показали, що існують докази 1 та 3 рівня доказовості щодо ефективності магнію порівняно із плацебо (суттєве зменшення кількості мігренозних атак). Автори огляду вважають дозу магнію 600 мг /добу безпечною та економічно обґрунтованою для профілактики нападів мігрени [37].

Оскільки результати попередніх досліджень довели наявність антидепресивних ефектів у антагоністів NMDA рецепторів (зокрема кетаміну) [23, 40], а також те, що існує тісний зв'язок між низьким

рівнем магнію в крові і депресією [11, 20, 29], виявляється зменшення надходження магнію в організм при депресії [29, 30], в останні роки в експериментах на тваринах активно вивчаються антидепресивні властивості магнію.

Встановлено, що у щурів із моделлю депресії (хронічний помірний стрес) з третього тижня введення перорально магнію в дозі 15 мг/кг суттєво змінюється активність пов'язаних із глутаматергічною системою протеїнів (знизився на 174 % рівень GluN1 у амигдали і на 191 % рівень GluN2A у гіпокампі, підвищився більше ніж на 150 % рівень PSD-95 у префронтальній корі). Вказані зміни відображають антидепресивний вплив магнію [27].

Відмічено, що у пацієнтів пошкодження комплексу магнію і NMDA рецептора в гіпокампі асоціюється із функціональною гіперактивністю даного рецептора і депресією [32]. Тому вивчається ефективність застосування магнію в якості адьювантної терапії резистентної депресії [29].

Доведено також роль магнію в патофізіології тривожності [21]. За результатами експериментальних досліджень, встановлено, що дефіцит магнію під час вагітності може спричинити поведінкові порушення у потомства у дорослому житті, що пов'язано із пошкодженням експресії NMDA рецепторів гіпокампі. У потомства тварин самців відмічалась тривожна поведінка [28].

У 60,6 % пацієнтів із резистентною епілепсією невідомої причини в сироватці крові у міжприступний період виявлено зниження співвідношення іонізований магній / загальний рівень магнію [8].

Останнього часу велика кількість досліджень проведена з вивчення ролі магнію у забезпеченні когнітивних функцій, профілактики і лікування хвороби Альцгеймера [38]. Встановлено, що у потомства, матері яких мали дефіцит магнію під час вагітності, відмічається порушення пам'яті у дорослому житті [28]. Зниження рівня магнію в крові виявлено і у дітей із синдромом дефіциту уваги і з гіперактивністю [36]. За результатами одного із досліджень, виявлено, що із підвищенням ризику розвитку деменції асоціюється і низький ($\leq 0,79$ ммоль/л) і високий ($\geq 0,90$ ммоль/л) рівень магнію у сироватці крові [3]. Але підвищення рівня магнію у мозку асоціюється із покращенням синаптичної пластичності [1], при цьому зростала як короткочасна, так і довготривала пам'ять та здатність до навчання [31]. За результатами систематичного огляду літератури (із 192 можливих джерел проаналізовано результати 13, загальна кількість пацієнтів із хворобою Альцгеймера – 559; крім того, 381 пацієнт склали контрольну групу (здоровий контроль) та 126 пацієнтів – групу порівняння), встановлено, що порівняно із здоровим контролем у пацієнтів із хворобою Альцгеймера достовірно нижчий рівень магнію у лікворі і волоссі [35].

У мишей із експериментальною хворобою Альцгеймера магній виявляв синаптопротекторний ефект (через антагонізм NMDA рецептора і стабілізацію експресії BACE1, попередження гіперактивації кальциневрину у гіпокампі) навіть на останніх стадіях процесу [17].

За результатами ретроспективного клінічного дослідження, протягом 10 років (1547 пацієнтів віком \leq 50 років, які вживали окис магнію (основна група) і 4641 пацієнтів (контроль), відповідно за віком, статтю, коморбідністю у співвідношенні 1:3) встановлено, що у основній групі деменція розвинулась у 44 (2,84 %) пацієнтів, кодї як у групі контролю – у 199 (4,28 %). Отже, ризик розвитку деменції протягом 10 років у осіб старше 50 років був майже у 1,5 меншим у пацієнтів, які додатково отримували окис магнію [34].

Для вивчення профілактичного та лікувального впливу магнію на медикаментозний паркінсонізм проведено експериментальне дослідження. З метою оцінки профілактичного впливу магнію він призначався за 28 днів до застосування галоперидолу, а для оцінки ефективності лікування – разом із галоперидолом та протягом 12 діб після його відміни. Встановлено, що профілактичне застосування магнію відтермінувало появу галоперидол-індукованих орофациальної дискінезії та каталепсії у щурів, відповідно на 14 і 7 діб. Прийом магнію після курсу галоперидолу сприяв зникненню орофациальної дискінезії через 12 діб, а каталепсії – через 6 діб. У випадку, коли магній призначався спільно із галоперидолом, це попереджувало виникнення орофациальної дискінезії та каталепсії. Прийом магнію також попереджував генерацію АФК в корі і в чорній субстанції [14].

За результатами ряду проспективних досліджень [2, 16, 24], виявлено зменшення ризику розвитку ішемічного інсульту у пацієнтів, які додатково отримували магній.

За даними систематичного огляду, доведено, що магній і вітамін В6 в комбінації зменшують рівень стресу, зокрема пременструальний стрес у жінок [19].

В Канаді підведено підсумки імплементації застосування сульфату магнію у вагітних з метою нейропротекції плода. Виявлено, що дане втручання сприяло зменшенню частоти застосування реанімаційних втручань у неонатальному періоді ($p = 0,024$) [7].

ВИСНОВОК

Доведено, що магній, будучи антагоністом глутаматного рецептора, завдяки зменшенню інтенсивності оксидативного стресу та нейронального апоптозу, відіграє важливу нейропротекторну роль. Гіпомагнезіємія асоціюється із ризиком розвитку деменції, депресії та тривожності, резистентністю до протисудомних препаратів. Додаткове введення

магнію в організм пацієнтів (зокрема старше 50 років) сприяє зниженню ризику розвитку ішемічного інсульту та деменції, при вагітності – нейропротекції плода, при черепно-мозковій травмі – більш швидкому відновленню когнітивних функцій, при мігрені – зменшенню частоти приступів та покращенню якості життя пацієнтів, при нейролептичній терапії – зменшенню проявів медикаментозного паркінсонізму, при резистентності до антидепресантів – кращим результатам лікування депресії.

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

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Abumaria N. et al. Effects of elevation of brain magnesium on fear conditioning, fear extinction, and synaptic plasticity in the infralimbic prefrontal cortex and lateral amygdala // *J Neurosci*. 2011. Vol. 31. No. 42. P. 14871-14881. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22016520> (дата звернення 8.05.2018).
2. Adebamowo S.N. et al. Association between intakes of magnesium, potassium, and calcium and risk of stroke: 2 cohorts of US women and updated meta-analyses // *Am J Clin Nutr*. 2015. Vol. 101. No. 6. P. 1269-1277. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25948665> (дата звернення 8.05.2018).
3. Brenda C.T. et al. Serum magnesium is associated with the risk of dementia // *Neurology*. 2017. Vol. 89. No. 16. P. 1716-1722. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28931641> (дата звернення 8.05.2018).
4. Chaigne-Delalande B., Lenardo M.J. Divalent cation signaling in immune cells // *Trends Immunol*. 2014. Vol. 35. No. 7. P. 332-344. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24932518> (дата звернення 8.05.2018).
5. Chubanov V. et al. Epithelial magnesium transport by TRPM6 is essential for prenatal development and adult survival // *Elife*. 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5218537/> (дата звернення 8.05.2018).
6. de Oliveira A.R.S. et al. Hypomagnesemia and its relation with chronic low-grade inflammation in obesity // *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2017. Vol. 63. No. 2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28355377> (дата звернення 8.05.2018).
7. De Silva D.A. et al. MAGnesium sulphate for fetal neuroprotection to prevent Cerebral Palsy (MAG-CP)-implementation of a national guideline in Canada // *Implement Sci*. 2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29325592> (дата звернення 8.05.2018).
8. Djokic G. et al. Interictal Ionized Magnesium/ Total Serum Magnesium Ratio in Serbian Population with Drug Resistant Epilepsy Whether is Severe Epilepsy in Fact Brain Injury? // *Neuropsychiatry (London)*.

2017. Vol. 7. No. 5. P. 629-636. URL: <http://www.jneuropsychiatry.org/> (дата звернення 8.05.2018)
9. Hoffmann J., Charles A. Glutamate and Its Receptors as Therapeutic Targets for Migraine // *Neurotherapeutics*. 2018. Vol. 15. No. 2. P. 361-370. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29508147> (дата звернення 8.05.2018).
 10. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011. Vol. 13. No. 11. P. 843-847 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22051430> (дата звернення 8.05.2018).
 11. Islam M.R. et al. Alterations of serum macro-minerals and trace elements are associated with major depressive disorder: a case-control study // *BMC Psychiatry*. 2018. Vol. 18. No. 1. P. 94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5891975/> (дата звернення 8.05.2018).
 12. Jafri A.J.A. et al. Protective effect of magnesium acetyltaurate against NMDA-induced retinal damage involves restoration of minerals and trace elements homeostasis // *J Trace Elem Med Biol*. 2017. Vol. 39. P. 147-154. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908408> (дата звернення 8.05.2018).
 13. Kovacevic G. et al. A 6-month follow-up of disability, quality of life, and depressive and anxiety symptoms in pediatric migraine with magnesium prophylaxis. *Magnes Res*. 2017. Vol.30. No. 4. P. 133-141. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29637898> (дата звернення 8.05.2018).
 14. Kronbauer M. et al. Influence of magnesium supplementation on movement side effects related to typical antipsychotic treatment in rats // *Behav Brain Res*. 2017. Vol. 320. P. 400-411. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27816557> (дата звернення 8.05.2018).
 15. Lambuk L. et al. Neuroprotective Effect of Magnesium Acetyltaurate Against NMDA-Induced Excitotoxicity in Rat Retina // *Neurotox Res*. 2017. Vol. 31. No. 1. P. 31-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27568334> (дата звернення 8.05.2018).
 16. Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies // *Am J Clin Nutr*. 2012. Vol. 95. No. 2. P.362-366. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22205313> (дата звернення 8.05.2018).
 17. Li W. et al. Elevation of brain magnesium prevents and reverses cognitive deficits and synaptic loss in Alzheimer's disease mouse model // *J Neurosci*. 2013. Vol. 33. No. 19. P.8423-8441. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25213836> (дата звернення 8.05.2018).
 18. Magnesium in the Central Nervous System. Edited by R. Vink, M. Nechifor. 2011. URL: <https://www.adelaide.edu.au/press/titles/magnesium/magnesium-ebook.pdf> (дата звернення 8.05.2018).
 19. McCabe D. et al. The impact of essential fatty acid, B vitamins, vitamin C, magnesium and zinc supplementation on stress levels in women: a systematic review // *JB Database System Rev Implement Rep*. 2017. Vol. 15. No. 2. P. 402-453. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28178022> (дата звернення 8.05.2018).
 20. Martınez-Cengotitabengoa M., González-Pinto A. Nutritional supplements in depressive disorders // *Actas Esp Psiquiatr*. 2017. Vol. 45 (Supplement): 8-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29171639> (дата звернення 8.05.2018).
 21. Miyniec K. et al. The Role of Elements in Anxiety // *Vitam Horm*. 2017. Vol. 103. P. 295-326. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0083672916300449> (дата звернення 8.05.2018).
 22. Mucoz-Castaceda J.R. et al. Magnesium Replacement to Protect Cardiovascular and Kidney Damage? Lack of Prospective Clinical Trials // *Int. J. Mol. Sci*. 2018. Vol. 19. No. 3. P. 664. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29495444> (дата звернення 8.05.2018).
 23. Murrugh J.W. et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial // *Am J Psychiatry*. 2013. Vol. 170. No. 10. P. 1134-1142. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982301> (дата звернення 8.05.2018).
 24. Nie Z.L. et al. Magnesium intake and incidence of stroke: meta-analysis of cohort studies // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013. Vol. 23. No. 3. P.169–176. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22789806> (дата звернення 8.05.2018).
 25. Nielsen F.H. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives // *J Inflamm Res*. 2018. No. 11. P. 25-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5783146/> (дата звернення 8.05.2018).
 26. Nishizawa Y., Morii H., Durlach J. *New Perspectives in Magnesium Research*. 2007. Springer, London. 411 p. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-84628-483-0_1 (дата звернення 8.05.2018).
 27. Pochwat B. et al. Antidepressant-like activity of magnesium in the chronic mild stress model in rats: alterations in the NMDA receptor subunits // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014. Vol. 17. No. 3. P. 393-405. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067405> (дата звернення 8.05.2018).
 28. Schlegel R.N. et al. Maternal hypomagnesemia alters hippocampal NMDAR subunit expression and programs anxiety-like behaviour in adult offspring // *Behav Brain Res*. 2017. Vol. 328. P. 39-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28389335> (дата звернення 8.05.2018).
 29. Schwalfenberg G.K., Genuis S.J. The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare // *Scientifica (Cairo)*. 2017. URL: <https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2017/4179326/> (дата звернення 8.05.2018).
 30. Singh A. et al. Micronutrient Dietary Intake in Latina Pregnant Adolescents and Its Association with Level of Depression, Stress, and Social Support // *Nutrients*.

