

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ: ТОМ 22, ВИПУСК 1 (77), 2022**
ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 2001 році

Виходить 4 рази на рік

Зміст

КЛІНІЧНА ТА ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

| | |
|--|----|
| <i>Aghayeva S. Ch., Hidayatov A. A.</i> | 4 |
| THE IMPACT OF OCCULT HEPATITIS B INFECTION ON THE COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C TREATMENT WITH DIRECT-ACTING ANTIVIRALS | |
| <i>Березняков В. І.</i> | 8 |
| КИСЛОТНО-ОСНОВНИЙ СТАН КРОВІ ТА ЗМІШАНОЇ СЛИНИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ ТА ЙОГО ЗНАЧЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ПРОГНОЗУВАННІ ЗАХВОРЮВАННЯ | |
| <i>Ваценко А.І., Марченко О.Г.</i> | 13 |
| ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ У ПОЛТАВСЬКІЙ ОБЛАСТІ | |
| <i>Волошин О. М., Марушко Ю. В., Савченко І. І., Кондратов С. О.</i> | 18 |
| ЕРИТРОЦИТАРНІ ТА ТРОМБОЦИТАРНІ ПОКАЗНИКИ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З РЕКУРЕНТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ | |
| <i>Hasanzade L. Yu</i> | 25 |
| EVALUATION OF STEREOVISION FINDINGS USING THE TITMUS TEST IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH REFRACTIVE ERRORS | |
| <i>Дун Фан Хуї, Безкоровайна І.М.</i> | 29 |
| ВИЗНАЧЕННЯ БЕЗПЕЧНОЇ ТРИВАЛОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КОМП'ЮТЕРНИХ ПРИСТРОЇВ БЕЗ ВПЛИВУ НА СЛІЗНУ ПЛІВКУ | |
| <i>Ждан В.М., Лебідь В.Г., Іваницький І.В., Іщейкіна Ю.В., Боряк Х.Р.</i> | 35 |
| ОЦІНКА ГЕПАТОТОКСИЧНОГО ЕФЕКТУ ТРИВАЛОГО ПРИЙОМУ СТАТИНІВ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ЗСУВНОХВИЛЬОВОЇ ЕЛАСТОМЕТРІЇ | |
| <i>Кононенко С.В.</i> | 41 |
| РОЛЬ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОГО ПЛАНУВАННЯ В ПОКРАЩЕННІ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ ДІАФІЗУ ПЛЕЧОВОЇ КІСТКИ | |
| <i>Моїсєєва Н.В., Вахненко А.В., Капустянська А.А., Остроєська Г.Ю., Рум'янцева М.О.</i> | 46 |
| НЕЙРОМЕТАБОЛІЧНА СТРАТЕГІЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З СЕРОНЕГАТИВНИМИ АРТРИТАМИ | |
| <i>Муковоз О.Е.</i> | 50 |
| ПОРІВНЯННЯ РІЗНИХ СХЕМ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОГО ОПРОМІНЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З АДЕНОКАРЦИНОМОЮ ПРЯМОЇ КИШКИ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19 | |
| <i>Фесенко М.Є., Козакевич В.К., Калюжка О.О., Фастовець М.М., Жук Л.А.</i> | 55 |
| ОЦІНКА МІКРОБІОЦИНОТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З РІЗНИМИ КЛІНІЧНИМИ ФОРМАМИ БРОНХІТІВ | |
| <i>Шлемкевич А.М., Шаргородська Є.Б., Школьник О.С., Гнатейко О.З.</i> | 58 |
| ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ В АНАМНЕЗІ | |
| СТОМАТОЛОГІЯ | |
| <i>Бамбуляк А.В., Кузник Н.Б., Лопушняк Л.Я.</i> | 65 |
| РЕЗУЛЬТАТИ ПРОМЕНЕВИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ КІСТКОВИХ ДЕФЕКТІВ ОСТЕОПЛАСТИЧНИМИ МАТЕРІАЛАМИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КЛІТИННИХ ТЕХНОЛОГІЙ | |
| <i>Глуценко Т.А.</i> | 72 |
| КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ | |

| | |
|--|-----|
| Голубченко О. Ю. | 77 |
| ПОШУК ФІЗІОЛОГІЧНОГО СПІВВІДНОШЕННЯ ЩЕЛЕП ТА МІЖАЛЬВЕОЛЯРНОЇ ВИСОТИ У ПАЦІЄНТІВ З ОКЛЮЗІЙНИМИ ПОРУШЕННЯМИ СПОЛУЧЕНИМИ З ПЕРВИННО ГЛИБОКИМ ПРИКУСОМ, ЩО ВИНИКЛИ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ НЕКОРЕКТНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ | |
| Oksana P. Kerzyk, Mykola M. Rozhko | 85 |
| STATUS OF ORAL MUCOSA MICROBIOTOPE IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE | |
| Мельник С.В., Горзов Л.Ф., Мельник В.С. | 89 |
| КЛІНІКО-ГІГІЄНИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ШКІДЛИВИХ ФАКТОРІВ У РОБОТІ ЛІКАРЯ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ «СТОМАТОЛОГІЯ». | |
| ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА БІОЛОГІЯ | |
| Ганчо О.В., Лобань Г.А., Федорченко В.І., Чапала А.М., Сивовол В.М. | 96 |
| АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЗБУДНИКІВ ХІРУРГІЧНИХ ІНФЕКЦІЙ | |
| Кока В.М., Старченко І.І., Ройко Н.В., Филенко Б.М., Мустафіна Г.М. | 101 |
| СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ МАЛИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЯЗИКА ЗА УМОВ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК В ЕКСПЕРИМЕНТІ | |
| Максименко О.С., Гринь В.Г., Костиленко Ю.П. | 105 |
| ЗАГАЛЬНИЙ ПЛАН БУДОВИ ТА ПРИНЦИПИ МОРФОМЕТРИЧНОГО АНАЛІЗУ ВЕЛИКОГО ЧЕПЦЯ БІЛИХ ЩУРІВ | |
| Петров І.В., Висеканцев І.П., Черкашина Я.О., Нардід Е.О. | 111 |
| АНТАГОНІСТИЧНА АКТИВНІСТЬ ІММОБІЛІЗОВАНИХ ПРОБІОТИКІВ ПІСЛЯ ЗБЕРІГАННЯ ЗА НИЗЬКИХ ТЕМПЕРАТУР | |
| Соловійов В.В.¹, Кузнецова Т.Ю.², Ілляш О.Е.¹, Соловійова Н.В.³, Іванченко А.В.¹, Ярмола Т.І.³ | 117 |
| МОДЕЛЮВАННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ МЕЛАТОНІНУ В АСПЕКТІ ЙОГО КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ COVID-19 | |
| Таран О.В., Костенко В.О. | 123 |
| ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ НА ВУГЛЕВОДНИЙ І ЛІПІДНИЙ ОБМІН У ЩУРІВ ПІСЛЯ ЛАПАРАТОМІЇ ЗА УМОВ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ | |
| Френкель Ю.Д.¹, Черно В.С.¹, Костенко В.О.² | 129 |
| ІНДУКЦІЯ ТРАНСКРИПЦІЙНОГО ФАКТОРА NRF2 ПРИГНІЧУЄ ПРОДУКЦІЮ АКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ І АЗОТУ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ЗА УМОВ ЦІЛОДОВОБОВОГО ОСВІТЛЕННЯ | |
| Чумак Ю.В., Лобань Г.А., Ананьєва М.М., Фаустова М.О., Гаврильєв В.М. | 134 |
| ВИВЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ ТИПОВИХ ШТАМІВ ТА КЛІНІЧНИХ ІЗОЛЯТІВ <i>STAPHYLOCOCCUS SPP.</i> ДО ДЕКАСАНУ, ХЛОРГЕКСИДИНУ І ЙОДОФОРМУ ДИСКО-ДИФУЗІЙНИМ МЕТОДОМ EUCAST | |
| ГУМАНІТАРНІ ТА СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ, ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ | |
| Акімов О.Є. | 138 |
| ДОЦІЛЬНІСТЬ ВКЛЮЧЕННЯ ЕЛЕКТИВНОГО КУРСУ З МОЛЕКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ ДО ОСВІТНЬОЇ ПРОГРАМИ ЗДОБУВАЧІВ ОСВІТИ НА ІІ (МАГІСТЕРСЬКОМУ) РІВНІ ВИЩОЇ ОСВІТИ | |
| Акімов О.Є., Соловійова Н.В., Заколюдна О.Е., Міщенко А.В., Костенко В.О. | 142 |
| МЕТОДИЧНИЙ ПІДХІД ДО ВИКЛАДАННЯ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ ГІПОКСИЧНИХ СТАНІВ ДЛЯ СТУДЕНТІВ МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ | |
| Атаманчук О.В. | 146 |
| ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ ВИБІРКОВИХ ДИСЦИПЛІН КАФЕДРОЮ ГІСТОЛОГІЇ, ЦИТОЛОГІЇ ТА ЕМБРІОЛОГІЇ ІФНМУ | |
| Бублій Т.Д., Петрушанко Т.О., Костиренко О.П., Дубовая Л.І. | 150 |
| ТРАДИЦІЇ КОМПЕТЕНТІСНОГО НАВЧАННЯ НА КАФЕДРІ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ ПДМУ | |
| Дереє'янко Т.В., Звягольська І.М., Полянська В.П. | 153 |
| ФОРМУВАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ МАЙБУТНІХ МЕДИЧНИХ СЕСТЕР ПРИ ВИКЛАДАННІ ОСВІТНЬОЇ КОМПОНЕНТИ «МІКРОБІОЛОГІЯ» | |
| Єрошенко Г.А., Лисаченко О.Д., Пелипенко Л.Б., Шевченко К.В., Волошина О.В. | 158 |
| ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ОСВІТНЬОГО ПРОЦЕСУ У ЗДОБУВАЧІВ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ З НОРМАТИВНИМ ТЕРМІНОМ НАВЧАННЯ | |
| Остафійчук М.О., Батіг В.М., Бамбуляк А.В., Лопушняк Л.Я. | 162 |
| ЗАСТОСУВАННЯ ПЕДАГОГІЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ПІДГОТОВЦІ МАЙБУТНІХ СТОМАТОЛОГІВ | |
| ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ | |
| Ананьєва М.М., Фаустова М.О., Лобань Г.А., Чумак Ю.В. | 168 |
| СУЧАСНІ ПІДХОДИ КОМПІТЕТУ EUCAST ДО ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ ЗБУДНИКІВ ОДОНТОГЕННИХ ІНФЕКЦІЙ ДО АНТИБІОТИКІВ | |
| Дельєа І.І. | 175 |
| ХРОНІЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ НИРОК ТА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНА ПАТОЛОГІЯ | |
| Zatanova U. N. | 181 |
| THE INTERLEUKIN-17 FAMILY IN PNEUMONIA | |
| Нємченко І.І., Ляховський В.І., Лисенко Р.Б., Люлька О.М., Краснов О.Г., Рябушко Р.М., Кизименко О.О., Городова – Андрєєва Т.В., Сидоренко А.В. | 188 |
| СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН | |

Овчаренко Л. К., Циганенко І. В., Заяць Ю. Б. 196
ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ: ПРИЧИНА ЧИ НАСЛІДОК

ДИСКУСІЇ

Мінцер О.П., Потяженко М.М., Невоїт Г.В. 203
НЕІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ: КОНЦЕПЦІЯ ЗАГАЛЬНОГО КОНТИНУУМУ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЇ (ПЕРШЕ ПОВІДОМЛЕННЯ)

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Городова-Андрєєва Т. В., Ляховський В. І., Сидоренко А. В. 211
ЗАСТОСУВАННЯ РОЗЧИНУ ДОНАТОРУ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ВАКУУМ-ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ГНІЙНИХ РАН М'ЯКИХ ТКАНИН

КЛІНІЧНА ТА ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.4

UDC 616.36-085.616-035.1

Aghayeva S. Ch., Hidayatov A. A.

THE IMPACT OF OCCULT HEPATITIS B INFECTION ON THE COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C TREATMENT WITH DIRECT-ACTING ANTIVIRALS

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

The prevalence of viral hepatitis B and C in Azerbaijan is 3.2% and 4.3% respectively. The incidence of occult hepatitis B has not been previously studied. The purpose of this study is to assess the prevalence of occult hepatitis B infection among patients with chronic hepatitis C, as well as to assess the impact of occult hepatitis B on the progression of liver disease and to identify the likelihood of viral/clinical reactivation of occult hepatitis B during treatment with direct-acting antiviral drugs. Results. The study included 164 patients with chronic hepatitis C with the absence of overt hepatitis B (HBsAg negative). A specific immunoglobulin to the core antigen of the hepatitis B virus (anti-HBcIgG) was examined and, depending on its serological activity, the patients were divided into 2 groups: 72 anti-HBcIgG-positive and 92 anti-HBcIgG-negative individuals. Hepatitis B Virus DNA was tested in both groups. During the treatment of hepatitis C with direct-acting antiviral drugs, the evidence of viral and clinical reactivation of occult hepatitis B was evaluated. Results. Out of 72 anti-HBc positive patients, 18 (25%) showed detectable viral load. None of the patients had a pre-treatment Hepatitis B Virus DNA level greater than 2000 IU/mL (34-223 IU/mL). Out of 92 anti-HBcIgG negative patients, none had positive Hepatitis B Virus DNA prior to the treatment. In the group of patients with chronic hepatitis C and positive anti-HBcIgG, clinical manifestations and changes in biochemical parameters were more pronounced than in anti-HBcIgG negative group, however, this correlation was not statistically significant. In both groups, there was no 1 log increase in Hepatitis B Virus DNA and ALT during and after the treatment. Conclusions. In Azerbaijan, the presence of anti-HBc IgG was observed in 43% of patients with chronic hepatitis C. In patients who are negative for anti-HBcIgG, 100% had undetectable Hepatitis B Virus DNA. Among those with positive anti-HBcIgG, 25% had low levels of Hepatitis B Virus DNA, which accounted for 10.9% of the total number of patients with chronic hepatitis C. Positive anti-HBcIgG was associated with higher pre-treatment ALT and liver fibrosis score. Treatment with direct-acting antiviral drugs did not cause virological or clinical reactivation of occult hepatitis B in both groups. The presence of OBH did not affect sustained virological response in the treatment of chronic hepatitis C.

Key words: hepatitis B, hepatitis C, Hepatitis C Virus, treatment.

Introduction

Hepatitis B infection is a global public health problem. About two billion people are considered infected, of which 250 million live with chronic Hepatitis B Virus (HBV) infection [1]. Mutations in the hepatitis B surface antigen result in strains not detectable by conventional HBsAg tests; however, anti-HBcIgG in serum may or may not be present. [2-6]. Occult hepatitis B (OHB) is defined as the presence of low-level HBV DNA in serum, cells of the lymphatic system and/or liver tissue of patients with serological markers of previous HBV infection (anti-HBc and/or anti-HBs) in the absence of serum HBsAg. More than 20 percent of patients have no serological markers and HBV DNA remains the only marker of HBV infection. Thus, depending on the presence of anti-HBcIgG and anti-HBs, OHB may be defined as seropositive or seronegative [7]. The diagnosis of OHB is based on polymerase chain reaction (PCR) and real-time PCR analysis [8]. Often, occult infection is defined by the presence of anti-HBcIgG with a negative anti-HBs test, as a result of lack the neutralizing effect of anti-HBs in

these individuals [9]. The prevalence of occult hepatitis B varies from 1 to 87 % in different geographical areas. The incidence correlates with the prevalence of chronic hepatitis B in the same region [10-11]. Mutations in the HBsAg gene have been observed in patients co-infected with hepatitis C virus [12-13]. About one third of patients with chronic hepatitis C infection have been shown to have HBV DNA with the absence of serum HBsAg [14]. When the coexistence of HBV and Hepatitis C Virus (HCV) genomes occurs in the same hepatocyte, HBV replication is inhibited due to interference with HCV molecules, resulting in the formation of OHB with low HBV DNA replication [15]. In addition, HCV core proteins NS2 and NS5A can strongly inhibit HBV replication [16-18].

On the territory of Azerbaijan from 2013 to 2016, 14,234 people were screened for the presence of HBsAg and anti-HCV. 1068 people were diagnosed with viral hepatitis (7.5 %). It was estimated that the prevalence of hepatitis B and C in Azerbaijan was 3.2 % and 4.3 % respectively.

The aim of our study is to define the prevalence of occult hepatitis B infection and the risk of

viral/clinical HBV reactivation in the treatment of HCV with direct-acting antivirals.

Materials and methods

This is a prospective study that included 164 (106 men, 58 women) patients with chronic hepatitis C, but negative HBsAg marker. Depending on the presence of anti-HBcIgG in serum, they were divided into two groups: positive and negative. Patient selection criteria included positive quantitative HCV DNA test, no or minimal degree of hepatosteatosis (grade I), (mean BMI 22.3 kg/m²);

alcohol withdrawal within the last 6 months or moderate use, negative autoimmune and other markers of liver disease; no previous treatment with nucleoside analogues. Because the national hepatitis B immunization program was launched in 2002, only patients who had not been routinely vaccinated were included in the study. Twenty-six patients (15.9%) had previously been treated with pegylated interferon (peg-IFN) and ribavirin (RBV) and were subdivided into non-responders and relapsers groups, as shown in Table 1.

Table 1
Prior HCV treatment and response pattern

| Number of patients | Untreated | Peg- IFN and RBV used | |
|--------------------|-------------|-----------------------|-----------|
| | | Non-respondents | Relapsers |
| Men | 90 | 4 | 12 |
| Women | 48 | 2 | 8 |
| Total | 138 (84.1%) | 26 (15.9%) | |

All patients received pan-oral DAA therapy from February 2016 to May 2017. We selected the most affordable treatment regimens in Azerbaijan, such as sofosbuvir / ledipasvir (± ribavirin) - 12 weeks for genotype 1 and sofosbuvir / daclatasvir (± ribavirin) - 12 weeks for genotype 2 and 3. Of the 164 patients, 11 received original direct-acting antiviral drugs (DAAs) (Harvoni, Sovaldi Gilead Science Inc., Daklinza Bristol-Myers Squibb); 153 patients received analogues from Indian and Egyptian manufacturers.

All patients were screened for HBsAg, anti-HCV, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG with commercially available ELISA assay kits (Acon, San Diego, CA, USA). HBV DNA and HCV RNA as well as HCV genotyping were determined using Abbott real-time PCR (sensitivity 12 IU/mL). Ultrasound and Fibroscan were performed to determine the stage of liver disease before treatment.

Depending on the serological activity of anti-HBc-IgG, patients were divided into 2 groups: Group I included 72 (43%) anti-HBc-IgG-positive (49 men and 23 women, mean age ± SD 47.5 ± 9.8 years).

Group II included 92 (56%) anti-HBc-IgG-negative patients with (57 men and 35 women, mean age ± SD 43.6 ± 12, 5 years).

HCV RNA, HBV DNA, ALT and AST were tested

before treatment, at the 2nd, 4th, 12th week of the treatment period, as well as at 4th, 12th and 24th weeks after end of treatment. Signs of virological /clinical reactivation of hepatitis B virus, such as an increase in HBV DNA and ALT levels, were monitored during and after the end of treatment. In accordance with the Declaration of Helsinki, the scientific work was approved by the ethics committee of the Azerbaijan Medical University and informed consent was obtained from all patients. Descriptive statistics were calculated for all variables. Demographic variables and qualitative data were analyzed using frequency tables and chi-squares. Independent samples were used to analyze the values of Fibroscan and ALT for patients with HBV/HCV co-infection, as well as with occult hepatitis with detectable and non-detectable viral load. The significance level was set at p = 0.05. All statistical analyzes were performed in SPSS 25.0.

Results

Of the 92 anti-HBcIgG negative patients, none had detectable HBV DNA. Out of 72 anti-HBcIgG positive patients, detectable HBV DNA was observed in 18 (25%). All 18 patients in this group were Anti-HBs negative. HBV DNA ranged between 12 and 2027 IU/mL and is displayed in Table 2.

Table 2
Results of quantitative analysis of HBV DNA in occult infection patients

| Number of patients, total =18 | HBV DNA (IU/ml) |
|-------------------------------|-----------------|
| 5 | 10-100 |
| 4 | 101-500 |
| 4 | 501-1000 |
| 3 | 1001-2000 |
| 2 | >2000 |

The overall mean fibrosis score was 8.3 kPa that correlates with FII fibrosis stage. The overall mean ALT level was 72 IU/L. In HCV patients with positive anti-HBc IgG with the presence of detectable HBV DNA, clinical manifestations of liver

disease, such as ALT and the degree of fibrosis, were more pronounced than in patients with negative anti-HBcIgG. The values of the indicators are displayed in Figure 1.

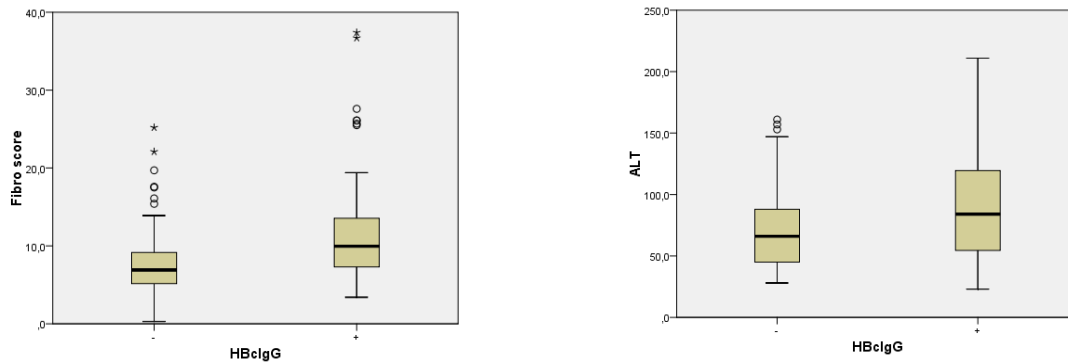


Figure 1. the values of the indicators of fibrosis and alt in hcv patients

There was no statistically significant difference between both groups in terms of age and gender ($p > 0.005$). The overall sustainable virologic response rate for HCV treatment was 98.7%. Two patients relapsed, however, none had evidence of HBV reactivation, such as an increase in ALT or an increase in HBV DNA. One relapsed patient previously treated with pegylated interferon and ribavirin, positive for anti-HBc IgG, negative for anti-HBs, negative for HBV DNA before and during the treatment. The second post-transplant patient relapsed 8 weeks after the end of treatment, negative for anti-HBc IgG and anti-HBs. None of the patients had a 1 log increase in HBV DNA or an increase of ALT during and after treatment.

Discussion

In the 1970s, a new clinical form of HBV infection was identified after acute hepatitis B infection in a patient after the blood transfusion from a donor with positive immunoglobulin G for the HBV core antigen (anti-HBc IgG) but negative HBsAg [2]. At the international EASL workshop in Italy (2008), OHB was defined as the detection of HBV DNA in the liver (with or without serum HBV DNA) without the presence of HBsAg [12]. The presence of mutations has been described in the pre-S1, pre-S2, and S regions of the HBsAg gene, leading to non-detection of HBsAg by standard enzyme immunoassays [3-6]. In patients with OHB, it was found that substitution of the 458 gene loci interferes with the splicing of the S gene mRNA and this causes a lack of HBsAg expression and low HBV DNA replication. The occurrence of the sG145R mutation in the "a" determinant of the HBsAg gene also leads to OHB [4]. The presence of anti-HBc antibodies in serum is an important clue for tracking OHB, although about 20% of all cases are also negative for anti-HBc antibodies. [9]. Viral load below 200 IU/ml has been defined to a cut-off value to diagnose OHB, but interestingly, more than 90% of patients with OHB have a serum viral load of about 20 IU/ml [10]. Since the presence of untreated OHB increases the risk of developing liver cancer both with and without HCV co-infection, timely diagnosis and treatment are essential to prevent further complications [19].

Conclusion

In Azerbaijan, anti-HBc IgG is detected in 43% of patients with chronic hepatitis C patients. Detectable HBV DNA is observed in 25% of anti-HBc IgG-positive and 10.9% of the total number of patients with hepatitis C. None of the patients with negative anti-HBc IgG had detectable HBV DNA. The presence of anti-HBc IgG with detectable HBV DNA is associated with higher ALT and higher fibrosis scores in patients with HCV. Treatment with DAAs did not cause HBV reactivation. Overall SVR was not associated with the presence of occult hepatitis B.

Prospects for future medical research

Occult hepatitis B may be considered a hidden risk factor for reactivation of the virus under the condition of immunosuppression, as well as a predisposing factor of hepatocellular carcinoma. The development of highly sensitive assays for early detection, treatment and follow-up of the OHB may prevent complications in the future. Awareness of OHB may also contribute to the decreased transmission of the HBV from HBsAg-negative blood and organ donors.

References

- World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet N204: Hepatitis B. World Health Organization, 2013. 265p.
- Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2019;71:397-408. doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.034
- Raimondo G, Pollicino T, Romanò L, Zanetti AR. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol Biol (Paris).* 2010;58:254-257.
- Kim H, Lee SA, Kim DW, Lee SH, Kim BJ. Naturally occurring mutations in large surface genes related to occult infection of hepatitis B virus genotype C. *PLoS One.* 2013;8:e54486.
- Mulrooney-Cousins PM, Michalak TI. Asymptomatic hepadnaviral persistence and its consequences in the woodchuck model of occult hepatitis B virus infection. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:211-219.
- Kim H, Lee SA, Won YS, Lee H, Kim BJ. Occult infection related hepatitis B surface antigen variants showing lowered secretion capacity. *World J Gastroenterol.* 2015;21:1794-1803.
- Chen BF. Hepatitis B virus pre-S/S variants in liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2018;24:1507-1520.
- Alavian SM, Miri SM, Hollinger FB, Jazayeri SM. Occult hepatitis B (OHB) in clinical settings. *Hepat Mon.* 2012;12:6126.
- Escobedo-Melendez G, Panduro A, Fierro NA, Roman S. High prevalence of occult hepatitis B virus genotype H infection among children with clinical hepatitis in west Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014; 109:728-737.
- Lok AS, Everhart JE, Di Bisceglie AM, et al. Occult and previous hepatitis B virus infection are not associated with hepatocellular

- carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011; 54:434-442.
11. Wong DK, Cheng SCY, Mak LL, et al. Among patients with undetectable hepatitis B surface antigen and hepatocellular carcinoma, a high proportion has integration of HBV DNA into hepatocyte DNA and No cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:449-456.
 12. Lelle N, Bruhn R, Busch M, et al. Detection of different categories of hepatitis B virus (HBV) infection in a multi-regional study comparing the clinical sensitivity of hepatitis B surface antigen and HBV-DNA testing. *Transfusion*. 2017;57:24-35.
 13. Candotti D, Lin CK, Belkhir D, et al. Occult hepatitis B infection in blood donors from South East Asia: molecular characterisation and potential mechanisms of occurrence. *Gut*. 2012;61:1744-1753.
 14. Caviglia GP, Pellicano R, Saracco GM, Smedile A. Hepatitis B core-related antigen: a serum biomarker for intrahepatic covalently-closed-circular DNA. *Clin Lab*. 2018;64:411-412.
 15. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology*. 2017; 152: 1297-1309.
 16. Macera M, Stanzione M, Messina V, et al. Interferon-free regimens in hepatitis B surface antigen/anti-hepatitis C virus patients: the need to control hepatitis B virus replication to avoid hepatitis B virus reactivation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15: 1800-02.
 17. Coppola N, Onorato L, Pisaturo M, et al. Role of occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 11931-40.
 18. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis c virus: a review of cases reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Ann Intern Med*. 2017; 166: 792-98.
 19. Wong DK, Huang FY, Lai CL, Poon RT, Seto WK, Fung J, et al. Occult hepatitis B infection and HBV replicative activity in patients with cryptogenic cause of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2011;54:829-836.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ОККУЛЬТНОЙ ИНФЕКЦИИ ГЕПАТИТА Б НА ТЕЧЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ПРОТИВОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Агаева С. Ч., Гидаятов А. А.

Ключевые слова: гепатит Б, гепатит С, вирус гепатита С, лечение.

Распространенность вирусных гепатитов Б и С в Азербайджане составляет 3,2% и 4,3% соответственно. Заболеваемость оккультным гепатитом Б ранее не изучалась. Целью данного исследования является оценка распространенности скрытой инфекции гепатита Б среди пациентов с хроническим гепатитом С, а также оценка влияния оккультного гепатита Б на прогрессирование заболевания печени и выявление вероятности вирусной/клинической реактивации оккультного гепатита Б при лечении противовирусными препаратами прямого действия. Объект и методы. Исследование включало 164 пациента с хроническим гепатитом С и отсутствием явного гепатита Б (отрицательный HbsAg). Был исследован специфический иммуноглобулин к ядерному антигену вируса гепатита Б (анти-HBcIcG) и в зависимости от его серологической активности, пациенты были разделены на 2 группы: 72 анти-HBcIcG-позитивных и 92 анти-HBcIcG-негативных пациентов. ДНК вирусного гепатита Б была исследована во обеих группах. При лечении гепатита С противовирусными препаратами прямого действия, были изучены свидетельства вирусной и клинической реактивации оккультного гепатита Б.

Результаты. Из 72 пациентов с положительным анти-HBc 18 (25%) имели обнаруживаемую вирусную нагрузку. Ни у одного из пациентов уровень ДНК вирусного гепатита Б до лечения не превышал 2000 МЕ/мл (34-223 МЕ/мл). Из 92 пациентов с отрицательным анти-HBcIcG, ни у одного не было обнаружено ДНК вирусного гепатита Б до лечения. В группе пациентов с хроническим гепатитом С и положительным анти-HBcIcG, клинические проявления и изменения в биохимических показателях были более выражены, но эта корреляция не была статистически значимой. В обеих группах не было выявлено 1 log-увеличения ДНК вирусного гепатита Б и показателя АЛТ во время лечения и после него. Выводы. В Азербайджане наблюдается присутствие анти-HBc IgG в крови у 43% больных с хроническим гепатитом С. У пациентов с отрицательным показателем анти-HbclgG, 100% имели отрицательный ДНК вирусного гепатита Б. Среди лиц с положительным анти-HBcIcG, у 25% определялся низкий уровень ДНК вирусного гепатита Б, что составляло 10,9% от общего числа пациентов с хроническим гепатитом С. Позитивный анти-HBcIcG сопровождался более высокими показателями АЛТ и более высоким показателем фиброза печени. Лечение с помощью противовирусных препаратов прямого действия не вызвало вирусологической или клинической реактивации оккультного гепатита Б в обеих группах. Наличие оккультного гепатита Б не влияло на устойчивых вирусологический ответ при лечении хронического гепатита С.

Реферат

ВПЛИВ ОККУЛЬТНОЇ ІНФЕКЦІЇ ГЕПАТИТУ Б НА ПЕРЕБІГ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ПРОТИВІРУСНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОЇ ДІЇ

Агаева С. Ч., Гидаятов А. А.

Ключові слова: гепатит Б, гепатит, вірус гепатиту С, лікування.

Поширеність вірусних гепатитів Б та С в Азербайджані становить 3,2% та 4,3% відповідно. Захворюваність на окультний гепатит Б раніше не вивчалася.

Метою даного дослідження стала оцінка поширеності прихованої інфекції гепатиту Б серед пацієнтів з хронічним гепатитом С, а також оцінка впливу оккультного гепатиту Б на прогресування захворювання печінки та виявлення ймовірності вірусної/клінічної реактивації оккультного гепатиту Б під час лікування противірусними препаратами прямої дії.

Об'єкт та методи. В дослідженні прийняли участь 164 пацієнти з хронічним гепатитом і відсутністю явного гепатиту Б (негативний HbsAg). Було досліджено специфічний імуноглобулін до ядерного антигену вірусу гепатиту Б (анти-HBcIcG), та залежно від його серологічної активності пацієнти були розді-

лені на 2 групи: 72 анти-HBcIgG-позитивні та 92 анти-HBcIgG-негативні пацієнти. ДНК вірусного гепатиту Б була вивчена в обох групах. При лікуванні гепатиту С противірусними препаратами прямої дії були вивчені свідчення вірусної та клінічної реактивації окультного гепатиту Б. Результати. З 72 пацієнтів з позитивним анти-HBc 18 (25%) мали вірусне навантаження. У жодного з пацієнтів рівень ДНК вірусного гепатиту Б до лікування не перевищував 2000 МО/мл (34-223 МО/мл). З 92 пацієнтів з негативним анти-HBcIgG, у жодного не було виявлено ДНК вірусного гепатиту Б до лікування. У групі пацієнтів з хронічним гепатитом С та позитивним анти-HBcIgG клінічні прояви та зміни в біохімічних показниках були більш виражені, але ця кореляція не була статистично значущою. В обох групах не було виявлено 1 лог-збільшення ДНК вірусного гепатиту Б та показника АЛТ під час лікування та після нього. Висновки. В Азербайджані спостерігається присутність анти-HBc IgG в крові у 43% хворих з хронічним гепатитом С. У пацієнтів з негативним показником анти-HbсIgG, 100% мали негативну ДНК вірусного гепатиту Б. Серед осіб з позитивним анти-HBcIgG, у 25% визначався низький рівень ДНК вірусного гепатиту Б, що становило 10,9% від загальної кількості пацієнтів із хронічним гепатитом С. Позитивний анти-HBcIgG супроводжувався вищими показниками АЛТ та вищим показником фіброзу печінки. Лікування за допомогою противірусних препаратів прямої дії не викликало вірусологічної або клінічної реактивації окультного гепатиту Б в обох групах. Наявність окультного гепатиту Б не впливало на стійку вірусологічну відповідь при лікуванні хронічного гепатиту С.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.8

УДК 616.31-002:616.311.2-002:616.314.17-008

Березняков В. І.

КИСЛОТНО-ОСНОВНИЙ СТАН КРОВІ ТА ЗМІШАНОЇ СЛИНИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ ТА ЙОГО ЗНАЧЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ПРОГНОЗУВАННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Порушення кислотно-лужного балансу є показником багатьох патологічних змін, які безпосередньо впливають в тому числі і при негоспітальній пневмонії. Мета роботи – вивчення кислотно-основного стану крові та змішаної слини у хворих, що страждають на негоспітальну пневмонію при тестових навантаженнях та визначення ефективності навантаження в діагностиці захворювання. Матеріали та методи. Обстежено 34 дорослих хворих, що страждали на негоспітальну пневмонію, які перебували в терапевтичному відділенні Миської клінічної лікарні № 25 м. Харкова. Діагноз негоспітальної пневмонії встановлювали на підставі епідеміологічних, клінічних, лабораторних, рентгенологічних даних. Всі показники порівнювали із даними групи практично здорових осіб. Проведено порівняльне дослідження динаміки рН крові і слини хворих, що страждають на негоспітальну пневмонію, а також концентрації кальцію і неорганічного фосфату в змішаній слині при тестових загрузках. Виявлено тісний взаємозв'язок динаміки досліджуваних параметрів як при цукровому, так і при карбамідному навантаженні. Висновки. Основним діагностичним показником порушення кислотно-основного стану крові та слини хворих, що страждають на негоспітальну пневмонію, є рН та надлишок чи дефіцит основ. При цукровому навантаженні у хворих, що страждають на негоспітальну пневмонію, відбувається накопичення кислих еквівалентів, зниження рН змішаної слини, концентрації неорганічного фосфату та підвищення концентрації кальцію. При карбамідному навантаженні фосфатна буферна система слини підключається, переважно, для корекції КОС при значеннях рН нижче 6,0. Одержані результати будуть сприяти оптимізації діагностики негоспітальної пневмонії.