2017. Vol. 9. No. 11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29113038> (дата звернення 8.05.2018).
31. Slutsky I. et al. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium // *Neuron*. 2010. Vol. 65. No. 2. P. 165-177. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20152124> (дата звернення 8.05.2018).
 32. Sowa-Кужма М. et al. Zinc, magnesium and NMDA receptor alterations in the hippocampus of suicide victims // *J Affect Disord*. 2013. Vol. 151. No. 3. P. 924-931. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055117> (дата звернення 8.05.2018).
 33. Torii S. Identification of PPM1D as an essential Ulk1 phosphatase for genotoxic stress-induced autophagy // *EMBO Rep*. 2016. Vol. 17, No. 11. P. 1552-1564. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27670885> (дата звернення 8.05.2018).
 34. Tzeng N.S. et al. Magnesium oxide use and reduced risk of dementia: a retrospective, nationwide cohort study in Taiwan // *Curr Med Res Opin*. 2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28952385> (дата звернення 8.05.2018).
 35. Veronese N. et al. Magnesium Status in Alzheimer's Disease: A Systematic Review // *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2016. Vol. 31. No. 3. P. 208-213. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26351088> (дата звернення 8.05.2018).
 36. Villagomez A., Ramtekkar U. Iron, Magnesium, Vitamin D, and Zinc Deficiencies in Children Presenting with Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder // *Children*. 2014. No. 1. P. 261-279. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4928738/> (дата звернення 8.05.2018).
 37. von Luckner A., Riederer F. Magnesium in Migraine Prophylaxis-Is There an Evidence-Based Rationale? A Systematic Review // *Headache*. 2018. Vol. 58. No. 2. P. 199-209. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29131326> (дата звернення 8.05.2018).
 38. Wang P., Wang Z.Y. Metal ions influx is a double edged sword for the pathogenesis of Alzheimer's disease // *Ageing Res Rev*. 2017. Vol. 35. P. 265-290. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27829171> (дата звернення 8.05.2018).
 39. Young J.M., Hoane M.R. Magnesium Administration after Experimental Traumatic Brain Injury Improves Decision-Making Skills // *Brain Research Bulletin*. 2018. Vol. 139. P.182-189. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29501800> (дата звернення 8.05.2018).
 40. Zarate C.A.Jr. et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression // *Arch Gen Psychiatry*. 2006. Vol. 63. No. 8. P. 856-864. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894061> (дата звернення 8.05.2018).

Отримано: 11.05.2018

РОЛЬ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ И ЕГО ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. ОБЗОР

Хайтович Н.В.

Національний медичинський університет імені А.А. Богомольца, Київ, Україна

Актуальность. Доказаны антидепрессивные эффекты антагонистов NMDA рецепторов, тесная связь между низким уровнем магния в крови и депрессией. Поэтому в последние годы в экспериментах на животных активно изучаются антидепрессивные свойства магния.

Цель: провести обзор современных литературных источников о роли дефицита магния в патогенезе заболеваний центральной нервной системы.

Материалы и методы. Поиск глубиной 12 лет в международных наукометрических базах Scopus, Google Scholar.

Результаты. Результаты экспериментальных и клинических исследований указывают на ассоциацию низкого уровня магния в волосах, ликворе, головном мозге с высоким риском развития деменции, депрессии и тревожности. Дополнительное введение магния в организм пациентов способствует снижению риска развития ишемического инсульта и деменции; при беременности обеспечивает нейропротекцию плода; при депрессии увеличивает эффективность антидепрессантов; при черепно-мозговой травме ассоциируется с более быстрым восстановлением когнитивных функций, при мигрени – с уменьшением частоты приступов и улучшением качества жизни пациентов, при нейролептической терапии – с возможностью отсрочки появления или отсутствием проявлений медикаментозного паркинсонизма. Указанные изменения объясняются антагонистическим влиянием магния на глутаматный рецептор, уменьшением интенсивности оксидативного стресса и нейронального апоптоза.

Вывод. Магний играет важную нейропротекторную роль.

Ключевые слова: магний, деменция, депрессия, мигрень, нейропротекция.

THE ROLE OF MAGNESIUM DEFICIENCY AND ITS SUPPLEMENTATION IN DISEASES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM. REVIEW

Khaitovych M.V.

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

Relevance. Anti-depressant effects of NMDA receptor antagonists have been proven, a close association between low levels of magnesium in the blood and depression. Therefore, in recent years, antidepressant properties of magnesium are actively studied in animal experiments.

Objective: To review modern literary sources about the role of magnesium deficiency in the pathogenesis of diseases of the central nervous system.

Materials and methods. Searching for a depth of 12 years at Scopus, Google Scholar.

Results. The results of experimental and clinical researches pointed out on association between low level of magnesium in hair, liquor, brain with higher risk of development dementia, depression and anxiety. An additional supplementation with magnesium in patients associates with decreasing risk of ischemic stroke and dementia, in pregnancy – provides neuroprotection of fetus, in case of depression increases effectiveness of antidepressants, in brain injury associates with faster recovery of cognitive functions, in migraines – with decreasing in the frequency of attacks and improvement of the quality patients' lives, in case of neuroleptic therapy – with the possibility of delayed appearance or absence of manifestations of drug parkinsonism. These changes are explained by antagonistic effects of magnesium on glutamate receptors, decreasing oxidative stress intensity as well as neural cell apoptosis.

Conclusion. Magnesium plays an important neuroprotective role.

Key words: magnesium, dementia, depression, migraine, neuroprotection.

ТЕРАНОСТИКА – УНІКАЛЬНА КОНЦЕПЦІЯ ЯДЕРНОЇ МЕДИЦИНИ ОГЛЯД

Король П.О., Ткаченко М.М.

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

p.korol@online.com.ua

Рецензенти: проф. Щербина О. В., проф. Топчій Т. В.

Актуальність. Тераностика – новий підхід до створення фармацевтичних композицій, що полягає в здатності до комплексного вирішення терапевтичних та діагностичних завдань, шляхом пошуку препаратів, які є одночасно як засобом ранньої діагностики, так і терапевтичним агентом.

Мета. Визначити, за даними літератури, основні концептуальні принципи тераностики, як сучасного лікувально-діагностичного напрямлення ядерної медицини.

Матеріал та методи.

Реалізація основних концептуальних питань тераностики вирішувалась шляхом застосування сучасних методів діагностичної візуалізації в ядерній медицині, що включають, насамперед, застосування ПЕТ і ОФЕКТ з використанням позитронних і гамма-випромінюючих радіонуклідів.

Результати. Перспективно розробляти платформи для виявлення нових біологічних субстратів, прогнозування можливих негативних наслідків та надання практичних засобів, спрямованих на визначення об'єктивних та кількісних критеріїв для моніторингу оцінки якості терапевтичних процедур. Препарати більшості хімічних, навіть неорганічних композицій, специфічно призначених для тих чи інших клітинних або біохімічних мішеней, можуть бути модифіковані в комплекс зображень шляхом відповідної кон'югації із зображеннями, отриманими за рахунок сучасних синтезованих радіонуклідів.

Висновки. Тераностика, як концепція ядерної медицини, може використовуватись у практичній та науковій роботі відділень радіонуклідної діагностики та ядерної медицини, онкології, урології, тощо. Також є корисною для спостереження за змінами злоякісного процесу в динаміці, при контролі якості лікування онкологічних хворих.

Ключові слова: тераностика, ядерна медицина, радіофармпрепарат, позитронно-емісійна томографія.

Тераностика (англ. *theranostics*) [грец. *thera* (*peia*) – догляд, лікування та (*diag*) *nostikos* – здатний розпізнавати] – новий підхід до створення фармацевтичних композицій, що полягає в здатності до комплексного вирішення терапевтичних та діагностичних проблем, шляхом пошуку препаратів, які є одночасно як засобом ранньої діагностики, так і терапевтичним агентом.

Концепція тераностики: «*We see what we treat; we treat what we see*» – «*ми бачимо, що ми лікуємо; ми лікуємо, що ми бачимо*». Характерним прикладом даного підходу є надчутлива детекція циркулюючих в крові ракових клітин з одночасним їх знищенням, що потенційно може сповільнити розвиток метастазів та є причиною більш ніж 90 % летальних випадків від ракових захворювань. Саме цими питаннями займається ядерна медицина. Ядерна медицина є невід'ємною частиною сучасного медичного лікувально-діагностичного процесу. З діагностичною метою в ядерній медицині застосовують радіоактивні нукліди, що мічені біомолекулами «носіями», з наступною оцінкою їх розподілу в тілі пацієнта за допомогою однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ) або позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), що забезпечує отримання сукупності об'ємних зображень та кількісних параметрів,

які можуть бути використані для діагностики широкого спектру захворювань та/або оцінки реактивних змін в органах та тканинах в процесі лікувально-діагностичних заходів [10]. Застосування ядерної медицини з лікувальною метою, раніше відомої, як радіо-метаболическої терапії, полягає у заміщенні радіонуклідів, що були застосовані з діагностичною метою, альтернативними радіонуклідами, що виділяють «лікувальні» типи випромінювання, такі як бета- або альфа-частинки [18]. Активний розвиток та застосування сучасних гамма-випромінювачів, також дозволяє здійснювати якісну сцинтиграфічну візуалізацію, що є прогностично корисним чинником в контексті моніторингу розподілу радіоактивних речовин в організмі пацієнта [21]. Вперше в історії ядерної медицини клінічне використання радіоактивних ізотопів з лікувальною метою було здійснено на початку 40-х років минулого сторіччя, коли з метою лікування поліцитемії та деяких форм лейкозів застосовували ³²F [11, 14].

Згодом, з лікувальною метою в клінічній практиці було застосовано ¹³¹I для радіоабляції залишкової тканини щитовидної залози (після тиреоїдектомії) хворих на диференційований рак щитовидної залози [11, 12]. Від того часу, методика застосування радіонуклідів з терапевтичною метою, пройшла

довгий та успішний шлях, було синтезовано багато класів радіофармпрепаратів (РФП) – від рецепторних [14] до моноклональних антитіл [8, 9].

Згідно емпіричних даних наукових дослідників, застосування РФП з терапевтичною метою має дуже низький ступень канцерогенного ризику та злоякісної трансформації, достатній, наприклад, для ініціювання злоякісної пухлини, у зв'язку з чим часто використовується для лікування доброякісних захворювань [5, 9]. Нещодавно на міжнародному рівні, зокрема в Сполучених Штатах, було здійснено більше ста дослідницьких випробувань стосовно застосування низки РФП із лікувальною метою [5]. Спеціалісти з ядерної медицини практикували цю форму комбінованих діагностично-лікувальних заходів протягом декількох десятиріч, шляхом застосування відомих тиреоїдних селективних властивостей ^{131}I або молекулярних аналогів норадреналіну, а також інженерії біологічних сполук, таких як пептиди, що є специфічними для рецепторів соматостатину [15]. Розрахунок обсягу випромінювання, поглиненого тканинами тіла, є запорукою успіху радіологічного лікування [19, 20]. Мета полягає в оцінці радіоактивності радіофармацевтичних сполук, які вводять пацієнту, щоб забезпечити максимальний терапевтичний ефект, але, в той же час, обмежити надмірне опромінення здорових тканин (особливо кісткового мозку та нирок). Як згадувалося раніше, в клінічній практиці успішно застосовуються радіофармпрепарати лікувальних радіоактивностей, що позначені радіаційною міткою (бета- або альфа-частинки, а також сучасні гамма-випромінювачі). В ядерній медицині рутинного застосування набули радіофармпрепарати, що мічені різними радіоактивними сполуками, зокрема, гама-випромінювачі – в клінічній практиці використовують з діагностичною метою, в той час, як альфа- та бета-випромінювачі – з терапевтичною. В якості бета-випромінюючих радіоактивних ізотопів, наприклад, застосовують іонізуючі реактивні види кисню, що спричиняють одноланцюгові пошкодження ДНК. Альфа-випромінювачі, відриваючись від ядра конкретних радіоактивних ізотопів, можуть призвести до катастрофічного пошкодження клітин на їх шляху. Вони випромінюють на короткій лінійній відстані (кілька клітинних діаметрів) від ядра, що розпадається, і утворюють дуже велику кількість енергії на шляху, який вони проходять [2]. Деякі автори відзначали ефективність молекулярно-таргетної терапії альфа-випромінювачами в різних доклінічних і клінічних умовах. Наприклад, безпосередньо порівнювали ефективність і токсичність пептиду бомбезину, маркованого емітером β -частинок (^{213}Bi), або емітером α -частинок (^{177}Lu) в доклінічній моделі (злоякісна пухлина передміхурової залози, що ініційована у мишей). Дослідниками було спостережено, що лікування альфа-випромінювачами

має 100 % частоту ефективності терапевтичної дії (70 % – повна і 30 % – часткова) у порівнянні з 30 % частотою ефективності (20 % – повна і 10 % – часткова) для терапії бета-випромінювачами, що вказує на потужність використання молекулярно-таргетної терапії високих джерел енергії [3]. Кілька дослідницьких протоколів розглядали радіонуклідну терапію в комплексі із застосуванням далекодістанційної променевої терапії. Очікувалось, що вплив опромінення високодозним зовнішнім пучком може змінити в опромінених ділянках поглинання радіофармацевтичних речовин, тропних до кісткової тканини [16].

Сучасне визначення терміну «тераностика» полягає в поєднанні введення біомолекули, міченої гамма-випромінювачем, з метою діагностичної скінтиграфічної візуалізації та наступного введення однієї і тієї ж молекули, що маркована радіонуклідним бета- або альфа-емітером – з терапевтичною метою. З історичної точки зору, концепція, що лежить в основі стратегії тераностики, добре відома в ядерній медицині і лягла в основу багатьох процедур ядерної візуалізації, які в даний час використовуються в клінічній практиці [4]. Наприклад, застосування пептидів у радіофізичних науках та ядерній медицині розглядається науковцями на протязі вже більше ніж 20 років. Незважаючи на значні зусилля дослідників в даних галузях науки, лише радіоактивні пептиди на основі соматостатину мають ефективно лікувально-терапевтичне застосування в ядерній медицині [16]. Наприклад, 111-Індіетилентріамінпентауксусна кислота – окретротид є комерційно доступною сполукою для радіонуклідних досліджень [4]. Діагностична візуалізація була значно покращена шляхом введення ПЕТ-радіонуклідів, таких як ^{68}Ga , ^{64}Cu і ^{18}F . Два пептиди успішно застосовуються в таргетній радіонуклідній терапії при прив'язці до соматостатину та мітки ^{90}Y та ^{177}Lu [3, 13, 17]. З метою радіонуклідної діагностики використовуються не тільки гамма-випромінюючі радіонукліди, які добре відомі фахівцям з ядерної медицини, а також позитронні нукліди, застосування яких допомагає ефективно вирішити питання стадіювання та рестадіювання пухлин за допомогою апаратів ПЕТ/КТ. На сучасному етапі практикується молекулярна візуалізація у вигляді ПЕТ з 18-ФДГ (18-фтордизоксиглюкозою), що стала революцією у практичній ядерній медицині, та набула актуальності саме в онкологічній практиці. Роль ПЕТ з 18-ФДГ, яка тепер є синонімом молекулярної візуалізації, стала невід'ємною частиною діагностичної візуалізації онкологічних пацієнтів, зокрема, з метою стадіювання та рестадіювання злоякісних пухлин, а також моніторингу реакції на терапію за великою кількістю показань [6].

Сучасні методи діагностичної візуалізації в ядерній медицині включають, насамперед, застосу-

вання ПЕТ і ОФЕКТ з використанням позитронних і гамма-випромінюючих радіонуклідів для генерації сигналу. Слід зазначити, що якісне планування зовнішньої та внутрішньої променевої терапії може бути спрямовано за рахунок діагностичної підтримки ПЕТ та ОФЕКТ. Відповідно, діагностична візуалізація та променева терапія взаємно об'єднуються в концептуальну модель тераностики, що призводить до більш персоналізованого підходу в ядерній медицині [24]. Більшість позитронних маркерів виробляються на циклотронах, тому бажано, щоб виробничий майданчик знаходився на близькій відстані від відділень ядерної медицини, що дає можливість по «сателітній» схемі швидко здійснювати доставку РФП до лабораторій, що не мають циклотрону. ПЕТ/КТ та ПЕТ/МРТ дослідження є перспективними діагностичними методами візуалізації для оптимізації планування променевої терапії, що забезпечує індивідуальний підхід до кожного пацієнта, а також моніторингу оцінки контролю якості лікування шляхом застосування попередньої терапевтичної оцінки, та вимірювання реакції лікування після радіонуклідної терапії [22]. З іншої сторони, найбільш широке застосування у відділеннях ядерної медицини набули радіонуклідні генераторні системи, які забезпечують альтернативний шлях доступу до радіонуклідів, що застосовуються в клінічній практиці. Система $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, як і раніше, є основним джерелом діагностичних радіоактивних препаратів та, на сьогоднішній день, охоплює близько 80 % всіх радіонуклідних медичних процедур у всьому світі. Одночасно з рутинним застосуванням в ядерній медицині генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, з його дочірнім нуклідом, який випромінює низькоенергетичне фотонне випромінювання та активно використовується при проведенні діагностичної сцинтиграфічної візуалізації [1], недавній інтерес дослідників зосередився на потенційно нових аналогових генераторних системах.

Для молекулярної візуалізації з використанням ПЕТ, набувають широкого використання, наприклад, генератори $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ і $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$, тощо (рис. 1).

Отже, в контексті генераторних позитронно-випромінюючих радіонуклідів, теорія тераностики також є вірною та актуальною. Таким чином, концепція тераностики направлена на перспективне використання сильних сторін ядерної медицини, шляхом розробки платформ для виявлення нових біологічних субстратів, прогнозування можливих негативних наслідків та надання практичних засобів, спрямованих на визначення об'єктивних та кількісних критеріїв для моніторингу оцінки якості терапевтичних процедур. Препарати більшості хімічних, навіть неорганічних композицій, специфічно призначених для тих чи інших клітинних або біохімічних мішеней, можуть бути модифіковані в

комплекс зображень шляхом відповідної кон'югації із зображеннями, отриманими за рахунок сучасних синтезованих радіонуклідів. Ця ключова концепція також підкреслює цінність останнього покоління потенційно трансформованих біомедичних матеріалів, які масштабуються на нанометричному рівні [15]. Наночастинки являють собою оптимальну терапевтичну платформу, переважно за рахунок їх модульної конструкції. На суто експериментальній основі, концепція тераностики має можливість перетворювати терапевтичний трейсер в діагностичний агент через відповідні та складні маніпуляції та маркування відповідними радіонуклідами. Це з успіхом продемонстрували деякі автори, які синтезували позитронний трейсер передміхурової залози з терапевтичного агента [23].

На завершення, наведемо клінічний приклад, що демонструє концептуальні етапи тераностики [7, 25].

1. Пацієнт М. з клінічним діагнозом: рак передміхурової залози (T3N2M1). Лабораторні параметри PSA (простат-специфічний антиген) = 2,923 нг/мл. За даними діагностичної ПЕТ/КТ с туморотропним ^{68}Ga -PSMA-11 (простат-специфічним мембранним антигеном) – множинні метастази в кістки скелету (12/2014). Наступним етапом, пацієнту призначено три курси радіонуклідної терапії ^{225}Ac -PSMA активністю 6,4 ГБк. 07/2015 – моніторингове дослідження ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -PSMA-11. Лабораторні параметри PSA (простат-специфічний антиген) = 0,26 нг/мл. Пацієнту рекомендований повторний терапевтичний курс ^{225}Ac -PSMA активністю 6,1 ГБк. 09/2015 – моніторингове ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -PSMA-11: відсутність вогнищ накопичення радіофармпрепарату в кістках скелету. Лабораторні параметри PSA (простат-специфічний антиген) < 0,1 нг/мл (рис. 2).

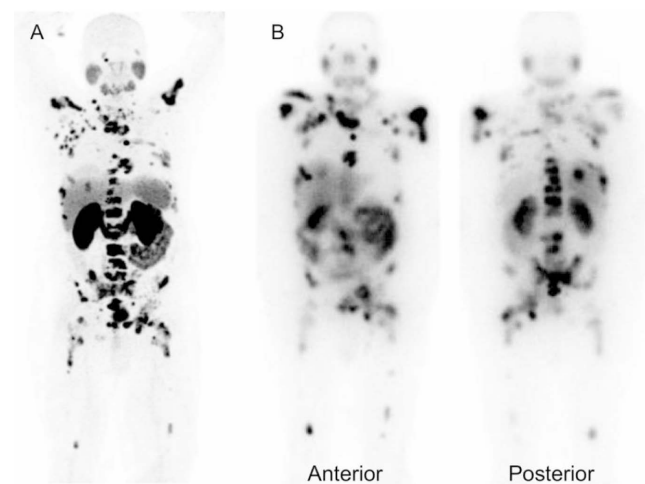


Рис.1. А – ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -PSMA-11 пацієнта С. з раком передміхурової залози T4N3M1 (08/2015).
Б – ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -PSMA-11 після курсу лікування ^{177}Lu -PSMA активністю 6,4 ГБк (04/2016).

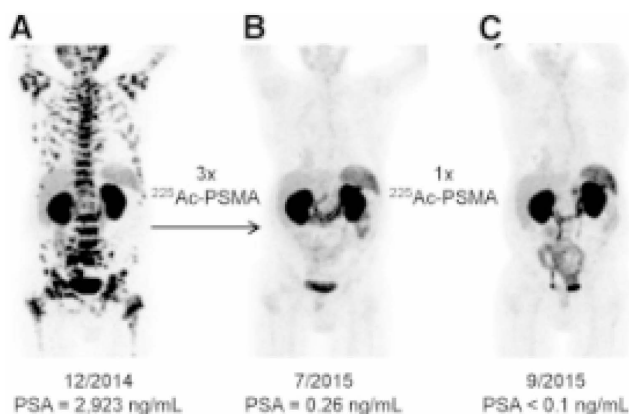


Рис.2. А – ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -PSMA-11 пацієнта М. з раком передміхурової залози Т3N2M1 (12/2014).
 В – ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -PSMA-11 після трьох курсів лікування ^{225}Ac -PSMA активністю 6,4 Гбк (07/2015).
 С – ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -PSMA-11 після повторного курсу лікування ^{225}Ac -PSMA активністю 6,1 Гбк (09/2015).

ВИСНОВОК

Тераностика є ультрасучасною унікальною концепцією ядерної медицини, за допомогою якої можна ефективно вирішувати терапевтичні та діагностичні завдання шляхом застосування препаратів, які є одночасно як засобом ранньої діагностики, так і терапевтичним агентом. Дана модель може активно використовуватись у практичній та науковій роботі відділень радіонуклідної діагностики та ядерної медицини, онкології, урології, тощо. Запропонована концепція є також корисною для спостереження за змінами злякисного процесу в динаміці, при контролі якості лікування онкологічних хворих.

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

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

ЛІТЕРАТУРА

- Adams S. et al. Intraoperative Gamma Probe Detection of Neuroendocrine Tumors // *J Nucl Med.* 1998. Vol. 99. P. 1155-1160.
- Baidoo K.E., Yong K., Brechbiel M.W. Molecular pathways: targeted β -particle radiation therapy // *Clin Cancer Res.* 2013. Vol. 19. P. 530-537.
- Brauer A., Grubert L.S., Roll W. ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer // *Eur J Nucl Med.* 2017. Vol. 44. No. 10. P. 1663-1670.
- Czernin J., Benz M.R., Allen-Auerbach M.S. PET/CT imaging: The incremental value of assessing the glucose metabolic phenotype and the structure of cancers in a single examination // *Eur J Radiol.* 2010. Vol. 73. P. 470-480.