Ключові слова: кислотно-лужний стан, негоспітальна пневмонія, тестові навантаження.

Робота є фрагментом НДР «Мукоактивні та рослинні лікарські засоби для лікування кашлю при гострих інфекційно-запальних захворюваннях нижніх дихальних шляхів» № державної реєстрації 0117U000595.

Вступ

Підтримка гомеостазу в порожнині рота залежить від стабільності життєвих функцій організму в цілому. Порушення кислотно-лужного балансу є показником багатьох патологічних змін, які безпосередньо впливають на їх стан [1, 2]. Від цього показника в крові та порожнині рота залежать нейтралізуючі та мінералізуючі властивості слини, активність ротової мікрофлори, градієнт та швидкість іонообмінних процесів [3, 4]. Тому важливим є вивчення кислотно-лужного

стану не тільки в крові, а й в змішаній слині ротової порожнини у хворих, що страждають на негоспітальну пневмонію (НП).

Відомо також, що механізм слиновиділення здійснюється вегетативною нервовою системою – симпатичною та парасимпатичною – за участі гіпоталамуса. Медіатором симпатичної нервової системи є норадреналін, а парасимпатичної – ацетилхолін. Встановлено, що активація симпатичної нервової системи пригнічує генерацію слини (в основному, водної частини). При цьому слини виділяється дуже мало та вона в'язка. Ак-

тивація парасимпатичної нервової системи підвищує активність слинних залоз з утворенням більш великої кількості рідкої слини [5].

Вегетативна дисфункція виражається в симпатико- та парасимпатикотонії із тенденцією до переважання останньої, що призводить до зміни мікроциркуляторного русла та показників коагуляції, порушенню секреторної активності слинних залоз, активації переокисного окиснення ліпідів, індукції лізосомальних ферментів, інтенсифікації гліколізу, зниженню енергетичного потенціалу організму, що, в кінцевому рахунку, знаходить відображення у змінах базових біохімічних показників ротової порожнини – кислотно-основного стану (КОС) та кальцій-фосфорної рівноваги (КФР) [6].

Основним показником КОС порожнини рота є рН слини, яка в нормі коливається в межах від 6,86 до 7,50. В субклінічний період запальних захворювань різної етіології, коли фонові показники рН змішаної слини (ЗС) можуть ще не виходити за межі фізіологічної норми, тільки за допомогою тестових навантажень можливо виявити, чи здатні механізми утримувати рН слини в межах фізіологічних значень або адаптаційні резерви вичерпані [9]. При цьому відхилення рН ЗС може відображати дисбаланс мікрофлори ротової порожнини, що сформувався, який проявляється у підвищенні активності кислотопродукуючої та уреазопозитивної мікрофлори [7].

Характеристикою КФР ротової порожнини є кальцій-фосфорне співвідношення (КФС), яке в нормі складає 0,3 – 0,4 [7]. КФС дорівнює співвідношенню масових (г/л) чи молярних (М) концентрацій кальцію та неорганічного фосфату в ЗС, при якому останній спосіб є переважним, оскільки характеризує стехіометрію КФР. Концентрація кальцію ЗС в нормі варіює в межах 0,6 – 2,8 мМ, неорганічного фосфату – 2,9 – 6,4 мМ.

Безумовно, всі вищеперераховані параметри взаємопов'язані, тому метою даної роботи було вивчення кислотно-основного стану крові та змішаної слини у хворих, що страждають на НП при тестових навантаженнях та визначення ефективності навантаження в діагностиці захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 34 дорослих хворих, що страждали на НП, віком від 18 до 80 років, які перебували в терапевтичному відділенні Міської клінічної лікарні № 25 м. Харкова. Діагноз НП встановлювали на підставі епідеміологічних, клінічних, лабораторних, рентгенологічних даних. Виключали із обстеження хворих із такими патологіями, як туберкульоз, бронхіальна астма, гепатит В, С і D, ВІЛ, захворювання крові та онкологічні захворювання.

Контрольна група була сформована з 20 практично здорових осіб (ПЗО), що порівняні з хворими за віком і статтю.

Верифікацію збудників НП проводили за загальноприйнятими мікроскопічними і бактеріоло-

гічними методами. При госпіталізації всім обстеженим, відповідно стандартам міжнародного товариства пульмонологів та Рекомендаціям Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського (Київ, 2019), призначалася стандартна антибактеріальна терапія.

Кислотно-лужний стан крові вивчали мікрометодом Аструпа з використанням номограм Зиггарда-Андерсена [8].

Показники кислотно-лужного стану крові визначали на приладі «Аструп» (Данія). Кров із літньої вени забирали у три гепаринізовані капіляри. В одному із них вимірювали рН, два інших поміщали до еквалібраційної камери і насичували сумішшю кисню та вуглекислоти з відомим вмістом газів. Після еквалібрації вимірювали рН у цих двох пробах. Одержані дані відкладали на номограмі і визначали напругу вуглекислого газу (pCO_2) і кисню (pO_2) у мм.рт.ст. Дослідження біохімічних параметрів слини включало вивчення початкових показників, а також їх динаміки при тестових навантаженнях. Цукрове навантаження проводили з використанням 40 % розчину сахарози, карбамідну – з 7 % розчином сечовини за методиками Румянцева В. А. [9, 10]. Збір слини проводили протягом двох годин мікропіпеткою, фіксованою в порожнині рота з 10 ранку до 12 години дня, оскільки в цей час доби показники слини найбільш стабільні [9].

рН вимірювали потенціометрично за допомогою портативного та стаціонарного рН-метрів Cherkery-Nappa (Німеччина). Для визначення рН рідини ясен (РЯ) використовували градуйований індикаторний папір БІО-ЛАР. Концентрації кальцію та неорганічного фосфату визначали на спектрофотометрі Perkin Elmer Lambda 25 (США). Вимірювання вмісту кальцію проводили за поглинанням його комплексу з гліоксаль-біс-(20гідроксианілом) [11]. Концентрацію неорганічного фосфату вимірювали за методом Чанса, який базується на відновленні фосфорномолібденової кислоти аскорбатом до зафарбованих продуктів [11].

Всі використані реактиви мали наступну кваліфікацію: хч, осч, analytic grade.

Статистичну обробку одержаних цифрових результатів проводили за допомогою програми «Statistica 8.0». Показником достовірності змін між контрольною та інтактною групами використовували також критерій Стьюдента [12] та програму «Excel». Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

В першу добу спостереження ми відмічали розвиток метаболічного ацидозу в крові зі зменшенням рН і зсувом буферних основ у кислий бік. Показник рН у хворих, що страждали на НП, знизився в 1,02 рази відповідно в порівнянні із групою ПЗО, буферні основи – в 1,28 разів; рівень стандартного бікарбонату – в 1,26 разів (табл. 1).

Таблиця 1
Зміни показників кислотно-основного стану крові хворих, що страждали на негоспітальну пневмонію ($X \pm S_x$), $n=54$

| Показники | | Група ПЗО ($n=20$) | Показники КОС через добу після початку спостереження | Показники КОС на 10-у добу спостереження |
|--|--------------------------------|-------------------------|--|--|
| рН | | 7,5±0,01 | 7,2±0,01* | 7,3±0,01* |
| ВВ (буферні основи), ммоль/л | | 46,3±0,25 | 36,1±0,02* | 45,2±0,03* |
| SB (стандартний бікарбонат), ммоль/л | | 23,7±0,50 | 18,8±0,08* | 22,2±0,42 |
| BE (надлишок або дефіцит основ), ммоль/л | | +0,9±0,02 | -8,1±0,71* | +8,9±0,04 |
| Парціальний тиск | рCO ₂ мм рт. ст. | 42,2±0,44 | 40,2±0,80* | 42,1±0,5 |
| | рO ₂ , мм рт. ст. | 92,8±0,66 | 98,1±1,11* | 96,2±1,8 |

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно показників ПЗО.

Окрім цього, нами відмічено, що в крові напруження кисню зростало при НП, а напруження вуглекислого газу, навпаки, знижувалося.

На 10-у добу спостереження за хворими, що страждали на НП, спостерігали поступове відновлення кислотно-основного стану. Так, показник рН підвищувався при НП – в 1,0 раза; буферні основи залишалися на вихідному рівні; стандартний бікарбонат збільшувався у хворих, що страждали на НП, в 1,0 раз. Дефіцит буферних основ та рН крові набували також позитивних значень через 10 діб спостереження та не мали статистично вірогідної відмінності в порівнянні з даними групи ПЗО (табл. 1).

Аналізуючи одержані результати, ми прийшли до висновку, що для характеристики кислотно-основного стану хворих, що страждали на НП, недостатньо визначення КОС крові, необхідно також співставити КОС ЗС порожнини рота з динамікою процесів при тестових навантаженнях.

Тому наступним етапом спостереження за хворими є співставлення динаміки рН, концентрації кальцію та неорганічного фосфату в ЗС при тестових навантаженнях.

В порівнянні з групою ПЗО ми спостерігали вірогідне підвищення концентрації неорганічного фосфату, що на фоні відсутності достовірних відмінностей концентрації кальцію призводило до зниження КФС та порушення ремінералізуючої функції слини [1, 2]. В групі хворих, що страждали на НП, відбувалося статистично вірогідне наростання вираженості цих змін. Окрім цього, ми спостерігали зниження рН та концентрації кальцію в ЗС. Це свідчить про єдність ряду патогенетичних механізмів порушення мінерального обміну порожнини рота та нерозривності переходу запального процесу в легенях [1]. Останнє відображається в зміні секреторної діяльності слинних залоз, що запускає каскад біохімічних

порушень гомеостазу порожнини рота та призводить до порушення антагоністичних взаємовідношень між кислотопродукуючою мікрофлорою.

Зміни балансу мікрофлори ротової порожнини відображається на динаміці рН, концентрації кальцію та неорганічного фосфату при тестових навантаженнях. При цукровому навантаженні в результаті ферментації вуглеводів відбувається накопичення кислих еквівалентів – зниження рН ЗС. В групі хворих, що страждали на НП, рН вірогідно нижче ($p < 0,05$). На фоні зниження рН при цукровому навантаженні в результаті активації слинних залоз спостерігали підвищення концентрації кальцію з наступним поступовим поверненням до фонових значень. При цьому час повернення в групі хворих, що страждали на НП, показник рН уповільнений ($p < 0,05$). У відповідь на активацію слинних залоз на відміну від кальцію секреція неорганічного фосфату не змінювалась при збільшенні об'єму слини, яка секретується, що призводило до зниження його концентрації (табл. 2). В подальшому, для компенсації зсуву КОС порожнини рота в бік ацидозу рівень секреції фосфату підвищувався, при цьому переважно секретувався гідрофосфат-аніон. При співвідношенні показників рН та концентрації неорганічного фосфату (табл. 2) виявилось, що стабілізація концентрації неорганічного фосфату в групі ПЗО відбувалась раніше, ніж стабілізація рН. В групі хворих, що страждали на НП, стабілізація концентрації неорганічного фосфату також випереджала стабілізацію рН. Вищезазначене відображається в підвищенні ступеня кореляції динаміки рН та концентрації неорганічного фосфату при цукровому навантаженні: $r^2=0,86$ – група ПЗО, $r^2=0,99$ – група хворих, що страждали на НП.

Таблиця 2
Біохімічні показники змішаної слини хворих, що страждали на негоспітальну пневмонію ($X \pm S_x$), $n=54$

| Показник | Групи | Група ПЗО ($n=20$) | Хворі, що страждали на негоспітальну пневмонію ($n=34$) |
|-------------------------|-------|-------------------------|--|
| рН | | 6,9±0,16 | 6,3±0,15* |
| Са ²⁺ , мМ | | 1,5±0,12 | 0,9±0,10* |
| Р _{неор.} , мМ | | 3,9±0,17 | 5,6±0,42* |
| КФО | | 0,3±0,03 | 0,2±0,02* |

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно показників групи ПЗО.

При карбамідному навантаженні за рахунок гідролізу сечовини під дією мікробної уреазы спостерігали зміну рН ЗС у лужний бік. Аналіз рН при карбамідному навантаженні показував, що у хворих, які страждали на НП, немає вірогідних відмінностей, а час повернення рН до початкового рівня вірогідно вище ($p < 0,05$). Значних змін концентрації кальцію при карбамідному навантаженні ми не спостерігали, однак кореляція між його динамікою та рН, на відміну від цукрового навантаження ($r^2 = -0,73$ – група ПЗО, $r^2 = -0,90$ – хворі, що страждали на НП).

Показники КОС при карбамідному навантаженні різко залежать від показника рН та концентрації кальцію, тому значної кореляції ми не спостерігали. Разом з тим, чітко відстежувалось фазність фосфатних показників при карбамідному навантаженні: збільшувалася швидкість секреції та об'єму слини у відповідь на стимуляцію, при цьому рівень першочергової секреції фосфату залишався на початковому рівні. Зменшення активності секреції фосфату слинними залозами обумовлене розвитком алкалозу в ротовій порожнині, при цьому переважно секретується дигідрофосфат. В групі ПЗО секреція кислото фосфату поступово знижувалась, при цьому концентрація неорганічного фосфату стабілізувалась на рівні фонових значень. У хворих, що страждали на НП, ми спостерігали зменшення часу, а потім стабілізацію концентрації на рівні фонових значень.

Виявлений нами попереджуючий характер стабілізації концентрації неорганічного фосфату в ЗС, в порівнянні з рН, дозволяє свідчити, що фосфатна буферна система слини підключається переважно для корекції КОС при значеннях рН нижче 6,0. В групі хворих, що страждали на НП, фонові значення рН ЗС знаходилися в межах 6,16 – 6,46, тому при цукровому навантаженні роль фосфатної буферної системи збільшується, що являється одним із механізмів підтримки більш високої концентрації неорганічного фосфату в ЗС (табл. 2).

Висновки

1. При цукровому навантаженні у хворих, що страждають на негоспітальну пневмонію, відбувається накопичення кислих еквівалентів, зниження рН змішаної слини, концентрації неорганічного фосфату та підвищення концентрації

кальцію.

2. При карбамідному навантаженні фосфатна буферна система слини підключається, переважно, для корекції КОС при значеннях рН нижче 6,0. Зменшення активності секреції фосфату слинними залозами обумовлене розвитком алкалозу в ротовій порожнині хворих, що страждають на негоспітальну пневмонію.

3. Карбамідне навантаження доцільно проводити тільки у випадках, коли необхідно знати концентрацію неорганічного фосфату та кальцію в організмі для корекції проведеного лікування у випадках супутньої патології.

4. Одержані результати будуть сприяти оптимізації діагностики негоспітальної пневмонії.

Література

1. Tsepov LM, Nikolaev AI, Miheeva EA. Diagnostika, lechenie i profilaktika zabojevanij parodonta [Diagnostic, treatment and prevention diseases of periodontal]. M.: MED-pressinform; 2008. 272 p. (Russian).
2. Tsepov LM, Goleva NA. Rol' mikroflory v razvitiі vospalitel'nih zabojevanij parodonta [The role of microflora in the development of inflammatory diseases of periodontal]. Parodontology. 2009;1:7-11. (Russian).
3. Levitskiy AP, Denga OV, Makarenko OA. Biochimicheskie marker vospaleniya v rotovoy polosti [Biochemical markers the inflammatory of oral cavity tissues]. Odessa; 2010. 16 p. (Russian).
4. Azizov RF, Agaeva NA, Sulcimanova TG. Bacteriologicheskiy faktor v etiologii vospaleniya parodonta [Bacteriological factors in the etiology of inflammatory parodontitis]. Georgian Med.News. 2009; 174:13-18. (Russian).
5. Denisov AB. Slunnie zhelezi [Salivary glands]. M.; 2000. 362 p. (Russian).
6. Kolobkova LN, Nilolaev IV, Karlov VA. Izuchenie vegetativnogo statusa pri zabojevaniyah parodonta [The investigation of vegetative status during diseases of periodontal]. Abstracts of Sc.Res. «Neurology the term during the life». M.:MGMSU; 2006. p. 141-148. (Russian).
7. Rumancev VA, Petricas AG. Kislotno-osnovnyi balance v rotovoy polosti [Acid-base balance in the oral cavity]. Tver: TMIN «VVV»; 1997. 8 p. (Russian).
8. Astrup PA. Simple electrometric technique for the Determination of Carbon Dioxide Tension in blood and plasma, total content of carbon dioxide in plasma, and bicarbonate content in separated plasma at a fixed carbon dioxide tension (40 mm Hg). Scand. J. Din. Lab. Invest. 1956; 8(1):33-43.
9. Rumancev VA, Petricas AG. Practicheskoe ispol'zovanie v stomatologii stimulyacionnih izmeneniy pH [The practical using in sto matology the stimulation changes pH]. New in Stomatology.1998; 7:36-46. (Russian).
10. Rumancev VA. Grafiki pH posle stimulyacii proteoliticheskoj mikroflory polosti rta karbamidom. [The graphs of pH after stimulation of proteolytic microflora of oral cavity by carbamide]. New in Stomatology.1998; 62(2):29-34. (Russian).
11. Severin SE, Soloveva GA. Praktikum s biochimii [Workshop on biochemistry]. M: MGU; 1989. 509 p. (Russian).
12. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s ispol'zovaniem Excel [Statistic methods in medical-biological investigations with using Excel]. K.: MORION; 2000. 320 p. (Russian).

Реферат

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ И СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ С НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Березняков В. И.

Ключевые слова: кислотно-основное состояние, негоспитальная пневмония, тестовые нагрузки.

Нарушения кислотно-щелочного баланса являются показателем многих патологических изменений в том числе и при негоспитальной пневмонии. Цель работы – изучение кислотно-основного состояния крови и смешанной слюны у больных с негоспитальной пневмонией при тестовых нагрузках и определение эффективности нагрузки в диагностике заболевания. Материалы и методы. Обследовано 34 взрослых больных с негоспитальной пневмонией, находившиеся в терапевтическом отделении Городской клинической больницы № 25 г. Харькова. Диагноз негоспитальная пневмония устанавливали из эпидемиологических, клинических, лабораторных, рентгенологических данных. Все показатели срав-

нивали из данными группы практически здоровых людей. Проведено сравнительное исследование динамики pH крови и слюны больных с негоспитальной пневмонией, а также концентрации кальция и неорганического фосфата в смешанной слюне при тестовых нагрузках. Выявлена тесная взаимосвязь динамики изучаемых параметров как при сахарной, так и при карбамидной нагрузках. Выводы. Основным диагностическим показателем нарушения кислотно-основного состояния крови и слюны больных с негоспитальной пневмонией является pH и избыток или дефицит оснований. При сахарном нагрузке у больных с негоспитальной пневмонией происходит накопление кислых эквивалентов, снижение pH смешанной слюны, концентрации неорганического фосфата и повышение концентрации кальция. При карбамидной нагрузке фосфатная буферная система слюны подключается преимущественно для коррекции кислотно-основного состояния при значениях pH ниже 6,0. Полученные результаты будут способствовать оптимизации диагностики негоспитальной пневмонии.

Summary

ACID-BASE STATE OF BLOOD AND MIXED SALIVA IN THE ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND THEIR SIGNIFICANCE IN DIAGNOSIS AND PREDICTION OF THE DISEASE

Bereznyakov V. I.

Key words: acid-base state, community-acquired pneumonia, test loads.

Acid-base imbalance is an indicator of many pathological changes, including community-acquired pneumonia. The aim of this work is to study the acid-base state of blood and mixed saliva in patients with community-acquired pneumonia during test loads and to determine the effectiveness of the load in diagnosis of the disease. Materials and methods. The study included 34 adult patients with community-acquired pneumonia, who took the treatment at the therapeutic department of the Municipal Clinical Hospital No. 25, Kharkiv. The diagnosis of community-acquired pneumonia was established based on epidemiological, clinical, laboratory, and radiological findings. All indicators obtained were compared with the findings taken from healthy individuals. A comparative study of the blood and saliva pH dynamics in patients with community-acquired pneumonia, as well as the concentration of calcium and inorganic phosphate in mixed saliva under test loads was carried out. A close interconnection in the dynamics between the studied parameters was revealed both under sugar and urea loading. Conclusion. The main diagnostic indicator of the acid-base balance disorders in the blood and saliva of patients with community-acquired pneumonia is pH and excess or deficiency of alkaline. Under a sugar load, patients with community-acquired pneumonia demonstrate an accumulation of acid equivalents, a decrease in the mixed saliva pH, the inorganic phosphate concentration and an increase in the calcium concentration. Under carbamide loading, the phosphate buffer system of saliva gets activated mainly to correct acid-basic status at pH values below 6.0. The results obtained will help to improve the diagnosis of community-acquired pneumonia.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.13

УДК:616. 98-071 (COVID-19)

Ваценко А.І, Марченко О.Г.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ У ПОЛТАВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Полтавський державний медичний університет

Вивчення факторів, які можуть вплинути на тяжкість перебігу коронавірусної інфекції та смертність стало одним із основних напрямків у багатьох дослідженнях. На сучасному етапі серед можливих факторів ризику тяжкого перебігу COVID-19 розглядаються вплив віку, як предиктора прогресування захворювання у госпіталізованого пацієнта. Мета: визначити клініко-лабораторні характеристики перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 в залежності від віку госпіталізованих пацієнтів Полтавської області. Матеріали та методи: проведено ретроспективне когортне дослідження за участі 150 пацієнтів із лабораторно підтвердженим діагнозом «Гостра респіраторна хвороба COVID-19», які перебували на стаціонарному лікуванні у Комунальному підприємстві «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня» Полтавської обласної Ради. Учасників було поділено на 2 вікові групи: від 60 до 95 років та від 18 до 59 років. Статистична обробка проводилась за допомогою програми SPSS Statistics 25.0. Результати та висновки: у результаті проведеного дослідження встановлено, що клініко-лабораторні характеристики перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 виявилися типовими за винятком окремих особливостей: госпіталізовані пацієнти старше 60 років достовірно частіше мали тяжкий ($p=0,037$) та критичний ($p=0,063$) перебіг захворювання, потребували кисневої підтримки ($p=0,000$), зокрема з використанням низьких потоків кисню ($p=0,027$). У пацієнтів вікової групи старше 60 років у 3,4 рази частіше діагностувався лейкоцитоз ($p=0,032$), у той час як у осіб, молодших 60 років у 2,2 рази частіше мали місце лейкопенія ($p=0,022$) та тромбоцитопенія ($p=0,0041$). Тяжкий перебіг захворювання достовірно частіше мав місце у госпіталізованих жінок віком до 60 років, у порівнянні з чоловіками відповідної вікової групи ($p=0,046$).

Ключові слова: коронавірусна хвороба - 2019, коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому - 2, вікові особливості, пандемія.

Дані про зв'язок фінансування розробки певними установами, фондами, організаціями, гранти: дослідження було проведено на базі Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня». Дана стаття є фрагментом науково-дослідної роботи, що фінансується МОЗ України з державного бюджету «Генетичні варіанти та їх потенційний зв'язок з COVID-19 серед населення України» (номер державної реєстрації 0121U107440) та ініціативної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Полтавського державного медичного університету: «Оптимізація лікувально-діагностичної тактики при інфекційних захворюваннях вірусної, бактеріальної, паразитарної етіології та їх мікст-форм на основі вивчення їх клініко-патогенетичних особливостей» (номер державної реєстрації 0119U102923).

Вступ

11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), врахувавши швидке поширення та смертність від нового збудника SARS-COV-2, надала коронавірусній інфекції COVID-19 статусу пандемії. [1] З того часу розпочалась активна боротьба за громадське здоров'я у кожному куточку світу, а медична система вперше у своїй історії зазнала такого рівня навантаження [2].

За даними ВООЗ, станом на 14 березня 2022 року всього у світі було зареєстровано 458 586 484 лабораторно підтверджених випадків коронавірусної хвороби COVID-19, із них померло більше 6 млн осіб [1]. В Україні зареєстровано близько 5 млн випадків COVID-19, середній показник летальності склав 2,1% [3].

Вивчення факторів, які можуть вплинути на тяжкість перебігу коронавірусної інфекції та смертність стала одним із основних напрямків у багатьох дослідженнях. Так, у роботах китайських вчених повідомлялось, що COVID-19 частіше зустрічався у чоловіків, ніж у жінок, а за віком частіше хворіли пацієнти старше 50 років [4, 5].

У якості можливих предикторів тяжкого перебігу COVID-19 розглядаються вік, стать, наявність супутньої патології, генетичні предиктори

тощо [6]. З'ясовано, що особи похилого віку мають вищий ризик тяжкого перебігу COVID-19. Понад 81 % летальних випадків випадає на пацієнтів старше 65 років. Ризик тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 корелює відповідно до кількості супутньої патології хворого [7]. Проведене у Великій Британії когортне дослідження, в якому взяли участь понад 20000 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 показало, що найбільш поширеними супутніми хворобами були захворювання серця (31%), цукровий діабет (21%), хронічні захворювання нирок (16%) та легень (18%) [8].

Серед госпіталізованих дорослих пацієнтів у США близько 95% мали принаймні одне супутнє захворювання. Найчастіше відмічалась гіпертонічна хвороба, порушення ліпідного обміну та ожиріння. До того ж, близько 99% померлих також мали принаймні одну супутню патологію. [9]

Малайзійськими вченими було проведено порівняння наявності супутніх захворювань серед тих, хто одужав і померлих та доведено, що у померлих частіше зустрічались гіпертонічна хвороба, онкологічні захворювання, цереброваскулярні порушення. [10]

Стрімке поширення коронавірусної інфекції в Україні та світі, швидка мутація вірусу, що призводить до нових спалахів, не достатній рівень

вакцинації населення потребують пошуку предикторів тяжкого перебігу захворювання.

Мета

Визначити клініко-лабораторні характеристики перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 в залежності від віку госпіталізованих пацієнтів Полтавської області.

Матеріали і методи

Нами було проведено ретроспективне когортне дослідження за участі 150 пацієнтів із лабораторно підтвердженим діагнозом «Гостра респіраторна хвороба COVID-19», які перебували на стаціонарному лікуванні у Комунальному підприємстві «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня» Полтавської обласної Ради з квітня по вересень 2020 року. Дослідження проводилося із дотриманням принципів Гельсінської декларації Світової медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів» (змінена в жовтні 2013 року), від кожного учасника було отримано інформовану згоду.

Діагноз верифікували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з виявленням РНК SARS-CoV-2 у матеріалі назофарингеального зшкрібку.

Тяжкість перебігу захворювання оцінювали відповідно до рекомендацій ВООЗ та чинних наказів Міністерства охорони здоров'я України [11,12]. Наявність супутніх захворювань діагностувалась на підставі даних анамнезу життя пацієнта, амбулаторних карт та проведених в клініці додаткових обстежень із залученням консультантів.

Критеріями виключення стали пацієнти з не-

гативним результатом ПЛР на виявлення РНК SARS-CoV-2 при госпіталізації, віком молодше 18 років, із супутньою ВІЛ-інфекцією та активними хронічними вірусними гепатитами В і С.

Статистична обробка проводилась з допомогою програми SPSS Statistics 17.0. Використовувались методи описової статистики. Якісні дані були представлені у вигляді відсоткових співвідношень і частот. Вірогідність відмінностей кількісних результатів для різних груп обстежених визначали за допомогою t-критерію Стьюдента за умови нормального розподілу, а при розподілі, який відрізнявся від нормального, – U-критерію Манна-Уїтні, відносних – шляхом аналізу таблиць спряженості, за допомогою критерію χ^2 .

Результати та їх обговорення

Для досягнення поставленої мети пацієнти були розділені на дві групи:

1-ша група – пацієнти віком від 60 до 95 років (69,53±0,951) –76 осіб;

2-га група - пацієнти віком від 18 до 59 років включно (47,97 ±1,070)– 74 особи.

Групи порівняння виявились співставними за статтю (p =0,144) та тривалістю догоспітального періоду захворювання (8,04±3,348 проти 8,47±4,112 днів, p = 0,689).

Як свідчать дані, представлені у табл. 1 у госпіталізованих пацієнтів обох груп частіше діагностувались захворювання серцево-судинної системи – у 100 (66,7 %), шлунково-кишкового тракту – у 95 (63,3 %), ожиріння різного ступеню – у 80 (53,3%) та ендокринологічні захворювання – у 45 (30,0 %) осіб.

Таблиця 1.

Порівняльна характеристика супутньої патології в залежності від віку у госпіталізованих пацієнтів

| Супутня патологія | Група 1 (n-76) | Група 2 (n-74) | p |
|--|----------------|----------------|-------|
| Серцево-судинні захворювання | 66 (86,8%) | 34 (45,9%) | 0,000 |
| ішемічна хвороба серця | 58 (76,3%) | 21 (28,4%) | 0,000 |
| гіпертонічна хвороба | 63 (82,9%) | 32 (43,2%) | 0,000 |
| Захворювання шлунково - кишкового тракту | 50 (65,8%) | 45 (60,8%) | 0,527 |
| хронічний панкреатит | 38 (50,0%) | 29 (39,2%) | 0,183 |
| хронічний холецистит | 16 (21,1%) | 9 (12,2%) | 0,144 |
| Захворювання бронхо - легеневої системи | 8 (10,5%) | 5 (6,8%) | 0,412 |
| бронхіальна астма | 3 (3,9%) | 0 (0%) | 0,245 |
| хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) | 5 (6,6%) | 5 (6,8%) | 0,965 |
| Ендокринологічні захворювання | 27 (35,5%) | 18 (24,3%) | 0,134 |
| цукровий діабет | 19 (25%) | 11 (14,9%) | 0,121 |
| Ожиріння різного ступеню | 42 (55,3%) | 38 (51,4%) | 0,632 |
| ожиріння I ст | 28 (36,8%) | 25 (33,8%) | 0,695 |
| ожиріння II ст | 10 (13,2%) | 9 (12,2%) | 0,855 |
| ожиріння III ст | 4 (5,3%) | 4 (5,4%) | 0,969 |

Примітка: p – рівень значимості, отриманий з використанням критеріїв Ст'юдента та Манна-Уїтні залежно від передумов аналізу, та критерію χ^2 .

Проведений порівняльний аналіз частоти реєстрації супутніх захворювань в залежності від віку (табл. 1) показав, що у пацієнтів старше 60 років у 1,9 разу частіше діагностувались серцево-судинні захворювання (p =0,000), зокрема у 3 рази частіше - ішемічна хвороба серця (p=0,000) та у 1,9 разу - гіпертонічна хвороба

(p=0,000), ніж у групі порівняння. Захворювання шлунково-кишкового тракту, бронхо-легеневої та ендокринної систем реєструвались без достовірної різниці між групами (p=0,527, p=0,412 та p=0,134 відповідно).

У переважної більшості пацієнтів (67,3%) захворювання мало середній ступінь тяжкості, що

частіше реєструвався у пацієнтів 2-ї групи (78,4% проти 56,6%, $p=0,004$). У той же час встановлено, що у пацієнтів старше 60 років достовірно частіше мав місце тяжкий (28,9% проти 14,9% $p=0,037$), з тенденцією до достовірності – критичний (9,2% проти 1,4% $p=0,063$) перебіг захворювання. Легкий перебіг захворювання було діагностовано лише у 8 пацієнтів без достовірної різниці між групами порівняння ($p=1,000$). Аналіз тяжкості перебігу захворювання у групах з урахуванням статі показав, що тяжкий перебіг за-

хворювання достовірно частіше мав місце у жінок, молодших 60-ти років у порівнянні з чоловіками відповідної вікової групи (24,3% проти 5,4%, $p=0,046$), у той час як серед вікової групи старше 60 років гендерної різниці у клінічному перебігу захворювання не виявлено (табл 2).

Аналіз клініко-лабораторних показників пацієнтів в залежності від віку, представлений в табл. 3.

Таблиця 2.

Тяжкість перебігу COVID-19 в залежності від віку та статі

| Ступінь тяжкості перебігу COVID-19 | 1 група | 2 група | p | | | | | | |
|------------------------------------|----------------|-------------|-------------|-------|----------------|-------------|-------------|-------|-------|
| | загалом (n=76) | чол. (n=29) | жін. (n=47) | p_1 | Загалом (n=74) | чол. (n=37) | жін. (n=37) | p_2 | |
| Легкий Абс (%) | 4 (5,3%) | 2 (6,9%) | 2 (4,3%) | 0,633 | 4 (5,4%) | 2 (5,4%) | 2 (5,4%) | 1,000 | 1,000 |
| Середній Абс (%) | 43 (56,6%) | 14 (48,3%) | 29 (61,7%) | 0,251 | 58 (78,4%) | 33 (89,2%) | 25 (67,6%) | 0,046 | 0,004 |
| Тяжкий Абс (%) | 22 (28,9%) | 10 (34,5%) | 12 (25,5%) | 0,403 | 11 (14,9%) | 2 (5,4%) | 9 (24,3%) | 0,046 | 0,037 |
| Критичний Абс (%) | 7 (9,2%) | 3 (10,3%) | 4 (8,5%) | 0,788 | 1 (1,4%) | 0 (0,0%) | 1 (2,7%) | 1,000 | 0,063 |

Примітка: p – рівень значимості отриманий із використанням критерію χ^2 між групами 1 та 2, p_1 – рівень значимості між чоловіками та жінками у групі 1, p_2 – рівень значимості між чоловіками та жінками у групі 2.

Таблиця 3.

Клініко-лабораторні показники перебігу COVID-19 в залежності від віку у госпіталізованих пацієнтів

| Показник | Група 1 (n=76) | Група 2 (n=74) | p |
|---|-------------------|-------------------|-------|
| Киснева підтримка загалом Абс (%) | 51 (67,1%) | 27 (36,5%) | 0,000 |
| Лицева маска з потоком кисню <5 л/хв., Абс (%) | 29 (38,2%) | 16 (21,6%) | 0,027 |
| Лицева маска з потоком кисню >5 л/ хв., абс (%) | 9 (11,8%) | 6 (8,1%) | 0,446 |
| Неінвазивна ШВЛ, абс (%) | 5 (6,6%) | 3 (4,1%) | 0,719 |
| Інвазивна ШВЛ, абс (%) | 6 (7,9%) | 1 (1,4%) | 0,116 |
| Підтверджена пневмонія (Ro або КТ), абс (%) | 72 (94,7%) | 69 (93,2%) | 0,744 |
| однобічна, абс (%) | 13 (17,1%) | 18 (24,3%) | 0,275 |
| Двобічна, абс (%) | 59 (77,6%) | 52 (70,3%) | 0,304 |
| Еритроцити $\times 10^{12}/л$, (M \pm m) | 4,58 \pm 0,048 | 4,71 \pm 0,079 | 0,086 |
| Гемоглобін, г/л, (M \pm m) | 130,7 \pm 1,838 | 134,6 \pm 2,143 | 0,104 |
| Лейкоцити $\times 10^9/л$, (M \pm m) | 6,23 \pm 0,307 | 5,21 \pm 0,214 | 0,032 |
| Лімфоцити, %, (M \pm m) | 13,6 \pm 0,827 | 15,4 \pm 0,877 | 0,131 |
| Тромбоцити $\times 10^9/л$, (M \pm m) | 224,0 \pm 7,781 | 218,8 \pm 7,198 | 0,603 |
| АЛТ, Од/л, (M \pm m) | 45,5 \pm 3,566 | 46,1 \pm 4,078 | 0,873 |
| АСТ, Од/л, (M \pm m) | 58,4 \pm 3,803 | 48,9 \pm 3,27 | 0,006 |
| Креатинін, мкмоль/л, (M \pm m) | 110,7 \pm 3,219 | 103,3 \pm 3,022 | 0,282 |
| Фібриноген, г/л (M \pm m) | 5,32 \pm 0,216 | 4,79 \pm 0,203 | 0,028 |
| Лейкоцитоз, абс (%) | 9 (11,8%) | 2 (2,7%) | 0,032 |
| Лейкопенія, абс (%) | 10 (13,2%) | 21 (28,4%) | 0,022 |
| Лімфоцитоз, абс (%) | 0 (0,0%) | 2 (2,7%) | 0,150 |
| Лімфоцитопенія, абс (%) | 52 (68,4%) | 44 (59,5%) | 0,218 |
| Анемія, абс (%) | 18 (23,7%) | 18 (24,3%) | 0,927 |
| Тромбоцитоз, абс (%) | 4 (5,3%) | 3 (4,1%) | 0,726 |
| Тромбоцитопенія, абс (%) | 0 (0,0%) | 4 (5,4%) | 0,041 |
| Підвищення АЛТ, абс (%) | 27 (35,5%) | 30 (40,5%) | 0,528 |
| Підвищення АСТ, абс (%) | 50 (65,8%) | 31 (41,9%) | 0,003 |
| Підвищення креатиніну, абс (%) | 40 (52,6%) | 32 (43,2%) | 0,251 |

Примітка: p – рівень значимості, отриманий з використанням критерію Ст'юдента та Манна-Уїтні залежно від передумов аналізу, та критерію χ^2 .

Особи 1-ї групи частіше потребували кисневої підтримки (67,1% проти 36,5%, $p=0,000$), зокрема із з використанням лицевої маски із мінімальним потоком кисню < 5 л/хв (38,2% проти 21,6%, $p=0,027$).

Загалом діагноз пневмонії був підтверджений за допомогою рентгенографії або комп'ютерної

томографії у 141 (94,0%) з 150 пацієнтів, із них у 72 осіб старше 60 років (48,0%). Варто зазначити, що у переважної більшості пацієнтів ураження легень було двобічним – 74,0% без достовірної різниці між віковими групами.

Аналіз результатів лабораторних досліджень на момент госпіталізації виявив деякі відхилення

в лабораторних показниках. Так, у більшості обстежених – 96 (64,0 %) діагностувалась лімфоцитопенія, у чверті ж пацієнтів – 36 (24,0 %) мала місце анемія без достовірної різниці між групами порівняння ($p=0,218$ та $p=0,927$ відповідно). Середній рівень лейкоцитів був достовірно вищим у 1-й групі ($6,23 \pm 0,307$ проти $5,21 \pm 0,214$ $p=0,032$), порівняно з 2-ю групою. Привертало увагу, що у пацієнтів старшої вікової групи у 3,4 рази частіше діагностувався лейкоцитоз ($p=0,032$), у той час як у осіб молодше 60 років у 2,2 рази частіше мали місце лейкопенія ($p=0,022$) та тромбоцитопенія ($p=0,0041$).

Середній рівень фібриногену, як одного з найважливіших показників гемостазу, був вище за верхню межу норми – $5,06 \pm 0,149$ та з достовірним переважанням показника у 1-й групі, порівняно з 2-ю групою ($5,32 \pm 0,216$ г/л проти $4,79 \pm 0,203$ г/л, $p=0,028$).

За результатами біохімічного дослідження крові у 57 (38,0%) пацієнтів з загальної когорти діагностувались підвищення АЛТ, у 81 (54,0%) - АСТ, та у 72 (48%) - креатиніну вище верхньої межі норми. Варто зазначити, що підвищення АСТ у 1,6 разів значимо частіше діагностувалось у осіб старшої групи ($p=0,003$).

Таким чином при первинному аналізі клініко-лабораторних показників встановлено, що у переважної більшості пацієнтів (74 %) мало місце масивне двобічне ураження легень, більш, ніж у чверті (27,3 %) госпіталізованих коронавірусна хвороба COVID-19 набувала тяжкого чи критичного перебігу, а половина обстежених (51,7 %) мала потребу у кисневій підтримці. Госпіталізовані пацієнти старше 60 років достовірно частіше мали тяжкий ($p=0,037$) та критичний ($p=0,063$) перебіг захворювання, потребували кисневої підтримки ($p=0,001$), зокрема з використанням низьких потоків кисню ($p=0,027$).

У більшості обстежених – 96 (64,0 %) діагностувалась лімфоцитопенія, у чверті ж пацієнтів – 36 (24,0%) – анемія. У пацієнтів старшої вікової групи у 3,4 рази частіше діагностувався лейкоцитоз ($p=0,032$), у той час як у осіб молодше 60 років у 2,2 рази частіше мали місце лейкопенія ($p=0,022$) та тромбоцитопенія ($p=0,0041$).

Загалом за період перебування у стаціонарі померли 7 пацієнтів (4,7%), більшість померлих становили особи старше 60 років – 6 осіб (4,0 %).

Отримані результати дослідження дозволяють поглибити розуміння ролі вікових особливостей перебігу захворювання COVID-19, і в подальшому розглядати вік як предиктор прогресування захворювання у пацієнтів, що знаходяться на стаціонарному лікуванні. Крім того отримані дані щодо підвищеного ризику тяжкого перебігу захворювання у жінок молодше 60 років дають підставу розглядати цю категорію пацієнтів як потенційну групу ризику щодо прогресування коронавірусної хвороби COVID-19 у осіб віком молодше 60 років.

Висновки

В ході проведеного дослідження встановлено, що клініко-лабораторні характеристики перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 виявилися типовими за винятком окремих особливостей:

1. Госпіталізовані пацієнти старше 60 років достовірно частіше мали тяжкий ($p=0,037$) та критичний ($p=0,063$) перебіг захворювання, потребували кисневої підтримки ($p=0,000$), зокрема з використанням низьких потоків кисню ($p=0,027$).

2. У пацієнтів вікової групи старше 60 років у 3,4 рази частіше діагностувався лейкоцитоз ($p=0,032$), у той час як у осіб, молодших 60 років у 2,2 рази частіше мали місце лейкопенія ($p=0,022$) та тромбоцитопенія ($p=0,0041$).

3. Тяжкий перебіг захворювання достовірно частіше мав місце у госпіталізованих жінок віком до 60 років, у порівнянні з чоловіками відповідної вікової групи ($p=0,046$).

Перспективи подальших досліджень

Більш детальний аналіз особливостей перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 та визначення клінічних, лабораторних, генетичних предикторів, що впливають на прогресування захворювання.

Література

1. World Health Organization (WHO): Coronavirus disease (Covid-19) pandemic [Internet]. Available from: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Shulhai AH et al. Epidemiolohichni osoblyvosti COVID-19: ohliad perebihu ta prohnozuvannia [Epidemiological features of COVID-19]. Visnyk sotsialnoi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy. 2019; 1: 5-10 (Ukrainian)
3. Tsentr hromadskoho zdorovia Ukrainy [Internet]. Available from: <https://phc.org.ua> (Ukrainian)
4. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):e26]. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475-481.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-13.
6. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, et al. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Intervirology. 2020 Dec 9:1-12.
7. Centre for disease prevention and control (CDC) [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/communitylevels.html#anchor_47145
8. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020 May 22;369:m1985
9. Norris T, Razieh C, Zaccardi F, et al. Impact of cardiometabolic multimorbidity and ethnicity on cardiovascular/renal complications in patients with COVID-19. Heart. 2021 Dec 15.
10. Thakur B, Dubey P, Benitez J et al. A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. Sci Rep. 2021; 11: 8562.
11. World Health Organization (WHO): «Living guidance for clinical management of COVID-19», 23 November, 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>
12. Nakaz MOZ Ukrainy vid 28 bereznia 2020 roku №722 «Orhanizatsiia nadannia medychnoi dopomohy khvorym na koronavirusnu khvorobu (COVID-19)» (Ukrainian).

Реферати

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ

Ващенко А.И., Марченко О.Г.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь-2019, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2, возрастные особенности, пандемия.

Изучение факторов, которые могут повлиять на тяжесть течения коронавирусной инфекции и смертность стало одним из основных направлений многих исследований. На современном этапе среди возможных факторов риска тяжелого течения COVID-19 рассматривается влияние возраста как предиктора прогрессирования заболевания у госпитализированного пациента. Цель: определить клинико-лабораторные характеристики течения коронавирусной болезни COVID-19 в зависимости от возраста у госпитализированных пациентов Полтавской области. Материалы и методы: проведено ретроспективное когортное исследование с участием 150 пациентов из лабораторно подтвержденным диагнозом «Острая респираторная болезнь COVID-19», которые проходили стационарное лечение в Коммунальном предприятии «Полтавская областная инфекционная больница Полтавского областного Совета». Статистическая обработка проводилась при помощи программы SPSS Statistics 25.0. Результаты и выводы: в результате проведенного исследования установлено, что клинико-лабораторные характеристики течения коронавирусной болезни COVID-19 оказались типичными за исключением отдельных особенностей: госпитализированные пациенты старше 60 лет достоверно чаще имели тяжелое ($p=0,037$) и критическое ($p=0,063$) течение заболевания, нуждались в кислородной поддержке ($p=0,001$), в частности, с использованием низких потоков кислорода ($p=0,027$). У пациентов в возрастной группе старше 60 лет у 3,4 раза чаще диагностировался лейкоцитоз ($p=0,032$), в то время как у людей, моложе 60 лет у 2,2 раза чаще имели место лейкопения ($p=0,022$) и тромбоцитопения ($p=0,0041$). Тяжелое течение заболевания достоверно чаще имело место у госпитализированных женщин в возрасте до 60 лет, в сравнении с мужчинами в соответствующей возрастной группе ($p=0,046$).

Summary

AGE-RELATED CHARACTERISTICS OF COVID-19 COURSES IN INPATIENTS OF EMDICAL SETTINGS IN POLTAVA REGION

Vatsenko A.I., Marchenko O.H.

Key words: coronavirus disease - 2019, severe acute respiratory syndrome coronavirus - 2, age-related characteristics, pandemic.

The investigation of factors that may affect the severity of coronavirus infection and mortality has been one of the main areas of medical research. At the present stage, among the possible risk factors of severe COVID-19 course there is the influence of age as a predictor of disease progression in inpatient. Objective: to determine the clinical and laboratory characteristics of the course of coronavirus disease COVID-19 depending on the age of hospitalized patients in Poltava region. Materials and methods: a retrospective cohort follow-up study was conducted involving 150 patients with a laboratory-confirmed diagnosis of "Acute respiratory disease COVID-19" at the Poltava Regional Clinical Infectious Diseases Hospital. Patients were divided into 2 age groups: 60 to 95 years and 18 to 59 years. Statistical processing was carried out using SPSS Statistics 25.0 software. Results and conclusions: the study has found that the clinical and laboratory characteristics of the course of coronavirus disease COVID-19 are typical except for some features: hospitalized patients over 60 years were significantly more likely to have severe ($p = 0.037$) and critical ($p = 0.063$) course of the disease, require oxygen support ($p = 0.001$), in particular using low oxygen flows ($p = 0.027$). Leukocytosis was diagnosed 3.4 times more often in patients older than 60 years ($p = 0.032$), while leukopenia ($p = 0.022$) and thrombocytopenia were 2.2 times more often in people younger than 60 years ($p = 0.0041$). Severe disease was significantly more common in hospitalized women under 60 years of age than in men of the same age ($p = 0.046$).

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.18

УДК 616.155.1-053.2+616.053-4+616.9-053.2

Волошин О. М., Марушко Ю. В., Савченко І. І., Кондратов С. О.

ЕРИТРОЦИТАРНІ ТА ТРОМБОЦИТАРНІ ПОКАЗНИКИ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З РЕКУРЕНТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

Луганський державний медичний університет, м. Рубіжне

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ

Вступ. Анемія є водночас і однією із значущих причин частих гострих респіраторних інфекцій у дітей дошкільного віку, і ускладненням цих інфекцій. При цьому вона досить часто супроводжується порушенням функціонування імунних механізмів. Крім того, натепер у дітей різного віку встановлене поєднання гострих респіраторних інфекцій з тромбозитозом. Заслужує уваги також наявність залежності між окремими показниками імунного статусу, захворюваністю на гострі респіраторні інфекції та ступенем експресії недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Мета дослідження полягала у вивченні еритроцитарних і тромбоцитарних показників у дітей дошкільного віку з різною частотою гострих респіраторних інфекцій в анамнезі та різним ступенем експресії окремих проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Матеріали і методи. Здійснене обстеження 76 дітей (43 хлопчики і 33 дівчинки) віком 1-6 років, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу наявності у них гострої респіраторної інфекції. У кожній дитини враховувалася низка еритроцитарних та тромбоцитарних показників, розраховувалися два показники рекурентності гострих респіраторних інфекцій (інфекційний індекс, індекс резистентності) та інтегральний показник доліхостеномелії. Статистична обробка отриманого цифрового матеріалу здійснювалась за допомогою ліцензійної програми IBM SPSS Statistics 26. Результати. У дітей молодшої вікової групи порівняно зі старшими дітьми виявилися статистично нижчими такі показники, як концентрація гемоглобіну крові, середній вміст гемоглобіну в еритроциті, середній об'єм еритроцитів, кількість тромбоцитів, тромбоцитокрит, фактор мікроцитарної анемії та показник розподілу гемоглобіну за об'ємом еритроцитів (коефіцієнт варіації). Фактор мікроцитарної анемії виявився нижчим за референтні значення у 40 (52,63 %) пацієнтів, а гіпохромія еритроцитів діагностувалася у 48 (63,16 %) клінічних випадках. Висновки. Вищі значення інфекційного індексу у дітей дошкільного віку виявляються на тлі нижчих значень середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах та середнього об'єму еритроцитів. Фактор розподілу гемоглобіну за об'ємом еритроцитів (коефіцієнт варіації) та фактор мікроцитарної анемії у обстежених пацієнтів непрямым чином корелюють з інфекційним індексом. Існує лінійна регресійна залежність інфекційного індексу від індексу анізоцитозу еритроцитів та середнього об'єму еритроцитів. Вивчені інтегральні показники частоти захворюваності дітей на гострі респіраторні інфекції не мають статистично значущої кореляції з тромбоцитарними параметрами та інтегральним показником доліхостеномелії.

Ключові слова: діти дошкільного віку, рекурентні респіраторні інфекції, еритроцитарні та тромбоцитарні параметри, недиференційована дисплазія сполучної тканини.

Дослідження проведене у межах виконання ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії з дитячими інфекціями Луганського державного медичного університету (м. Рубіжне) – «Актуальні аспекти впливу перинатальних чинників на формування соматичної патології у дітей віком 1-14 років» (№ державної реєстрації 0117U003041).

Вступ

Нині гострі респіраторні інфекції (ГРІ) та вторні або рекурентні респіраторні інфекції (РРІ) у дітей дошкільного віку, безперечно, вважаються найактуальнішою проблемою педіатричної практики [1, 2, 3]. Згідно з даними літератури типовими лабораторними проявами, що зареєстровані у дітей і підлітків з ГРІ, є, зокрема, зміни еритроцитарних параметрів, що виявляються зниженням концентрації гемоглобіну (HGB) крові, його середнього вмісту (MCH) та середньої концентрації (MCHC) в еритроциті (RBC) за одночасного збереження їх кількості у межах референтних значень [4]. З іншого боку, за даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, розповсюдженість анемії серед дітей віком 0-12 років в країнах, які розвиваються, складає у середньому 40-50 %, що є вельми високим показником. При цьому зазначається, що залізодефіцитна анемія складає приблизно 90 % від усіх анемії, які діагностуються у дитячому віці [5].

Слід також зауважити, що залізодефіцитна анемія у дітей асоціюється із суттєвим порушенням фізіологічних строків дозрівання і диференціювання адаптивних імунних механізмів, що виявляється, зокрема, зниженням абсолютної і відносної кількості Т-лімфоцитів, пригніченням їх хелперної і супресорної активності та вираженим дефіцитом продукції імуноглобуліну G незалежно від наявності інфекційної патології [6]. Залізо розглядається у якості одного із вкрай важливих облігатних нутрієнтів, необхідного для забезпечення релевантного функціонування різноманітних імунокомпетентних клітин. Наголошується, що його фізіологічні потреби організму пропорційні швидкості росту дитини. Тому недостатність цього мікробіоеlementу є найбільш розповсюдженою у дошкільні роки та у період статевого дозрівання [5]. Показово, що дефіцит заліза асоціюється зі зростанням частоти захворюваності дітей на гострі респіраторні та кишкові інфекції [7, 8]. З іншого боку, відзначається зменшення вмісту заліза у крові на тлі гострих та

хронічних запальних процесів [9]. Вочевидь, анемія може бути одночасно як однією із значущих причин частих ГРІ у дітей дошкільного віку, так і супутнім ускладненням таких інфекцій.

Щодо тромбоцитарної ланки крові, то у джерелах літератури міститься інформація, наприклад, про досить часте поєднання ГРІ і тромбоцитозу у дітей різного віку [10, 11]. З огляду на таке поєднання подальше дослідження тромбоцитарних параметрів крові у дітей з РРІ є цілком обґрунтованим. Варто також додати, що натепер у дітей доведено наявність взаємопов'язаності окремих показників імунного захисту, захворюваності на ГРІ та ступеня експресії недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) [12].

Отже, достатньо обґрунтованим є інтегральне вивчення еритроцитарної та тромбоцитарної ланок крові, проявів НДСТ у дітей дошкільного віку та частотних показників їх захворюваності на ГРІ.

Мета роботи

Вивчити еритроцитарні і тромбоцитарні показники у дітей дошкільного віку на тлі різної частоти ГРІ в анамнезі та різного ступеня експресії окремих проявів НДСТ.

Об'єкт і методи дослідження

Клінічне дослідження проведене у дитячих соматичних відділеннях багатопрофільних лікарень міст Рубіжного і Северодонецька у 2018-2020 роках. Здійснене обстеження 76 дітей (43 хлопчики та 33 дівчинки) віком 1-6 років, які були госпіталізовані з приводу наявності у них ГРІ. З метою проведення окремих розрахунків вони були розподілені на дві вікові групи. До I групи (n=40) увійшли діти віком від 1 року до 3 років 11 місяців, а до II групи (n=36) – від 4 років до 6 років 11 місяців. Згідно з даними анамнезу пацієнти мали від 1 до 12 випадків ГРІ протягом попереднього року. Структура клінічних форм гострого інфекційного ураження респіраторного тракту серед обстежених дітей виявилася наступною: ринофарингіт – 8 (10,53 %), ларинготрахеїт – 5 (6,58 %), бронхіт – 31 (40,79 %), обструктивний бронхіт – 13 (17,10 %) і позалікарняна пневмонія – 19 (25,00 %).

Критерії включення дітей до групи спостереження були наступними: 1) вік – від 1 року, що вже виповнився, до 6 років 11 місяців 29 днів; 2) стать – хлопчики та дівчатка; 3) діагностована ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) відсутність хронічних захворювань. У разі виникнення у дитини будь-яких ускладнень під час здійснення терапевтичних заходів або самовільного припинення лікування її батьками до закінчення запланованого обстеження вона виключалася із групи спостереження.

Варто зазначити, що дизайном дослідження не передбачалось формування групи контролю серед обстежених дітей, оскільки концепт робо-

ти полягав саме у врахуванні значень інтегральних показників рекурентності ГРІ, які самі по собі виступають у якості значущого критерія, що диференціює всю групу спостереження. Тому вважаємо, що дітей, у яких фіксується різна частота ГРІ в анамнезі, при проведенні клінічних, лабораторних або інструментальних показників доцільно об'єднувати в одну групу спостереження.

На підставі відомостей анамнезу у кожного пацієнта розраховувалися модифікований інфекційний індекс (ІІІ) у вигляді співвідношення кількості випадків ГРІ за попередній рік до її віку, вираженому у місяцях, та індекс резистентності (ІНР) – середня кількість випадків ГРІ на місяць протягом попереднього року. Для кожної дитини також враховувалися значення максимальної температури тіла ($\max t$) під час захворювання і такі інтегральні антропометричні параметри, як індекс маси тіла (ІМТ) та індекс Вервека (ІНВ). Крім того, після вимірювання у пацієнтів довжини тіла, кисті, стопи та розмаху рук розраховувалися значення кількох співвідношень: довжина кисті/довжина тіла, довжина стопи/довжина тіла, розмах рук/довжина тіла. Достеменно відомо, що певні відхилення значень зазначених співвідношень та ІНВ є проявами доліхостеномелії, що вважається однією з об'єктивних ознак НДСТ [13]. У подальшому ці значення піддавалися мінімаксному Z-унормуванню [14]. Шляхом сумачії унормованих значень було отримано інтегральний показник доліхостеномелії (ІПД) для кожної обстеженої дитини.

У лабораторії «Мікротестлаб» (м. Северодонецьк) з використанням автоматичного гематологічного аналізатора «MicroCC-20 Plus» (США) проведено клінічний аналіз венозної крові у обстежених дітей. Були враховані наступні його показники: кількість RBC, концентрація HGB, MCH, MCHC, середній об'єм RBC (MCV), ширина розподілу RBC за їх об'ємом (коефіцієнт варіації) або індекс анізоцитозу (RDW-CV), гематокрит (HCT), кількість тромбоцитів (PLT), середній об'єм PLT (MPV), тромбоцитокрит (PCT), коефіцієнт великих PLT (P-LCR). Крім того, розраховувалися окремі інтегральні гематологічні показники, а саме 1) об'єм-гемоглобіновий фактор (VHf) [15], який має ще одну назву – фактор мікроцитарної анемії (MAF) [16], 2) фактор розподілу HGB за об'ємом RBC (VHDF) [15] та 3) відсоткова частка RBC зі зниженим вмістом HGB, яка є похідною від MCHC – low hemoglobin density (LHD) [17]. Слід зазначити, що при розрахунку VHf та LHD значення відповідно HGB та MCHC були попередньо трансформовані у такі, що вимірюються у грамах на 100 мл крові.

Дослідження проведено згідно з принципами Гельсінської декларації (2013 р.) про дотримання етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Протокол дослідження погоджено з комісією з біоетики ДЗ «Луганський державний медичний університет». Щодо кожної дитини перед початком досліджен-

ня було отримано інформовану згоду одного з її батьків на його проведення, а також збір й обробку персональних відомостей пацієнта.

Статистична обробка отриманих первинних цифрових даних здійснена з використанням ліцензійної програми IBM SPSS Statistics 26 на платформі PS IMAGO PRO 6.0 (США) від компанії «Predictive Solutions». Початковий етап статистичного аналізу полягав у детекції екстремальних викидів (extreme outliers) у варіаційних рядах неперервних змінних. Діти, які мали показники зі значеннями таких викидів, були виключені із групи спостереження. Перевірка на нормальність розподілення у варіаційних рядах досліджених недискретних показників проводилася шляхом розрахунку критеріїв Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка. Для опису варіаційного ряду були використані такі статистики, як медіана (Me), Q₁ (25%) і Q₃ (75%) кuartилі, міжквартильний інтервал (Q_i), відносний показник квартильної варіації (V_q), мінімальне (X_{min}) та максимальне (X_{max}) значення показника. Аналіз відмінності недискретних показників між двома віковими групами, а також між хлопчиками і дівчатками здійснено шляхом розрахунку U-критерію Манна-Уїтні. Дослідження ступеня спряженості між показниками із номінальною шкалою розподілення, а саме віковими групами обстежених дітей та діагностованими у них клінічними фор-

мами ГРІ, проведено шляхом розрахунку ϕ_c -критерію Крамера. Визначення стану взаємозв'язку між недискретними показниками проведено шляхом розрахунку коефіцієнта рангової кореляції ρ -Спірмена. Якісна оцінка сили кореляційного зв'язку здійснена за шкалою Чеддока. Для прогнозування значень інтегральних показників рекурентності ГРІ було застосовано метод множинної лінійної регресії. Отримані нами результати вважалися статистично вірогідними за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 представлені значення параметрів дескриптивних статистик щодо вивчених у дітей клінічних і гематологічних показників. З'ясувалося, що квартильна варіація була найвищою для LHD (142,07 %), що зумовлено насамперед особливістю математичного розрахунку цього інтегрального гематологічного показника. Крім того, значення V_q виявилось достатньо високим для віку обстежених дітей (37,77 %), ІnI (37,50 %) та ІnP (36,90 %). Водночас найнижчу квартильну варіацію було зафіксовано для max t (1,6 %). Слід зазначити, що для переважної більшості гематологічних показників значення цього параметру також було невисоким, не перевищуючи 10 %.

Таблиця 1
Описові статистики вивчених показників у обстежених дітей

| Показники | Статистичні критерії | | | | | |
|----------------------------|----------------------|---------------------------------|----------------|--------------------|------------------|------------------|
| | Me | Q ₁ ; Q ₃ | Q _i | V _q , % | X _{min} | X _{max} |
| Вік, міс | 47 | 32,25; 67,75 | 35,50 | 37,77 | 12 | 83 |
| ІnI, у.о. | 0,12 | 0,07; 0,16 | 0,09 | 37,50 | 0,02 | 0,36 |
| ІnP, у.о. | 0,42 | 0,25; 0,56 | 0,31 | 36,90 | 0,08 | 1,00 |
| max t, °C | 38,5 | 37,4; 39,0 | 1,6 | 2,08 | 36,5 | 40,2 |
| ІMT, у.о. | 15,94 | 14,79; 16,90 | 2,11 | 6,62 | 10,29 | 24,22 |
| ІПД, у.о. | 1,75 | 1,54; 1,93 | 0,39 | 11,14 | 0,97 | 2,70 |
| RBC, × 10 ¹² /л | 4,66 | 4,44; 4,91 | 0,47 | 5,04 | 3,13 | 6,02 |
| HGB, г/л | 127,0 | 118,3; 133,8 | 15,5 | 6,10 | 92 | 156 |
| MCH, пг | 27,1 | 25,9; 28,4 | 2,5 | 4,61 | 22,3 | 32,3 |
| MCHC, г/л | 325,5 | 312,0; 336,8 | 24,8 | 3,81 | 271,0 | 356,0 |
| MCV, фл | 83,8 | 81,6; 86,1 | 4,5 | 2,68 | 75,6 | 100,0 |
| RDW-CV, % | 12,6 | 12,3; 13,0 | 0,7 | 2,78 | 11,5 | 17,5 |
| HCT, % | 38,9 | 36,6; 40,6 | 4,0 | 5,14 | 27,3 | 50,1 |
| PLT, × 10 ⁹ /л | 301 | 224; 365 | 141 | 23,42 | 35 | 599 |
| MPV, фл | 8,2 | 7,8; 9,0 | 1,2 | 7,32 | 6,6 | 11,6 |
| PCT, % | 0,247 | 0,196; 0,295 | 0,099 | 20,04 | 0,032 | 1,483 |
| P-LCR, % | 18,0 | 15,0; 23,8 | 8,8 | 24,44 | 6,6 | 38,8 |
| VHf, у.о. | 10,55 | 9,86; 11,33 | 1,47 | 6,97 | 7,76 | 13,80 |
| VHDWf, у.о. | 83,91 | 75,48; 89,41 | 13,93 | 8,30 | 60,60 | 107,23 |
| LHD, % | 10,03 | 3,66; 32,16 | 28,50 | 142,07 | 0,65 | 99,73 |

Примітка: у.о. – умовна одиниця

Щодо статевих відмінностей досліджених показників, то лише за віковою ознакою хлопчики переважали дівчинки (U=475,0; p=0,014). Вірогідна різниця між ними за усіма іншими вивченими показниками була відсутньою. У дітей молодшої вікової групи порівняно зі старшими дітьми виявилися статистично вищими max t (U=447,0; p=0,004) й ІnI (U=362,0; p<0,001) та статистично нижчими HGB (U=448,5; p=0,005), MCH (U=522,0; p=0,039), MCV (U=521,5; p=0,039), PLT

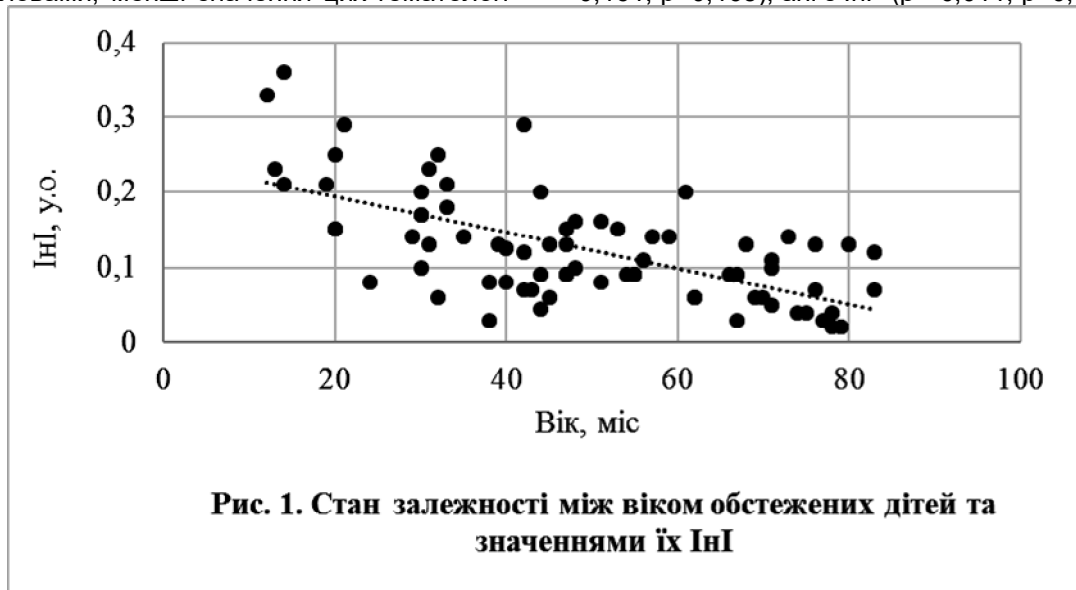
(U=523,5; p=0,041), PCT (U=524,5; p=0,042), VHf (U=408,0; p=0,001) і VHDWf (U=355,0; p<0,001). За допомогою методу кростабуляції не встановлено наявності вірогідної різниці щодо діагнозів гострого інфекційного ураження респіраторної системи ані між хлопчиками та дівчинками ($\phi_c=0,149$; p=0,791), ані між дітьми молодшої та старшої вікових груп ($\phi_c=0,119$; p=0,898).

Згідно з чинною класифікацією анемії за рівнем HGB крові [18], її наявність було діагносто-

вано тільки у 5 дітей (6,58 %), серед яких перший та другий ступені анемії встановлено відповідно у 3 (3,95 %) та 2 (2,63 %) пацієнтів. Водночас Vhf або MAF, який вважається індикатором латентного дефіциту заліза в організмі людини [16], виявився нижчим за його референтні значення у 40 (52,63 %) пацієнтів. Разом з тим LHD, що є індикатором гіпохромії RBC [16], підтвердив присутність цієї ознаки ще частіше – у 48 (63,16 %) клінічних випадках.

Проведений парний кореляційний аналіз результатів, отриманих в усіх обстежених дітей, продемонстрував наявність значущого зворотного зв'язку між ІnI та віком дітей ($\rho=-0,608$; $p<0,001$), що відображено на рис. 1. Крім того, ІnI мав слабку негативну кореляцію з MCH ($\rho=-0,265$, $p=0,021$) та MCV ($\rho=-0,281$, $p=0,014$). Іншими словами, менші значення цих гематологі-

чних показників мають слабку, проте вірогідну зворотну асоціацію з вищими значеннями ІnI. Було також зафіксовано негативну взаємозалежність ІnI відповідно помірної та слабкої сили з двома вивченими інтегральними гематологічними показниками – VHDWf ($\rho=-0,322$, $p=0,004$; рис. 2) та MAF ($\rho=-0,238$, $p=0,039$; рис. 3). Це свідчить про те, що на тлі меншої концентрації HGB крові і/або нижчого MCV, а також більшого коефіцієнта варіації RBC за їх об'ємом зареєстроване зростання ІnI, що є інтегральним показником вікової частоти захворюваності дітей на ГРІ. Отримані результати узгоджуються з відомостями літератури, відповідно до яких анемія у дітей дошкільного віку супроводжується більшою частотою PPI [8, 19]. Разом з тим сама концентрація HGB крові не корелювала ані з ІnI ($\rho=-0,161$, $p=0,165$), ані з ІnP ($\rho=-0,011$, $p=0,926$).





Щодо інших досліджених показників, то слід відзначити наявність прямої помірної залежності між ІМТ та RDW-CV ($\rho=0,305$, $p=0,007$) і зворотної помірної кореляції між $\max t$ і віком пацієнтів ($\rho=-0,357$, $p=0,004$). Варто також зауважити, що не було зареєстровано взаємозв'язку між вивченими інтегральними показниками рекурентності ГРІ та жодним із вивчених тромбоцитарних параметрів гемограми. Тому цілком імовірно, що встановлена дотепер асоціація тромбоцитоза з етіологією ГРІ [10] та тяжкістю її перебігу [11] не екстраполюється на взаємозалежність між підвищеною схильністю дітей дошкільного віку до РРІ та їх тромбоцитарними параметрами. До того ж нами не зафіксовано кореляції між частотою ГРІ у обстежених дітей та зафіксованими у них значеннями ІПД, що може бути зумовлено слабкою експресією проявів мультифакторно детермінованої НДСТ на ранніх етапах постнатального розвитку [20].