- Das T., Pillai M.R. Options to meet the future global demand of radionuclides for radionuclide therapy // *Nucl Med and Biol.* 2013. Vol. 40. P. 23-32.
- Del Vecchio S. et al. Nuclear imaging in cancer theranostics // *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2007. Vol. 5. P. 152-163.
- Fanti S., S. Minozzi, J.J. Morigi. Development of standardized image interpretation for ^{68}Ga -PSMA PET/CT to detect prostate cancer recurrent lesions // *Eur J Nucl Med.* 2017. Vol. 44. No. 10. P. 1622-1635.
- Goldenberg D.M., Preston D.F., Primus F.J. Photocan localization of GW-39 tumors in hamsters using radiolabeled anticarcinoembryonic antigen immunoglobulin // *G. Cancer Res.* 1974. Vol. 34. P. 1-9.
- Goldenberg D.M. et al. Use of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning // *N Engl J Med.* 1978. Vol. 298. P. 1384-1386.
- Hacker M. et al. Nuclear medicine innovations help healthcare // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015. Vol. 42. P. 173-175.
- Hamilton J.G., Lawrence J.H. Recent clinical developments in the therapeutic application of radio-phosphorus and radio-iodine // *J Clin Invest.* 1942. Vol. 21. P. 624.
- Korol P., Tkachenko M. Diagnostic parameters of bone scintigraphy for knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis // *East European Scientific Journal.* 2016. № 10. Part. 2. P. 38-39.
- Korol P., Tkachenko M., Bondar V. Quantitative surgical criteria of bone scintigraphy in patients during hip arthroplasty // *Eur. J. Nucl. Med.* 2016. Vol. 43. Suppl. 1. P. 596.
- Krenning E.P. et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin // *Lancet.* 1989. Vol. 1. P. 242-244.
- Lee D.Y., Li R.C. Molecular theranostics: a primer for the imaging professional // *AJR Am J Roentgenol.* 2011. Vol. 197. P. 318-324.
- Lewington V.J. Bone-Seeking Radionuclides for Therapy // *Nucl Med.* 2005. Vol. 46. P. 38-47.
- Maecke H.R., Reubi J.C. Somatostatin Receptors as Targets for Nuclear Medicine Imaging and Radionuclide Treatment // *J Nucl Med.* 2011. Vol. 52. P. 841-844.
- Mango L., Pacilio M. Therapy with Alpha Rays // *ARC Journal of Radiology and Medical Imaging.* 2016. Vol. 1. P. 1-3.
- Pacilio M. et al. A case report of image-based dosimetry of bone metastases with Alpharadin (^{223}Ra -dichloride) therapy: inter-fraction variability of absorbed dose and follow-up // *Ann Nucl Med.* 2016. Vol. 30. P. 163-168.
- Pacilio M. et al. Dosimetry of bone metastases in targeted radionuclide therapy with alpha-emitting (^{223}Ra -dichloride) // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016. Vol. 43. P. 21-33.
- Pacilio M. et al. Improving the dose-myelotoxicity correlation in radiometabolic therapy of bone

- metastases with $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014. Vol. 41. P. 238-252.
22. Ruchs F., Baum R.P. Generator-based PET radiopharmaceuticals for molecular imaging of tumours: on the way to THERANOSTICS // *Dalton Trans*. 2011. Vol. 40. P. 6104-6111.
23. Shi J. et al. Transforming a Targeted Porphyrin Theranostic Agent into a PET Imaging Probe for Cancer // *Theranostics*. 2011. Vol. 1. P. 363-370.
24. Velikyan I. Molecular imaging and radiotherapy: Theranostics for Personalized Patient Management // *Theranostics*. 2012. Vol. 2. P. 424-426.
25. Wild D. et al. Alpha-versus beta-particle radiopeptide therapy in a human prostate cancer model ($^{213}\text{Bi-DOTA-PESIN}$ and $^{213}\text{Bi-AMBA}$ versus $^{177}\text{Lu-DOTA-PESIN}$) // *Cancer Res*. 2011. Vol. 71. P. 1009-1018.

Отримано: 20.12.2017

ТЕРАНОСТИКА – УНИКАЛЬНАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ. ОБЗОР

Король П.А., Ткаченко М.Н.

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

Актуальность – Тераностика – новый подход к созданию фармацевтических композиций, заключается в способности к комплексному решению терапевтических и диагностических задач, путем поиска препаратов, которые являются одновременно как средством ранней диагностики, так и терапевтическим агентом.

Цель. Определить, по данным литературы, основные концептуальные принципы тераностики, как современного лечебно-диагностического направления в ядерной медицине.

Материал и методы. Реализация основных концептуальных вопросов тераностики решался путем применения современных методов диагностической визуализации в ядерной медицине, включающие, прежде всего, применение ПЭТ и ОФЭКТ с использованием позитронных и гамма-излучающих радионуклидов.

Результаты. С целью усовершенствования и развития концепции тераностики перспективно использовать сильные стороны ядерной медицины, путем разработки платформ для выявления новых биологических субстратов, прогнозирования возможных негативных последствий и предоставления практических средств, направленных на определение объективных и количественных критериев для мониторинга оценки качества терапевтических процедур. Препараты большинства химических или даже неорганических композиций, специфически предназначенных для тех или иных клеточных или биохимических мишеней, могут быть модифицированы в комплекс изображений путем соответствующей конъюгации с изображениями, полученными за счет современных синтезированных радионуклидов.

Выводы. Тераностика, как уникальная концепция ядерной медицины может активно использоваться в практической и научной работе отделений радионуклидной диагностики и ядерной медицины, онкологии, урологии и других отделений. Предложенная концепция также полезной для наблюдения за изменениями злокачественной опухоли в динамике, при контроле качества лечения онкологических больных.

Ключевые слова: тераностика, ядерная медицина, радиофармпрепарат, позитронно-эмиссионная томография.

THERANOSTICS – A UNIQUE CONCEPT OF NUCLEAR MEDICINE. REVIEW

Korol P.O., Tkachenko M.M.

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

Relevance. Theranostics – a new approach to the development of pharmaceutical compositions is the ability to comprehensively solve therapeutic and diagnostic problems by searching for drugs that are both a means of early diagnosis, and a therapist agent.

Objective. Determine, according to the literature, the basic conceptual principles of theranostics, as a modern therapeutic and diagnostic direction in nuclear medicine.

Material and methods. The implementation of the main conceptual issues of theranostics was solved by applying modern methods of diagnostic imaging in nuclear medicine, including, first of all, the use of PET and SPECT using positron and gamma-emitting radionuclide.

Results. In order to improve and develop the concept of theranostics, it is promising to use the strengths of nuclear medicine, by developing platforms for identifying new biological substrates, predicting possible negative consequences and providing practical tools aimed at determining objective and quantitative criteria for monitoring the evaluation of the quality of therapeutic procedures. Preparations of most chemical or even inorganic compositions specifically designed for particular cellular or biochemical targets can be modified into a complex of images by appropriate conjugation with images obtained from modern synthesized radionuclide.

Conclusions. Theranostics as a unique concept of nuclear medicine can be actively used in the practical and scientific work of the radionuclide diagnostics and nuclear medicine, oncology, urology and other departments. The proposed concept is also useful for monitoring changes in a malignant tumor in dynamics, while monitoring the quality of treatment for cancer patients.

Key words: theranostics, nuclear medicine, radiopharmaceutical, positron emission tomography.

ПРОМЕНЕВА ДІАГНОСТИКА СИНДРОМУ ШЕГРЕНА. ОГЛЯД

Топчій Д.В.

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

trch03@gmail.com

Рецензенти: проф. М.М.Ткаченко, проф. О.А.Канюра

Актуальність. Синдром Шегрена включений в групу дифузних хвороб сполучної тканини і займає третє місце серед них. Синдром Шегрена залишається недіагностованим в половині випадків захворювання, які мають клінічні прояви. Діагностика синдрому Шегрена в ряді випадків має серйозні труднощі, що обумовлено як великим поліморфізмом перебігу синдрому Шегрена, так і недостатньою обізнаністю практичних лікарів в питаннях клініки і діагностики цього захворювання.

Ціль: узагальнення даних літератури щодо можливостей використання променевих методів для ранньої діагностики синдрому Шегрена.

Матеріали та методи. Проаналізовано літературні джерела про можливості використання сіалографії, ультразвукового методу дослідження, сцинтиграфії, магнітно-резонансної томографії слинних залоз у діагностиці синдрому Шегрена. Представлені дані по використанню методів променевої діагностики для виявлення початкових ознак захворювання, для оцінки ступеня поширеності, для вивчення васкуляризації слинних залоз, для диференціальної діагностики синдрому Шегрена із сіалоаденітами і сіалозами.

Результати. Більшість авторів вважають сіалографію високоінформативною методикою, за допомогою якої виявляються ознаки при синдромі Шегрена. При ультразвуковому дослідженні автори визначають білатеральне збільшення розмірів привушних слинних залоз. У всіх спостереженнях в проекції залоз визначалися додаткові включення у вигляді структур округлої і овальної форми, з помірно і різко зниженою ехогенністю, які відповідали ділянкам лімфоїдної інфільтрації. Перевагою сцинтиграфії слинних залоз у порівнянні з іншими методами візуалізації є те, що як секреторна, так і екскреторна функція всіх чотирьох основних слинних залоз (привушних і підщелепних) може одночасно кількісно оцінюватися за допомогою однієї внутрішньовенної ін'єкції ізотопу ^{99m}Tc -пертехнетату.

Висновок. При наявності технічного устаткування комплексне обстеження методами променевої діагностики при підозрі на синдром Шегрена може стати джерелом ранньої, точної і практично значимої інформації.

Ключові слова: синдром Шегрена, сіалози, сіалографія, ультразвукове дослідження, сцинтиграфія, магнітно-резонансна томографія, магнітно-резонансна сіалографія.

Різні класифікаційні критерії синдрому Шегрена (СШ) були запропоновані різними групами експертів ще до 1990-х років. У 1990-х роках європейська група дослідників провела багатоцентрове дослідження та визначила європейські критерії класифікації. У 2002 році Європейська консенсусна група (АЕСГ) заявила, що це стандарт для класифікації пацієнтів з СШ протягом наступних десятиліть. У 2012 році він отримав попереднє схвалення Американського коледжу ревматології (ACR) [2].

Діагностика СШ являє собою певні труднощі у зв'язку з варіабельністю клінічної картини, особливо в початковій стадії. Зниження слиновиділення у пацієнтів з СШ (гіпосалівація, ксеростомія) – симптом, що часто зустрічається у хворих із іншими захворюваннями слинних залоз (сіаладенітів, сіаладенозів), а також інших органів і систем організму. Безуспішні обстеження і лікування у лікарів різних спеціальностей нерідко призводить до розвитку депресивних станів, що обумовлює важливість своєчасної діагностики цього захворювання [21].

СШ є хронічним запальним захворюванням, що характеризується лімфоцитарною інфільтрацією ек-

зокринних залоз. Американсько-європейські критерії класифікації вимагають поєднання суб'єктивних симптомів сухого ока і сухості в роті з об'єктивними ознаками ксерофтальмії (наприклад, тесту Ширмера і лабораторної оцінки сухості). Істотною вимогою для визначення сухості є біопсія слинних залоз, або наявність характерних аутоантитіл (наприклад, анти-Sjögren's syndrome-A-антитіло [anti-Ro / SSA] і анти-La / SSB). Ключовою гістологічною особливістю біопсії слинної залози є фокальна колекція лімфоцитів більше 50 на 4 мм², причому більшість критеріїв вимагають більше 1 фокуса. Ревматологи покладаються на клінічну картину і профіль антитіл, щоб поставити діагноз СШ. Біопсія малої слинної залози слизової оболонки порожнини рота виконується в нетравмованій і незапальній губі, може додати до точності і достовірності діагнозу.

Свою назву синдром Шегрена отримав по імені шведського лікаря Генріха Сьогрена (його прізвище частіше пишуть як Шегрен). Один з найвідоміших шведських офтальмологів народився у 1899 р. в забезпеченій буржуазній сім'ї. У віці 20 років він вступив до Каролінського Інституту в Стокгольмі.

Навчався Генріх успішно і обрав спеціальність офтальмолога.

У 1929 році Генріху Сьогрену зустрівся пацієнт, якого турбувала сухість в очах, сухість у роті і біль в суглобах. Ці симптоми окремо були добре відомі лікарям. Генріх Сьогрен і французький офтальмолог Генрі Гоугерот були першими, хто зрозумів важливість такого поєднання симптомів. Довго і наполегливо Генріх вивчав сухий синдром (*sicci*). Він ретельно обстежував пацієнтів, використовуючи складні методики – дослідження поверхневих оболонок ока (рогівки і кон'юнктиви) під мікроскопом і фотографування слізних і слинних залоз. Сухий синдром став темою його докторської дисертації. Але багато провідних вчених того часу поставилися до дослідження Сьогрена скептично, в результаті чого він не отримав звання доцента. Популярність до Сьогрена прийшла значно пізніше. Одна з його робіт була переведена на англійську мову, і тут же пішли запрошення на різні конференції та симпозиуми. Визнання довелося чекати довго, тому тільки у віці 62 років вченому було присвоєно звання професора. Традиційними стали семінари та конгреси, присвячені проблемі синдрому Шегрена. Перший такий семінар проводився ще за життя великого вченого. А день народження вченого – 23 липня – тепер відзначається як День пацієнтів з хворобою Шегрена. Помер Генріх Сьогрен у Стокгольмі у 1986 році [5].

Хвороба Шегрена, синдром Гужеро, сухий синдром, аутоімунна екзокринопатія – це хронічне аутоімунне захворювання, яке характеризується лімфоцитарною інфільтрацією екзокринних залоз, що призводить до розвитку ксеростомії і ксерофтальмії, сухості слизових оболонок носа, гортані, трахеї, бронхів, жіночих статевих органів, атрофічного гастриту і має різноманітні системні прояви. СШ первинно вражає жінок (9 пацієнтів-жінок на 1 чоловіка), в основному у віці старше 40 і 50 років. Однак захворювання може розвинути у людей будь-якого віку, включаючи дітей і людей похилого віку. Епідеміологічні дослідження населення показали, що СШ є досить поширеним захворюванням, оскільки вражає приблизно 0,5 % всього населення. Слід, однак, відзначити, що показники поширеності широко варіюють в залежності від географічного регіону і використовуваних критеріїв класифікації. Так, показники поширеності в усьому світі від 0,03 %, в Японії 0,09 %, в Греції до 2,7 %, в Швеції 3 % [7, 10, 11].

Етіологія синдрому Шегрена невідома. У своєму розвитку захворювання проходить три стадії:

1. аутоімунітет провокується певними факторами навколишнього середовища, що діють на тлі даного генетичного фону;
2. за допомогою механізмів нормальної імунорегуляції аутоімунна реактивність постійно поновлюється і стає хронічною;

3. як наслідок поточного запального процесу виникають вогнища захворювання.