За допомогою множинного лінійного регресійного аналізу з використанням покрокової (stepwise) методики проведено відбір тих гематологічних предикторів, що мають значущий вплив на залежні ознаки – ІnІ та ІnР. При цьому математичній обробці піддавалися лише «прямі» (неінтегральні) гематологічні показники. В результаті було встановлено наявність статистично вірогідної залежності ІnІ від RDW-CV ($p<0,001$) та MCV ($p=0,001$), що представлено формулою:

$$ІnІ = 0,292 + 0,038 \times (RDW-CV) - 0,008 \times (MCV)$$

При цьому з'ясувалося, що коефіцієнт детермінації (R^2) щодо сумарного впливу обох значущих чинників склав 0,287, тобто запропонована модель дозволяє прогнозувати лише 28,7 % мінливості залежної ознаки, а саме ІnІ. Звісно, таке значення R^2 є недостатньо високим і, без сумніву, існують інші вагомні чинники, що мають суттєвіший вплив на цей інтегральний показник рекурентності ГРІ у дітей дошкільного віку. Втім,

ґрунтуючись на отриманих результатах, у подальшому при розробці комплексної прогностичної моделі для ІnІ насамперед слід врахувати значущість RDW-CV і MCV серед інших гематологічних параметрів. Порівняльний аналіз фактичних і розрахованих за вищенаведеною формулою значень ІnІ виявив, наприклад, що тільки у 8 випадках (11,11 %) прогнозовані значення ІnІ перебували в інтервалі ± 10 % від його фактичних значень. Кількість таких випадків збільшилась до 23 (31,94 %) та 36 (50,00 %) у разі розширення зазначеного інтервалу, відповідно до ± 20 % та ± 30 %. Такий відносно невисокий ступінь схожості ІnІ у фактичному та змодельованому рядах, звісно, прямо корелює з відносно низьким значенням R^2 . Щодо ІnР, то жоден із вивчених гематологічних показників статистичною програмою не було включено у рівняння множинної лінійної регресії. Отже, ІnІ порівняно з ІnР є більш релевантним показником щодо оцінки ступеня впливу вивчених гематологічних чинників на частоту захворюваності обстежених пацієнтів на ГРІ.

Висновки

1. Вищі значення ІnІ у дітей дошкільного віку виявляються на тлі нижчих значень таких еритроцитарних показників, як MCH і MCV.
2. Інтегральні гематологічні показники VHDWf та MAF у обстежених пацієнтів непрямим чином корелюють з ІnІ.
3. Існує лінійна регресійна залежність ІnІ від досліджених у дітей показників гемограми – RDW-CV та MCV.
4. Інтегральні показники частоти захворюваності дітей на ГРІ не мають статистично значущого взаємозв'язку з вивченими тромбоцитарними параметрами та інтегральним показником доліхостеномелії.

Перспективи подальших досліджень

Планується продовжити розробку узагаль-

нюючої моделі залежності частоти ГРІ у дітей дошкільного віку від різноманітних чинників.

Література

- Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: A practical guide. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. 2015;4(1):e31039.
- Tarantino V, Savaia V, D'Agostino R, et al. Bacteriotherapy for preventing recurrent upper respiratory infections in children: a real-world experience. *Otolaryngologia polska = The Polish otolaryngology*. 2018;72(3):33-38.
- Voloshin OM, Marushko YuV, Dontsova KM. Rekurentni respiratorni zakhvoriuvannia ta stan humoralnogo imunitetu u ditei doshkilnogo viku. [Recurrent respiratory diseases and humoral immune status in preschool children]. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2020;8(4):393-401. (Ukrainian).
- Alekseeva LA, Ibragimova OM, Babachenko IV, et al. Znachenie gematologicheskikh pokazatelej pri ostryh respiratornyh virusnyh infekciyah u detej. [The Importance of Hematological Parameters in Acute Respiratory Viral Infections in Children]. *Zhurnal infekologii*. 2013;5(3):43-49. (Russian).
- Rumyancev AG, Zaharova IN, Chernov VM, et al. Rasprostranennost' zhelezodefitsitnyh sostoyanij i faktory, na nee vliyayushchie. [Prevalence of iron deficiency conditions and factors influencing it]. *Medicinskiy sovet*. 2015;6:62-66. (Russian).
- Banadyha NV, Rogalska YaV, Rogalsky IO. Vplyv zalizodefitsytnoi anemii u ditei na formuvannya systemnogo imunitetu. [Influence of iron deficiency anemia on the formation of systemic immunity in children]. *Sovremennaya pediatriya*. 2014;3:40-43. (Ukrainian).
- Obasohan PE, Walters SJ, Jacques R, Khatib K. A scoping review of the risk factors associated with anaemia among children under five years in sub-saharan african countries. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17:8829.
- Akand N, Sarkar P, Alam J, et al. Anemia: a risk factor for acute lower respiratory tract infection in children under 5 years of age. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2020;19:53-59.
- Prentice A, Bah A, Jallow MW, et al. Respiratory infections drive hepcidin-mediated blockade of iron absorption leading to iron deficiency anemia in African children. *Science Advances*. 2019;5:eaav9020.
- Zheng SY, Xiao QY, Xie XH, et al. Association between secondary thrombocytosis and viral respiratory tract infections in children. *Scientific Reports*. 2016;6:22964.
- Choudhury J, Rath D. Thrombocytosis in under-five children with lower respiratory tract infection. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. 2018;6(1):e61605.
- Oshlyanska OA, Zadorozhna TD, Pustovalova OI, Vovk VM. Deiaki osoblyvosti mistsevoho klitynnoho imunitetu u ditei z nediferentsiiovanoiu dysplazieiu spoluchnoi tkany (Peculiarities of local cell immunity in children with undifferentiated connective tissue dysplasia). *Sovremennaya pediatriya*. 2017;5:26-31. (Ukrainian).
- Abbakumova LN, Arsent'yev VG, Gnusaev SF, et al. Nasledstvennye i mnogofaktornye narusheniya soedinitel'noy tkani u detey. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. [Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian guidelines]. *Rossiyskie rekomendatsii. Pediatr (Sankt-Peterburg)*. 2016;7(2):5-39. (Russian).
- Babichev SA. Optimizatsiya protsessa predobrabotki informatsii v sistemakh klasterizatsii vysokorazmernykh dannykh. [Optimization of information preprocessing in clustering systems of high dimension data]. *Radioelektronika, informatyka, upravlinnia*. 2014;2:135-142. (Russian).
- Zenina MN, Kozlov AV, Bessmeltsev SS, Chernysh NY. Dopolnitel'nye laboratornye markery monitoringa zhelezodefitsitnyh sostoyanij. [Additional laboratory markers for monitoring iron deficiency]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2014;6(3):34-42. (Russian).
- Butlickiy DA. Differencial'naya diagnostika anemij. [Differential diagnostics of anemias]. In: *Nauchno-prakticheskij seminar dlya specialistov klinicheskoy laboratornoj diagnostiki uchrezhdenij zdrazvoohraneniya Sankt-Peterburga* [Internet]; 2017 May 18; Sankt-Peterburg (RU). Available from: <https://spbmiac.ru/wp-content/uploads/2017/12/Differentsialnaya-diagnostika-anemij.pdf> (Russian).
- Damodar S, Raghunath ST, Murthy S, et al. Low hemoglobin density as a measure of iron status. *Indian journal of hematology & blood transfusion*. 2013;29(2):6:75-76.
- Berezhnoj VV, Korneva VV. Ferroterapiya zhelezodefitsitnyh anemij u detej [Ferrotherapy of iron deficiency anemia in children]. *Sovremennaya pediatriya*. 2016;3:58-64. (Russian).
- Roma KM, Gupta V, Ahmad S, et al. Assessment of anemia as a risk factor for acute lower respiratory tract infections in children: a case-control study. *International Journal of Clinical Pediatrics*. 2015; 4(2-3):149-153.
- Dotsenko NYa, Gerasimenko LV, Boev SS, et al. Proyavleniya neklassifitsirovannoy displazii soedinitel'noy tkani v zavisimosti ot vozrasta: prognoz [Manifestations unclassified connective tissue dysplasia in function of age: prognosis]. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*. 2012;1:19-23. (Russian).

Резюме

ЭРИТРОЦИТАРНЫЕ И ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С РЕКУРРЕНТНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Волошин А. Н., Марушко Ю. В., Савченко И. И., Кондратов С. А.

Ключевые слова: дети дошкольного возраста, рекуррентные респираторные инфекции, эритроцитарные и тромбоцитарные параметры, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Анемия одновременно является и значимой причиной частых острых респираторных инфекций у детей дошкольного возраста, и осложнением этих инфекций. При этом она достаточно часто сопровождается нарушением функционирования иммунных механизмов. Кроме того, к настоящему времени у детей разного возраста установлено сочетание острых респираторных инфекций с тромбоцитозом. Заслуживает внимания также наличие зависимости между отдельными показателями иммунного статуса, заболеваемостью острыми респираторными инфекциями и степенью экспрессии недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Цель исследования заключалась в изучении эритроцитарных и тромбоцитарных показателей у детей дошкольного возраста с разной частотой острых респираторных инфекций в анамнезе и разной степенью экспрессии отдельных проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Материалы и методы. Осуществлено обследование 76 детей (43 мальчиков и 33 девочки) в возрасте 1-6 лет, находившихся на стационарном лечении по поводу наличия у них острой респираторной инфекции. У каждого ребенка учитывался ряд эритроцитарных и тромбоцитарных показателей, рассчитывались два показателя рекуррентности острых респираторных инфекций (инфекционный индекс, индекс резистентности) и интегральный показатель долихостеномии. Статистическая обработка полученного цифрового материала осуществлялась с помощью лицензионной программы IBM SPSS Statistics 26. Результаты. У детей младшей возрастной группы по сравнению со старшими детьми оказались статистически ниже такие показатели, как концентрация гемоглобина крови, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средний объем эритроцитов, количество тромбоцитов, тромбоцитокрит, фактор микроцитарной анемии и фактор распределения гемоглобина по объему эритроцитов (коэффициент вариации). Фактор микроцитарной анемии оказался ниже референтных значений у 40 (52,63%) пациентов, а гипохромия эритроцитов диагностировалась в 48 (63,16%) клинических случаях. Выводы. Более высокие значения ин-

фекционного индекса у детей дошкольного возраста выявляются на фоне более низких значений среднего содержания гемоглобина в эритроцитах и среднего объема эритроцитов. Фактор распределения гемоглобина по объему эритроцитов (коэффициент вариации) и фактор микроцитарной анемии у обследованных пациентов находятся в обратной корреляции с инфекционным индексом. Существует линейная регрессионная зависимость инфекционного индекса от индекса анизоцитоза эритроцитов и среднего объема эритроцитов. Изученные интегральные показатели частоты заболеваемости детей острыми респираторными инфекциями не имеют статистически значимой взаимосвязи с тромбоцитарными параметрами и интегральным показателем долихостеномелии.

Summary

ERYTHROCYTIC AND THROMBOCYTIC INDICATORS IN PRESCHOOL CHILDREN SUFFERING FROM RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS

Voloshyn O. M., Marushko Yu. V., Savchenko I. I., Kondratov S. O.

Key words: preschool children, recurrent respiratory infections, erythrocytic and thrombocytic parameters, undifferentiated connective tissue dysplasia.

Anemia is both a significant cause of frequent acute respiratory infections in preschool children and a complication of these infections. While, it is quite often accompanied by deterioration of immunity functioning. Moreover, there has been reported that acute respiratory infections can combine with thrombocytosis in children of different ages. It is also important to focus vision to the relationship between particular indicators of immune status, the acute respiratory infections occurrence, and the expression degree of undifferentiated connective tissue dysplasia. The study is aimed to assess the erythrocytic and thrombocytic indicators in preschool children having the different anamnestic occurrence rate of acute respiratory infections and the different expression degree of particular signs of undifferentiated connective tissue dysplasia. Materials and Methods. Seventy-six children (43 boys and 33 girls) aged from one to six years old, undergoing inpatient treatment on acute respiratory infection, were involved in the clinical study. A wide range of erythrocytic and thrombocytic parameters was taken into consideration. Two markers of acute respiratory infections recurrence (infectious index, resistance index) and dolichostenomelia integral indicator were calculated for each child as well.

The statistical processing of the obtained primary digital material was performed by IBM SPSS Statistics 26 licensed program. Results. Such indicators as blood haemoglobin concentration, mean corpuscle haemoglobin concentration, mean cell volume, platelet number, thrombocytocrit, microcytic anaemia factor and volume haemoglobin distribution width factor (coefficient of variation) were statistically lower in the children of the younger age group compared to the older children. The microcytic anaemia factor was lower than its reference values in 40 (52,63 %) patients, and erythrocyte hypochromia was diagnosed in 48 (63.16%) clinical cases. Conclusion. The higher infectious index values in preschool children have been found against the background of the lower mean cell haemoglobin and mean cell volume. The volume haemoglobin distribution width factor (coefficient of variation) and the microcytic anaemia factor among the examined patients are in inverse correlation with the infectious index. There is linear regression dependence between the infectious index on the erythrocyte anisocytosis index and the mean cell volume. The studied integral indicators of acute respiratory infections occurrence among the children do not demonstrate a statistically significant relationship between the platelet parameters and the dolichostenomelia integral indicator.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.25

UDC 617.753

Hasanzade L. Yu

EVALUATION OF STEREOVISION FINDINGS USING THE TITMUS TEST IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH REFRACTIVE ERRORS

Azerbaijan State Institute of Advanced Medical Training named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan

The purpose of the study: to evaluate the indicators of stereovision using the Titmus test for an accurate assessment of stereovision and its correction in children and adolescents. Materials and methods. The study was carried out in 143 patients (286 eyes), including 73 girls (51.0%) and 70 boys (49.9 %). The participants were divided into two groups: the first group involved 6 children with myopia and 11 children with hypermetropia; the second group included 126 people with astigmatism. The second group with astigmatism (252 eyes) included 24 children with myopic astigmatism (19.04 %), 92 children with hypermetropic astigmatism (73.01 %) and 10 people (7.93 %) with mixed astigmatism. All patients of the two groups underwent advanced testing of visual functions that involved a series of the following procedures: visometry with distance correction, autorefractometry (assessment of spherical refraction and astigmatism using an autorefractometer) before and after cycloplegia, assessment of binocular vision by four-point color test, Worth test, (assessment of the nature of vision), heterophoria measurements (cover test), ophthalmoscopy with a dilated pupil (diagnosis of the retina and optic nerve). Results. All 143 patients (286 eyes) were examined by using the Titmus test. The findings obtained showed that gross changes were observed in 14 (5.6 %) patients with astigmatism in the first group and pronounced changes were found in 81 (45.0 %) patients with hypermetropic astigmatism in the second subgroup. In this study, the Titmus test was carried out at medium distances that should be taken into account when assessing stereovision by graded tests. Conclusion. The use of the Titmus test can significantly improve the accuracy of measuring stereovision indicators; it makes screening procedures more comfortable and increases the effectiveness of timely diagnosis of binocular vision disorders. Screening examination of stereovision is promising, as it will significantly improve the quality of screening diagnostics of stereoscopic perception.

Key words: Titmus test, children, diagnostics, screening, stereovision.

This work is a part of ongoing PhD dissertation in medicine "The effectiveness of early diagnosis of pediatric refraction disorder by the device "Plusoptix A- 09" and "Titmus" test."

Introduction

Stereovision is the ability to perceive the external environment as a space filled with three-dimensional objects located at different distances from the eyes and from each other. A large number of works have been devoted to the study of human stereovision related to such fields of science as theoretical and clinical ophthalmology, neurophysiology, physiological optics, etc. [1-4]. It is known that the basic mechanisms of stereovision start working in humans in very early age, nearly in the first months of life and develop rapidly [5-7].

Therefore, the state of stereovision in children should be monitored from an early childhood using a whole set of tests to assess the functioning of different parallel channels. There are many tests used to evaluate stereovision. And one of the important tasks is to choose the most adequate methodology and optimal test parameters for measurements and tests that will ensure the availability of stereovision assessment in children and adults [2, 7-9]. The task of optimizing measurement procedures is to create convenient and effective diagnostic tools and functional correction of stereovision disorders (in particular, correction of ametropia, treatment of amblyopia and strabismus), which are detected by vision testing.

The purpose of the study is to evaluate the indicators of stereovision using the Titmus test for an accurate assessment of stereovision and its correction in children and adolescents.

Materials and methods

The study involved 143 patients (286 eyes): 73 girls (51.0%) and 70 boys (49.9 %). The participants were divided into two groups: the first group involved 6 children with myopia and 11 children with hypermetropia; the second group included 126 people with astigmatism. The second group with astigmatism (252 eyes) included 24 people with myopic astigmatism (19.04 %), 92 children with hypermetropic astigmatism (73.01 %) and 10 people (7.93 %) with mixed astigmatism.

All patients of the two groups underwent advanced testing of visual functions, which included the following procedures: visometry with distance correction, autorefractometry (assessment of spherical refraction and astigmatism using an autorefractometer) before and after cycloplegia, assessment of binocular vision by a four-point color test, the Worth test, ophthalmoscopy with a wide pupil to diagnose the state of the retina and optic nerve. The participants were patients of the paediatric department of the Academician Zarifa Aliyeva National Center of Ophthalmology.

All 143 patients (286 eyes) were examined by the Titmus test. In all subjects, visual acuity and the nature of vision were assessed by a four-point color test and binocular vision by the Titmus stereotest (at a distance of 30 cm). The groups of patients with ametropia without binocular disorders having passed the test demonstrated findings within conditional reference ranges; while the group of

ametropes with strabismus coped worse with the task. In the group with strabismus, many children were unable to recognize certain stimuli of the Titmus test. According to the findings of the nature of vision, most children were found to have orthophoria (binocular nature of vision); the Titmus stereotest revealed that stereoscopic vision was absent in 14 patients. It should be noted that binocular perception may deteriorate with various ametropias (the results in the group with ametropia was worse than the results in the group with emmetropes).

The Titmus test, or Stereo Fly Acuity test, is the most popular and accessible test of stereo acuity worldwide; it is considered a standard diagnostic technique for measuring depth of visual perception. The test is based on horizontal retinal disparity of two images and the identification of a shape that is apparently closer. The Titmus test is a two-page booklet with various stimuli at different angles of disparity. The standard set includes: a "Fly" test for the presence or absence of stereopsis; a graded test of nine stimuli with four Wirt circles arranged crosswise (disparity range from 800 to 40); a graded test with images of animals (three rows of five figures) for young children (disparity range from 400 to 100); polaroid stereo glasses. The first test is intended for indicative identification of the presence or absence of stereoscopic mechanisms in a child. It is assessed as normal, when putting on stereo glasses, the fly depicted strongly protrudes above the surface of the leaf. The standard task given to the subject is to take hold of the wing with the fingers. If the subject put his fingers not above the sheet, but on the image plane, it points out the problems with stereovision. The second and third tests make it possible to measure the thresholds of stereo perception with certain accuracy by the ability to accurately indicate a figure protruding from the plane. This test is designed for children from 3 months to 12 years old.

The Titmus test is a three-dimensional polaroid vectograph in the form of a booklet consisting of two tables viewed by the patient through polaroid glasses. On the right side of the booklet there is a large fly, on the left there are circles and animals. The recommended distance to carry out this test is 405 mm.

1. "Fly" is a test for rough stereopsis (3000 arc seconds), and especially informative for young children. The fly should look voluminous, and a child is offered to "lift" it by one of the wings. In the absence of a rough stereopsis, the fly looks flat, as in the photo (if you turn the booklet over, the image becomes flat). If the patient insists that the wings of the fly protrude, the stereoscopic vision assessment is incorrect.

2. "Wirt Circles" are a series of step tests to assess stereo vision. Each of the V squares consists of 4 circles. Each of the circles has a certain degree of disparity and, with normal stereopsis, protrudes over the plane. Stereoscopic visual acuity is calculated according to the table attached to the test. The disparity angle ranges from 800 to 40 arc seconds. If the patient sees a shift of the circle to the side, he does not have stereoscopic vision, but is oriented monocularly.

3. "Animals" test is similar to the test with circles and consists of 3 lines of animals, one of which protrudes over the plane. The degree of misperception ranges from 400 to 100 arc seconds.

Results and discussion

According to the data obtained, in the first group, strabismus was less than 15° in 17 people with astigmatism, strabismus angle of 15-29° was detected in 7 children (31.8%) with hypermetropic refraction and in 83 children (29.2%) with astigmatism. It should be noted that an angle of strabismus equal to or greater than 30° was detected in 10 patients (3.5%) with astigmatism (Table 1).

Table 1
Parameters of the angle of strabismus in patients of the first group with ametropia

| Strabismus | Myopia | | Hypermetropia | | Astigmatism | | χ ² | P |
|--------------|--------|-----|---------------|------|-------------|------|----------------|-------|
| | N | % | N | % | N | % | | |
| Not detected | 12 | 00 | 15 | 68,2 | 74 | 61,3 | 9,636 | 0,141 |
| < 15° | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 17 | 6,0 | | |
| 15 -29° | 0 | 0,0 | 7 | 31,8 | 83 | 29,2 | | |
| >30° | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 10 | 3,5 | | |

Table 2
Parameters of the angle of strabismus in patients of the second subgroup with ametropia

| Strabismus | Myopic astigmatism | | Hypermetropic astigmatism | | Mixed astigmatism | | χ ² | P |
|--------------|--------------------|------|---------------------------|------|-------------------|------|----------------|-------|
| | N | % | N | % | N | % | | |
| Not detected | 43 | 87,8 | 112 | 55,4 | 9 | 57,6 | 21,291 | 0,002 |
| < 15° | 3 | 6,1 | 11 | 5,4 | 3 | 9,1 | | |
| 15 -29° | 3 | 6,1 | 71 | 35,1 | 9 | 27,3 | | |
| >30° | 0 | 0,0 | 8 | 4,0 | 2 | 6,1 | | |

According to the data obtained in the second subgroup, 3 children (6.1%) with myopic astigmatism, 11 children (5.4%) with hypermetropic astigmatism and 3 children (9.1%) with mixed astigmatism, had the angle of strabismus less than

15°; the angle of strabismus 15-29° was detected in 3 patients (6.1%) with myopic astigmatism, in 71 children (35.1%) with hypermetropic astigmatism and in 9 children (27.3%) with mixed astigmatism. An angle of strabismus equal to or greater than 30°

was detected in 8 children (4.0%) and in 2 children (6.1%) with mixed astigmatism (Table 2).

Thus, in the first group, the angle of strabismus 15 -29° was most often observed in patients with astigmatism - 83 patients (29.2%), and in the second subgroup, the angle of strabismus 15 -29° was most often observed in patients with hypermetropic astigmatism - 71 children (35.1%).

The obtained data on the binocular test in group 1 patients showed that binocular vision was observed in 12 patients with myopic refraction, in 12 (54.5%) with hypermetropic refraction and in 142 (56.3%) children with mixed astigmatism.

Monocular vision was detected in 10 children (45.5%) with hypermetropia and 110 people (43.7%) with mixed astigmatism (Table 3).

*Table 3
Indicators of the binocular test in patients of the first group*

| Worth test | Myopia | | Hypermetropia | | Mixed astigmatism | | χ ² | P |
|------------------|--------|-----|---------------|------|-------------------|------|----------------|-------|
| | N | % | N | % | N | % | | |
| Binocular Vision | 12 | 00 | 12 | 54,5 | 142 | 56,3 | 0,082 | 0,011 |
| Monocular vision | 0 | 0,0 | 10 | 45,5 | 110 | 43,7 | | |

*Table 4
Binocular test indicators in patients of the second subgroup*

| Worth test | Myopic astigmatism | | Hypermetropic astigmatism | | Mixed astigmatism | | χ ² | P |
|------------------|--------------------|------|---------------------------|------|-------------------|------|----------------|--------|
| | N | % | N | % | N | % | | |
| Binocular vision | 38 | 80,9 | 88 | 48,9 | 6 | 4,0 | 16,139 | <0,001 |
| Monocular vision | 9 | 19,1 | 92 | 51,1 | 9 | 36,0 | | |

The obtained data on the binocular test in the patients of the 2nd subgroup showed that binocular vision was found in 38 patients (80.9%) with myopic refraction, in 88 people (48.9%) with hypermetropic refraction and in 16 children (64.0%) with mixed astigmatism.

Monocular vision was detected in 9 children (19.1%) with myopia, in 92 (51.1%) patients with hypermetropia and in 9 children (36.0) with mixed astigmatism (Table 4).

According to the data obtained in patients of the first group, normal indicators were obtained in 12 patients (100%) with myopic refraction, in 12

children (54.5%) with hypermetropic refraction and in 142 people (56.3%) with astigmatism. Pronounced changes were found in 10 patients (45.5%) with hypermetropia and in 96 children (38.1%) with astigmatism. Gross impairment of stereovision was detected only in 14 children (5.6%) with astigmatism (Table 5).

The findings described above point out that in the first group monocular vision was detected in 110 patients (43.7%) with mixed astigmatism, and in the second subgroup monocular vision was observed in 92 children (51.1%).

*Table 5
Indicators of stereoscopic vision in patients of the first group with ametropia*

| Titmus test | Myopia | | Hypermetropia | | Astigmatism | | χ ² | P |
|--------------------|--------|-----|---------------|------|-------------|------|----------------|-------|
| | N | % | N | % | N | % | | |
| Norm | 12 | 00 | 12 | 54,5 | 42 | 56,3 | 10,637 | 0,031 |
| Pronounced changes | 0 | 0,0 | 10 | 45,5 | 96 | 38,1 | | |
| Rough changes | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 14 | 5,6 | | |

*Table 6
Indicators of stereoscopic vision in the patients of the second subgroup with ametropia*

| Titmus test | Myopic astigmatism | | Hypermetropic astigmatism | | Mixed astigmatism | | χ ² | P |
|--------------------|--------------------|------|---------------------------|------|-------------------|------|----------------|-------|
| | N | % | N | % | N | % | | |
| Norm | 38 | 80,9 | 88 | 48,9 | 16 | 64,0 | 19,619 | 0,001 |
| Pronounced changes | 9 | 19,1 | 81 | 45,0 | 6 | 24,0 | | |
| Rough changes | 0 | 0,0 | 11 | 6,1 | 3 | 12,0 | | |

It should be noted that normal indicators of stereoscopic vision were detected in 38 children (80.9 %) with myopic astigmatism, in 88 children (48.9%) and in 16 patients (64.0 %). Pronounced changes were found in 9 children (19.1%) with myopic astigmatism, in 81 children (45.0%) with hypermetropic astigmatism and in 6 people (24.0 %) with mixed astigmatism. Gross violations were detected only in 11 children (6.1%) with hypermetropic astigmatism and in 3 patients (12.0 %) with mixed astigmatism (Table 6).

The Titmus test findings showed that gross

changes were observed in 14 (5.6%) patients with astigmatism in the first group, and in 81 (45.0%) children with hypermetropic astigmatism in the second subgroup.

In this study, the Titmus test was carried out at medium distances. This should be taken into account when assessing stereovision using graded tests. In addition, the test contained certain stimuli (depending on the modification of the test) with different disparity values that enabled to identify a graded assessment of violations. It has been shown that the Titmus test with disparity values from 3

angles. min can be quite reliable in diagnosis of binocular disorders, the results of such tests are consistent with generally accepted diagnostic tests (four-point test, etc.) [1, 5].

The Titmus test can be very helpful in conducting fast screening examinations to detect the impairment of the mechanisms of binocular stereovision. The results obtained demonstrate the prospects of implementing this test in routine research check-up for functional testing of binocular vision [1].

Conclusions

Overall conclusions show that the Titmus test is reliable and valid, and can be used to improve the accuracy of measuring stereovision, make screening procedures more comfortable and enhance the effectiveness of timely diagnosis of binocular vision disorders. Screening examination of stereovision is promising as it will significantly improve the quality of eye health monitoring.

Prospects for further research imply the development of methods for correcting the most common functional disorders.

Реферат

ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ПОКАЗНИКІВ СТЕРЕОЗОРУ ЗА ДОПОМОГОЮ TITMUS ТЕСТА У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ З АНОМАЛІЯМИ РЕФРАКЦІЇ

Гасанзаде Л. Ю.

Ключові слова: Titmus тест, діагностика, скринінг, стереозір.

Мета дослідження: оцінити показники стереоскопічного зору за допомогою Titmus тесту для точної оцінки стереоскопічного зору та його корекції у дітей та підлітків. Об'єкт та методи. У дослідження включили 143 пацієнти (286 очей), з них 73 дівчинки (51,0%) та 70 хлопчиків (49,9%). Пацієнти були поділені на 2 групи. Першу групу склали пацієнти з міопією (6 дітей), гіперметропією (11 дитини). Другу групу зі 126 осіб склали діти з астигматизмом: міопічним астигматизмом (24 дитини (19,04%)), гіперметропічним астигматизмом (92 дитини (73,01%)), та 10 дітей (7,93%) зі змішаним астигматизмом. Усі пацієнти обох груп пройшли розширену діагностику зорових функцій, яка включала такі процедури: візометрію з корекцією для далі, авторефрактометрію (оцінка сферичної рефракції та астигматизму за допомогою авторефрактометра) до і після циклоплегії, оцінка бінокулярного зору за чотириточковим кольоротестом - тест Уорса, (оцінка характеру зору - дослідження гетерофорії (cover test), офтальмоскопія з широкою зіницею (діагностика стану сітківки та зорового нерва). Результати. Усім 143 хворим (286 очей) провели дослідження за допомогою Titmus тесту. Отримані результати Titmus теста показали, що суттєві зміни спостерігалися у 14 (5,6%) пацієнтів з астигматизмом у першій групі, та виражені зміни з гіперметропічним астигматизмом у 81 (45,0%) пацієнта другої підгрупи. У цьому дослідженні тестування проводилися з допомогою Titmus тесту на середніх відстанях. Це слід враховувати під час проведення оцінки стереозору за допомогою градуальних тестів. Висновки. Застосування Titmus тесту дозволяє суттєво підвищити точність вимірювання показників стереозору, зробити скринінгові процедури комфортнішими, та збільшити ефективність своєчасної діагностики порушень бінокулярного зору. Скринінгове дослідження стереозору перспективне, оскільки дозволить суттєво підвищити якість скринінгової діагностики стереоскопічного сприйняття.

Реферат

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТЕРЕОЗРЕНИЯ ПРИ ПОМОЩИ TITMUS ТЕСТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С АНОМАЛИЯМИ РЕФРАКЦИИ

Гасанзаде Л. Ю.

Ключевые слова: Titmus тест, диагностика, скрининг, стереозрение.

Цель исследования: оценить показатели стереозрения с помощью Titmus теста для точной оценки стереозрения и его коррекции у детей и подростков. Объект и методы. В исследовании приняли участие 143 пациента (286 глаз), из которых девочки составили 73 человека (51,0%) и мальчики – 70 человек (49,9 %). Первую группу составили пациенты с миопией (6 детей), гиперметропией (11 детей). Вторую группу с астигматизмом из 126 человек (252 глаза) составили дети: с миопическим астигматизмом 24 человек (19,04%), гиперметропическим астигматизмом - 92 детей (73,01%) и 10 человек (7,93 %) со смешанным астигматизмом. Все пациенты из двух групп прошли расширенную диагностику зри-

References

1. Safarov SU, Kurbanova NF, Hasanzadeh LY, Feyziyeva KV. Izuchenie testa "titmus-stereo fly" dlja diagnostiki stereoskopicheskogo zrenija u detej. [Studying the "titmus-stereo fly test" for diagnosis of stereoscopic vision in children]. Ophthalmologija, Baku. 2018;27:34-37. [Russian]
2. Birch EE, Subramanian V, Weakley DR. Fixation instability in anisometropic children with reduced stereopsis. J AAPOS. 2013;17(3):287-90. doi: 10.1016/j.jaapos.2013.03.011
3. Huang L, Sun X, Luo G. et al. Interocular Shift of Visual Attention Enhances Stereopsis and Visual Acutities of Anisometropic Amblyopes beyond the Critical Period of Visual Development: A Novel Approach. J Journal of Ophthalmology 2014;615213. doi: 10.1155/2014/615213
4. Kattan JM, Velez FG, Demer JL, Pineles SL. Relationship between binocular summation and stereoacuity after strabismus surgery. Am J Ophthalmol. 2016;165:29-32. doi: 10.1016/j.ajo.2016.02.020
5. Qasimov EM, Kerimov M İ. Bolezni glaz [Eye diseases]. Baku; 2014:15-18. [Azerbaijan]
6. Chen AM, Cotter SA. The Amblyopia Treatment Studies: Implications for Clinical Practice. Adv Ophthalmol Optom. 2016;1(1):287-305. doi: 10.1016/j.yaoo.2016.03.007
7. Fawcett ShL, Wang YZ, Birch EE. The Critical Period for Susceptibility of Human Stereopsis. Invest. Ophthalmol Vis Sci. 2005;46(2):521-525. doi: 10.1167/iov.04-0175
8. Braddick O, Atkinson J. Development of human visual function. Vision Res. 2011;51(13):1588-609. doi: 10.1016/j.visres.2011.02.018
9. Wright KW, Yi Ning JS. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 3rd ed. OUP USA; 2012. 1416 p.

тельних функцій, которая включала следующие процедуры: визометрию с коррекцией для дали, авторефрактометрию (оценка сферической рефракции и астигматизма при помощи авторефрактометра) до и после циклоплегии, оценка бинокулярного зрения по четырехточечному цветотесту - тест Уорса (Worthtest), (оценка характера зрения - исследование гетерофории (cover test), офтальмоскопия с широким зрачком (диагностика состояния сетчатки и зрительного нерва). Результаты. Всем 143 больным (286 глаз) провели исследование с помощью Titmus теста. Полученные результаты показали, что грубые изменения наблюдались у 14 (5,6%) пациентов с астигматизмом в первой группе и выраженные изменения – у 11 (6,1%) детей с гиперметропическим астигматизмом во второй подгруппе. В данной работе тестирования проводились при помощи Titmus теста на средних расстояниях. Это следует учитывать при проведении оценки стереозрения при помощи градуальных тестов. Выводы. Применение Titmus теста позволяет существенно повысить точность измерения показателей стереозрения, сделать скрининговые процедуры более комфортными и увеличить эффективность своевременной диагностики нарушений бинокулярного зрения. Скрининговое исследование стереозрения перспективно, так как позволит существенно повысить качество скрининговой диагностики стереоскопического восприятия.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.29

УДК: 617.764.1-008.8-071

Дун Фан Хуї, Безкоровайна І.М.

ВИЗНАЧЕННЯ БЕЗПЕЧНОЇ ТРИВАЛОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КОМП'ЮТЕРНИХ ПРИСТРОЇВ БЕЗ ВПЛИВУ НА СЛІЗНУ ПЛІВКУ

Полтавський державний медичний університет

Має місце недостатнє висвітлення проблеми змін товщини ліпідного шару слізної плівки, висоти слізного меніску, неінвазивного часу розриву слізної плівки при впливі комп'ютерних пристроїв до 60 хвилин. Це аргументує доцільність проведення сучасних досліджень з метою визначення безпечно-го безперервного часу перебування за комп'ютерними пристроями. Мета. Визначити безпечний час роботи за комп'ютерними пристроями без вагомих змін на показники слізної плівки. Матеріали та методи. Нами було обстежено 335 чоловік (670 очей) у віці від 18 до 48 років, у середньому (28±0,74). Дослідження проходило у два етапи: I – аналізували слізну плівку без використання комп'ютерних пристроїв; II – аналізували зміни слізної плівки після використання комп'ютерних пристроїв. Тож, обстежені були об'єднані в єдину групу, з подальшим аналізом слізної плівки після впливу комп'ютерних пристроїв протягом 20; 30; 40 та 60 хвилин. Результати дослідження. Після 20 хвилин впливу показники товщини ліпідного шару, NIBUT та частота кліпань були близькими до початкових показників ($p > 0,05$). Після 30 хвилин впливу з'явилась тенденція до помірної потоншення ліпідного шару у 5% обстежених, але різниця виявилася не достовірною в порівнянні з початковим рівнем ($p > 0,05$); частота кліпань зменшилася у 12% порівняно з початковими даними ($p < 0,05$);. Після 40 хвилин впливу кількість обстежених з помірним потоншення ліпідного шару зростає до 13% ($p < 0,05$); кількість обстежених з патологічним показником слізного меніску збільшилися на 11% ($p < 0,05$); частота кліпань зменшилася у 26% обстежених від початкових даних ($p < 0,01$). Після 60 хвилин впливу кількість обстежених з потоншенням ліпідного шару зростає до 16% ($p < 0,01$), з них: 3% зі значним потоншенням ліпідного шару; кількість обстежених з патологічним показником слізного меніску збільшилися на 16% ($p < 0,01$); кількість обстежених з порушенням NIBUT збільшилася на 14% ($p < 0,01$); частота кліпань зменшилася у 50% обстежених від початкових даних ($p < 0,01$). Висновок. Вплив комп'ютерних пристроїв протягом 20 хвилин не викликає зменшення частоти кліпань та не змінює якісний склад слізної плівки.

Ключові слова: слізна плівка, вплив комп'ютерних пристроїв.

Робота виконана в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри «Розробка діагностичних критеріїв змін очної поверхні за даними інтерферометрії» 0119 U102848.

Вступ

Враховуючи часте та тривале застосування сучасних електронних пристроїв, частота людей, які користуються розумними комп'ютерними пристроями щодня, досягла 3 годин і більше на день або 30 годин і більше на тиждень [1,4,14], що дає змогу стрімко розвиватися комп'ютерному зоровому синдрому (КЗС), що викликаний втомою очей [3,4,6,10,12,13,15]. Через тривалу залежність та використання комп'ютерного обладнання, захворювання очної

поверхні хвороба сухого ока (ХСО) з'являється не тільки у людей похилого віку, але й у більшості молоді з поширеністю 61% [2,5,17]. Згідно зі статистичним звітом TFOS DEWS II [16], розвиток КЗС та ХСО має загальний фактор ризику-тривалий контакт із комп'ютерною технікою. При цьому, деякі автори свідчать про гігієнічну безпечність зорової роботи протягом 60 хвилин за комп'ютерними пристроями у осіб старше 18 років [9]. Однак, має місце недостатнє висвітлення проблеми змін товщини ліпідного шару слізної

плівки, висоти слізного меніску, неінвазивного часу розриву слізної плівки при впливі комп'ютерних пристроїв до 60 хвилин. Це аргументує доцільність проведення сучасних досліджень з метою визначення безпечного безперервного часу перебування за комп'ютерними пристроями.

Мета

Визначити безпечний час роботи за комп'ютерними пристроями.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження було проведене у студентів Полтавського державного медичного університету та офісних працівників. Нами було обстежено 335 чоловік (670 очей) у віці від 18 до 48 років, у середньому (28±0,74). Серед них: 215 жінок (64%) та 120 чоловіків (36%). Які використовували комп'ютерну техніку від 20 до 60 хвилин. Дослідження проходило у два етапи: I – аналізували слізну плівку без використання комп'ютерних пристроїв; II - аналізували зміни слізної плівки після використання комп'ютерних пристроїв. Тож, обстежені були об'єднані в одну групу, з подальшим аналізом слізної плівки після впливу комп'ютерних пристроїв протягом 20; 30; 40 та 60 хвилин.

Методи дослідження включали: інтерферометричне визначення товщини ліпідного шару слізної плівки, визначення водного компоненту водно-муцинового шару слізної плівки за допомогою меніскометрії, для оцінки муцинової частини водно-муцинового шару (стабільності слізної плівки) проводили визначення неінвазивного часу розриву слізної плівки Non-invasive break-up time (NIBUT) на апараті SBM ICP Tearscope (Італія) та iPad Pro (США). Аналіз показників проводили згідно еталонної шкали запропонованою виробником. Оцінку результатів проводили в різний час двома незалежними експертами та обчислювали середнє значення для кожного статистичного випадку. Також, був проведений тест LIPCOF та визначення частоти кліпання.

Під час дослідження дотримувалися етичні та юридичні принципи відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. В групу виключення входили користувачі контактними лінзами, пацієнти після ексимер-лазерної корекції зору, пацієнти з запальними захворюваннями очей та повік, особи, які використовували будь-які офтальмологічні краплі. Дослідження проводилося в осінньо-зимовий період, в кімнатах для дослідження було наявне централізоване опалення, додаткові обігрівачі чи кондиціонер не використовувалися, температура коливалася від 20 до 23°C, у середньому 21,84±0,23, відносна вологість повітря коливалась у межах 45-60%, у середньому 53±1,22 – отримані дані фіксували за допомогою цифрового термогігрометру Veuger HM16 (Німеччина) 3 рази на день.

Статистична обробка результатів виконана за

допомогою пакета прикладних програм STATISTICA 6,0 (StatSoft. Inc., США), описової статистики пакет

Результати та їх обговорення

Після 20-хвилин впливу комп'ютерних пристроїв кількість обстежених з порушенням ліпідного шару слізної плівки не змінилася – 58% (391 око). Значне потоншення ліпідного шару виявлено у 29% (193 ока), з них: у 7% (47 очей) отримана найменша можлива товщина 15 нм; у 22% (146 очей) – 30 нм, помірне стоншення ліпідного шару до 30-80 нм діагностовано у 29% (198 очей) (рис.1). Товщина ліпідного шару, яка відповідає нормі була діагностована у 42% (279 очей), з них: у 27% (179 очей) 80 нм; у 15% (100 очей) від 80 до 120 нм. Меніскометричні дані майже не піддавалися змінам: у 43% (291 ока) висота слізного меніску складала <0,22 мм, у середньому 17,9±0,13 мм; у 57% (379 очей) ≥0,22-25 мм, у середньому 24±0,19 мм. Порушення стабільності слізної плівки залишалось на рівні 49% (330 очей). З них: неінвазивний час розриву слізної плівки NIBUT ≤5 с – у 4% (28 очей), у середньому 4,9±0,08 с; у 45% (302 ока) <10 с, у середньому 9,6±0,05 с. Нормальні показники стабільності слізної плівки зафіксовано у 51% (340 очей), з них: у 30% (197 очей) ≥10 - ≤15 с, у середньому 12,8±0,01 с; у 21% (143 ока) ≥15 - ≤20 с, у середньому 16,5±0,08 с. У 25% (167 очей) виявлено ступінь LIPCOF-0, у 54% (361 око) – ступінь LIPCOF-1, у 21% (142 ока) – ступінь LIPCOF-2, ступінь LIPCOF-3 не було виявлено. Частота кліпань суттєво не зменшилася: у 93% (623 ока), від 10-20 р/хв., у середньому 15,5±0,2 р/хв., у 7% (47 очей) <10 р/хв., у середньому 9,5±0,1 р/хв.

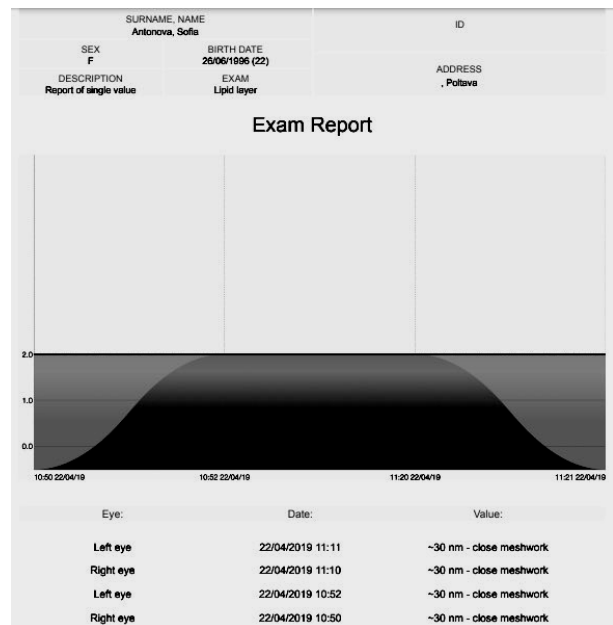


Рис.1. Показники товщини ліпідного шару слізної плівки, після 20 хвилин впливу комп'ютерних пристроїв.

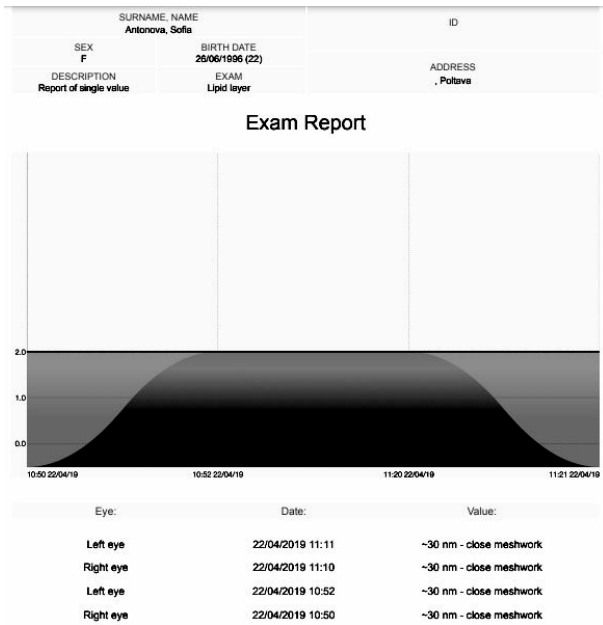


Рис.2. Зміни висоти стояння слізного меніску після впливу комп'ютерних пристроїв впродовж 30-хвилин.

Після 30-хвилин впливу комп'ютерних пристроїв відмічалася помірна збільшення кількості обстежених з порушеннями ліпідного шару слізної плівки – 63% (422 ока). Значне потоншення ліпідного шару не збільшилося від початкових даних і лишалося у 29% (193 ока), з них: у 7% (47 очей) – 15 нм; у 22% (146 очей) – 30 нм. Помірне стоншення ліпідного шару до 30-80 нм діагностовано у 34% (229 очей). Товщина ліпідного шару, яка відповідає нормі, була діагностована у 37% (248 очей), з них: у 25% (168 очей) 80 нм; у 12% (80 очей) від 80 до 120 нм. Меніскометричні дані свідчили про помірне збільшення кількості обстежених з патологічними показниками висоти слізного меніску: у 47% (313 очей) - <0,22 мм, у середньому 17,4±0,11 мм (рис. 2); у 53% (357 очей) нормальні показники висоти слізного меніску ≥0,22-25 мм, у середньому 24±0,19 мм. Також, помірно збільшувалася кількість обстежених з порушенням стабільності слізної плівки – 53% (354 ока). З них: неінвазивний час розриву слізної плівки NIBUT ≤5 с – у 4% (28 очей), у середньому 4,9±0,08 с; у 49% (326 ока) <10 с, у середньому 9,6±0,06 с. Нормальні показники стабільності слізної плівки зафіксовано у 47% (316 очей), з них: у 31% (207 очей) ≥10 - ≤15 с, у середньому 11,9±0,03 с; у 16% (109 очей) ≥15 - ≤20 с, у середньому 16,2±0,1 с. У 25% (167 очей) виявлено ступінь LIPCOF-0, у 54% (361 око) – ступінь LIPCOF-1, у 21% (142 ока) – ступінь LIPCOF-2, ступінь LIPCOF-3 не було виявлено. Частота кліпань продовжувала зменшуватися: у 84% (564 ока) від 10-20 р/хв., у середньому 14,2±0,1 р/хв., у 16% (106 очей) <10 р/хв., у середньому 9,2±0,04 р/хв.

Після 40-хвилин впливу комп'ютерних пристроїв відмічалася значне зростання кількості обстежених з порушеннями ліпідного шару сліз-

ної плівки – 71% (474 ока). Значне потоншення ліпідного шару не збільшилося від початкових даних і лишалося у 29% (193 ока), з них: у 7% (47 очей) – 15 нм; у 22% (146 очей) – 30 нм. Помірне стоншення ліпідного шару до 30-80 нм збільшилося до 42% (281 очей). Товщина ліпідного шару, яка відповідає нормі, була діагностована у 29% (196 очей), проте, її якість погіршувалася зменшенням кількості обстежених з показником найкращої товщини ліпідного шару слізної плівки. Так, у 27% (181 око) 80 нм; у 2% (15 очей) від 80 до 120 нм. Меніскометричні дані свідчили про приріст кількості обстежених з патологічними показниками висоти слізного меніску: у 54% (360 очей) - <0,22 мм, у середньому 17,4±0,11 мм; у 46% (310 очей) нормальні показники висоти слізного меніску ≥0,22-25 мм, у середньому 24±0,19 мм. Також, збільшувалася кількість обстежених з порушенням стабільності слізної плівки – 57% (381 око). З них: неінвазивний час розриву слізної плівки NIBUT ≤5 с – у 5% (31 око), у середньому 4,7±0,02 с; у 52% (350 ока) <10 с, у середньому 8,9±0,01 с (рис. 3).

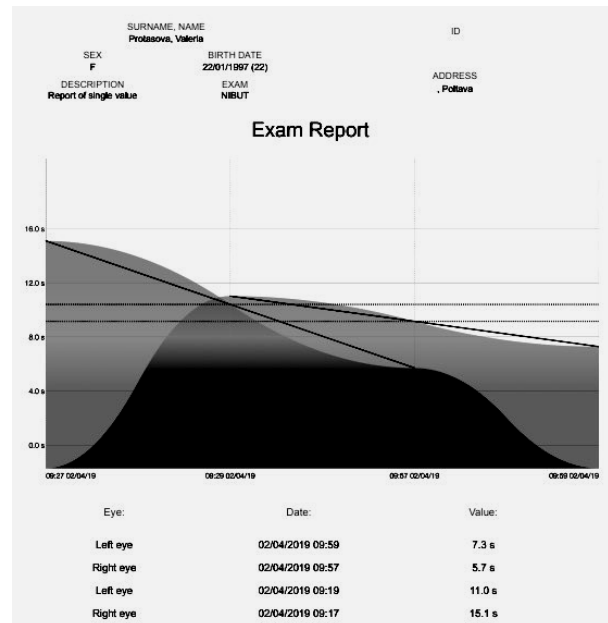


Рис.3. Зміни NIBUT після впливу комп'ютерних пристроїв впродовж 40-хвилин.

Нормальні показники стабільності слізної плівки зафіксовано у 43% (289 очей) проте її стабільність зменшувалася зі збільшенням кількості обстежених з менш тривалими показниками часу розриву слізної плівки. Так, у 39% (263 очей) ≥10 - ≤15 с, у середньому 11,2±0,03 с; у 4% (26 очей) ≥15 - ≤20 с, у середньому 15,4±0,01 с. Вперше збільшилася кількість обстежених з помірно вираженістю складок кон'юнктиви, що розташовувалися паралельно краю нижньої повіки. Так, у 23% (153 очей) виявлено ступінь LIPCOF-0, у 56% (375 очей) – ступінь LIPCOF-1, у 21% (142 ока) – ступінь LIPCOF-2, ступінь LIPCOF-3 не було виявлено. Частота кліпань значно зменшилася: у 70% (472 ока) від 10-20 р/хв., у серед-

ньому $11,2 \pm 0,1$ р/хв., у 30% (198 очей) < 10 р/хв., у середньому $8,3 \pm 0,02$ р/хв.

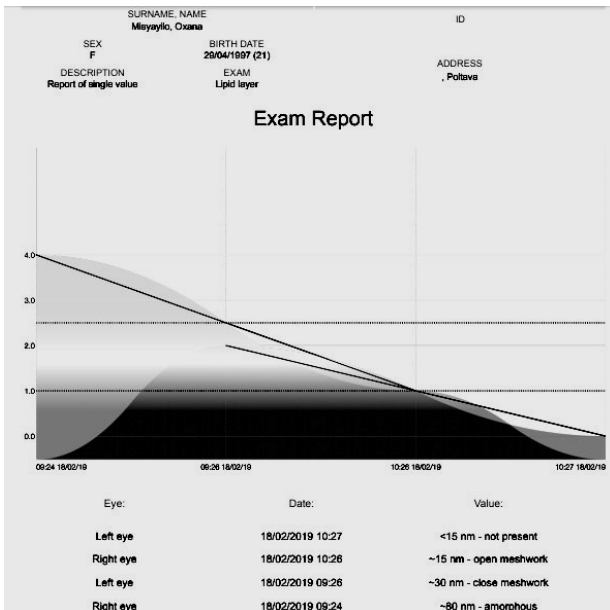


Рис. 4. Зміна товщини ліпідного шару слізної плівки після впливу комп'ютерних пристроїв впродовж 60 хвилин.

Після 60-хвилин впливу комп'ютерних пристроїв відмічалася продовження зростання кількості обстежених з порушеннями ліпідного шару слізної плівки – 74% (493 ока). Вперше збільшилася кількість обстежених зі значним потоншенням ліпідного шару у 32% (214 очей), з них: у 8% (51 очей) – 15 нм; у 24% (163 очей) – 30 нм (рис. 4). Помірне стоншення ліпідного шару до 30-80 нм – 42% (279 очей). Товщина ліпідного шару, яка відповідає нормі була діагностована у 26% (177 очей), проте, її якість прогресивно погіршувалася зі зменшенням кількості обстежених даної категорії оцінювальної шкали. Так, у 25% (171 око) 80 нм; у 1% (6 очей) від 80 до 120 нм. Меніскометричні дані свідчили про приріст кількості обстежених з патологічними показниками висоти слізного меніску: у 59% (395 очей) - $< 0,22$ мм, у середньому $17,1 \pm 0,02$ мм; у 41% (275 очей) нормальні показники висоти слізного меніску $\geq 0,22-25$ мм, у середньому $23 \pm 0,01$ мм. Також, збільшувалася кількість обстежених з порушення стабільності слізної плівки – 63% (425 око). З них: неінвазивний час розриву слізної плівки NIBUT ≤ 5 с – у 5% (37 очей), у середньому $4,5 \pm 0,01$ с; у 58% (388 ока) < 10 с, у середньому $8,7 \pm 0,01$ с. Нормальні показники стабільності слізної плівки зафіксовано у 37% (245 очей) проте її стабільність продовжувала зменшуватись зі збільшенням кількості обстежених з менш тривалими показниками часу розриву слізної плівки. Так, у 37% (245 очей) $\geq 10 - \leq 15$ с, у середньому $10,6 \pm 0,03$ с; а показник $\geq 15 - \leq 20$ с не виявлений у жодного обстеженого. У 23% (153 очей) виявлено ступінь LIPCOF-0, у 56% (375 очей) – ступінь LIPCOF-1, у 21% (142 ока) – ступінь LIPCOF-2, ступінь LIPCOF-3 не було ви-

явлено. Частота кліпань різко зменшилася: у 46% (309 очей) від 10-20 р/хв., у середньому $10,4 \pm 0,01$ р/хв., у 54% (361 око) < 10 р/хв., у середньому $7,8 \pm 0,02$ р/хв

Таким чином, початкові показники слізної плівки обстежених не піддавалися впливу комп'ютерних пристроїв при роботі не більше 20 хвилин. Так, протягом 20 хвилин впливу комп'ютерних пристроїв показники товщини ліпідного шару слізної плівки достовірно не відрізнялися від початкових даних обстежених ($p > 0,05$); меніскометричні зміни також були статистично не достовірні і залишалися на рівні початкових значень ($p > 0,05$); неінвазивний час розриву слізної плівки NIBUT так само не піддавався змінам і був аналогічним початковим показникам обстежених ($p > 0,05$), як і візуальна оцінка тесту LIPCOF; частота кліпань починала зменшуватися лише у 3% обстежених.

Якісні властивості слізної плівки знижувалися при впливі комп'ютерних пристроїв понад 30 хвилин. Після 30 хвилин впливу комп'ютерних пристроїв кількість обстежених з помірним потоншенням ліпідного шару слізної плівки збільшилася на 5% від початкових даних, але загальна різниця показників була не достовірною ($p > 0,05$); кількість обстежених з патологічним показником слізного меніску також не достовірно збільшилися порівняно з початковими даними ($p > 0,05$) лише у 4% обстежених; такою була (4%) і кількість обстежених з порушенням стабільності слізної плівки NIBUT ($p > 0,05$); візуальна оцінка тесту LIPCOF не підлягала змінам; достовірно зменшилася лише частота кліпань (у 12% обстежених, $p < 0,05$).

Після 40 хвилин впливу комп'ютерних пристроїв кількість обстежених з помірним потоншенням ліпідного шару слізної плівки зросла до 13% від початкових даних ($p < 0,05$); кількість обстежених з патологічним показником слізного меніску збільшилися на 11% від початкових даних ($p < 0,05$); кількість обстежених з порушенням стабільності слізної плівки NIBUT збільшилася на 8% від початкових даних, але різниця виявилася не достовірною ($p > 0,05$); візуально LIPCOF-1 також достовірно не змінився.; а от частота кліпань зменшилася від початкових даних у 26% обстежених ($p < 0,01$).

Після 60 хвилин впливу комп'ютерних пристроїв кількість обстежених з потоншенням ліпідного шару слізної плівки зросла до 16% від початкових даних ($p < 0,01$), з них: 3% зі значним потоншенням ліпідного шару слізної плівки; кількість обстежених з патологічним показником слізного меніску збільшилися на 16% від початкових даних ($p < 0,01$); кількість обстежених з порушенням стабільності слізної плівки NIBUT збільшилася на 14% від початкових даних ($p < 0,01$); візуально LIPCOF-1 достовірно не змінився; частота кліпань зменшилася у 50% обстежених від початкових даних ($p < 0,01$).

Висновки

1. У обстежених працездатного віку (18 – 48 років) без впливу комп'ютерних пристроїв встановлено зниження товщини ліпідного шару слізної плівки від 15 до 30-80 нм у 58% випадків, зменшення висоти слізного меніску в 43% випадків, скорочення часу розриву слізної плівки в 49% випадків.

2. Вплив комп'ютерних пристроїв протягом 20 хвилин не викликає достовірного зменшення частоти кліпань у обстежених ($p > 0,05$), та не впливає на якісний склад слізної плівки ($p > 0,05$), що є гігієнічно безпечно для безперервного часу перебування за комп'ютерними пристроями.

3. Вплив комп'ютерних пристроїв протягом 30 хвилин не викликає достовірного потоншення ліпідного шару слізної плівки, зменшення висоти слізного меніску та порушення стабільності слізної плівки ($p > 0,05$), але приводить до зменшення частоти кліпань у 12% обстежених ($p < 0,05$), що є пограничним станом та потребує базової перерви.

4. Вплив комп'ютерних пристроїв протягом 40 хвилин викликає помірне потоншення ліпідного шару у 13% ($p < 0,05$), зменшення висоти слізного меніску у 11% ($p < 0,05$), не порушує достовірно стабільність слізної плівки ($p > 0,05$), але зменшує частоту кліпань у 26% обстежених ($p < 0,01$), що є гігієнічно критичним та потребує вимушеної перерви в роботі.

5. Вплив комп'ютерних пристроїв протягом 60 хвилин викликає потоншення ліпідного шару у 16% ($p < 0,01$), з них: 3% зі значним потоншенням ліпідного шару, зменшення висоти слізного меніску у 16% ($p < 0,01$), порушення стабільності слізної плівки у 14% ($p < 0,01$) та зменшення частоти кліпань у 50% обстежених ($p < 0,01$), що є гігієнічно небезпечним та потребує обов'язкової перерви в роботі.

Література

- Acosta M., Gallar J., Bellmonte C. The influence of eye solutions on blinking and ocular comfort at rest and during work at video

Реферат

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЗОПАСНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПЬЮТЕРНЫХ УСТРОЙСТВ БЕЗ ВЛИЯНИЯ НА СЛЕЗНУЮ ПЛЕНКУ

Дун Фан Хуи, Безкоровая И.М.

Ключевые слова: слезная пленка, влияние компьютерных устройств.

Введение. Имеет место недостаточное освещение проблемы изменения толщины липидного слоя слезной пленки, высоты слезного мениска, неинвазивного времени разрыва слезной пленки при воздействии компьютерных устройств до 60 минут. Это аргументирует целесообразность проведения современных исследований с целью определения безопасного непрерывного времени пребывания за компьютерными устройствами. Цель. Определить безопасное время работы за компьютерными устройствами без весомых изменений на показатели слезной пленки. Материалы и методы. Нами было обследовано 335 человек (670 глаз) в возрасте от 18 до 48 лет, в среднем ($28 \pm 0,74$). Исследование проходило в два этапа: I - анализировали слезную пленку без использования компьютерных устройств; II - анализировали изменения слезной пленки после использования компьютерных устройств. Анализ слезной пленки проводился после воздействия компьютерных устройств в течение 20; 30; 40 и 60 минут. Результаты исследования. После 20 минут воздействия показатели толщины липидного слоя не отличались от исходных данных обследованных ($p > 0,05$); NIBUT тоже не подвергался изменениям и был аналогичным начальным показателем ($p > 0,05$); частота моргания проявила тенденцию к уменьшению у 3% обследованных, однако разница оказалась не достоверной ($p > 0,05$). После 30

- display terminals. Experimental Eye Research. 1999; 68(6): 663–669.
- Bezkorovayna I'M, Nakonechnyi DO, Bezkorovayna AO. Kharakterni kristalografichni zmi'ni sl'ozni pri ri'znikh stadi'yakh di'abetichnoy retinopati'yi [Characteristics of crystallographic changes in sludge in the early stages of diabetic retinopathy]. Oftal'mologicheskij zhurnal. 2018; (6):35–39 (Ukrainian).
- Brzheskij VV, Egorova GB, Egorov EA. Laboratorny'e metody diagnostiki sindroma «sukhogo glaza» [Laboratory methods for the diagnosis of dry eye syndrome]. Sindrom sukhogo glaza i zabolevaniya glaznoj poverkhnosti. 2016;10:179 – 187 (Russian).
- Craig JP, Nichols KK, Akpek EK. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocul Surf. 2017; 15(3):276–283.
- Dun FH, Bezkorovayna IM. Analiz sliznoj plivki pri raznij trivalosti vikoristannya komp'yuternih pristroiv [Analysis of the tear film for different durations of using computer devices]. Aktual'ni problemi suchasnoi medichini. 2021; 21(1):20–25 (Ukrainian).
- Farrand KF, Fridman M, Stillman IO, Schaumberg DA. Prevalence of diagnosed dry eye disease in the United States among adults aged 18 years and older. Am J Ophthalmol. 2017; 182:90–98.
- Fuller DG, Potts K, Kim J. Noninvasive tear breakup times and ocular surface disease. Optom Vis Sci [PUBMED]. 2013; 90:1086–1091
- Galor AW, Feuer DJ, Lee Prevalence and risk factors of dry eye syndrome in a United States veterans affairs population. Am J Ophthalmol. 2011; 152(3):377–384.
- Majchuk DYU. Patogeneticheskoe obosnovanie lecheniya i profilaktiki vtorichnykh narushenij slezooobrazovaniya [Pathogenetic rationale for the treatment and prevention of secondary disorders of lacrimation]. Avtoref. dis. d-ra med.nauk. M. 2005; 36p. (Russian).
- Ji Won Jung, Si Yoon Park, Jin Sun Kim. Analysis of factors associated with the tear film lipid layer thickness in normal eyes and patients with dry eye syndrome. IOVS. 2016; 57(10):223–227.
- Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. Am J Ophthalmol. 2014; 157(4):799–806.
- Pimenidi MK. Disfunkczija mejbomiev'kh zhelez pri komp'yuternom zritel'nom syndrome [Dysfunction of the meibomian glands in computer visual syndrome]. Vestnik oftal'mologii. 2010; 6:49–52 (Russian).
- Polunin GS, Polunina EG. Ot "sukhogo glaza" k "boleznj sleznoj plenki" [From "dry eye" to "tear film disease"]. Oftal'mologiya. 2012; 9(4):78–84 (Russian).
- Sánchez-Valerio MR, Mohamed-Noriega K, Zamora-Ginez I, et al. Dry eye disease association with computer exposure time among subjects with computer vision syndrome. Clinical Ophthalmology. 2020;14:4311–4317.
- Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA. Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore. Clin Experiment Optom. 2015; 98(1):45–53.
- TFOS DEWS II. Diagnostic Methodology [Internet]. Available from: https://www.tfosdewreport.org/report-diagnostic_methodology/131_36/en/#A216
- Zhao Y, Tan CL, Tong L. Intra-observer and inter-observer repeatability of ocular surface interferometer in measuring lipid layer thickness. BMC Ophthalmol. 2015;15:53.

минут воздействия не выявлено достоверного изменения липидного слоя слезной пленки, высоты слезного мениска и разрыва слезной пленки ($p>0,05$). Только частота моргания уменьшилась у 12% обследованных от начальных данных ($p<0,05$). После 40 минут воздействия количество обследованных с умеренным истончением липидного слоя выросло до 13% ($p<0,05$); количество обследованных с патологическим показателем слезного мениска увеличились на 11% ($p<0,05$); достоверного нарушения разрыва слезной пленки не выявлено ($p>0,05$); частота моргания уменьшилась у 26% обследованных от начальных данных ($p<0,01$). После 60 минут воздействия количество обследованных с истончением липидного слоя выросло до 16% ($p<0,01$), из них: 3% со значительным истончением липидного слоя; количество обследованных с патологическим показателем слезного мениска увеличились на 16% ($p<0,01$); количество обследованных с нарушением NIBUT увеличилась на 14% ($p<0,01$); частота моргания уменьшилась у 50% обследованных от начальных данных ($p<0,01$). Выводы. Влияние компьютерных устройств в течение 20 минут достоверно не влияет на качественный состав слезной пленки.

Summary

DETERMINATION OF SCREEN TIME FOR USING DIGITAL DEVICES WITHOUT DAMAGING EFFECT ON LACRIMAL FILM

Dong Fang Hui , Bezkorovayna I.M.

Key words: lacrimal film, exposure to digital screens.

Introduction. The changes in the thickness of lipid layer of lacrimal film, the height of the lacrimal meniscus, and non-invasive time of the lacrimal film rupture under the exposure to digital devices up to 60 minutes are requiring in-depth investigation. This justifies the needs for extensive research to determine the safe continuous time spent in front of the screen of digital devices. The aim of this study is to determine the safe time for work with digital devices that does not result in significant changes in the tear film indices. **Materials and methods.** We examined 335 people (670 eyes) aged from 18 to 48 years, an average age is 28 ± 0.74 years. The study was conducted in two stages: during I stage we analyzed the tear film without the exposure to digital devices; during II stage we analyzed changes in the tear film after the work with digital devices. The analysis of the tear film composition after the exposure to digital devices for 20; 30; 40 and 60 minutes was carried out. **Results.** Following 20 minute exposure, the thickness of the lipid layer did not differ from the initial data obtained in the subjects ($p>0.05$); NIBUT also did not change and was similar to the initial indicators ($p>0.05$); the frequency of blinking began to decrease by 3% of subjects compared with the initial data, however, the difference was not reliable ($p>0.05$). After 30 minute exposure, there was no significant change in the lipid layer of the tear film, the height of the lacrimal meniscus and the tear film rupture ($p>0.05$). Only the frequency of blinking decreased down by 12% of all participants compared with the initial data ($p<0.05$). After 40 minute exposure, the number of subjects with moderate lipid layer thinning went up to 13% ($p<0.05$); the number of subjects with pathological indices of tear meniscus increased by 11% ($p<0.05$); there was no significant change in tear film rupture found ($p>0.05$); the blinking frequency decreased by 26% of all participants compared to the initial data ($p<0.01$). After 60 minute exposure, the number of those examined with a thinning of the lipid layer increased to 16% ($p<0.01$), of which 3% had a significant thinning of the lipid layer; the number of examined patients with pathological indices of the lacrimal meniscus increased by 16% ($p<0.01$); the number of patients with NIBUT changes increased by 14% ($p<0.01$); the frequency of blinking decreased in 50% of all subjects compared to the initial data ($p<0.01$). **Conclusion.** The influence of computer devices for 20 minutes does not significantly affect the qualitative composition of the tear film.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.35

УДК 616.36-002.615.244-072

Ждан В.М., Лебідь В.Г., Іваницький І.В., Іщейкіна Ю.В., Боряк Х.Р.