Два основних аутоімунних феномена, які спостерігаються при синдромі Шегрена, – це лімфоцитарна інфільтрація навколо уражених епітеліальних тканин і значна полі- і олігомоноклональна гіперактивність В-клітин, яка проявляється гіпергаммаглобулінемією (80 % пацієнтів) і наявністю антитіл до органоспецифічних аутоантігенів [3].

Диференціальний діагноз проводять між первинним СШ, або хворобою Шегрена, і вторинним СШ, а також захворюваннями і станами, які супроводжуються залученням до процесу слинних або слізних залоз [23]. Найбільш часто первинний СШ диференціюють із вторинним синдромом Шегрена, що поєднується з ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком, системною склеродермією, аутоімунним тиреоїдитом. Виявити вторинний характер ураження слинних і слізних залоз при схожих з первинним СШ клінічних симптомах дозволяють тривале збереження слъзовиділення при виразних стоматологічних проявах, «доброякісний» перебіг захворювання, результати сіалографічного дослідження (відсутність нечіткості контурів проток при їх заповненні контрастною речовиною), а також динаміка розвитку захворювання і результати лабораторно-інструментальних досліджень [8, 11].

З променевих методів діагностики широко застосовується контрастна сіалографія.

Сіалографія складається з рентгенографії слинних залоз та пов'язаних з ними протоків після введення контрастної рентгенологічної речовини. Ця техніка дозволяє оцінити анатомічні зміни, що відбуваються в системі проток та паренхімі слинної залози. Процедура сіалографії інвазивна, оскільки вона вимагає канюляцію протокової системи слинної залози. Два типи радіоконтрастних речовин можуть бути використані: жиророзчинні та водорозчинні сполуки. Водорозчинні контрастні середовища мають зазвичай перевагу в тому, що вони викликають менш локалізоване запалення на відміну від жиророзчинних сполук, які забезпечують кращу рентгенографію та контрастність, але можуть призвести до хронічних запальних змін, особливо, якщо відбувається витік препарату.

Зміни, що спостерігаються при СШ, складаються з дилатації каналу слинних залоз, стриктури протоків, сіалектазів і іноді звуження периферичного протоку. Діапазон чутливості складає від 48 % до 86 %, а значення специфічності – від 61 % до 100 %. Однак, за думкою деяких дослідників [9], з огляду на підвищену проникність стінок проток при первинному СШ і за рахунок цього вихід контрастної речовини в паренхіму залози, кращими в сучасних умовах є неінвазивні методи діагностики.

Виявлення дифузних сіалоектазів (точкового характеру, у вигляді порожнин або вогнищ дест-

рукції) без очевидної обструкції великих проток є діагностичною ознакою ураження слинних залоз при первинному СШ [9, 22, 24, 25].

Ряд авторів [2, 24] вважають, що особливу увагу при аналізі сіалограм слід звертати на нечіткість заповнення проток залози і контури порожнин – ознаку проникності тканини залози для йодліпола. Ця ознака вважається найбільш патогномонічною, за думкою цих авторів, для сіалоаденіта при первинному СШ, в меншій мірі – для вторинного СШ.

Таким чином, при первинному СШ на сіалограмах виявляється скупчення в паренхімі залози рентгеноконтрастної речовини у вигляді округлих плям розміром 1-2 мм і більше. Головний вивідний проток і внутрішньозалозисті протоки I і II порядку зберігають правильну будову. У пізній стадії захворювання розміри порожнин збільшуються, з'являється деформація всіх проток [2,25].

Деякі автори [12, 15] УЗД привушних слинних залоз відносять до додаткових неінвазивних методів діагностики хронічного паренхіматозного паротиту. При вираженій стадії відзначається неомогенність (неоднорідність) заповнення паренхіми залози, паренхіматозний малюнок знижений у порівнянні з ехогенністю м'язової тканини [12, 15].

При ультразвуковому дослідженні (УЗД) слинних залоз у 54,6 % пацієнтів із первинним і вторинним синдромом Шегрена виявлено збільшення їх розмірів, у решти хворих слинні залози були нормальних розмірів. У випадках хронічного паренхіматозного сіаладеніту, який розвинувся на тлі СШ, у 95,5 % в структурі привушних, піднижньощелепних слинних залоз визначалися множинні порожнинні розмірами 5-8 мм, тоді як при звичайному хронічному паренхіматозному сіаладеніті зміни спостерігалися тільки в привушних слинних залозах у вигляді зниження ехогенності структури і множинних порожнин розмірами 5-10 мм, змін в піднижньощелепних слинних залозах не визначалися.

УЗД всіх великих слинних залоз дозволило виявити також характерні зміни паренхіми у вигляді сіалектазій, причому при хронічному паренхіматозному паротиті зазвичай ці зміни зустрічалися лише в привушних слинних залозах, а при синдромі Шегрена – у всіх великих слинних залозах.

Таким чином, у хворих з підозрою на СШ доцільно проводити сіалометрію, ультразвукову ехографію, загальний аналіз крові, досліджувати біохімічні показники в змішаній слині. Комплекс отриманих результатів дає підставу для направлення до ревматолога та інших фахівців для поглибленого обстеження пацієнта, а також використовувати отримані дані з метою моніторингу динаміки захворювання [9].

Встановлено, що в початковій стадії захворювань ехографічна картина слинних залоз відповідає нормальній [4]. Привушні слинні залози візуалізу-

валися обмеженими утвореннями середньої ехогенності, з рівними і чіткими контурами, однорідної структури. При колірному доплерівському картуванні відзначалася мізерна васкуляризація паренхіми. У міру прогресування патологічного процесу ультразвукове дослідження визначало зміни великих слинних залоз. Виявлені зміни стосувалися розмірів, ехогенності, ехоструктури паренхіми, а також особливостей васкуляризації.

При СШ зазначалося білатеральне збільшення розмірів привушних слинних залоз. Ущільнення капсул було виявлено у всіх спостереженнях. Ехоструктура паренхіми візуалізувалася у більшості хворих помірно неоднорідною. У всіх спостереженнях в проекції залоз визначалися додаткові включення у вигляді структур округлої і овальної форми, з помірно і різко зниженою ехогенністю, які відповідали ділянкам лімфоїдної інфільтрації, деструкції паренхіми і розширеним протокам. Зазначені структури зливалися в конгломерати, переважно в проекції нижніх полюсів. При колірному доплерівському дослідженні васкуляризація в проекції паренхіми і в периферичних відділах цих конгломератів визначалася посиленою. У деяких пацієнтів виявлялися зміни піднижньощелепних слинних залоз у вигляді неоднорідної структури паренхіми; васкуляризація відповідала нормальній. У всіх спостереженнях під'язикові слинні залози візуалізувалися звичайних розмірів, ехогенності та ехоструктури. [4].

Статистично значимі відмінності існували для функціональних параметрів привушної і підщелепної залоз між групами пацієнтів у ранній і пізній стадії. Підщелепні залози частіше мали ознаки порушення структури, ніж привушні залози. Асиметрична картина поглинання була більш поширена в привушних залозах на ранніх стадіях первинного СШ [13].

Для порівняння – при сіалозах у всіх пацієнтів відзначалося двостороннє помірне збільшення розмірів привушних слинних залоз. Капсули візуалізувалися щільними, контури нерівними, ехогенність паренхіми визначалася нормальною з тенденцією до зниження ехогенності у більшості хворих. Структура паренхіми залоз була неоднорідною з наявністю додаткових дрібних гіпоехогенних включень, а також кістозних утворень. При доплерографії відзначалося помірне посилення паренхіматозної васкуляризації [4].

Зміни визначалися також в піднижньощелепних слинних залозах: розміри відповідали нормі або були помірно збільшені; структура візуалізувалася неоднорідною, васкуляризація відповідала нормальній. У третини спостережень було виявлено зміну під'язичних залоз: збільшення розмірів, зниження ехогенності і неоднорідність.

Таким чином, УЗД є високоінформативним методом виявлення і оцінки змін великих слинних залоз при сіалозах і СШ. Метод може бути використа-

ний для скринінгу, первинної діагностики і динамічного контролю в процесі лікування даної категорії пацієнтів, як в поліклінічних умовах, так і в умовах спеціалізованого стоматологічного стаціонару [4].

Удосконалена методика сіалоехографії з контрастуванням проток фізіологічним розчином дозволила виявити зв'язок системи вивідних проток з гіпоехогенними ділянками в паренхімі слинних залоз. Кількісне визначення маркерів СШ і наявності аутоімунного ураження щитоподібної залози виявило достовірні відмінності у пацієнтів з початковою і вираженою стадіями СШ і у здорових людей. Контрастна сіалоехографія має високу діагностичну специфічність, чутливість, точність, прогностичність позитивного і негативного результату. Запропонована методика може бути використана для проведення обстеження і виявлення СШ у пацієнтів з тиреоїдною патологією, алергією на йодовмісні препарати, а також при вагітності [6].

Проведена оцінка корисності ультразвукового дослідження в якості діагностичного інструменту для СШ у порівнянні з сіалографією і гістопатологічним дослідженням. Виявлена статистично значуща різниця в чутливості сіалографії і гістологічного дослідження, в специфіці сіалографії і ультразвукового дослідження. Коефіцієнт кореляції (r) між сіалографією та ультрасонографією був значно вище, ніж між сіалографією і гістологічним дослідженням. Ультрасонографія може бути використана як діагностичний інструмент для СШ з перевагою неінвазивності та простоти використання [14].

Вважається, що гіпоехогенні або безехогенні ділянки представляють лімфоцитарну інфільтрацію, пошкоджену слинну паренхіму і розширені протоки. По мірі розвитку захворювання, з'являються численні цистичні простори, які, швидше за все, відображають прогресуючу залозистість і виражений інтрагланулярний характер сіалоектаз [13, 18].

Сцинтиграфія є ефективною та неінвазивною процедурою для оцінки участі слинних залоз у хворих з ксеростомією. Після внутрішньовенного введення пертехнетату ^{99m}Tc активністю 1,5 МБк/кг, який селективно концентрується і секретується слинними залозами, отримують послідовні аналогові зображення. Як правило, процедура виконується від 60-90 хвилин.

Криві активності по часу поділяються на дві фази: фазу поглинання, що відповідає накопиченню за рахунок залозистої паренхіми; і фазу виведення, ініційовану введенням стимулятора слини, як правило, лимонної кислоти. Останнє забезпечує інформацію про прохідність слинних протоків та загальну функціональну здатність залози.

Результати аномальних сцинтиграфічних досліджень включають в себе відкладене поглинання, зниження концентрації або затримку поглинання маркерів, відповідно до методу, запропонованому

Шелл (Schall et al., 1971). Відповідно до класифікації Шелла, функціональні порушення функції слинних залоз класифікуються за чотирма класами за інтенсивністю засвоєння та активністю виведення після введення слинного подразника. Клас 1 – нормальне приймання траєкторії, і 4 клас – повна відсутність поглинання та виведення. Ця широко розповсюджена класифікація вважається стандартним методом для інтерпретації сцинтиграм [22].

Послідовну сцинтиграфію слини, або візуальний запис із гамма-сцинтиляційної камери поглинання, концентрації та екскреції ^{99m}Tc пертехнетата основними слинними залозами, проводили у 20 жінок з СШ. Результати порівнювалися з результатами інших процедур, що використовуються в даний час для оцінки ксеростомії. Сцинтиграфічні дані зіставлялися з результатами визначення швидкості потоку слини, контрастною сіалографією і клінічними симптомами пацієнтів, але не корелювали з перебуванням лімфоцитарної інфільтрації в зразках біопсії губ або виявленням антисаліварного антитіла.

Сцинтиграфічне обстеження виявилось надзвичайно чутливим при відображенні невеликих асиметричних відмінностей в активності привушних залоз і в контролі за поліпшенням функції слинних залоз за допомогою імуносупресивної терапії. Послідовна сцинтиграфія слини представляється легким, безпечним і об'єктивним засобом оцінки ксеростомії у пацієнтів з СШ [22].

Рання сцинтиграфічна аномалія, що спостерігається при первинному СШ, це порушення екскреції, зменшення накопичення маркерів, що відображає руйнування залозистої паренхіми.

Секреція слинних залоз корелює зі ступенем ксеростомії. Розроблено кількісну оцінку дисфункції слинних залоз. Є дані, що підтверджують той факт, що кількісна сцинтиграфія може виявити мінімальну аномалію слинних залоз (виявлення як найменше 25 % залозистого руйнування). Тому важливо виявити залозисту дисфункцію на ранніх стадіях СШ [1, 16].

Основна перевага сцинтиграфії слинних залоз у порівнянні з іншими методами візуалізації є те, що як паренхіматозна функція, так і екскреторна фракція всіх чотирьох основних слинних залоз (привушної і підщелепної) може одночасно кількісно оцінюватися за допомогою однієї внутрішньовенної ін'єкції. Сцинтиграфія слинних залоз проста у застосуванні і добре переноситься пацієнтом [16].

МРТ слинних залоз вважається методом для діагностики СШ. Оцінка зображень МРТ, мабуть, представляє собою прогрес у діагностиці СШ, оскільки вона дає достовірні прогнози оцінки патології слинної залози. МРТ видається не потрібним як рутинний діагностичний інструмент, і його слід розглядати як другу варіацію в разі нормального стану слинних залоз при використанні інших методів.

МРТ-візуалізація та МРТ-сіалографія є неінвазивними методами, які забезпечують остаточну і повну інформацію про морфологічні зміни привушних залоз і можуть використовуватися в якості діагностичних показників первинного СШ. Оскільки ці методи забезпечують інформацію щодо різних аспектів залозистої патології, вони повинні використовуватися при оцінці морфологічного стану залоз пацієнтів з СШ. МР сіалографія є більш інформативною, але звичайна МРТ також дає додаткову інформацію про патологічні зміни залозистої паренхіми.

МРТ дослідження слинних залоз при хворобі Шегрена дозволяє виявити: дифузний (пористий) двосторонній низької інтенсивності сигнал на T1-зважених зображеннях; при вираженому фіброзі спостерігається незначне посилення сигналу після введення гадолінію; значне посилення сигналу після введення гадолінію свідчить про високу активність процесу. Висока інтенсивність сигналу на T2-зваженому зображенні з виявленням гіпоехогенних зон від 1мм

Наявність множинних сигналів високої інтенсивності, плями на МР сіалограмах у привушній залозі слід вважати найкращим діагностичним індикатором для синдрому СШ [17, 20].

Підсумовуючи дані літератури, можна констатувати, що УЗД і МРТ використовуються в діагностиці уражень слинних і слізних залоз при СШ. УЗД слинних залоз може бути виконано у хворих, у яких з тих чи інших причин неможливо провести сіалографію з метою об'єктивізації патологічних змін. УЗД дослідження має більш широко використовуватися при динамічному контролі за станом слинних залоз при СШ, так як дозволяє контролювати зміни, що відбуваються не тільки в паренхімі, а й візуалізувати стан внутрішньозалозистих лімфовузлів (на відміну від сіалографії). МРТ є кращим методом, що дозволяє діагностувати розвиток пухлинного ураження в слізних і слинних залозах. З огляду на високу частоту розвитку пухлинного ураження у великих слинних і слізних залозах, УЗД та МРТ дослідження необхідні при цих захворюваннях. При підозрі на розвиток пухлинного ураження при УЗД та МРТ у великих слинних і слізних залозах біопсія залоз повинна бути виконана з метою гістологічного підтвердження діагнозу. Слід зазначити, що зміни в слинних і слізних залозах, одержувані при проведенні УЗД і МРТ на стадії раннього розвитку пухлинного ураження, не відрізняються від інтенсивного лімфоїдного інфільтрату при СШ. З огляду на високу чутливість методів, вони менш інформативні, в порівнянні з сіалографією, в диференціальній діагностиці уражень слинних залоз при різних станах, так як мінімальні зміни паренхіми залози, аналогічні таким, що спостерігається при СШ, будуть виявлятися при інших станах (цукровий діабет, різні варіанти ксеростомії та ін.) [2].

МР та сіалографія МР із сучасними технологіями досягли такої високої точності у візуалізації залозистих структурних змін, що вони є перспективними альтернативами звичайним інвазивним оглядам при діагностиці СШ. Виконання за допомогою T2-послідовності дозволяє відображати слинні протоки. Метод не потребує канюлювання каналу, використання контрастної речовини, безболісний. Таким чином, МР-сіалографія і МР-томографія, особливо в поєднанні, можуть давати вичерпну інформацію про зміни паренхіми і протокової системи залози, мають більш високу чутливість і специфічність, і тому їх можна також розглядати як методи першого вибору, якщо вони доступні.

ВИСНОВОК

При наявності технічного устаткування комплексне обстеження методами променевої діагностики при підозрі на синдром Шегрена може стати джерелом ранньої, точної і практично значимої інформації.

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

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Богуславські Х.Х., Бреннер В., Лассманн С., Тінемеєр С. та ін. Кількісна сцинтиграфія слинної залози – рекомендоване обстеження до та після радіоїодотерапії // Нуклеармедицин. 1997. № 36 (3). С. 103-109.
2. Васильев В.И. и др. / Избранные лекции по клинической ревматологии. М.: Медицина, 2001. С. 112-131.
3. Вест С.Дж. Секреты ревматологии / Пер с англ. М.-С-Пб: БИНОМ - Невский диалект, 1999. 768 с.
4. Выключок М.В. Возможности ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике сиалозов и синдрома Шегрена // Сибирское медицинское обозрение. 2016. С. 72-74.
5. Головач И.Ю., Вершинин С.В. Хенрик Шегрен – автор «сухого синдрома». Долгий путь к мечте // История медицины. 2012. № 49 (3).
6. Козлова М.В. и др. Сиалозографические признаки изменений больших слюнных желез у пациентов с синдромом Шегрена // Российский стоматологический журнал, 2016. № 3. С. 314-319.
7. Мазурова В.И. Клиническая ревматология: руководство для практических врачей / СПб.: Фолиант, 2001, 416с.
8. Мартусевич Н.А. Первичный синдром Шегрена: диагностика и дифференциальная диагностика // Медицинские новости. 2005. № 1.

9. Мирзакулова У.Р. и др. Диагностика синдрома Шегрена // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2014. № 5. С. 25-29.
10. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни: Руководство для врачей / Под ред. В.А. Насоновой, М.: Медицина, 1997. 520с.
11. Barendregt P.J. et al. // Ann. Rheum. Dis. 1998. Vol. 57, No. 5. P. 291-295.
12. Carotti M. et al. Diagnostic and Prognostic Features of Sjogren's Syndrome // Clin. Rheumatol. 2001. Vol. 20, No. 3. P. 213-219.
13. Гьне S. et al. // Nucl Med Commun. 2010. Vol. 31, No. 7. P. 666-672.
14. Kenichi Obinata et al. // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology January. 2010. Vol. 109, Issue 1, P. 129-134
15. Klippel John H., Dieppe Paul A. // Rheumatology. 2000. V. II. London-Philadelphia-Sydney-Tokio: Mosby. 2060 p.
16. Klutmann S. et al. Quantitative scintigraphy of salivary glands // J Nucl Med Technol. 1999. Vol. 27, No. 1. P. 20-26.
17. Kojima I et al. Diagnostic performance of MR imaging of three major salivary glands for Sjogren's syndrome // Oral diseases. 2017. Vol. 23, No. 1. 84-90.
18. Madani G., Beale T. Inflammatory conditions of the salivary glands // Semin Ultrasound CT MR. 2006. Vol. 27, No. 6. P. 440-451.
19. Niemeld R.K. et al. Ultrasonography of Salivary Glands in Primary Sjogren's Syndrome. A Comparison With Magnetic Resonance // Imaging and Magnetic Resonance Sialography of Parotid Glands Rheumatology (Oxford). 2004. Vol. 43, No. 7. P. 875-879.
20. Ohbayashi N. et al. Sjogren syndrome: comparison of assessments with MR sialography and conventional sialography // Radiology. 1998. Vol. 209, No. 3. P. 683-688.
21. Pertovaara M. et al. The occurrence of renal involvement in primary Sjogren's syndrome: a study of 78 patients // Rheumatology (Oxford). 1999. Vol. 38. P. 1113-1120.
22. Schall G. et al. Xerostomia in Sjogren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy // JAMA. 1971. Vol. 216, No. 13. P. 2109-2116.
23. Vanneuville B. et al // Ann. Rheum. Dis. 1999. Vol. 59, No. 10. P. 12-18.
24. Vitali C. et al. // Ann. Rheum. Dis. 2002. V. 61, N 6. P. 554—563.
25. Vivino F.B., Hermann G.A. Role of nuclear scintigraphy in the characterization and management of the salivary component of Sjogren's syndrome // Rheumatic diseases clinics of North America. 2008. Vol. 34, No. 4. P. 973-986.

Отримано 20.03.2018

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ШЕГРЕНА. ОБЗОР

Топчий Д.В.

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

Актуальность. Синдром Шегрена включен в группу диффузных болезней соединительной ткани и занимает третье место среди них. Синдром Шегрена остается не диагностированным в половине случаев заболевания, с клиническими проявлениями. Диагностика синдрома Шегрена в ряде случаев имеет серьезные трудности, что обусловлено, как большим полиморфизмом течения синдрома Шегрена, так и недостаточной осведомленностью практических врачей в вопросах клиники и диагностики этого заболевания.

Цель: обобщение данных литературы о возможностях использования лучевых методов для ранней диагностики синдрома Шегрена.

Материалы и методы. Проанализированы литературные источники о возможности использования сialogрафии, ультразвукового метода исследования, скинтиграфии, магнитно-резонансной томографии слюнных желез в диагностике синдрома Шегрена. Представлены данные по использованию методов лучевой диагностики для выявления начальных признаков заболевания, для оценки степени распространенности, для изучения васкуляризации слюнных желез, для дифференциальной диагностики синдрома Шегрена с сиалоаденитами и сиалозамы.

Результаты. Большинство авторов считают сialogрафию высокоинформативной методикой, с помощью которой выявляются признаки при синдроме Шегрена. При ультразвуковом исследовании авторы определяют билатеральное увеличение размеров околоушных слюнных желез. Преимуществом скинтиграфии слюнных желез по сравнению с другими методами является то, что функции всех четырех основных слюнных желез (околоушных и подчелюстных) могут одновременно оцениваться с помощью одной инъекции изотопа 99-м Тс-пертехнетата.

Вывод. При наличии технического оборудования комплексное обследование методами лучевой диагностики при подозрении на синдром Шегрена может стать источником ранней, точной и практически значимой информации.

Ключевые слова: синдром Шегрена, сиалозы, сialogрафия, ультразвуковое исследование, скинтиграфия, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная сialogрафия.

DIAGNOSIS OF THE SYNDROME OF SCHEGREN. REVIEW

Topchy D.V.

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

Relevance. Sjogren's syndrome is included in the group of diffuse connective tissue diseases and ranks third among them. Sjogren's syndrome remains unidentified in half the cases of the disease with clinical manifestations. Diagnosis of Sjogren's syndrome in some cases has serious difficulties, which is due to both large polymorphism of Sjogren's syndrome and insufficient awareness of practical doctors in the clinic and diagnosis of this disease.

Objective is to generalize the literature data on the possibilities of using radiation methods for early diagnosis of Sjogren's syndrome.

Materials and methods. The literature sources on the possibility of using sialography, ultrasound examination, scintigraphy, magnetic resonance tomography of the salivary glands in the diagnosis of Sjogren's syndrome are analyzed. Data on the use of radiation diagnostics methods for revealing the initial signs of the disease, for assessing prevalence, for studying the salivary gland vascularization, for differential diagnosis of Sjogren's syndrome with sialadenitis and sialozema are presented.

Results. Most authors consider sialografy to be a highly informative technique, which helps to identify symptoms in Sjogren's syndrome. In the ultrasound study, the authors determine the bilateral increase in the size of the parotid salivary glands. The advantage of scintigraphy of salivary glands in comparison with other methods is that the functions of all four major salivary glands (parotid and submaxillary) can be simultaneously evaluated with the help of a single injection of the isotope 99-m Tc-pertechnetate.

Conclusion. In the presence of technical equipment, a comprehensive examination using methods of radiation diagnosis in case of suspicion of Sjogren's syndrome can become an origin of early, accurate and practically meaningful information.

Key words: Sjogren's syndrome, sialose, sialogram, ultrasound, scintigraphy, magnetic resonance imaging, magnetic resonance sialography.

ИММУНОГЛОБУЛИНОТЕРАПИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ. ОБЗОР

Мальцев Д.В.

*Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
dmaltsev@ukr.net*

Рецензенты: проф. Бичкова Н.Г., проф. Курченко А.И.

Актуальность. Целесообразность назначения иммунотерапии при пересадке солидных органов до сих пор является предметом дискуссий среди трансплантологов.

Цель. Анализ ключевых клинических испытаний, посвященных изучению различных аспектов эффективности и безопасности внутривенной иммуноглобулинотерапии у реципиентов аллогенных солидных органов с рассмотрением возможных показаний к применению иммунотерапии в трансплантологической практике согласно текущей доказательной базе.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ литературы глубиной в 20 лет (1996-2016) в наукометрических базах PubMed, Scholar. Рассматривались разные подходы, разные иммуномодулирующие стратегии (монотерапия, комбинации), разные области применения (трансплантология, иммунодефицитные состояния).

Результаты. На данный момент накоплена определенная доказательная база эффективности и безопасности внутривенной (в/в) иммуноглобулинотерапии в режиме монотерапии или в комбинации с другими иммуномодулирующими стратегиями, такими как плазмаферез и ритуксимаб, для профилактики и лечения реакций отторжения аллогенной почки в случаях наличия донор-специфических антител. Также показано, что в/в иммунотерапия компенсирует вторичный гуморальный иммунодефицит у реципиентов аллогенного сердца, благодаря чему резко снижает риск связанных с иммуносупрессией тяжелых инфекций и повышает выживаемость пациентов. Представляют интерес исследования, посвященные изучению эффективности специфических иммуноглобулинов в трансплантологии.