ОЦІНКА ГЕПАТОТОКСИЧНОГО ЕФЕКТУ ТРИВАЛОГО ПРИЙОМУ СТАТИНІВ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ЗСУВНОХВИЛЬОВОЇ ЕЛАСТОМЕТРІЇ

Полтавський державний медичний університет

Статини в клінічній практиці використовуються понад чверть століття. За цей час їхні позиції в різних клінічних рекомендаціях істотно зміцнилися. Спочатку цю групу препаратів використовували виключно з метою лікування пацієнтів зі значним підвищенням рівнів атерогенних ліпопротеїнів, то з часом показання до їх призначення суттєво розширилися, а тактика використання змінилася. Метою нашої роботи стало визначення впливу статинотерапії на фіброз печінкової тканини у пацієнтів зі стеатогепатозом. Нами було обстежено 87 пацієнтів із неалкогольним стеатогепатозом та фіброзом печінки, 43 обстежених склали жінки, 44 – чоловіки. Середній вік пацієнтів становив $46,2 \pm 4,6$ років. Дослідження проводились на базі науково – практичного центру кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету та ревматологічного центру ПОКЛ. Ступінь фіброзу печінки встановлювали на основі проведення 2D зсувнохвильової еластометрії транскутанним доступом методом зсувної хвилі в режимі SWE за допомогою конвексного датчика налаштованого на частоту 3,5 МГц на ультразвуковому сканері *Ultima PA Expert (Radmir, Україна)*. Ступінь «жорсткості» паренхіми печінки по SWE вимірювали в кПа. У дослідженні включали пацієнтів із фіброзом печінки F2 – F3 по METAVIR. Усі пацієнти протягом дослідження отримували статинотерапію, а саме: 22 пацієнти отримували розувастатин у добовій дозі 20 мг, 21 пацієнт отримував аторвастатин у добовій дозі 20 мг, 22 пацієнти отримували симвастатин у добовій дозі 20 мг, 22 пацієнти отримували ловастатин 20 мг на добу. Окрім зменшення рівня ліпопротеїдів низької щільності, загального холестерину, тригліцеридів, системне та тривале вживання статинів на фоні проведення адекватного лікування стеатогепатозу призводить до зниження ступеня фібротизації печінкової паренхіми, що підтверджується як даними зсувнохвильової еластометрії, так і даними шкали NAFLD Fibrosis Score. У той же час, різниця між показниками після проведеної терапії в групах пацієнтів, які отримували розувастатин, симвастатин, аторвастатин та ловастатин не мала ознак достовірності, що може свідчити про позитивний вплив саме інгібування гідроксиметилглутарил коензим А редуктази на прогресування фіброзних змін паренхіми печінки. Використання статинів у складі комплексної терапії пацієнтів із стеатогепатитом окрім нормалізації ліпідного профілю плазми крові дозволяє зменшити рівень фіброзних змін паренхіми печінки. Необхідно відмітити відсутність переваги будь – якого серед досліджених нами препаратів. У той же час, використання статинів у досліджених нами пацієнтів не мало ефекту гепатотоксичності.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатоз, фіброз печінки, зсувнохвильова еластометрія, статини.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів», № держ. реєстрації № 0118 У004461.

Статини в клінічній практиці використовуються понад 30 років. За цей час їхні позиції в різних клінічних рекомендаціях істотно зміцнилися. Якщо спочатку цю групу препаратів використовували виключно з метою лікування пацієнтів зі значним підвищенням рівнів атерогенних ліпопротеїнів, то з плином часу показання до їх призначення суттєво розширилися, а тактика використання змінилася [1].

У 2019 році була опублікована оновлена версія рекомендацій робочої групи Європейського товариства кардіологів (ESC) і Європейського товариства з вивчення атеросклерозу (EAS) щодо лікування дисліпідемій [1,2]. Відповідно до цих рекомендацій, для вирішення питання про призначення статинів та їх дозування необхідно передусім зважати на два показники: ССР, незалежно від причин його підвищення (первинна чи вторинна профілактика, цукровий діабет – ЦД, хронічна хвороба нирок – ХХН) і вихідний рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [1,2].

Слід зазначити, що називаються й інші за-

хворювання, при яких терапія статинами може виявляти позитивний ефект (аритмії, жовчнокам'яна хвороба, остеопороз і т.д.). Однак, поки немає переконливих доказів застосування цих препаратів при вищеперелічених станах [3]. Питання безпеки тривалого прийому статинів є предметом активної дискусії як серед лікарів, так і серед пацієнтів. Після виходу цієї групи препаратів на фармацевтичний ринок спочатку їм приписували велику кількість небажаних ефектів, включаючи онкопатологію, катаракту, когнітивне зниження, токсичні ураження печінки, інсульт тощо. Проте страхи з приводу цих побічних ефектів виявилися сильно перебільшеними. Реальними побічними ефектами можна вважати підвищення трансаміназ, яке зазвичай має транзиторий характер, міалгії, незначне збільшення ризику розвитку ЦД 2 типу та вкрай рідкісні випадки рабдоміолізу [1,8,10].

Досить частими є виникнення ускладнень від терапії статинами, які можуть бути сприйняті, як розвиток коморбідної патології. Одним із поширених ускладнень є ураження печінки на фоні

статинотерапії. Безсимптомне підвищення рівня печінкових трансаміназ є одним з найбільш частих побічних ефектів статинів і спостерігається у 0,5-2,0% хворих. Даний клас-ефект носить дозозалежний характер, зазвичай спостерігається в перші 12 тижнів застосування статинів та нормалізується при зниженні їх дози. Помірне підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) не є індикатором дисфункції печінки та не потребує відміни статинів [2,10-18].

Стійке і суттєве підвищення рівня трансаміназ часто обумовлено взаємодією статинів з іншими лікарськими препаратами, застосуванням високих доз і наявністю супутніх захворювань. Перед призначенням статинів необхідно проведення базисних глікемічних тестів, визначення рівня печінкових трансаміназ і креатинінази для виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку побічних ефектів. Прогресування печінкової недостатності на тлі прийому статинів буває вкрай рідко. Статини дозволені до застосування в пацієнтів з алкогольним ураженням печінки чи хронічними захворюваннями печінки поза загостренням. Вони не погіршують прогноз у разі хронічних вірусних гепатитів [1,10]. Підвищення рівня трансаміназ часто редукується при зменшенні дози чи заміні препарату на інший статин [2,10]. Крім того, для зменшення ризику розвитку гепатотоксичності необхідним є ретельне опитування пацієнта з метою виключення прийому алкоголю, лікарських препаратів, метаболізм яких пов'язаний з цитохромом P4503A4 (наприклад, аміодарон, сульфаніламід, метилдофа, циклоспорин і ін.) [10,11,12]. Статини не слід призначати пацієнтам з активним гострим вірусним гепатитом до тих пір, поки рівні АСТ / АЛТ, загального білірубину і лужної фосфатази в сироватці не повернуться до норми. На думку EAS помірне підвищення активності ферментів печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та високим ризиком ССЗ не повинно бути перешкодою для призначення статинів [2,10,11].

Механізм підвищення печінкових трансаміназ недостатньо вивчений. Підвищення рівня АЛТ пов'язують зі зниженням рівнів CoQ10, зміною ліпідних компонентів мембрани гепатоцитів і генерацією вільних радикалів, що веде до підвищення проникливості їх мембрани, а отже, уразливості іншими токсинами [10,11,12]. Базуючись на результатах численних досліджень, експерти не рекомендують рутинне моніторування АЛТ / АСТ при проведенні терапії статинами [1, 4]. У той же час, перед призначенням статинів і через 4-12 тижнів після початку або зміни лікарської терапії показано визначення АЛТ / АСТ. При підвищенні рівня трансаміназ > 3 ВМН (верхня межа норми) лікування слід припинити або знизити дозу препарату. Якщо активність АЛТ / АСТ ≤ 3 ВМН - лікування можна продовжити, повторно перевірити рівень ферментів через 4-6 тижнів [2,10]. Якщо встановлений чіткий причинно-

наслідковий зв'язок підвищення трансаміназ з прийомом статинів, препарат потрібно скасувати і перейти на альтернативну терапію (езетіміба) [2,10].

Більшість досліджень, присвячених вивченню ефективності статинів і їх побічних ефектів, є наглядовими або ретроспективними, в зв'язку з чим, існує необхідність у проведенні більш великих проспективних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень з тривалим періодом спостереження [1,8].

При призначенні лікарських засобів на додаток до статинам, необхідно перевірити чи дозволений їхній спільний прийом. Особливо багато фармакологічних протипоказань мають симвастатин, ловастатин, правастатин, флувастатин. [2,3]

Побічні ефекти на тлі прийому статинів у деяких людей розвиваються частіше, ніж у інших. До факторів ризику відносяться: алкоголізм, захворювання печінки, нирок, в тому числі в минулому, недостатність щитовидної залози, високі фізичні навантаження, непереносимість інших статинів. Одночасний прийом декількох медикаментів для зниження холестерину, генетична схильність до м'язових захворювань, старечий вік (старше 65), виражена гіпотензія, жіноча стать, низький індекс маси тіла [3].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) - захворювання, яке в останні 20 років займає провідне місце в сучасній медичній науці і привертає все більшу увагу вчених і лікарів різних спеціальностей [19].

НАЖХП характеризується надлишковим накопиченням жиру в печінці, асоціюється з інсулінорезистентністю (ІР) і визначається при наявності стеатоза в більш ніж 5% гепатоцитів за результатами гістологічного дослідження або при протонній щільності жирової фракції > 5,6% за даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії (ПМРС) або кількісної оцінки співвідношення жиру і води МРТ (магнітно-резонансно-НСНО томографії). Поняття НАЖХП включає дві морфологічні форми захворювання з різним прогнозом: неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ) і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Тяжкість захворювання при НАСГ вельми варіабельна, включаючи фіброз, цироз і гепатоцелюлярну карциному (ГЦК) [20,22]. Діагноз НАЖХП ставлять при виключенні вторинних причин і значного вживання алкоголю (більше 30 г в день для чоловіків і 20 г в день для жінок) [20,22]. Вживання алкоголю в дозах, що перевищують зазначені, вказує вже на алкогольну хворобу печінки. Зв'язок між алкоголем і ураженням печінки залежить від декількох кофакторів (вид алкогольного напою, тип споживання алкоголю і час його впливу, індивідуальна і генетична схильність), що робить визначення простого порогового значення частково довільним. Зокрема, помірною кількістю алкоголю може спровокувати розвиток НАЖХП у пацієнтів з метаболічними факторами ризику. Слід

зазначити, що загальний вплив метаболічних факторів ризику на розвиток стеатозу перевищує вплив алкоголю у цих хворих [20,22]. Для встановлення остаточного діагнозу НАСГ слід виконати біопсію печінки [20].

НАЖХП тісно пов'язана з порушенням поглинання глюкози не тільки тканинами печінки, але і м'язової і жирової [20,23] і МС метаболічного синдрому (МС). Останній визначається при наявності будь-яких трьох з наступних п'яти проявів, пов'язаних з ІР: порушена глікемія натщесерце (ПГН) або ЦД2, гіпертригліцеридемія, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), скоригований по підлозі, збільшена окружність талії, скоркориговані за етнічною приналежністю, і високий артеріальний тиск [20,24]. Оскільки всі компоненти МС корелюють з вмістом жиру в печінці незалежно від ІМТ, при наявності МС у будь-якого пацієнта необхідно оцінити ризик розвитку НАЖХП і, навпаки, при НАЖХП слід оцінити наявність компонентів МС [20].

Накопичення триацилгліцеролів у печінці супроводжується порушенням енергетичного обміну [20,25] і здатності інсуліну пригнічувати продукцію глюкози і ліпопротеїнів дуже низької щільності в печінці [20,26], що призводить до гіперглікемії, гіпертригліцеридемії і гіперінсулінемії. У осіб, які не страждають на діабет, індекс НОМА-ІR (рівень глюкози натще (ммоль / л) × інсулін (МО / мл): 22,5) може служити в якості сурогату ІР [20,27] і, отже, вважається прийнятною альтернативою більш дорогого і часозатратного динамічного тестування. Прогресування хвороби печінки корелює з тривалістю або погіршенням метаболічних порушень, в тому числі індексу НОМА-ІR [20,28,29].

Беручи до уваги відсутність доказів про зростання ризику серйозних побічних ефектів серед хворих НАЖХП і НАСГ від прийому статинів, ці препарати можуть використовуватися для лікування дисліпідемії у пацієнтів з НАЖХП [19].

У пацієнтів з випадково виявленими стеатозом необхідно детально вивчити сімейний і особистий анамнез патології, пов'язаної з НАЖХП, і виключити вторинні причини стеатоза. Аналіз метаболічних показників повинен включати ретельну оцінку всіх компонентів МС [20,35]. Також при ожирінні / ЦД2 або випадково виявлене підвищення печінкових ферментів у пацієнтів з метаболічними факторами ризику слід проводити неінвазивний скринінг для виявлення стеатозу, НАСГ і фіброзу. У кожного пацієнта з НАЖХП важливо оцінити сурогатні маркери фіброзу (NFS, FIB-4, ELF або FibroTest), щоб виключити виражений фіброз ($\geq F2$), і якщо такої можливості немає, слід направити пацієнта в спеціалізовану клініку для виконання транзиторною еластографією [20].

Трирічне проспективне дослідження GREACE [1,9] показало, що менш ніж 1% хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, котрі приймали статини, повністю припинили прийом

препарату через підвищення рівня АСТ або АЛТ >3 верхньої межі норми (ВМН). Було більше, в підгрупі хворих із початково підвищеною концентрацією АЛТ, АСТ або γ -глутаміл-транспептидази, котрі приймали статини, на тлі розпочатої терапії відзначено поліпшення біохімічних показників функції печінки. Протягом 3 років показники функції печінки нормалізувалися у 89% хворих. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень знизився на 68% [1,8].

Метою нашої роботи стало визначення впливу статинотерапії на фіброз печінкової тканини у пацієнтів зі стеатогепатозом.

Матеріали і методи

Нами було обстежено 87 пацієнтів із неалкогольним стеатогепатозом та фіброзом печінки, 43 обстежених склали жінки, 44 - чоловіки. Середній вік пацієнтів становив $46,2 \pm 4,6$ років. Дослідження проводились на базі науково – практичного центру кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету та ревматологічного центру ПОКЛ.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Для включення в дослідження усім пацієнтам виключали наявність вірусних гепатитів В, С, у дослідження включали пацієнтів із нормальними значеннями аланін та аспартатамінотрансферази для виключення псевдопозитивної діагностики фіброзу печінки внаслідок ущільнення печінкової тканини на фоні запалення.

Ступінь фіброзу печінки встановлювали на основі проведення 2D зсувнохвильової еластометрії транскутанним доступом методом зсувної хвилі в режимі SWE за допомогою конвексного датчика налаштованого на частоту 3,5МГц на ультразвуковому сканері Ultima PA Expert (Radmir, Україна). Ступінь «жорсткості» паренхіми печінки по SWE вимірювали в кПа. У дослідження включали пацієнтів із фіброзом печінки F2 – F3 по METAVIR.

Усі пацієнти протягом дослідження отримували лікування, призначене на покращення функції паренхіми печінки та активне лікування стеатогепатозу, а також статинотерапію, а саме: 22 пацієнти отримували розувастатин у добовій дозі 20 мг, 21 пацієнт отримував аторвастатин у добовій дозі 20 мг, 22 пацієнти отримували симвастатин у добовій дозі 20 мг, 22 пацієнти отримували ловастатин 20 мг на добу.

Оцінку ступеня фіброзу додатково проводили

за допомогою NAFLD Fibrosis Score - шкали фіброзу при неалкогольній жировій хворобі печінки.

Оцінку ступеня фіброзних змін, а також показників біохімічного аналізу крові, а саме аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гаммаглутамілтранспептидази, лужної фосфатази, рівнів ліпопротеїдів високої щільності, низької та дуже низької щільності, тригліцеридів проводили у пацієнтів із стеатогепатозом при включенні в дослідження та через рік регулярно прийому препаратів.

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою статистичних програм Statistica 6,0. Для описання якісних ознак розра-

ховувались абсолютні та відносні частоти (n, %). Для опису кількісних показників використовували середнє значення (M)±стандартне відхилення (SD). Для порівняння груп для незалежних змінних використовували U-критерій Манна-Уїтні. Для виявлення предикторів нормалізації показників потенційні фактори тестувалися за допомогою бінарного регресійного аналізу, розраховувались відношення шансів (ВШ, odds ratio) та 95% довірчі інтервали (ДІ). Значення вважались статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження представлені в таблиці.

Таблиця 1.
Результати обстеження пацієнтів до початку статинотерапії

| Показники | Розувастатин | Аторвастатин | Симвастатин | Ловастатин |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Жорсткість паренхіми печінки, кПа | 8,53±0,51 кПа | 8,29±0,49 кПа | 7,91±0,59 кПа | 7,87±0,69 кПа |
| NAFLD Fibrosis Score | 0,763±0,025 | 0,867±0,043 | 0,784±0,051 | 0,738±0,093 |
| Тригліцериди | 3,2±0,3 ммоль/л | 3,5±0,4 ммоль/л | 3,5±0,5 ммоль/л | 3,3±0,4 ммоль/л |
| Холестерин загальний | 7,6±0,8 ммоль/л | 6,9±0,7 ммоль/л | 7,2±0,6 ммоль/л | 6,8±0,5 ммоль/л |
| Холестерин ЛПНП | 5,7±0,8 ммоль/л | 5,3±0,5 ммоль/л | 5,8±0,7 ммоль/л | 5,5±0,6 ммоль/л |

Через рік терапії нами були отримані наступні результати

Таблиця 2.
Результати обстеження пацієнтів через рік статинотерапії

| Показники | Розувастатин | Аторвастатин | Симвастатин | Ловастатин |
|-----------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Жорсткість паренхіми печінки, кПа | 6,71±0,41 кПа* | 6,23±0,55 кПа* | 7,1±0,39 кПа | 5,87±0,78 кПа* |
| NAFLD Fibrosis Score | -1,35±0,35* | -1,49±0,23* | -1,59±0,68* | -1,51±0,63* |
| Тригліцериди | 1,1±0,3 ммоль/л* | 1,5±0,2 ммоль/л* | 1,3±0,4 ммоль/л* | 1,5±0,4 ммоль/л* |
| Холестерин загальний | 4,3±0,5 ммоль/л* | 4,8±0,8 ммоль/л* | 4,4±0,5 ммоль/л* | 6,8±0,5 ммоль/л* |
| Холестерин ЛПНП | 2,7±0,7 ммоль/л* | 2,9±0,9 ммоль/л* | 3,1±0,9 ммоль/л* | 2,8±0,7 ммоль/л* |

* - $p < 0,05$ у порів'янні з початковим рівнем

Таким чином, слід відмітити, що окрім зменшення рівня ліпопротеїдів низької щільності, загального холестерину, тригліцеридів, системне та тривале вживання статинів на фоні проведення адекватного лікування стеатогепатозу призводить до зниження ступеня фібротизації печінкової паренхіми, що підтверджується як даними зсувнохвильової еластометрії, так і даними шкали NAFLD Fibrosis Score. У той же час, різниця між показниками після проведеної терапії в групах пацієнтів, які отримували розувастатин, симвастатин, аторвастатин та ловастатин не мала ознак достовірності, що може свідчити про позитивний вплив саме інгібування гідроксиметилглутарил коензим А редуктази на прогресування фіброзних змін паренхіми печінки.

Необхідно пам'ятати, що більшість пацієнтів з НАЖХП і НАСГ мають порушення ліпідного обміну і піддаються підвищеному ризику серцево-судинних захворювань, що дає підстави для застосування статинів у хворих з даною патологією [19,30]. Статини є важливим класом препаратів для лікування дисліпідемії. Проведені протягом останніх десятиліть дослідження [19,31] встановили, що статини є безпечними у пацієнтів із захворюваннями печінки, не існує ніяких доказів того, що пацієнти з хронічними захворю-

ваннями печінки, в тому числі НАЖХП і НАСГ, піддаються більш високому ризику серйозних пошкоджень печінки, індукованих статинами. Кілька досліджень показали, що статини можуть покращувати біохімічну і гістологічну картину печінки у пацієнтів з НАСГ [19,32, 33]. Недавній аналіз застосування статинів у хворих з НАЖХП і супутньою серцево-судинною патологією показав поліпшення біохімічних показників печінки і відсутність серйозних побічних ефектів при застосуванні статинів у даної групи хворих.

Застосування статинів при НАЖХП безпечно, що не супроводжується підвищенням ризиком гепатотоксичності і навіть може значно знизити рівень амінотрансфераз [20,34].

Висновки

Використання статинів у складі комплексної терапії пацієнтів із стеатогепатитом окрім нормалізації ліпідного профілю плазми крові дозволяє зменшити рівень фіброзних змін паренхіми печінки. Необхідно відмітити відсутність переваги будь – якого серед досліджених нами препаратів. У той же час, використання статинів у досліджених нами пацієнтів не мало ефекту гепатотоксичності.

Подальшою перспективою досліджень має стати визначення дозозалежності гепатопротек-

торного та гепатотоксичного ефекту статинів в залежності від використовуваного препарату.

Література

- Kochuyev HI. Suchasni hrani statynoterapiji v praktysi simeynoho likarya: zapytannya ta vidpovidi [Modern aspects of statin therapy in the practice of a family doctor: questions and answers]. Zdorov'ya Ukrainy 21 storichchya.2021. 4 (497):12-14. (Ukrainian)
- Onovleni rekomendatsiyi ESC/EAS shchodo menezhdzhenntu osob iz dyslipidemiyyu 28.12.2019 [internet].:https://health-ua.com/article/45298-onovlen-rekomendatc-ESCEAS-shodo-menezhdzhenntu-osb-zdislpdemyu (Ukrainian).
- Dolzhenko MM., Bazilevich AYA, Simagina TV. The use of statins in patients with coronary heart disease. [internet].: https://www.webcardio.org/zastosuvannja-statyniv-u-khvorykh-na-ikhhs.aspx 19.10.2021 (Ukrainian)
- Jose J. Statins and its hepatic effects: Newer data, implications, and changing recommendations. J Pharm Bioallied Sci. 2016;8(1):23-28. doi:10.4103/0975-7406.171699. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4766774/
- Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. J Hepatol. 2012 Feb;56(2):374-80. doi: 10.1016/j.jhep.2011.07.023. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21889469. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21889469/
- Perdices EV, Medina-Cáliz I, Hernando S, Ortega A, Martín-Ocaña F, Navarro JM, Peláez G, Castiella A, Hallal H, Romero-Gómez M, González-Jiménez A, Robles-Díaz M, Lucena MI, Andrade RJ. Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. Rev Esp Enferm Dig. 2014 Apr;106(4):246-54. PMID: 25075655. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25075655/
- Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. Liver Int. 2017 Feb;37(2):173-178. doi: 10.1111/liv.13308. Epub 2016 Nov 27. PMID: 27860156. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27860156/
- Saha A, Garg A. Severe Liver Injury Associated With High-Dose Atorvastatin Therapy. J Investig Med High Impact Case Rep. 2021 Jan-Dec; 9:23247096211014050. doi: 10.1177/23247096211014050. PMID: 33966478; PMCID: PMC8114276. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33966478
- Carrascosa MF, Salcines-Caviedes JR, Lucena MI, Andrade RJ. Acute liver failure following atorvastatin dose escalation: is there a threshold dose for idiosyncratic hepatotoxicity? J Hepatol. 2015 Mar;62(3):751-2. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.019. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25463547. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25463547/
- Dyadyk AI, Kugler TE, Suliman YUV, Zborovskiy SR, Zdikhovskaya II. Pobochnyye efekty statinov:mekhanizmy razvitiya, diagnostika, profilaktika i lecheniye [Side effects of statins: mechanisms of development, diagnosis, prevention and treatment.]. Arkhiv" vnutrenney meditsiny.2018(4):266-276. (Russian).
- Banach M, Rizzo M, Toth PP et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Archives of Medical Science: AMS. 2015.11(1): 1-23. doi:10.5114/aoms.2015.49807
- Ivashkin VT, Drapkina OM, Buyeverova YEL. Chto gastroenterolog dolzhen znat' o statinakh? [What should a gastroenterologist know about statins?]. Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2014; 1: 3-15. (Russian).
- Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. J. Am. Coll. Cardiol. 2016; 67(20):2395-2410. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.071
- Pasternak RC; Smith SC; Bairey-Merz CN et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. J Am Coll Cardiol 2002; 40(3):567-72.
- Jill Seladi-Schulman. How Can I Safely Come Off Statins? September 22, 2017. [internet]: https://www.healthline.com/health/high-cholesterol/how-to-safely-come-off-statins
- Alyson Lozicki, PharmD. Know the Facts: Why Some People Think Statins Are Bad for You 2017. September 29, 2018. [internet]: https://www.healthline.com/health/high-cholesterol/why-statin-drugs-may-be-bad-for-you
- Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. Acta Cardiol Sin. 2016 Nov;32(6):631-639. doi: 10.6515/acs20160611a. PMID: 27899849; PMCID: PMC5126440.
- Lynch M, Higgins E, McCormick PA, Kirby B, Nolan N, Rogers S, Lally A, Vellinga A, Omar H, Collins P. The use of transient elastography and FibroTest for monitoring hepatotoxicity in patients receiving methotrexate for psoriasis. JAMA Dermatol. 2014 Aug;150(8):856-62. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.9336. PMID: 24964792. Электронний ресурс: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24964792/
- Solomentseva TA. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni, sovremennyye printsipy diagnostiki i lecheniya: obzor klinicheskikh rekomendatsiy [Non-alcoholic fatty liver disease, modern principles of diagnosis and treatment: a review of clinical guidelines]. Ostryye i neotlozhnyye sostoyaniya v praktike likarya. 2014;2-3 (39). [internet]: https://urgnet.com.ua/ru-issue-article-49.
- Klinicheskiye rekomendatsii EASL–EASD–EASO po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [Clinical guidelines EASL – EASD – EASO for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. Journal of Hepatology. 2016 ; 64 : 1388–1402.
- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol 2010;53:372–384.
- Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med 2000;132:112–117.
- Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. Nutrients 2013;5:1544–1560.
- Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article: chronic hepatitis C–natural history and cofactors. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:74–78.
- Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, Jelenik T, Nowotny P, Jankowiak F, et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with nonalcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. Cell Metab 2015;21:739–746.
- Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:901–910.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412–419.
- McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosis-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. J Hepatol 2015;62:1148–1155.
- Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poinard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. J Hepatol 2013;59:550–556.
- Foster T, Budoff MJ, Saab S et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: The St. Francis Heart Study Randomized Clinical Trial. Am. J. Gastroenterol.2011;106:71–77.
- Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Aliment. Pharmacol. 2009;29:172–182.
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV. et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology.2011;54:328–343.
- Gerss J, Kopcke W. The questionable association of vitamin E supplementation and mortality – inconsistent results of different meta-analytic approaches. Cell Mol. Biol.2009;55:1111–1120.
- Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. J Hepatol 2015;63:705–712.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2014. Diabetes Care 2014;37:14–80.

Реферат

ОЦЕНКА ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА СТАТИНОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СДВИГОВОВОЛНОВОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ

Ждан В.М., Лебедь В.Г., Иваницкий И.В., Ищейкина Ю.В., Боряк Х.Р.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатоз, фиброз печени, сдвиговолновая эластометрия, статины.

Статины в клинической практике используются более четверти века. За это время их позиции в разных клинических рекомендациях существенно укрепились. Сначала эту группу препаратов использовали исключительно для лечения пациентов со значительным повышением уровней атерогенных липопротеинов, то со временем показания к их назначению существенно расширились, а тактика испо-

льзования изменилась. Целью нашей работы явилось определение влияния статиноterapiи на фиброз печеночной ткани у пациентов со стеатогепатозом. Нами было обследовано 87 пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и фиброзом печени, 43 обследованных составили женщины, 44 – мужчины. Средний возраст пациента составлял $46,2 \pm 4,6$ лет. Исследования проводились на базе научно-практического центра кафедры семейной медицины и терапии Полтавского государственного медицинского университета и ревматологического центра Полтавской областной клинической больницы. Степень фиброза печени устанавливали на основе проведения 2D сдвиговолновой эластометрии транскутанным доступом методом сдвиговой волны в режиме SWE с помощью конвексного датчика настроенного на частоту 3,5 МГц на ультразвуковом сканере Ultima PA Expert (Radmir, Украина). Степень «жесткости» паренхимы печени по SWE измеряли в кПа. В исследование включали пациентов с фиброзом печени F2-F3 по METAVIR. Все пациенты в течение исследования получали статиноterapiю, а именно: 22 пациента получали розувастатин в суточной дозе 20 мг, 21 пациент получал аторвастатин в суточной дозе 20 мг, 22 пациента получали симвастатин в суточной дозе 20 мг, 22 пациента получали ловастатин 20 мг/сут. Кроме уменьшения уровня липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов, системное и длительное употребление статинов на фоне проведения адекватного лечения стеатогепатоза приводит к снижению степени фибротизации печеночной паренхимы, что подтверждается как данными сдвиговолновой эластометрии, так и данными шкалы. В то же время разница между показателями после проведенной терапии в группах пациентов, получавших розувастатин, симвастатин, аторвастатин и ловастатин не имела признаков достоверности, что может свидетельствовать о положительном влиянии именно ингибирования гидроксиметилглутарил коэнзим А редуктазы на прогрессирование фиброзных изменений. Использование статинов в комплексной терапии пациентов со стеатогепатитом кроме нормализации липидного профиля плазмы крови позволяет уменьшить уровень фиброзных изменений паренхимы печени. Необходимо отметить отсутствие преимуществ какого-либо из исследованных нами препаратов. В то же время использование статинов у исследованных нами пациентов не имело эффекта гепатотоксичности.

Summary

EVALUATION OF THE HEPATOTOXIC EFFECT OF LONG-TERM USE OF STATINS BASED ON THE RESULTS OF SHEAR WAVE ELASTOMETRY

Zhdan V.M., Lebed V.G., Ivanytskyi I. V., Ishchejkina Ju. A., Boriak Kh.R.

Key words: non-alcoholic steatohepatosis, liver fibrosis, shear wave elastometry, statins.

Statins have been used in clinical practice for more than a quarter of a century. Over this period, their positions in various clinical guidelines have significantly strengthened. First, this group of drugs was used exclusively for the treatment of patients with a pronounced increase in the levels of atherogenic lipoproteins, but over time, the indications for their prescription have expanded considerably as well as the tactics of their use. The aim of our work is to determine the effect of statin therapy on hepatic tissue fibrosis in patients with steatohepatosis. We examined 87 patients (43 women and 44 men) with non-alcoholic steatohepatosis and liver fibrosis. The average age of the patient was 46.2 ± 4.6 years. The studies were carried out at the scientific and practical centre of the Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, and the Rheumatology Centre, Poltava Region Clinical Hospital. The severity of liver fibrosis was established based on 2D shear wave elastometry by transcutaneous shear wave approach in SWE mode using a convex transducer tuned to 3.5 MHz on an Ultima PA Expert ultrasound scanner (Radmir, Ukraine). The level of "stiffness" of the liver parenchyma by SWE was measured in kPa. The study included patients with liver fibrosis F2-F3 according to METAVIR. All patients received statin therapy during the study: 22 patients received rosuvastatin at a daily dose of 20 mg, 21 patients received atorvastatin at a daily dose of 20 mg, 22 patients received simvastatin at a daily dose of 20 mg, and 22 patients received lovastatin in a daily dose of 20 mg. In addition to a decrease in the level of low density lipoproteins, total cholesterol, triglycerides, systemic and long-term use of statins under the adequate treatment of steatohepatosis has led to a decrease in the severity of fibrotization of the hepatic parenchyma that is confirmed by both shear wave elastometry data and the scale data. At the same time, the difference between the indicators after the therapy in the groups of patients receiving rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin and lovastatin showed no signs of reliability that may indicate a positive effect of inhibition of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase on the progression of fibrotic changes. The use of statins in the integrated therapy of patients with steatohepatitis, in addition to normalizing the plasma lipid profile, can reduce the fibrotic changes in the liver parenchyma. It should be noted that there is no advantage to any of the medicines we investigated. Moreover, the statins used did not produce hepatotoxic effects.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.41

УДК 616.717.4-001.5-089

Кононенко С.В.

РОЛЬ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОГО ПЛАНУВАННЯ В ПОКРАЩЕННІ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ ДІАФІЗУ ПЛЕЧОВОЇ КІСТКИ

Полтавський державний медичний університет

Переломи діафізу плечової кістки досить часта проблема, з якою стикаються в своїй повсякденній практиці лікарі-травматологи. З розвитком індустріалізації суспільства характер травм у пацієнтів працездатного віку змінюється: низькоенергетична травма замінюється високоенергетичною. У забезпеченні ефективності лікування пацієнтів з переломами діафізу плечової кістки значну роль відіграє ретельне передопераційне планування. Для його виконання користуються такими додатковими методами дослідження, як рентгенологічний та комп'ютерної томографії. Мета роботи: визначення ролі передопераційного планування в покращенні ефективності лікування переломів діафізу плечової кістки. Матеріали та методи. Об'єктом дослідження стали 49 пацієнтів віком від 19 до 75 років з багатоуламковими переломами діафізу плечової кістки. За віковим розподілом переважали пацієнти працездатного віку, за гендерним – чоловіки. У більшості випадків (81,6%) причиною перелому була високоенергетична травма. За класифікацією АО 20,4% склали переломи типу 12В, 79,6% – типу 12С. Методи консервативного лікування були застосовані у 18,4% пацієнтів, оперативного – у 81,6%. У 42,9% випадків було виконано комп'ютерну томографію щодявочної діафізарної ділянки плечової кістки з подальшою її оцінкою та створенням анатомічної цифрової 3D моделі. У 61,2% пацієнтів для розробки оптимальної тактики репозиції кісткових фрагментів при переломі діафізу плечової кістки було використано схему типових контактних взаємовідносин між кістковою та м'язовою тканинами досліджуваної ділянки плечової кістки. Результати дослідження та їх обговорення. Виділено 4 групи пацієнтів в залежності від застосованих методів дослідження та обраної тактики передопераційного планування. Першу групу склали пацієнти, яким з метою передопераційного планування було виконано лише стандартні рентгенограми у двох проекціях. До другої групи увійшли пацієнти, яким в поєднанні зі стандартними рентгенограмами було виконано комп'ютерну томографію з анатомічним 3D моделюванням. Третю групу склали пацієнти, яким було виконано стандартну рентгенографію в поєднанні із застосуванням схеми типових контактних взаємовідносин між кістковою та м'язовою тканинами. До четвертої групи увійшли пацієнти, яким з метою передопераційного планування було виконано рентгенограми, комп'ютерну томографію з анатомічним 3D моделюванням та застосовано схему типових контактних взаємовідносин. Додаткові методи дослідження, а саме індивідуальне анатомічне 3D моделювання перелому на основі результатів комп'ютерної томографії, у поєднанні із урахуванням біомеханічних особливостей зміщення кісткових відламків дозволяють підвищити якість передопераційного планування, розробити алгоритм анатомо-функціональної інтраопераційної репозиції кісткових відламків, скоротити час виконання оперативного втручання та знизити ризики ятрогенного пошкодження важливих м'якотканинних структур.

Ключові слова: рентгенологічне дослідження, комп'ютерна томографія, комп'ютерне медичне моделювання, високоенергетична травма, лікування переломів діафізу плечової кістки.

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри дитячої хірургії з травматологією та ортопедією «Функціональне лікування переломів плечової кістки» 2017-2021 рр. (№ держреєстрації 0117и004682).