Вывод. Хотя в случае пересадки солидных органов имеется меньшая доказательная база эффективности иммунотерапии, чем у реципиентов аллогенного костного мозга, благодаря накопленным ныне доказательствам нормальный в/в иммуноглобулин человека может с успехом использоваться для лечения и профилактики различных инфекционных и иммунозависимых осложнений в отдельных субгруппах пациентов с трансплантатами внутренних органов или в нестандартных клинических случаях в рамках персонализированной медицины.

Ключевые слова: иммуноглобулинотерапия, трансплантация, реакция отторжения.

FDA одобрила применение в/в иммуноглобулина у реципиентов аллогенного костного мозга для профилактики оппортунистических инфекций и реакции трансплантат против хозяина. Тем не менее, целесообразность назначения иммунотерапии при пересадке солидных органов до сих пор является предметом дискуссий среди трансплантологов. В данном обзоре проводится анализ ключевых клинических испытаний, посвященных изучению различных аспектов эффективности и безопасности в/в иммуноглобулинотерапии у реципиентов аллогенных солидных органов с рассмотрением возможных показаний к применению иммунотерапии в трансплантологической практике согласно текущей доказательной базе.

Как известно, в/в иммуноглобулин обладает полимодальными иммуномодулирующими свойствами, благодаря чему применяется для лечения ряда аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний человека, включая синдром Кавасаки, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, идиопатическую иммунную тромбоцитопению и токсический эпидермальный некролиз/синдром Стивенса-Джонсона. Кроме того, иммунотерапия благодаря иммунозаместительному

эффекту используется как базисное лечение при первичных гуморальных иммунодефицитах, таких как болезнь Брутона, аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия, общий переменный иммунодефицит и избирательный дефицит субклассов IgG. У реципиентов аллогенных солидных органов отмечается как иммуносупрессия, обусловленная приемом цитостатических препаратов для подавления реакций иммунного отторжения, так и иммунопатологические реакции, отражающие известные усилия иммунной системы организма-хозяина отторгнуть генетически чужеродный трансплантат в рамках поддержания антигенного гомеостаза. Поэтому поливалентный в/в иммуноглобулин человека как средство, ранее хорошо себя зарекомендовавшее при лечении иммунодефицитов и тяжелых иммуновоспалительных осложнений, до сих пор является привлекательной терапевтической стратегией в трансплантологии [2].

Современные иммунотерапевтические вмешательства при трансплантации солидных органов

В недавнем фундаментальном обзоре рассматриваются доступные иммунотерапевтические вмеша-

тельства при трансплантации внутренних органов [10]. Как указывают авторы, на данный момент достигнут прогресс в доказательной базе эффективности иммунотерапии не только при пересадке аллогенного костного мозга, но и при трансплантации некоторых внутренних органов. Так, сенсibilизация к антигенам HLA является серьезной преградой к проведению успешной пересадки аллогенной почки. Аллоиммунные антитела к чужеродным молекулам HLA повышают заболеваемость и смертность у реципиентов аллогенной почки, увеличивают частоту отторжений и потребность в иммуносупрессивной терапии и диализе. В/в иммуноглобулин прошел ряд рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых продемонстрировал способность угнетать вызванные аллоиммунными антителами иммуновоспалительные осложнения как при пересадке недостаточно подходящей по антигенам HLA почки, так и при трансплантации хорошо подобранного органа в условиях чрезвычайно высокой степени сенсibilизации. Авторы подчеркивают необходимость тройного подхода к терапии в тяжелых клинических случаях путем использования плазмафереза, изымающего аллоиммунные антитела и провоспалительные цитокины из сыворотки крови, в/в иммуноглобулина, оказывающего иммунозаместительный эффект и иммуномодулирующее воздействие на аллореактивные иммунокомпетентные клетки, и ритуксимаба, приводящего к В-клеточной деплеции посредством воздействия на молекулу CD20. Обнадёживающими могут быть стратегии с использованием бортезомиба (средства против плазматических клеток) и эколизумаба (ингибитора системы комплемента), однако эти подходы пока еще не имеют достаточной доказательной базы эффективности и безопасности [10].

Иммунотерапия при трансплантации аллогенной почки

Предшествующие антитела. Как известно, продукция донор-специфических антител после пересадки ассоциирована с более высокой частотой и большей тяжестью реакции хронического отторжения у реципиентов аллогенной почки, а наличие аналогичных предшествующих иммуноглобулинов является причиной сверхострого отторжения трансплантата. В/в иммуноглобулин может как нейтрализовать циркулирующие аллоантитела, так и подавить их продукцию путем супрессивного влияния на иммунокомпетентные клетки [2].

Апробировались различные режимы иммунотерапии у сенсibilизированных реципиентов аллогенной почки: предтрансплантационный (при наличии предшествующих аллоантител), посттрансплантационный (для подавления продукции аллоантител у ранее несенсibilизированных пациентов) и периоперативный (для совокупной оценки терапевтического воздействия препарата).

Так, было проведено специально спланированное контролируемое клиническое исследование с участием 235 реципиентов аллогенной почки с целью установить, влияет ли в/в иммуноглобулинотерапия на элиминацию донор-специфических антител, возникновение донор-специфических антител *de novo* и улучшение общего исхода пересадки органа. Всех респондентов разделили на 3 группы наблюдения. В первую вошли лица с отсроченной функцией трансплантата $\leq 1,0$ пункта, получающие лишь стандартную иммуносупрессивную терапию при помощи плазмафереза. Во вторую – пациенты с отсроченной функцией трансплантата на уровне 2 пунктов, которым применялся в/в иммуноглобулин. А в третью – реципиенты с отсроченной функцией трансплантата ≥ 3 пунктов на комбинированном лечении (иммуноглобулин + стандартная терапия). В/в иммуноглобулин применялся в высокой дозе (1,5 г/кг/мес) в режиме периоперативного лечения. Показано, что отторжение трансплантата почки происходило чаще среди недесенсетизированных лиц, а подавление продукции аллоантител было сопряжено с лучшим приживлением аллогенного органа. Общая эффективность лечения оказалась одинаковой во всех группах, однако выше, чем в историческом контроле ($p < 0,05$). Комбинированное лечение при помощи плазмафереза, а затем – в/в иммуноглобулина было более эффективным по отношению к элиминации предшествующих донор-специфических антител, чем режимы монотерапии (67 % против 33 %, $p < 0,05$), однако ни один подход не позволил добиться профилактики возникновения аллоантител *de novo* [19].

Профилактика сенсibilизации к аллоантигенам трансплантата. В большинстве клинических исследований изучались посттрансплантационные режимы иммунотерапии у реципиентов аллогенной почки для профилактики сенсibilизации к чужеродным антигенам трансплантата. Было проведено проспективное контролируемое исследование с участием 63 человек, в котором изучили способность высокодозовой в/в иммуноглобулинотерапии (1,5 г/кг/мес) предотвращать формирование донор-специфических антител у пациентов, прошедших нефрэктомия аллографта почки по медицинским показаниям. Показано, что у пациентов, не имеющих донор-специфических антител накануне нефрэктомии, иммунотерапия оказывала профилактический эффект по отношению к сенсibilизации к антигенам системы HLA на протяжении первых 12 месяцев после операции [12]. Был показан хороший исход спустя 1 год после пересадки аллогенной почки у реципиентов из подгруппы высокого иммунологического риска с положительной комплемент-зависимой цитотоксичностью по результатам *crossmatch* ($n=30$) и донор-специфическими антителами против антигенов HLA ($n=14$) при назначении вы-

сокодозовой иммуноглобулинотерапии (2 г/кг) на 0, 21, 42 и 63 сутки после трансплантации [1]. Было проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование с участием 41 пациента, в котором показали, что курс высокодозовой в/в иммуноглобулинотерапии в дозе 2 г/кг (5 дней подряд по 500 мг/кг/день), проведенный сразу после повторной пересадки аллогенной почки, оказывает долгосрочный положительный эффект по отношению к десенсибилизации к антигенам системы HLA с улучшением 5-летней выживаемости пациентов [13].

Регуляторные антитела. Как известно, наличие предрасполагающих регуляторных иммуноглобулинов, которые подавляют иммунную реакцию к аллоантигенам, связано с лучшим приживлением трансплантата в случае пересадки аллогенной почки. В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 50 реципиентов аллогенной почки показано, что введение 70 г в/в иммуноглобулина в посттрансплантационный период не только компенсировало вторичную гипоиммуноглобулинемию, но и приводило к возрастанию сывороточной концентрации регуляторных антител, оказывающих протективное влияние на реакции отторжения трансплантата [20].

Высокодозированные реципиенты. Предпринимались также попытки апробации предтрансплантационных режимов иммунотерапии у высокодозированных потенциальных реципиентов аллогенной почки. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с участием 101 респондента показано, что высокодозовая в/в иммуноглобулинотерапия (2 г/кг/мес) на протяжении 4 месяцев подряд снижает сывороточный уровень антител к молекулам HLA и улучшает приживляемость аллогенного трансплантата при дальнейшей пересадке у пациентов с конечной стадией болезни почек и высокой степенью сенсibilизации к антигенам гистосовместимости [9].

Описана серия случаев десенсибилизации под влиянием 3-месячной высокодозовой в/в иммуноглобулинотерапии у потенциальных кандидатов на трансплантацию аллогенной почки с предрасполагающими антителами к чужеродным молекулам HLA, что позволило провести немедленную успешную пересадку органа без развития реакции иммунного отторжения [5].

Комбинированная терапия. Накопленные данные позволяют считать, что добавление других иммуномодулирующих стратегий может усилить благоприятные эффекты в/в иммуноглобулина у реципиентов аллогенной почки. Сообщалось о 12 случаях успешной трансплантации несовместимой по антигенам систем HLA и ABO аллогенной почки при проведении тройной иммуномодулирующей те-

рапии, включающей нормальный в/в иммуноглобулин человека, ритуксимаб и плазмаферез как дополнение к стандартной терапии такролимусом [15]. В соответствии с этим, проведено открытое проспективное контролируемое исследование с участием 36 пациентов, в котором показано, что тройная иммуномодулирующая терапия с применением в/в иммуноглобулина в высокой дозе (2 г/кг/мес), ритуксимаба однократно в дозе 375 мг/м² и бортезомиба четырежды в дозе 1,3 мг/м² поверхности тела улучшает исходы пересадки аллогенной почки у людей. Успешное приживление трансплантата без развития клинически значимых реакций отторжения в исследуемой группе, получающей иммуномодулирующие вмешательства, отмечалось в 42,1 % случаев, тогда как в группе сравнения – только в 23,5 % случаев. Мультивариативный время-вариативный ковариантный анализ с использованием Соx-регрессии показал усиление эффекта десенсибилизации к донор-специфическим антигенам под влиянием иммуномодулирующего лечения (HR=46,895; 95 % CI = 3,468-634,132; p = 0,004) [8].

Профилактика осложнений. Иммунотерапия может быть полезна не только в профилактике иммунозависимых осложнений, но и в лечении реагирующей реакции иммунного отторжения трансплантата. По данным ретроспективного исследования, комбинированное лечение с применением плазмафереза, а затем – нормального в/в иммуноглобулина человека в дозе 1–2 г/кг/мес позволяет устранить острую гуморальную реакцию отторжения трансплантата аллогенной почки в 70 % случаев [7]. Удалось остановить антитело-опосредованную реакцию отторжения трансплантата у несовместимого по системе ABO реципиента аллогенной печени при помощи высокодозовой в/в иммуноглобулинотерапии [21].

Иммунотерапия при трансплантации аллогенного сердца

Благодаря проведению иммунологических исследований, установили, что гипоиммуноглобулинемия является фактором риска тяжелых, потенциально летальных инфекций у реципиентов аллогенного сердца [18]. В связи с этим, в контролируемом клиническом исследовании была изучена эффективность в/в иммуноглобулинотерапии у реципиентов аллогенного сердца с вторичной гипоиммуноглобулинемией. Препарат нормального 5 % в/в иммуноглобулина вводили по схеме: первые 2 введения в дозе 200 мг/кг на 0 и 14 сутки исследования, а затем в дозе 300 мг/кг на 30, 60, 90, 120, 150 сутки, если сывороточная концентрация IgG была ниже уровня 7,5 г/л. Показано, что коррекция вторичной гипоиммуноглобулинемии обеспечила снижение случаев тяжелых бактериальных, грибковых инфекций и эпизодов реактивации цитомегаловируса (22,2 % в группе иммуноглобулина и 66,6 %

в группе сравнения с персистирующей гипоиммуноглобулинемией, $p = 0,15$). Повторные госпитализации и пролонгированные курсы стационарного лечения чаще отмечались именно в группе сравнения. Выживаемость на протяжении 6 месяцев наблюдения была одинаковой в обеих группах, что, по-видимому, было связано с неоднократным дополнительным приемом антимикробных химиопрепаратов в группе сравнения. Серьезных побочных эффектов в/в иммуноглобулина зарегистрировано не было. Гуморальные реакции отторжения трансплантата совсем не развивались у пациентов, принимающих иммунотерапию, хотя таковые регистрировались у некоторых лиц группы сравнения, что требовало увеличения доз иммуносупрессивных лекарств [16]. В более раннем контролируемом клиническом исследовании показали полное восстановление сывороточной концентрации IgG у реципиентов аллогенного сердца со вторичным гуморальным иммунодефицитом, что коррелировало со снижением частоты тяжелых инфекций [3]. В связи с этим, рекомендуют применять в/в иммуноглобулин как дополнительную стратегию профилактики инфекционных осложнений в послетрансплантационный период в подгруппе реципиентов аллогенного сердца со вторичной гипоиммуноглобулинемией [4, 14].