Вступ

Переломи діафізу плечової кістки досить часта проблема, з якою стикаються в своїй повсякденній практиці лікарі-травматологи [1, 2]. З розвитком індустріалізації суспільства характер травм у пацієнтів працездатного віку змінюється: низькоенергетична травма замінюється високоенергетичною [3]. Високоенергетичні травми характеризуються значним пошкодженням м'якотканинних структур, багатоуламковістю перелому та великим ступенем зміщення кісткових фрагментів [4, 5]. Це вимагає від лікаря досягнення максимальної ефективності на кожному з етапів майбутнього лікування.

Базисним фактором для успіху виконання всіх етапів лікування пацієнтів з переломами діафізарної ділянки плечової кістки є ретельне та продуктивне передопераційне планування. Для забезпечення його ефективності протягом бага-

тьох років травматологи використовували лише результати класичних рентгенограм у двох проекціях: прямій та боковій. Незважаючи на загальнодоступність та простоту виконання даного дослідження воно має деякі недоліки, а саме: стандартна рентгенограма не надає лікарю повної просторової картини про вектор зміщення кісткових відламків. Також за рахунок накладання м'якотканинних структур та кісткової тканини на зображення можливе викривлення кінцевого результату та неможливість візуалізації всіх кісткових фрагментів [6].

Спорідненою за принципом дії до класичних рентгенограм є комп'ютерна томографія. З її допомогою можна отримати багатозрізові та багатоплощинні скани ушкодженої діафізарної ділянки плечової кістки. Також за умови використання технології анатомічного 3D моделювання на етапі передопераційного планування стає можливим оцінити ступінь та вектор зміщення кіст-

кових відламків, обрати тактику оптимальної анатомічної репозиції та, за умови оперативного лікування, малотравматичного позиціонування металофіксаторів [7, 8].

Мета дослідження

Визначення ролі передопераційного планування в покращенні ефективності лікування переломів діяфізу плечової кістки.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження стали 49 пацієнтів віком від 19 до 75 років з багатуламковими переломами діяфізу плечової кістки. Серед них за гендерним розподілом переважали чоловіки – 57%. За віковим розподілом переважали пацієнти віком від 19 до 59 років – 77,5%.

У 81,6% випадків причиною перелому була високоенергетична травма – у результаті падіння з висоти, ДТП та нещасного випадку на виробництві, серед них у 22,4% – у складі політравми. У 18,4% пацієнтів відбулася низькоенергетична травма – в результаті падіння з висоти власного зросту.

Термін госпіталізації складав від 35 хвилин до 25 діб з моменту впливу травмуючого чинника. У період до 6 годин з моменту отримання травми госпіталізовано 47% пацієнтів. У період з 6 до 24 годин – 38,7%. Більше однієї доби з моменту травми – 14,3% пацієнти.

У 10,2% пацієнтів було діагностовано відкритий перелом діяфізу плечової кістки. За класифікацією АО розподіл переломів було проведено наступним чином:

- 12В – 20,4%;
- 12С – 79,6%.

У 2% пацієнтів з метою передопераційної підготовки було застосовано метод скелетного витягнення за ліктьовий відросток.

Методи консервативного лікування було застосовано у 18,4% пацієнтів. У всіх було використано розроблений авторами реклінаторний стілець для закритої репозиції переломів діяфізу плечової кістки з подальшою іммобілізацією функціональною фіксуючою пов'язкою.

Методи оперативного лікування було застосовано у 81,6% пацієнтів. Традиційний накістковий остеосинтез пластинами виконано у 16,3% пацієнтів, малоінвазивний накістковий остеосинтез пластинами – у 12,2%, антеградний блокуючий інтрамедулярний остеосинтез стрижнями – 36,8%, ретроградний блокуючий інтрамедулярний остеосинтез стрижнями – 6,1%, позавогнищевий остеосинтез апаратами зовнішньої фіксації – у 10,2%.

На етапі передопераційного планування з метою діагностики та розробки оптимального плану лікування всім пацієнтам було виконано рентгенограми пошкодженого сегменту у двох проєкціях. З них у 42,9% випадків було виконано комп'ютерну томографію пошкодженої діяфізарної ділянки плечової кістки з подальшою її оцін-

кою та створенням анатомічної цифрової 3D моделі.

Окрім того, у 61,2% пацієнтів для розробки оптимальної тактики репозиції кісткових фрагментів при переломі діяфізу плечової кістки було використано схему типових контактних взаємовідносин між кістковою та м'язовою тканинами досліджуваної ділянки плечової кістки [9].

Результати дослідження та їх обговорення

Після детальної обробки та аналізу інтраопераційних даних, оцінки ранніх та віддалених післяопераційних та постіммобілізаційних результатів виділено 4 групи пацієнтів в залежності від застосованих додаткових методів дослідження та від обраної тактики передопераційного планування. Загальна характеристика клінічних груп в залежності від статі, типу перелому за класифікацією АО та методом передопераційної підготовки наведена в таблиці 1. Характеристика клінічних груп в залежності від застосованого методу лікування наведена в таблиці 2.

До 1-ї групи увійшло 10 (20,4%) пацієнтів з високо- та низькоенергетичними травмами. Переломи типу 12В було діагностовано у 2 пацієнтів (4,1%), типу 12С – у 8 (16,3%). Методи консервативного функціонального лікування було застосовано у 1 пацієнта (2%). Оперативне лікування було виконано 9 (18,4%) пацієнтам, з них традиційний накістковий остеосинтез пластинами – у 2 (4,1%) пацієнтів, малоінвазивний накістковий остеосинтез – у 1 пацієнта (2%), антеградний блокуючий остеосинтез стрижнем – у 3 пацієнтів (6,1%), стабілізація перелому апаратом зовнішньої фіксації – у 2 пацієнтів (4,1%). У всіх клінічних випадках даної групи на етапі передопераційного планування було використано лише результати рентгенологічних досліджень у двох проєкціях.

До 2-ї групи увійшло 9 (18,4%) пацієнтів. Серед них переломи типу 12В виявлено у 2 випадках (4,1%), типу 12С – у 7 (14,3%). Консервативні методи лікування були застосовані у 2 (4,1%) пацієнтів. Оперативне лікування виконано 7 (14,3%) пацієнтам, серед них: накістковий остеосинтез пластинами – 1 (2%), малоінвазивний накістковий остеосинтез пластинами – 2 (4,1%), проксимальний інтрамедулярний блокуючий остеосинтез – 4 (8,2%). Кожному з пацієнтів даної групи на етапі передопераційного планування було виконано рентгенографію ушкодженого сегменту та комп'ютерну томографію з подальшим цифровим 3D моделюванням.

До 3-ї групи увійшло 18 (36,7%) пацієнтів. Переломи типу 12В зустрічалися у 1 (2%) випадку, типу 12С – у 17 (34,7%) випадків. Консервативне лікування проводилося 4 (8,2%) пацієнтам. Оперативне лікування – 14 (28,5%), серед них: традиційний накістковий металоостеосинтез – 3 (6,1%), малоінвазивний накістковий металоостеосинтез – 1 (2%), антеградний блокуючий інтрамедулярний остеосинтез – 8 (16,3%), позавог-

нищева стабілізація перелому апаратом зовнішньої фіксації – 3 (6,1%). У передопераційному періоді пацієнтам третьої клінічної групи було виконано рентгенографію у двох проєкціях та планування виконання репозиції кісткових відламків за допомогою схеми типових контактних взаємовідносин між кістковою та м'язовою тканинами.

До 4-ї групи увійшло 12 (24,5%) випадків переломів діяфізу плечової кістки. Серед них пошкодження типу 12В – 5 (10,2%), 12С – 7 (14,3%). Консервативне лікування за допомогою

функціональних фіксуючих пов'язок здійснювалося 2 (4,1%) пацієнтам. Оперативне лікування – 10 (20,4%), серед них: традиційний металоостеосинтез пластинами – 2 (4,1%), малоінвазивний накістковий остеосинтез – 2 (4,1%), антеградний блокуючий інтрамедулярний остеосинтез – 3 (6,1%), ретроградний блокуючий інтрамедулярний остеосинтез – 3 (6,1%). Пацієнтам 4-ї клінічної групи було виконано рентгенографію пошкодженого сегменту, комп'ютерну томографію з подальшою її оцінкою та створенням анатомічної цифрової 3D моделі.

Таблиця 1

Розподіл хворих за статтю, типом перелому та використаними методами передопераційного планування

| № групи | Загальна кількість пацієнтів у групі, осіб (%) | Чоловіки, n (%) | Жінки, n (%) | Перелом типу 12В за класифікацією АО, осіб | Перелом типу 12С за класифікацією АО, осіб | Тип дослідження |
|---------|--|-----------------|--------------|--|--|---------------------------------|
| 1 | 10 (20,4) | 6 (12,2) | 4 (8,2) | 2 (4,1) | 8 (16,3) | Рентген. |
| 2 | 9 (18,4) | 5 (10,2) | 4 (8,2) | 2 (4,1) | 7 (14,3) | Рентген., 3D КТ |
| 3 | 18 (36,7) | 10 (20,4) | 8 (16,4) | 1 (2) | 17 (34,7) | Рентген., м'язова модель |
| 4 | 12 (24,5) | 7 (14,2) | 5 (10,2) | 5 (10,2) | 7 (14,3) | Рентген., 3D КТ, м'язова модель |

Таблиця 2

Розподіл хворих в залежності від проведеного лікування

| № групи | Консервативне функціональне, осіб (%) | ORIF, осіб (%) | MIPO, осіб (%) | Антеградний БІМОС, осіб (%) | Ретроградний БІМОС, осіб (%) | АЗФ, осіб (%) |
|---------|---------------------------------------|----------------|----------------|-----------------------------|------------------------------|---------------|
| 1 | 1 (2) | 2 (4,1) | 1 (2) | 3 (6,1) | 0 | 2 (4,1) |
| 2 | 2 (4,1) | 1 (2) | 2 (4,1) | 4 (8,2) | 0 | 0 |
| 3 | 4 (8,2) | 3 (6,1) | 1 (2) | 8 (16,3) | 0 | 3 (6,1) |
| 4 | 2 (4,1) | 2 (4,1) | 2 (4,1) | 3 (6,1) | 3 (6,1) | 0 |

В результаті дослідження виявлено ключові фактори, що характеризують якість виконаної передопераційної підготовки при лікуванні пацієнтів з переломами діяфізу плечової кістки. У разі консервативного лікування – анатомічність репозиції кісткових відламків та відсутність ятрогенного пошкодження важливих м'якотканинних структур. У випадку застосування методів опе-

ративного лікування – анатомічність репозиції та фіксації кісткових відламків, час виконання оперативного втручання, пошкодження важливих м'якотканинних структур кістковими відламками під час виконання їх репозиції або металофіксаторами під час їх імплантації. Загальні результати оцінки передопераційного планування наведені в таблиці 3, 4.

Таблиця 3

Оцінка якості передопераційного планування при консервативному функціональному лікуванні

| № групи | Анатомічність репозиції кісткових відламків (%) | Пошкодження м'якотканинних структур |
|---------|---|-------------------------------------|
| 1 | 83 | 0 |
| 2 | 87 | 0 |
| 3 | 91 | 0 |
| 4 | 94 | 0 |

Таблиця 4

Оцінка якості передопераційного планування за умови оперативного лікування

| № групи | Анатомічність фіксації кісткових відламків (%) | Середня тривалість оперативного втручання (хвилин) | Пошкодження м'якотканинних структур |
|---------|--|--|-------------------------------------|
| 1 | 85 | 92 | 1 |
| 2 | 89 | 78 | 0 |
| 3 | 94 | 65 | 0 |
| 4 | 97 | 52 | 0 |

За умови консервативного лікування при застосуванні рентгенологічного методу та методу анатомічного 3D-моделювання на основі результатів комп'ютерної томографії та використанні реклінаційного стільця вдалося досягти задовільної анатомічної репозиції кісткових від-

ламків у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп – 83% та 87% відповідно. У разі застосування на етапі планування схеми типових контактних взаємовідносин між кістковою та м'язовою тканинами в поєднанні з вищевказаними методиками у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп анатомічність репозиції вдалося під-

вищити на 8% та 7% відповідно.

За умови виконання рентгенограм та комп'ютерної томографії з анатомічним 3D-моделюванням ділянки перелому анатомічність фіксації кісткових відламків сягала 85% та 89% відповідно. Час оперативного втручання у порівнянні 1-ї та 2-ї клінічних груп зменшився в середньому на 14 хвилин. Застосування схеми типових контактних взаємовідносин між кістковою та м'язовою тканинами дозволило підвищити анатомічність фіксації кісткових відламків при використанні однакових методів дослідження на етапі передопераційної підготовки на 9% та 8% відповідно, зменшити час оперативного втручання на 24 та 26 хвилин відповідно.

Висновки

Додаткові методи дослідження, а саме індивідуальне анатомічне 3D моделювання перелому на основі результатів комп'ютерної томографії, у поєднанні із урахуванням біомеханічних особливостей зміщення кісткових відламків дозволяють підвищити якість передопераційного планування, розробити алгоритм анатомо-функціональної інтраопераційної репозиції кісткових відламків, скоротити час виконання оперативного втручання та знизити ризики ятрогенного пошкодження важливих м'якотканинних структур. За умови консервативного лікування вище-

значені методи дозволяють підвищити якість закритої репозиції. Це відіграє значну роль в подальшому лікуванні та реабілітації пацієнтів з переломами діафізу плечової кістки.

Література

1. Schoch BS, Padegimas EM, Maltenfort M, et al. Humeral shaft fractures: national trends in management. *J Orthop Traumatol.* 2017;18(3):259–63.
2. Beeres FJ, Diwersi N, Houwert MR, et al. ORIF versus MIPO for humeral shaft fractures: a meta-analysis and systematic review of randomized clinical trials and observational studies. *Injury.* 2021;52(4):653–63.
3. Pipkorn B, Iraeus J, Lindkvist M, et al. Occupant injuries in light passenger vehicles-A NASS study to enable priorities for development of injury prediction capabilities of human body models. *Accid Anal Prev.* 2020;138(105443):105443.
4. Olson JJ, Entezari V, Vallier HA. Risk factors for nonunion after traumatic humeral shaft fractures in adults. *JSES Int.* 2020;4(4):734–8.
5. Ferrara F, Biancardi E, Touloupakis G, et al. Residual interfragmentary gap after intramedullary nailing of fragility fractures of the humeral diaphysis: short and midterm term results. *Acta Biomed.* 2019;90(4):432–8.
6. Valencia-Ramón EA, Hazan-Lasri E, Pineda-Gómez E, et al. Alteration of X-ray measurements in proximal humerus osteosynthesis with intramedullary nail. *Acta Ortop Mex.* 2020;34(2):81–6.
7. Wang C, Zhu Y, Long H, Lin Z, Zhao R, Sun B, et al. Three-dimensional mapping of distal humerus fracture. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):545.
8. Pelypenko O, Kovalov O. Analysis of the causes of mechanical complications after osteosynthesis of the limbs. *The problems of traumatology and osteosynthesis.* 2020;(1(19)):47–59.
9. Kononenko SV, Pelypenko OV. Biomechanical features of comminuted humeral shaft fractures. *Act Probl of the Modern Med.* 2021;21(1):26–9.

Резерат

РОЛЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ПЛАНИРОВАНИЯ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ДИАФИЗА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ

Кононенко С.В.

Ключевые слова: рентгенологическое исследование, компьютерная томография, компьютерное медицинское моделирование, высокоэнергетическая травма, лечение переломов диафи́за плечевой кости.

Переломы диафи́за плечевой кости достаточно частая проблема, с которой сталкиваются в своей повседневной практике врачи-травматологи. С развитием индустриализации общества характер травм у пациентов трудоспособного возраста изменился: низкоэнергетическая травма заменяется высокоэнергетической. В обеспечении эффективности лечения пациентов с переломами диафи́за плечевой кости значительную роль играет тщательное предоперационное планирование. Для его выполнения используют такие дополнительные методы исследования, как рентгенологический и компьютерный томографии. Цель работы: определение роли предоперационного планирования в улучшении эффективности лечения переломов диафи́за плечевой кости. Материалы и методы. Объектом исследования стали 49 пациентов в возрасте от 19 до 75 лет с многооскольчатыми переломами диафи́за плечевой кости. По возрастному распределению преобладали пациенты трудоспособного возраста, по гендерному - мужчины. В большинстве случаев (81,6%) причиной перелома была высокоэнергетическая травма. По классификации АО 20,4% составляли переломы типа 12B, 79,6% - типа 12C. Методы консервативного лечения были применены у 18,4% пациентов, оперативного - в 81,6%. В 42,9% случаев было выполнено компьютерную томографию поврежденного диафи́зарного участка плечевой кости с последующей ее оценкой и созданием анатомической цифровой 3D модели. У 61,2% пациентов для разработки оптимальной тактики репозиции костных фрагментов при переломе диафи́за плечевой кости было использовано схему типичных контактных взаимоотношений между костной и мышечной тканями исследуемого участка плечевой кости. Результаты исследования и их обобщение. Выделено 4 группы пациентов в зависимости от применяемых методов исследования и выбранной тактики предоперационного планирования. Первую группу составляли пациенты, которым с целью предоперационного планирования было выполнено лишь стандартные рентгенограммы в двух проекциях. Во вторую группу вошли пациенты, которым в сочетании со стандартными рентгенограммами было выполнено компьютерную томографию с анатомическим 3D моделированием. Третью группу составили пациенты, которым была выполнена стандартная рентгенография в сочетании с применением схемы типичных контактных взаимоотношений между костной и мышечной тканями. В четвертую группу вошли пациенты, которым с целью предоперационного планирования было выполнено рентгенограммы, компьютерную томографию с анатомическим 3D моделированием и применена

схема типичных контактных взаимоотношений. Дополнительные методы исследования, а именно индивидуальное анатомическое 3D моделирование перелома на основании результатов компьютерной томографии, в сочетании с учетом биомеханических особенностей смещение костных отломков позволяют повысить качество предоперационного планирования, разработать алгоритм анатомо-функциональной интраоперационной репозиции костных отломков, сократить время выполнения оперативного вмешательства и снизить риски ятрогенного повреждения важных мягкотканых структур.

Summary

THE ROLE OF PREOPERATIVE PLANNING IN INCREASING IN THE TREATMENT EFFICIENCY OF HUMERUS SHAFT FRACTURES

Kononenko S.V.

Key words: X-ray examination, CT scan, computer medical modelling, high-energy injury, treatment of humeral shaft fractures.

Fractures of the humeral diaphysis often cause problems traumatologists encounter in their daily practice. With the development of industrialized society, the nature of injury in patients of working age has changed: low-energy injury is replaced by high-energy one. To ensure the treatment efficiency to patients with humeral fractures, thorough preoperative planning is mandatory. It often includes additional imaging methods as X-ray and computed tomography. The purpose of this study is to determine the role of preoperative planning in improving the efficiency of the treatment of humeral shaft fractures. Materials and methods. The study involved 49 patients aged from 19 to 75 years with comminuted fractures of the humeral shaft. By the age distribution, patients of working age prevailed, by the sex distribution, men dominated. In most of the cases (81.6%), there were high-energy traumas. According to the AO classification, 20.4% of fractures were assessed as type 12B, 79.6% of the traumas belonged to the type 12C. 18.4% of the patients received conservative treatment, 81.6% of the patients underwent surgical treatment. In 42.9% of cases, CT with three-dimensional reconstruction was performed to provide precise anatomical information of the humeral fractures. In 61.2% of cases, in order to develop optimal tactical repositions of bone fragments, we used a scheme of typical contact relationships between bone and various tissue of the studied area of the humerus.

Results and discussion. All patients were divided into 4 groups depending on the examination methods applied and the chosen tactics of preoperative planning. The first group consisted of the patients who, for preoperative planning purposes, were performed on only standard radiographic in two projections. The second group included patients who received CT with anatomical 3D models in combination with standard radiographs. The third group consisted of patients who underwent standard radiography in combination with the schemes of typical contact relationships between bone and possible tissue. The patients in the fourth group received radiographs, computed tomography with anatomical 3D models, and an applied scheme of typical contact relationships for preoperative planning. Additional research methods, namely some anatomical 3D modelling based on the CT findings, in combination with biomechanical features of changes in bone fragments contribute to the improvement in the quality of preoperative planning, the development of the algorithm of anatomical and functional intraoperative reposition, as well as reduce the risk of iatrogenic damage to important soft tissue structures.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.46

УДК 615.21:616.72-002.77-039

Моїсєєва Н.В., Вахненко А.В., Капустянська А.А., Островська Г.Ю., Рум'янцева М.О.

НЕЙРОМЕТАБОЛІЧНА СТРАТЕГІЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ**З СЕРОНЕГАТИВНИМИ АРТРИТАМИ**

Полтавський державний медичний університет

Результати численних клініко-епідеміологічних досліджень свідчать, що існує тісний зв'язок між психоемоційними порушеннями і хронічним больовим синдромом, який є невід'ємною складовою ревматологічної патології, зокрема запального серонегативного артриту. Медико-соціальна значимість і актуальність проблеми анкілозуючого спондилоартриту та псоріатичного артриту обумовлена постійним прогресуванням захворювання з анкілозуванням хребта і великих суглобів, тривалою втратою працездатності, захворюваністю в молодому віці, ранньою інвалідизацією, незадовільною ефективністю застосованих лікарських засобів. Саме тому в комплексному лікуванні цих хворих доцільне застосування препаратів ад'ювантної дії (анксіолітиків, антидепресантів, вегетокоректорів, міорелаксантів), що не володіють прямим анагетичним ефектом, однак, крім зменшення вираженості тривожно-депресивних і психовегетативних розладів, сприяють зниженню інтенсивності больового сприйняття. Актуальним є пошук оптимізації стратегії нейрометаболическої фармакотерапії у хворих з серонегативними артритами: анкілозуючий спондилоартрит і псоріатичний артрит, з урахуванням характеру психологічного реагування на хворобу. В досліджуваних групах відзначали високу частоту неадекватного соціально-психологічного реагування на захворювання. В групах пацієнтів з серонегативними артритами відзначалися різноспрямовані дезадаптивні реакції: при анкілозуючому спондилоартриті характерний іпохондричний тип реагування, а при псоріатичному артриті тривожні розлади з різними варіантами реагування. Після закінчення періоду спостереження в обох групах виявлено поліпшення практично по всіх досліджуваних показниках клініко-лабораторної активності. Спостерігалось значуще поліпшення психоемоційного статусу пацієнтів, що дає можливість поліпшити якість життя пацієнтів і сприяти оптимізації лікувально-реабілітаційних заходів.

Ключові слова: анкілозуючий спондилоартрит, псоріатичний артрит, ад'ювантна терапія, еглоніл.

НДР «Фармакологічне дослідження біологічноактивних речовин та лікарських засобів для корекції порушень гомеостазу різної етіології» №0111U004879.

На сьогоднішній день результати численних клініко-епідеміологічних досліджень свідчать, що існує тісний зв'язок між психоемоційними порушеннями і хронічним больовим синдромом, який є невід'ємною складовою ревматологічної патології, зокрема запального серонегативного артриту [1,2,3]. Найбільш поширеними психоемоційними проявами хронічного болю є клінічно виражені відхилення: тривога, депресія, апатія, втома і астенія, підвищена збудливість, безсоння, дратівливість [4,5]. Досить часто ці фактори, які потребують додаткової корекції, сприяють посиленню больового синдрому, в тому числі і у пацієнтів ревматологічного профілю [7,9,10]. Сам біль також здатний викликати розвиток психоемоційних порушень. Отже, оцінка психологічного стану пацієнта є необхідним компонентом діагностичного комплексу при обстеженні пацієнтів з хронічним больовим синдромом [1,8].

Медико-соціальна значимість і актуальність проблеми анкілозуючого спондилоартриту (АС), псоріатичного артриту (ПСА) обумовлена постійним прогресуванням захворювання з анкілозуванням хребта і великих суглобів, тривалою втратою працездатності, захворюваністю в молодому віці, ранньою інвалідизацією, незадовільною ефективністю застосованих лікарських засобів. Значно ускладнюють боротьбу з цими захворюваннями неясність етіопатогенезу, клінічний поліморфізм, часта невідповідність клінічних проявів хвороби і гострофазових лаборатор-

них показників, відсутність дієвих етіопатогенетичних препаратів.

Тяжкість захворювання, швидке зниження функціональних здібностей пацієнта і необхідність постійного прийому лікарських препаратів призводить хворих з АС до втрати здатності здійснювати важливі для пацієнта види діяльності і значних ускладнень у виконанні простих побутових рухових навичок, втрати професійної незалежності, значного погіршення якості життя.

При цьому особистість хворого змінюється внаслідок прямого впливу симптомів хвороби, так і в результаті психологічного переживання, хворим свого стану, що знаходить відображення в зниженні самооцінки і впевненості в собі, незадоволення своїм способом життя, розвитку занепокоєння, ворожості, гніву і депресії.

Різне особистісне реагування на хворобу дозволяє виділяти пацієнтів з дезадаптивними типами реагування на захворювання. Гармонійний, ергопатичний і анозогнозичний тип ставлення до хвороби, коли психічна і соціальна адаптація істотно не порушується. Пацієнти з інтрапсихічною спрямованістю особистісного реагування на хворобу (тривожний, іпохондричний, неврастенічний, меланхолійний, апатичний типи відносин) з порушеннями соціальної адаптації. А також коли характерна інтерпсихічна спрямованість особистісного реагування. Це хворі з сенситивним, егоцентричним, дисфоричним і паранояльним типом ставлення до хвороби, для яких характе-

рні порушення соціальної адаптації [1,10].

Саме тому в комплексному лікуванні хворих з серонегативними артритидами АС та ПСА доцільне застосування препаратів ад'ювантної дії (анксиолітиків, антидепресантів, вегетокоректорів, міорелаксантів), що не володіють прямим анальгетичним ефектом, однак, крім зменшення вираженості тривожно-депресивних і психо вегета тивних розладів, сприяють зниженню інтенсивності больового сприйняття [12,13].

Основну роль в лікуванні психосоматичних розладів відіграє медикаментозна терапія, яка незважаючи на майже піввіковий досвід її застосування, залишається не завжди достатньо ефективною. Еглоніл широко використовують для усунення різних порушень, причому встановлено, що його ефективність вище при тих соматичних порушеннях, походження або патогенез яких обумовлений впливом психічних факторів.

Від більшості інших нейролептиків Еглоніл відрізняється відносно низькою частотою розвитку побічних ефектів, а також тим, що активує і антидепресивну дію: підвищує психомоторну активність, викликає стан бадьорості, покращує настрої і сприяє більш вмотивованій поведінки пацієнта [1,4]. Тому Еглоніл є одним з перших представників атипичних нейролептиків. Його антидепресивну і анксиолітичну дію можна порівняти з ефектами класичних антидепресантів (амітриптилін) і транквілізаторів (бензодіазепіни) при курсовому лікуванні (3-4 тижні) [8,12]. У клініці доведено доцільність використання Еглонілу в кардіології (тривожно-іпохондричні розлади при ішемічній хворобі серця - особливо при одночасному застосуванні з коронаролітиками), пульмонології (тривожно-депресивні стани на фоні нападів бронхіальної астми), дерматології (псоріаз, нейродерміт), неврології (запаморочення, алгічна міофасціальний біль, мігрень та ін.). Однак в низьких дозах Еглоніл найбільш широко застосовують в гастроентерологічній практиці в складі комплексної терапії виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, неспецифічного виразкового коліту, синдрому подразненого кишечника. У таких випадках, крім психотропних ефектів Еглонілу, важливу роль відіграє і його соматотропна дія. Еглоніл має виражений протиблювотний ефект, стимулює моторику травного тракту і надає антидиспепсичну дію. Еглоніл зменшує шлункову секрецію, знижує вміст в шлунковому соку пепсину і соляної кислоти [2,3]. До основних характеристик Еглонілу, що визначає його безпеку і хорошу переносимість, можна віднести: відсутність звикання при тривалому прийомі, відсутність пригнічуючого впливу на активність і працездатність в денний час, відсутність астенизуючого впливу на хворих. Крім того, Еглоніл не має токсичної дії на печінку і нирки, не змінює показники ЕКГ, також клінічно значущі взаємодії з іншими соматотропними препаратами не зазначені.

Побічні реакції при прийомі Еглонілу, як правило, розвиваються досить рідко, вони слабо або помірно виражені і зникають після зниження дози або відміни препарату. Таким чином, висока ефективність, прийнятне співвідношення ефективність / безпека, відсутність або низька частота розвитку серйозних побічних реакцій, добра переносимість - все це обумовлює широке застосування Еглонілу в фармакотерапії різних психосоматичних розладів.

Мета роботи

Оптимізація стратегії нейрометаболічної фармакотерапії у хворих з серонегативними артритидами: анкілозуючий спондилоартрит (АС) і псоріатичний артрит (ПСА), з урахуванням характеру психологічного реагування на хворобу.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження були включені (1-я група спостереження) 36 хворих АС (17 чоловіків і 19 жінок) у віці від 25 до 65 років (середній вік - $49,1 \pm 1,2$ року), середньою тривалістю АС - $10,9 \pm 0,63$ року. Ступінь активності патологічного процесу встановлювалася з урахуванням індексу активності захворювання Bath AS disease activity index (BASDAI) - відповідно до критеріїв EULAR. Мінімальна ступінь активності запального процесу встановлена в 10 (27,8%) випадках, помірна - у 21 (58,3%), максимальна - в 5 (13,9%). Переважала функціональна недостатність суглобів (ФНС) II ступеня.

У 2-ї групи увійшли 32 пацієнта з встановленим відповідно до критеріїв CASPAR 2006 [13] (Taylor W. et al., 2006) діагнозом ПСА (19 чоловіків і 13 жінок) у віці від 25 до 65 років (середній вік - $41,8 \pm 1,8$ року), середньою тривалістю псоріазу $13,9 \pm 1,9$ року, пса - $10,6 \pm 0,58$ року. За поширеністю уражень переважав поліартрит - 92,3%. І ступінь активності запального процесу встановлена в 9 (28,1%) випадках, II - в 17 (53,1%), III - в 6 (18,8%).

Для полегшення оцінки: больовий синдром, скутість в суглобах і хребті, стомлюваність оцінювалися по 100-мм візуальною аналоговою шкалою самими пацієнтами, як і показник власного здоров'я пацієнта (СЗП). Також проводили оцінку швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) і рівня С-реактивного білка (СРБ) в сироватці крові.

Для вивчення психоемоційного стану була використана шкала самооцінки тривоги Спілбергера [11] відповідно до якої рівень тривожності <30 балів оцінювали як низький, 30-45 - помірний, > 45 - високий. Для виявлення симптомів депресії використовували шкалу депресії Гамільтона (ШДГ), за даними якої при підсумовуванні отриманих балів результат 16-18 у осіб молодого і 18-20 в осіб похилого віку свідчить про наявність депресивного стану, а > 18-20 балів - про можливу психотичну депресію [6].

Пацієнтам обох груп з виявленими дезадаптивними типами реагування диференційовано призначали ад'ювантну терапію (сульпірид), ефективність якої оцінювали після закінчення періоду спостереження (1,5 місяця). Статистичний аналіз отриманих даних виконано за допомогою комп'ютерного пакету програм Statistica (StatSoft Inc., США, версія 6.0).

Результати дослідження та їх обговорення

На момент початку обстеження всі пацієнти обох груп отримували безперервну базисну терапію - метотрексат в дозі 12,5-15 мг / тиждень або сульфасалазин 2 г / добу в 2 прийоми протягом 8 міс до 7,8 року, а також нестероїдні протизапальні препарати (дозу і вибір препарату визначали відповідно до активності запальних процесів і індивідуальною переносимістю пацієнтом).

При діагностичному пошуку у пацієнтів з АС переважали неадекватні поведінкові реакції, діагностовані в 27 (75%) випадках. Серед них переважали пацієнти з інтрапсихічним варіантом спрямованості реагування на хворобу, в основному це особи з іпохондричним типом реагування, для якого характерні занепокоєння і підвищена недовірливість пацієнтів щодо несприятливого перебігу і прогнозу хвороби і як наслідок - пригніченості настрою і психічної активності. У 9 пацієнтів діагностовано адекватне реагування на хворобу - гармонійний 4 випадки і ергопатичний - 5 випадків, при якому психічна і соціальна адаптація істотно не порушуються. У пацієнтів з ПСА також виявлені неадекватне реагування на захворювання у 28 (87,5%) випадків. З них пацієнти з інтрапсихічним варіантом спрямованості реагування на хворобу 22 випадки. При цьому домінували змішані типи реагування (14 випадків) тривожно-неврастенічного і тривожно-іпохондричного типів; серед решти пацієнтів тривожний тип - 4 спостереження, меланхолійний і неврастенічний по 2 випадки. Інтерпсихічний варіант реагування - 4 пацієнта з сенситивним типом і 2 з егоцентричним, для яких характерна дезадаптивна поведінка з гетероагресивними тенденціями щодо оточуючих, порушення соціального функціонування. 4 пацієнта з адекватним типом реагування: з яких 1 - гармонійний, 2 - ергопатичний і 1 - анозогнозичний (ейфорійний).

При тестуванні рівня тривожності за методикою Спілбергера у хворих 1-ї групи показники ситуативної (СТ) $38,8 \pm 1,0$ і особистісної тривожності (ЛТ) $43,4 \pm 1,4$ бала були підвищені в порівнянні з нормою. При тестуванні з ШДГ у пацієнтів 1-ї групи отримані дані, що перевищують середні нормативні показники - $19,3 \pm 1,1$ бала. У хворих 2-ї групи показники СТ і ЛТ також були значно підвищені ($44,8 \pm 1,4$; $51,2 \pm 1,3$ бала). При оцінці результатів тестування по ШДГ середні значення у хворих пса значно перевищували показники норми - $18,6 \pm 1,2$ бала.

Отримані результати дослідження психосоматичного статусу зумовили призначення ад'ювантної терапії. Всім пацієнтам обох груп, у яких виявлено неадекватне реагування на хворобу (з метою корекції психоемоційних порушень), додатково до розміру їхньої базисної та протизапальної терапії призначали препарат, що володіє анксиолітичним, антиастенічним, антидепресивним, антиіпохондричним ефектами. Вибір препарату здійснювали з урахуванням особливостей типів психоемоційних порушень, виявлених в групах.

Так, 27 хворим 1-ї групи і 28 пацієнтам 2-ї групи був призначений сульпірид, що випускається компанією «Санофі-Сінтелабо» під торговою назвою Еглоніл. Препарат призначався по 50 мг (1 таблетці) 2 рази на добу, терапію учасники обох груп отримували протягом усього періоду спостереження, який склав 1,5 міс. Ефективність проведеної комплексної терапії оцінювали за динамікою показників клініко-лабораторної активності, рівня РТ і ЛТ, даних ШДГ.