Препараты специфических антител при трансплантации солидных органов

При трансплантации солидных органов имеют свои терапевтические ниши не только препараты нормального иммуноглобулина, но и препараты специфических антител. Так, показано, что иммуноглобулин против вируса гепатита В позволяет добиться профилактики реинфекции трансплантата у реципиентов аллогенной печени, получивших пересадку в связи с вирус-индуцированными циррозом органа и/или гепатоцеллюлярной карциномой [6, 23]. В контролируемом клиническом исследовании продемонстрировали эффективность комбинированного лечения с применением ганцикловира и гипериммунного иммуноглобулина против цитомегаловируса как профилактической стратегии по отношению к рецидивам реактивированной цитомегаловирусной инфекции у реципиентов аллогенного сердца, принимающих цитостатическую терапию для предотвращения иммунного отторжения трансплантата [17]. Провели рандомизированное контролируемое сравнительное исследование, в котором показали одинаковый профилактический эффект по отношению к эпизодам CMV-антигенемии у сероположительных реципиентов аллогенного сердца при применении ганцикловира и специфического иммуноглобулина человека против цитомегаловируса [22]. Тем не менее, профилактику цитомегаловирусной инфекции у реципиентов солидных органов можно проводить и препаратами нормального иммуноглобулина человека, так как в сыворотке

здоровых доноров обычно содержится достаточно большое количество специфических антител к этому убиквитарному патогену. Так, в рандомизированном сравнительном клиническом исследовании показали, что добавление месячного курса ганцикловира в дозе 5 мг/кг массы тела дважды в сутки не усиливает достигаемый профилактический эффект нормального в/в иммуноглобулина человека по отношению к эпизодам реактивированной цитомегаловирусной инфекции у детей-реципиентов аллогенной печени, принимающих стандартный режим иммуносупрессивного лечения [11].

ВЫВОДЫ

Накоплена определенная доказательная база эффективности и безопасности в/в иммуноглобулино-терапии в режиме монотерапии или в комбинации с другими иммуномодулирующими стратегиями, такими как плазмаферез и ритуксимаб, для профилактики и лечения реакций отторжения аллогенной почки в случаях наличия донор-специфических антител.

Показано, что в/в иммунотерапия компенсирует вторичный гуморальный иммунодефицит у реципиентов аллогенного сердца, благодаря чему резко снижает риск связанных с иммуносупрессией тяжелых инфекций и повышает выживаемость пациентов.

Нормальный в/в иммуноглобулин человека может использоваться для лечения и профилактики инфекционных и иммунозависимых осложнений у пациентов с трансплантатами внутренних органов или в нестандартных клинических случаях в рамках персонифицированной медицины.

Конфликт интересов. Автор заявляет, что не имеет конфликта интересов, который может восприниматься таким, что может нанести вред беспристрастности статьи.

Источники финансирования. Эта статья не получила финансовой поддержки от государственной, общественной или коммерческой организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anglicheau D., Loupy A., Suberbielle C. et al. Post-transplant prophylactic intravenous immunoglobulin in kidney transplant patients at high immunological risk: a pilot study // *Am. J. Transplant.* 2007. Vol. 7, No. 5. P. 1185-1192.
2. Barahona Afonso A.F., Joro C.M. The Production Processes and Biological Effects of Intravenous Immunoglobulin // *Biomolecules.* 2016. Vol. 6, No. 1. P. 15.
3. Carbone J., Sarmiento E., Del Pozo N. et al. Restoration of humoral immunity after intravenous immunoglobulin replacement therapy in heart recipients with post-transplant antibody deficiency and severe infections // *Clin. Transplant.* 2012. Vol. 26. E. 277-283.

4. Di Rosa R., Pietrosanti M., Luzi G. et al. Polyclonal intravenous immunoglobulin: an important additional strategy in sepsis? // *Eur. J. Intern. Med.* 2014. Vol. 25. P. 511-516.
5. Glotz D., Antoine C., Julia P. et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg) // *Am. J. Transplant.* 2002. Vol. 2, No. 8. P. 758-760.
6. Hulstaert E., Verhelst X., Geerts A., Van Vlierberghe H. Intramuscular hepatitis B immunoglobulins for reinfection control after liver transplantation: a cost-saving alternative // *J. Comp. Eff. Res.* 2015. Vol. 8. P. 1-7.
7. Ibernyn M., Gil-Vernet S., Carrera M. et al. Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation // *Transplant. Proc.* 2005. Vol. 37, No. 9. P. 3743-3745.
8. Jeong J.C., Jambaldorj E., Kwon H.Y. et al. Desensitization Using Bortezomib and High-dose Immunoglobulin Increases Rate of Deceased Donor Kidney Transplantation // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, No. 5. e2635.
9. Jordan S.C., Tyan D., Stablein D. et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15, No. 12. – P. 3256-3262.
10. Jordan S.C., Choi J., Kahwaji J., Vo A. Progress in Desensitization of the Highly HLA Sensitized Patient // *Transplant. Proc.* 2016. Vol. 48, No. 3. P. 802-805.
11. King S.M., Superina R., Andrews W. et al. Randomized comparison of ganciclovir plus intravenous immune globulin (IVIg) with IVIG alone for prevention of primary cytomegalovirus disease in children receiving liver transplants // *Clin. Infect. Dis.* 1997. Vol. 25, No. 5. P. 1173-1179.
12. Matignon M., Leibler C., Moranne O. et al. Anti-HLA sensitization after kidney allograft nephrectomy: changes one year post-surgery and beneficial effect of intravenous immunoglobulin // *Clin. Transplant.* 2016. Vol. 30, No. 6. P. 731-740.
13. Peraldi M.N., Akposso K., Haymann J.P. et al. Long-term benefit of intravenous immunoglobulins in cadaveric kidney retransplantation // *Transplantation.* 1996. Vol. 62, No. 11. P. 1670-1673.
14. Rankin J.S., Oguntolu O., Binford R.S. et al. Management of immune dysfunction after adult cardiac surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. Vol. 142. P. 575-580.
15. Rostaing L., Karam B., Congy-Jolivet N. et al. Successful Transplantation in ABO- and HLA-Incompatible Living Kidney Transplant Patients: A Report on 12 Cases // *Ther. Apher. Dial.* 2016. Vol. 20, No. 5. P. 507-516.
16. Sarmiento E., Arraya M., Jaramillo M. et al. Intravenous immunoglobulin as an intervention strategy of risk factor modification for prevention of severe infection in heart transplantation // *Clin. Exp. Immunol.* 2014. Vol. 178, Suppl. 1. P. 156-158.
17. Sarmiento E., Fernandez-Ybceez J., Mucoz P. et al. Hypogammaglobulinemia after heart transplantation: use of intravenous immunoglobulin replacement therapy in relapsing CMV disease // *Int. Immunopharmacol.* 2005. Vol. 5, No. 1. P. 97-101.
18. Sarmiento E., Rodriguez-Molina J.J., Fernandez-Yanez J. et al. IgG monitoring to identify the risk for development of infection in heart transplant recipients // *Transpl. Infect. Dis.* 2006. Vol. 8. P. 49-53.
19. Sharma A., King A., Kumar D. et al. Perioperative Desensitization Improves Outcomes Among Crossmatch Positive Recipients of Deceased Donor Renal Transplants // *Prog. Transplant.* 2016. Vol. 26, No. 2. P. 157-161.
20. Staak A., Renner F., Suesal C. et al. Immunoglobulin induction therapy in renal transplant recipients: Effects on immunoglobulin and regulatory antibody levels // *Transplant Proc.* 2006. Vol. 38, No. 10. P. 3483-3485.
21. Urbani L., Mazzoni A., De Simone P. et al. Treatment of antibody-mediated rejection with high-dose immunoglobulins in ABO-incompatible liver transplant recipient // *Transpl. Int.* 2007. Vol. 20, No. 5. P. 467-470.
22. Vrtovec B., Thomas C.D., Radovancevic R. et al. Comparison of intravenous ganciclovir and cytomegalovirus hyperimmune globulin pre-emptive treatment in cytomegalovirus-positive heart transplant recipients // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2004. Vol. 23, No. 4. P. 461-465.
23. Yi N.J., Lee K.W., Kong S.Y. et al. Outcome of various treatments for posttransplant hepatitis B virus recurrence // *World J. Surg.* 2013. Vol. 37, No. 4. P. 812-819.

Отримано: 26.01.2018

ИМУНОГЛОБУЛИНОТЕРАПИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ. ОБЗОР*Мальцев Д.В.**Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени О.О. Богомольца, Киев, Украина*

Актуальность. Доцільність призначення імунотерапії при пересадці солідних органів досі є предметом дискусій серед трансплантологів.

Ціль. Аналіз ключових клінічних випробувань, присвячених вивченню різних аспектів ефективності та безпеки внутрішньовенної іммуноглобулінотерапії у реципієнтів алогенних солідних органів з розглядом можливих показань до застосування імунотерапії в трансплантологічній практиці згідно поточної доказової бази.

Матеріали та методи. Ретроспективний аналіз літератури глибиною в 20 років (1996-2016) в наукометричних базах PubMed, Scholar. Розглядалися різні підходи, різні імунomodуючі стратегії (монотерапія, комбінації), різні сфери застосування (трансплантологія, імунodefіцитні стани).

Результати. На даний момент накопичена певна доказова база ефективності і безпечності в/в іммуноглобулінотерапії в режимі монотерапії або в комбінації з іншими імунomodуючими стратегіями, такими як плазмаферез і ритуксімаб, для профілактики і лікування реакцій відторгнення алогенної нирки у випадках наявності донор-специфічних антитіл. Також показано, що в/в імунотерапія компенсує вторинний гуморальний імунodefіцит у реципієнтів алогенного серця, завдяки чому різко знижує ризик пов'язаних з імуносупресією важких інфекцій і підвищує витривалість пацієнтів. Становлять інтерес результати досліджень, присвячених вивченню ефективності специфічних іммуноглобулінів в трансплантології.

Висновки. Хоча в разі пересадки солідних органів є менша доказова база ефективності імунотерапії, ніж у реципієнтів алогенного кісткового мозку, завдяки накопиченим нині доказам нормальний в/в іммуноглобулін людини може з успіхом використовуватися для лікування і профілактики різних інфекційних і іммунозалежних ускладнень в окремих субгруп пацієнтів з трансплантатами внутрішніх органів або в нестандартних клінічних випадках в рамках персоналізованої медицини.

Ключові слова: іммуноглобулінотерапія, трансплантація, реакція відторгнення.

IMMUNOGLOBULIN THERAPY IN TRANSPLANTATION OF ORGANS AND TISSUES. REVIEW*Maltsev D.V.**Institute of Experimental and Clinical Medicine O.O.Bogomolets NMU, Kyiv, Ukraine*

Relevance. The expediency of prescribing immunotherapy for the transplantation of solid organs is still the subject of discussions among transplantologists.

Objective. An analysis of key clinical trials devoted to the study of various aspects of the efficacy and safety of intravenous immunoglobulin therapy in allogeneic solid organ recipients with consideration of possible indications for the use of immunotherapy in transplant practice according to the current evidence base.

Materials and methods. Retrospective analysis of the literature in depth in 20 years (1996-2016) in science-based databases PubMed, Scholar. Different approaches, different immunomodulating strategies (monotherapy, combination), different fields of application (transplantology, immunodeficiency states) were considered.

Results. Currently accumulated evidence is determined the efficacy and safety i/v immunoglobulin therapy in monotherapy or in combination with other immunomodulatory strategies such as plasmapheresis and rituximab for the prevention and treatment of rejection reactions of allogeneic kidney, where present donor-specific antibodies. It also shows that i/v immunotherapy compensates secondary humoral immunodeficiency in recipients of allogeneic heart, thereby sharply reducing the risk associated with immunosuppression severe infections and increases the survival of patients. Of interest are studies on the efficacy of specific immunoglobulins in a transplantology.

Conclusions. Although in the case of transplantation of solid organs, there is less evidence base of immunotherapy efficacy than in recipients of allogeneic bone marrow, through the now accumulated evidence that normal i/v human immunoglobulin can be used advantageously for the treatment and prevention of various infectious and immune-dependent complications in certain subgroups of patients with internal organs transplants or in nonstandard clinical cases as part of personalized medicine.

Key words: immunoglobulin therapy, transplantation, rejection reactions.