Перед початком лікування в 1-й групі отримані наступні клініко-лабораторні показники: біль у хребті - $79,2 \pm 2,5$ мм, скутість в хребті - $77,7 \pm 2,3$ мм, скутість в суглобах - $62,4 \pm 2,8$ мм, СЗП - $76,1 \pm 1,4$ мм, стомлюваність - $78,3 \pm 1,9$ мм, ШОЕ - $43,6 \pm 2,3$ мм / год, СРБ - $24,6 \pm 2,1$ мг / л. У хворих 2-ї групи зареєстровані наступні результати: біль у хребті - $76,7 \pm 2,8$ мм, скутість в хребті - $71,2 \pm 2,4$ мм, скутість в суглобах - $73,5 \pm 3,0$ мм, СЗП - $73,6 \pm 2,8$ мм, стомлюваність - $72,1 \pm 1,5$ мм, ШОЕ - $38,3 \pm 1,5$ мм / год, СРБ - $18,8 \pm 1,3$ мг / л.

Після закінчення періоду спостереження в обох групах виявлено поліпшення практично по всіх досліджуваних показниках клініко-лабораторної активності. Так, в 1-й групі достовірно зменшилася стомлюваність $32,8 \pm 1,8$ (р < 0,05) і показник СЗП, який визначається ($51,9 \pm 1,3$ (р < 0,05)); зменшилася вираженість больового синдрому в хребті $41,4 \pm 1,9$ (р < 0,05) і скутості в хребті $50,8 \pm 2,1$ (р < 0,05), а також скутості в суглобах $34,9 \pm 2,2$ (р < 0,05). Хворі АС відзначали також зниження активності запального процесу, це підтверджувалося достовірно значущим зниженням показників ШОЕ $25,8 \pm 2,4$ (р < 0,05) і СРБ $6,5 \pm 2,0$ (р < 0,05).

У 2-й групі також зареєстрована позитивна динаміка щодо зменшення болю в хребті $39,2 \pm 2,1$ (р < 0,05), скутості в хребті $54,6 \pm 2,0$ (р < 0,05), а також скутості в суглобах $35,3 \pm 2,5$ (р < 0,05). Хворі на ПСА відзначали регрес шкірних проявів захворювання, що, ймовірно, дало певний внесок в досягнення достовірної позитивної динаміки показників СЗП ($55,4 \pm 2,7$ (р < 0,05)) і показника стомлюваності хворого $37,5 \pm 1,6$ (р < 0,05). На тлі зменшення активності запального процесу, що підтверджувалося достовірно значущим зниженням показників ШОЕ $22,7 \pm 2,1$ (р < 0,05) і СРБ $7,9 \pm 1,9$ (р < 0,05).

Слід зазначити статистично значуще поліпшення психоемоційного статусу пацієнтів. Так, досягнуто достовірне зниження показників СТ, ЛТ і ШДГ як в 1-й ($24,9 \pm 1,5$ ($p < 0,05$); $22,8 \pm 1,6$ ($p < 0,05$); $5,8 \pm 1,8$ ($p < 0,05$)), так і в 2-й групі ($27,9 \pm 1,8$ ($p < 0,05$); $25,8 \pm 1,6$ ($p < 0,05$); $4,5 \pm 1,5$ ($p < 0,05$)).

Висновки

В обох досліджуваних групах відзначали високу частоту неадекватного соціально-психологічного реагування на захворювання, що склало у пацієнтів з АС 75,0% спостережень, а в групі з ПСА - 87,5%. В обох групах пацієнтів з серонегативними артритами відзначалися різноспрямовані дезадаптивні реакції: для осіб з АС більш характерний іпохондричний тип реагування, підвищеної підозрливості, пригніченості настрою і психічної активності; а у пацієнтів з ПСА частіше виявлялися тривожні розлади з різними варіантами реагування. Після закінчення періоду спостереження в обох групах виявлено поліпшення практично по всіх досліджуваних показниках клініко-лабораторної активності. Окремо слід зазначити статистично значуще поліпшення психоемоційного статусу пацієнтів, що дає можливість поліпшити якість життя пацієнтів і сприяти оптимізації лікувально-реабілітаційних заходів.

Підсумовуючи зазначимо, що нейрометаболічна стратегія лікування пацієнтів із серонегативними артритами значною мірою є новим напрямком для вітчизняної клінічної практики. Саме тому максимально широка апробація еглонілу у

загальномедичній практиці дозволить виявити її реальні переваги і оцінити її місце у клініці.

Література

1. Zharikova YUV. Likuvannya revmatoyidnoho artrytu – na mezhi revmatolohiyi ta psykhiatriyi [Treatment of rheumatoid arthritis is on the verge of rheumatology and psychiatry]. Ukr. med. chasopys. 2021;2(142):13-15. (Ukrainian)
2. Hieronymus F, Lisinski A, Nilsson S, et al. Efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in the absence of side effects: a mega-analysis of citalopram and paroxetine in adult depression. Mol. Psychiatr. 2018;23:1731–1736
3. Lisinski A, Hieronymus F, Naslund K. Item-based analysis of the effects of duloxetine in depression: a patient-level post hoc study. Neuropsychopharmacol. 2020;45:553-560.
4. Busse DW, Sadeghirad B, Oparin Y, et al. Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. 2020 Nov 3;173(9):730-738.
5. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendation for the management of fibromyalgia. BMJ.J. 2017 Feb;76(2):318-328.
6. Hamilton M. Standardised assessment and recording of depressive symptoms. Psychiatr. Neurol. Neurochir. 1969;72: 201–205.
7. Hieronymus F, Lisinski A, Nilsson S, et al. Efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in the absence of side effects: a mega-analysis of citalopram and paroxetine in adult depression. Mol. Psychiatr. 2018;23: 1731-1736.
8. Levenson J. Psychiatric issues in rheumatology. Primary Psych. 2006;13(11): 23–27.
9. Schatzberg A, DeBattista C. Manual of Clinical Psychopharmacology (Eight Ed.). Amer. Psychiat. Publ. Washington; 2015. 687 p.
10. Kupko N. Screening and diagnosis of depression in primary care. NeuroNews. 2019;9(110):24-28.
11. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologist Press, Palo Alto, CA; 1970. 38 p.
12. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006;54: 2665–2673.
13. De Beradis D, Orsolini A, Serroni N, et al. A comprehensive review on the efficacy of S-adenosyl-methionine in major depressive disorder. CNS & Neurol. Disord. Drug. Target, 2016;15:1-10.

Реферат

НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРОНЕГАТИВНЫМИ АРТРИТАМИ

Моисеева Н.В., Вахненко А.В., Капустянская А.А., Островская Г.Ю., Рум'янцева М.О.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, адьювантная терапия, эглонил.

Результаты многочисленных клинико-эпидемиологических исследований свидетельствуют, что существует тесная связь между психоземональными нарушениями и хроническим болевым синдромом, являющимся неотъемлемой составляющей ревматологической патологии, в частности, воспалительного серонегативного артрита. Медико-социальная значимость и актуальность проблемы анкилозирующего спондилоартрита и псориатического артрита обусловлена постоянным прогрессированием заболевания с анкилозированием позвоночника и крупных суставов, длительной потерей трудоспособности, заболеваемостью в молодом возрасте, ранней инвалидностью. Именно поэтому в комплексном лечении этих больных целесообразно применение препаратов адьювантного действия (анксиолитиков, антидепрессантов, вегетокорректоров, миорелаксантов), не обладающих прямым анальгетическим эффектом, однако, кроме уменьшения выраженности тревожно-депрессивных и психовегетативных расстройств, способствуют снижению интенсивности болевого восприятия. Актуален поиск оптимизации стратегии нейрометаболической фармакотерапии у больных с серонегативными артритами: анкилозирующим спондилоартритом и псориатическим артритом, с учетом характера психологического реагирования на болезнь.

В исследуемых группах отмечалась высокая частота неадекватного социально-психологического реагирования на заболевание. В группах пациентов с серонегативными артритами отмечались разнонаправленные дезадаптивные реакции: при анкилозирующем характере ипохондрический тип реагирования, а при псориатическом артрите тревожные расстройства с разными вариантами реагирования. После окончания периода наблюдения в обеих группах выявлено улучшение практически по всем исследуемым показателям клинико-лабораторной активности. Наблюдалось значительное улучшение психоземонального статуса пациентов, что позволяет улучшить качество жизни пациентов и способствовать оптимизации лечебно-реабилитационных мероприятий.

Summary

NEUROMETABOLIC STRATEGY OF PHARMACOTHERAPY FOR PATIENTS WITH SERONEGATIVE ARTHRITIS

Moisieieva N.V., Vakhnenko A.V., Kapustianska A.A., Ostrovska G.Yu., Rummyantseva M.O.

Key words: ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, adjuvant therapy, eglonil.

The results of numerous clinical and epidemiological studies suggest that there is a close link between psycho-emotional disorders and chronic pain, which is an integral part of rheumatic pathology, including inflammatory seronegative arthritis. Medical and social significance and urgency of the problem of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis is determined by the constant progression of the disease with further affection of vertebrae and large joints, long-term disability, morbidity at a young age. Therefore, the complex treatment of these patients should include adjuvant drugs (anxiolytics, antidepressants, vegetative correctors, muscle relaxants), which do not have a direct analgesic effect, but, in addition to reducing the severity of anxiety-depressive and psycho-vegetative disorders, they reduce the intensity of nociception. The search for improving the strategy of neurometabolic pharmacotherapy in patients with seronegative arthritis and psoriatic arthritis therefore is of great clinical and social relevance, taking into account the nature of the psychological response to the diseases. The study groups demonstrated a high frequency of inadequate socio-psychological response to the disease. In the groups of patients with seronegative arthritis, multidirectional maladaptive reactions were observed: in ankylosing spondylitis, a hypochondriac type of response dominates; in psoriatic arthritis, anxiety disorders with different response options are the most prevalent. At the end of the observation period in both groups there has been registered an improvement in almost all studied indicators of clinical and laboratory activity. The patients demonstrated a significant improvement in the psycho-emotional status that improves the quality of life of patients and contribute to the optimization of the treatment and rehabilitation measures.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.50

УДК 615.849-089.163:616.351-006.66]-037-042.2:616-036.21-02:616.98:578.834

Муковоз О.Е.

ПОРІВНЯННЯ РІЗНИХ СХЕМ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОГО ОПРОМІНЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З АДЕНОКАРЦИНОМОЮ ПРЯМОЇ КИШКИ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19

Полтавський державний медичний університет

В Україні ректальний рак займає п'яте місце за розповсюдженістю у чоловіків та восьме — у жінок. Проведення променевої терапії є невід'ємним компонентом лікування пацієнтів на рак прямої кишки починаючи з IIa клінічної стадії. Наразі остаточного консенсусу щодо схеми проведення передопераційної променевої терапії на сьогодні не досягнуто. Може бути застосованим як курс з 25-28 фракцій опромінення (45-50 Гр) так і короткочасна (5 фракцій; 25 Гр) променева терапія. Метою роботи було порівняння якості проведення тривалого курсу променевої терапії у порівнянні з короткочасним курсом у пацієнтів з раком прямої кишки. До дослідження включено 108 пацієнтів, у яких діагноз раку прямої кишки був вперше діагностований протягом 2020 р. лікарями Комунального підприємства "Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер Полтавської обласної ради". В залежності від типу променевої терапії хворих було розділено на дві групи: I «тривала променева терапія» (n=64) — пацієнти, що отримували курс з 25-28 фракцій по 5 Гр (сумарна доза 45-50 Гр); II (n=44) — хворі, які отримували короткочасний курс опромінення: 5 фракцій по 5 Гр. В I групі повний курс променевої терапії отримало лише 73,4% пацієнтів (n=47), в той час як в II — 95,4% хворих (n=42; (p=0,0042)). При аналізі причин неповного завершення курсу променевої терапії встановлено, що більшість хворих не отримали останній в повному обсязі через чинники парамедичного характеру. Так, розвиток токсичності III-IV ступеня було зареєстровано лише у 10,5% хворих (n=2), які не отримали повного курсу опромінення. Також у 26,3% випадків хворі самостійно відмовлялися від подальшого лікування. Близько двох третин (63,2%; n=12) випадків незавершеного курсу променевої терапії виникли через логістичні обмеження, які були пов'язані з епідемією COVID-19. Таким чином, успішне лікування раку прямої кишки можливе лише при комплексному використанні променевих, хіміотерапевтичних та хірургічних методів. В умовах пандемії COVID-19 перевагу слід надавати короткому курсу променевої терапії.

Ключові слова: рак прямої кишки, променева терапія, COVID-19

НДР «Відновлення стоматологічного здоров'я у пацієнтів з основними стоматологічними захворюваннями та їх реабілітація» (номер державної реєстрації 0116U004191)

Вступ

Колоректальний рак є вкрай розповсюдженим видом злоякісних пухлин. Так, в США дане захворювання є четвертим за частотою виявляємості видом раку та другим — за частотою сме-

ртності[1]. В Україні рак прямої кишки (РПК) займає п'яте місце за розповсюдженістю у чоловіків та восьме — у жінок[2]. Проведення променевої терапії(ПТ) є невід'ємним компонентом лікування пацієнтів, що хворіють на РПК, почина-

ючи з Іа клінічної стадії. З цією метою можуть застосовуватися різні техніки опромінення від звичайної 3D конформної до інтенсивно модульованої або стереотаксичної ПТ[3]. Наразі, більшість авторів згоджуються у значних перевагах передопераційної ПТ в порівнянні з післяопераційною насамперед за рахунок збільшення ступеня контролю за перебігом захворювання[4]. Ще одним важливим фактором є зменшення розмірів пухлини після закінчення курсу хіміопротенової терапії. Даний ефект спостерігається у значній кількості пацієнтів протягом перших 8-11 тижнів після закінчення курсу ПТ. Його існування дозволяє досягнути більш сприятливих умов для виконання радикальної та водночас анатомічно і функціонально щадної резекції пухлини. З іншого боку, ступінь регресії пухлини після закінчення курсу хіміопротенової терапії досить значно корелює з частотою локальних рецидивів та загальною тривалістю життя пацієнтів з РПК. Незважаючи на очевидні переваги передопераційної ПТ в порівнянні з післяопераційною, слід зазначити, що остаточного консенсусу щодо схеми проведення передопераційної ПТ на сьогодні не досягнуто. Може бути застосованим як курс з 25-28 фракцій ПТ (45-50 Гр) так і короткочасна (5 фракцій; 25 Гр) ПТ безпосередньо перед оперативним втручанням.

Мета роботи

Порівняння якості проведення тривалого курсу ПТ у порівнянні з короткочасним курсом ПТ у пацієнтів з РПК.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на базі Комунального підприємства "Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер Полтавської обласної ради". Проведено ретроспективне вивчення

історій хвороб пацієнтів, у який РПК був вперше діагностований протягом 2020 р. Критеріями включення до дослідження були: 1)вік пацієнта більше 18 років; 2)клінічна стадія захворювання від Іа до IVb включно згідно класифікації American Joint Committee on Cancer восьмого перегляду; 3)необхідність проведення ПТ або ПТ в комбінації з хіміотерапією в якості першої стадії лікування. Критеріями виключення були: 1)позитивний ВІЛ-статус пацієнта; 2)наявність активної форми туберкульозу; 3)хронічні захворювання печінки з гепатоцелюлярною недостатністю II-IIIст.; 4)кардіологічна патологія із наявністю серцевої недостатності стадії ІІА-ІІІ; 5)хронічна хвороба нирок із швидкістю клубочкової фільтрації менше 45 мл/хв/1,73 м2 (G3b-G5 за класифікацією KDIGO). Для статистичної обробки отриманих даних використовували пакет програмного забезпечення Microsoft Excel 2013 та Statistica 10.0. Наявність статистично значимої різниці між групами виявляли за допомогою точного двобічного критерія Фішера та критерія Манна-Уїтні.

Результати дослідження та обговорення

До дослідження включено 108 пацієнтів, які відповідали вищезгаданим критеріям. В залежності від типу ПТ хворих було розділено на дві групи: І «тривала ПТ» (ТПТ) — пацієнти, що отримували курс з 25-28 фракцій по 5 Гр (сумарна доза 45-50 Гр); ІІ — хворі, які отримували короткочасний курс ПТ (КПТ) — 5 фракцій по 5 Гр. Основні характеристики груп подано у таблиці 1. В межах обох група питома вага стадій захворювання була приблизно рівною. За віком та гендерною структурою групи статистично значимо не відрізнялися.

Таблиця 1
Основні характеристики досліджуваних груп

| Ознака | I група (n=64) | II група (n=44) | p |
|----------------------|----------------|-----------------|--------|
| Чоловіки, n(%) | 39 (60,9) | 23 (52,3) | 0,4304 |
| Жінки, n(%) | 25 (39,1) | 21 (47,7) | |
| Середній вік, M±m | 65,0±9,49 | 66,7±8,82 | 0,3110 |
| Стадія захворювання: | | | |
| II, n | 22 | 15 | 1,0 |
| III, n | 19 | 12 | 0,8315 |
| IV, n | 23 | 17 | 0,8404 |

Таблиця 2
Проходження курсу ПТ серед пацієнтів I групи

| Завершеність курсу ПТ, % | Пацієнти | |
|--------------------------|----------|------|
| | n | % |
| 56 | 1 | 1,6 |
| 60 | 1 | 1,6 |
| 64 | 2 | 3,1 |
| 68 | 1 | 1,6 |
| 72 | 3 | 4,7 |
| 80 | 2 | 3,1 |
| 84 | 2 | 3,1 |
| 88 | 1 | 1,6 |
| 92 | 2 | 3,1 |
| 96 | 2 | 3,1 |
| 100 | 47 | 73,4 |

В I групі повний курс ПТ отримало 73,4% пацієнтів (n=47), від 80 до 96% фракцій отримало 14,1% хворих (n=9), менше 80% сумарної дози опромінення (від 72 до 56%) — 8 пацієнтів (12,5%). Таким чином, 26,6% хворих з I групи не отримали ПТ в потрібному обсязі (Таблиця 2).

В II групі спостерігалася значно гірша ситуа-

ція (Таблиця 3). Повний курс ПТ отримало 95,4% хворих (n=42) та лише по одному пацієнту пройшли 80% та 60% курсу ПТ. Відмінності між I та II групами щодо ступеня завершеності курсу ПТ виявилися статистично значущими (p=0,0042).

Таблиця 3
Проходження курсу ПТ серед пацієнтів II групи

| Завершеність курсу ПТ, % | Пацієнти | |
|--------------------------|----------|------|
| | n | % |
| 60 | 1 | 2,3 |
| 80 | 1 | 2,3 |
| 100 | 42 | 95,4 |

При аналізі причин неповного завершення курсу ПТ встановлено, що більшість хворих не отримали останній в повному обсязі через чинники парамедичного характеру. Так, розвиток токсичних ефектів терапії III-IV ступеня було зареєстровано лише у двох пацієнтів (10,5% від загальної кількості хворих, які не отримали повного курсу опромінення). Також в п'яти випадках (26,3%) хворі самостійно відмовлялися від подальшого лікування. Близько двох третин (63,2%; n=12) випадків незавершеного курсу ПТ виникли через логістичні обмеження, які були пов'язані з епідемією COVID-19 (Таблиця 4). Ранжування пацієнтів за шкалою ECOG після проходження курсу ПТ (повного або перерваного) в

I групі була розподілена наступним чином: 1 ступінь – 12 (18,75%); 2 ступінь – 49 (76,56%); 3 ступінь – 2 (3,13%); 4 ступінь – 1 (1,56%). На противагу цьому жоден з хворих, які були включені до складу II групи, не виявляв порушень у повсякденній діяльності, що класифікуються 3-м або 4-м ступенем за ECOG. Лише 12 пацієнтів (27,27%) з цієї групи мали 2-й ступінь погіршення повсякденної активності, інші 32 (72,73%) – 1-й. Таким чином, переважна більшість пацієнтів не отримали повного курсу ПТ через фактори, що не були пов'язані з розвитком токсичних ефектів останньої. Крім того, курс КПТ значно легше переносився хворими.

Таблиця 4
Причини незавершеності курсу ПТ

| Причина | I група | II група | Всього | |
|---|---------|----------|--------|-------|
| | | | n | % |
| Розвиток токсичних ефектів III-IV ступеня | 2 | 0 | 2 | 10,5 |
| Відмова від проходження лікування | 3 | 2 | 5 | 26,3 |
| Логістичні обмеження обумовлені COVID-19 | 12 | 0 | 12 | 63,2 |
| Всього | 17 | 2 | 19 | 100,0 |

КПТ частіше застосовується для лікування пацієнтів в Європі, в той час як ТПТ є більш вживаним у Сполучених Штатах Америки[5,6]. Так, згідно рекомендацій Європейського товариства медичної онкології ТПТ в комплексі з хіміотерапією показані лише групам, у яких досягнення R0-резекції та/або абластичного огинаючого краю резекції є сумнівним[7]. В інших клінічних випадках виправданим вважається використання КПТ з подальшим коротким (0-3 доби) або стандартним інтервалом до виконання хірургічного втручання. З іншого боку, у клінічних рекомендаціях Національної онкологічної мережі США перевага надається ТПТ в комбінації з хіміотерапією, а призначення КПТ розглядається в якості альтернативної можливості, при обранні якої мають бути взяті до уваги як потреба в зниженні стадіювання пухлини, так і зменшення вірогідності розвитку віддалених токсичних ефектів[1]. До переваг КПТ відносять менше навантаження на ресурсну базу закладів охорони здоров'я та більшу зручність для пацієнта, в той час як після ТПТ відмічається більший процент операцій із збереженням замикаючої функції сфінк-

терного апарату[8,9].

Дискусійним залишається питання вибору часового проміжку між закінченням курсу променевої терапії та оперативним втручанням у разі призначення КПТ. Так, згідно дослідження Erlandsson J. та співавторів, кількість післяопераційних ускладнень була меншою серед пацієнтів, що були прооперовані через 6-8 тижнів після курсу КПТ[10]. При цьому ступінь регресії пухлини у хворих цієї категорії також був більшим, ніж в тих, які були прооперовані у більш ранні терміни. Крім того, у разі відтермінування оперативного втручання знижується частка випадків з ураженням мезоректальної фасції[11]. З іншого боку, слід також зазначити, що низька частота розвитку ускладнень спостерігається також за умови виконання операції протягом перших 3-5 днів з моменту завершення курсу опромінення, що зменшує загальну тривалість лікування пацієнтів[12].

Ще одним актуальним питанням є терміни призначення хіміотерапії після курсу КПТ. Так, останнім часом збільшується масив даних, які свідчать про більш сприятливі результати ліку-

вання у разі, коли курс неoad'ювантної терапії призначається одразу після КПТ перед оперативним втручанням в порівнянні з стандартним ад'ювантним курсом хіміотерапії. При застосуванні повної неoad'ювантної хіміотерапії показане зниження частоти виникнення віддалених метастазів, хоча повідомлень щодо статистично значимої різниці у термінах загальної виживаності наразі отримано не було[13].

Порівнянню віддалених результатів після ТПТ та КПТ також була присвячена низка досліджень, при цьому статистично значимих відмінностей щодо термінів загальної виживаності, виживаності без локального рецидиву або без метастазів виявлено не було, проте пацієнти, що перенесли ТПТ, мали більш виражені порушення у функціонуванні травної і сечовидільної системи і більш низький рівень лібідо[7,9,14,15].

Цікавими є також нещодавно отримані дані щодо переважного використання КПТ в умовах пандемії коронавірусної хвороби. Так, у дослідженні Castro В. та співавторів ступінь вираженості відповіді пухлини на хіміопроменеву терапію та питома вага післяопераційних ускладнень статистично значимо не відрізнялися у групах пацієнтів, що отримували ТПТ до розвитку COVID-19, і тих, які проходили курс КПТ після виникнення пандемії[16]. Логістичні обмеження разом з проблемами отримання адекватного доступу до медичної допомоги протягом останніх двох років зумовили виникнення рекомендації Європейського товариства медичної онкології щодо надання переваги КПТ перед ТПТ у всіх доречних з клінічної точки зору ситуаціях[17].

Висновки

Успішне лікування раку прямої кишки можливе лише при комплексному використанні променевих, хіміотерапевтичних та хірургічних методів. В умовах пандемії COVID-19 перевагу слід надавати короткому курсу ПТ.

Література

1. Network NCC. Rectal Cancer (Version 2.2021) 2021 [Internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.

2. Fedorenko ZP, Michailovich YuYo, Goulak LO, et al. Cancer in Ukraine 2019 – 2020. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine [Internet]. 2021: 26-27. Available from: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index_e.htm.

3. Bae BK, Kang MK, Kim JC, Kim MY, Choi GS, Kim JG, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy in preoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol J*. 2017;35(3):208-16.

4. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1926-33.

5. Kye BH, Cho HM. Overview of radiation therapy for treating rectal cancer. *Ann Coloproctol*. 2014;30(4):165-74.

6. Mowery YM, Salama JK, Zafar SY, et al. Neoadjuvant long-course chemoradiation remains strongly favored over short-course radiotherapy by radiation oncologists in the United States. *Cancer*. 2017;123(8):1434-41.

7. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv22-iv40.

8. Chung MJ, Kim DW, Chung WK, et al. Preoperative short- vs. long-course chemoradiotherapy with delayed surgery for locally advanced rectal cancer. *Oncotarget*. 2017;8(36):60479-86.

9. Wang X, Zheng B, Lu X, et al. Preoperative short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: Meta-analysis with trial sequential analysis of long-term survival data. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200142.

10. Erlundsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):336-46.

11. Cambray M, Gonzalez-Viguera J, Berenguer MA, et al. Short-Course Radiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(6):e00162.

12. van den Broek CB, Vermeer TA, Bastiaannet E, et al. Impact of the interval between short-course radiotherapy and surgery on outcomes of rectal cancer patients. *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3131-9.

13. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):29-42.

14. Chen K, Xie G, Zhang Q, et al. Comparison of short-course with long-course preoperative neoadjuvant therapy for rectal cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(Supplement):S224-S31.

15. Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1298-303.

16. Castro B, Sousa FF, Pires AM, et al. 1627P Management of locally advanced rectal cancer during the COVID-19 outbreak: First results of a shift towards short course neoadjuvant radiotherapy. *Annals of Oncology*. 2021;32:S1155.

17. Curigliano G, Banerjee S, Cervantes A, et al. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1320-35.

Реферат

СРАВНЕНИЕ РАЗНЫХ СХЕМ ПРЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ПРЯМОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Муковоз О.Е.

Ключевые слова: рак прямой кишки, лучевая терапия, COVID-19

В Украине рак прямой кишки занимает пятое место по распространенности у мужчин и восьмое — у женщин. Проведение лучевой терапии является неотъемлемым компонентом лечения пациентов с раком прямой кишки начиная с IIa клинической стадии. На сегодняшний день окончательный консенсус касательно схемы проведения предоперационной лучевой терапии не достигнут. Может применяться как курс из 25-28 фракций облучения (45-50 Гр), так и кратковременная (5 фракций; 25 Гр) лучевая терапия. Целью работы являлось сравнение качества проведения длительного курса лучевой терапии в сравнении с кратковременным курсом у пациентов с раком прямой кишки. В исследование включено 108 пациентов, которым диагноз рака прямой кишки был установлен в течении 2020 г. врачами Коммунального предприятия «Полтавский областной клинический онкологический диспансер Полтавского областного совета». В зависимости от типа лучевой терапии пациенты были разделены на две группы: I «длительная лучевая терапия» (n=64) — пациенты, которые получали курс из 25-28

фракций по 5 Гр (суммарная доза 45-50 Гр); II (n=44) — пациенты, которым был назначен кратковременный курс облучения 5 фракций по 5 Гр. В I группе полный курс лучевой терапии получило лишь 73,4% пациентов (n=43), в то время как во II-й — 95,4% больных (n=42; (p=0,0042)). При анализе причин неполного завершения курса лучевой терапии установлено, что большинство пациентов не прошли последний в полном объеме из-за причин парамедицинского характера. Так, развитие токсических эффектов III-IV степени было зарегистрировано лишь у 10,5% больных (n=2) из числа не получивших полного курса облучения. Также в 26,3% случаев пациенты самостоятельно отказались от дальнейшего лечения. Около двух третей (63,2%; n=12) случаев незавершенного курса лучевой терапии возникли из-за логистических ограничений связанных с пандемией COVID-19. Таким образом, успешное лечение рака прямой кишки возможно лишь при комплексном использовании лучевых, химиотерапевтических и хирургических методов. В условиях пандемии COVID-19 предпочтение следует отдавать короткому курсу лучевой терапии.

Summary

COMPARISON OF DIFFERENT PREOPERATION RADIATION THERAPY SCHEMES FOR TREATMENT OF RECTAL CANCER DURING COVID-19 PANDEMIC

Mukovoz O.E.

Key words: rectal cancer, radiation therapy, COVID-19

Rectal cancer stands on the fifth place in men and on the eighth in women in morbidity in Ukraine. Radiation therapy is one of the integral components in the process of rectal cancer treatment in patients with IIa and more severe stages. In present, there is still no definitive consensus about preoperation radiation therapy scheme. Both “long” course, which consists from 25-28 radiation fractions (45-50 Gy), and “short” one (5 fractions; 25 Gy) can be used for preoperation therapy. The aim of the study was to compare quality of long and short radiation therapy courses during treatment of patients with rectal cancer. 108 patients were enrolled in the study. Their diagnosis of rectal cancer was established during year 2020 by doctors of Municipal Enterprise «Poltava Regional Clinical Oncology Dispensary of Poltava Regional Council». The patients were divided in two groups according to radiation therapy regimen: I group “long course of radiation therapy” (n=64) got 25-28 fractions 5 Gy each (total dose 45-52 Gy); II group (n=44) was treated with short-course of radiation, which consisted of 5 fractions 5 Gy each. Only 73.4% (n=47) of patients have totally completed the course of radiation therapy in the I group. In contrast, the II group showed much better result with 95.4% of total completion (n=42; p=0.0042). Analysis of factors, which led to therapy disruption, showed, that the majority of patients discontinued the course for paramedic reasons. Toxicity of III and IV levels was registered only in 10.5% of patients (n=2), who have not got full radiation treatment. In 26.3% (n=5) of cases patients refused from further radiation therapy. About two thirds (63.2%; n=12) have not finished the course because of logistic restrictions connected with COVID-19 pandemic. According to obtained data, we believe that successful treatment of rectal cancer is possible only with complex applying of radiation therapy, chemotherapy and surgery. Short radiation therapy course is preferable during COVID-19 pandemic.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.55

УДК 616.233-002-053.2

Фесенко М.Є., Козакевич В.К., Калюжка О.О., Фастовец М.М., Жук Л.А.

ОЦІНКА МІКРОБІОЦИНОТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З РІЗНИМИ КЛІНІЧНИМИ ФОРМАМИ БРОНХІТІВ

Полтавський державний медичний університет

Вступ. Неспецифічні захворювання органів дихання, зокрема, різні клінічні форми бронхітів у дітей раннього віку і підлітків, залишаються не тільки науковою проблемою, а й мають медико-соціальне значення. *Мета дослідження.* Метою даної роботи являлось уточнення диференційно-діагностичних критеріїв різних форм бронхітів у дітей на основі комплексної оцінки результатів бактеріологічного, клініко-рентгенологічних та бронхологічних обстежень хворих. *Матеріали і методи.* Представлені результати клінічного спостереження і обстеження 50 дітей з рецидивуючим (35) і обструктивним (15) бронхітами у віці від 4-х місяців до 3-х років. Згідно вікової періодизації, усі хворі були розділені на дві групи. Першу групу склали діти у віці від 4-х місяців до 1 року (10), до другої групи увійшли діти від 1 року до 3-х років (40). Матеріалом для бактеріологічного дослідження слугували мазки зі слизової оболонки передніх відділів зіву. Рентгенологічні і бронхологічні обстеження проводились за показаннями з врахуванням тяжкості та перебігу захворювання. *Висновки.* Отримані нами дані свідчать, що частота мікробної сенсibiliзації у дітей з рецидивуючим бронхітом є вищою, ніж у дітей з обструктивною формою бронхіту, що, вочевидь, являється сприятливим фоном для розвитку інфекційно-алергічної бронхіальної астми. Для хворих з обструктивним бронхітом більш характерним є стан бактеріальної полісенсibiliзації. Проведені дослідження свідчать про доцільність комплексного підходу та оцінки особливостей різних клінічних форм бронхітів у дітей раннього віку з врахуванням бактеріологічних, клініко-рентгенологічних та бронхологічних даних, що сприяє уточненню механізмів патогенезу даної патології та застосуванню раціональних методів терапії.

Ключові слова: діти раннього віку, бронхіти, мікробіоцинотичні порушення.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічних порушень у дітей раннього віку» (2020-2024 рр.), номер державної реєстрації 0120U102856.

Вступ

Неспецифічні захворювання органів дихання, зокрема, різні клінічні форми бронхітів у дітей раннього віку і підлітків, залишаються не тільки науковою проблемою, а й мають медико-соціальне значення. Результати європейських досліджень також звертають увагу на те, що приблизно 50% дітей раннього віку з різними клінічними формами бронхітів мали принаймні один епізод бронхо-обструктивного синдрому (БОС) [1, 2, 11]. Як відомо, це обумовлено морфофункціональними особливостями органів дихання у дітей раннього віку: відносно вузький просвіт дихальних шляхів, недостатня еластичність легень, недостатня ригідність грудної клітки, м'якість хрящів бронхів, багата васкуляризація слизової (легко виникає набряк), гіперсекреція в'язкого секрету, слабкість гладких м'язів бронхів [3, 4, 7]. Тому насамперед потрібно визначитись із походженням БОС – інфекційне, алергічне чи інфекційно-алергічне. З огляду на вищесказане: зростання частоти, тяжкості перебігу та прогнозу захворювання і труднощі діагностики різних клінічних форм бронхітів у дітей раннього віку обумовили проведення даного дослідження [5, 6, 8, 9, 10].

Мета дослідження

Метою даної роботи являлось уточнення диференційно-діагностичних критеріїв різних форм бронхітів у дітей на основі комплексної оцінки результатів бактеріологічного, клініко-

рентгенологічних та бронхологічних обстежень хворих.

Матеріали та методи дослідження

Представлені результати клінічного спостереження і обстеження 50 дітей з рецидивуючим (35) і обструктивним (15) бронхітами у віці від 4-х місяців до 3-х років. Згідно вікової періодизації, усі хворі були розділені на дві групи. Першу групу склали діти у віці від 4-х місяців до 1 року (10), до другої групи увійшли діти від 1 року до 3-х років (40). Проводилося повне клінічне обстеження хворих по загальноклінічних стандартах. Діагноз захворювання ставився на основі даних анамнезу, клінічної картини хвороби та результатів функціональних, діагностичних та лабораторних досліджень. з оцінкою тяжкості захворювання.

Матеріалом для бактеріологічного дослідження слугували мазки зі слизової оболонки передніх відділів зіву. Посів здійснювали через 30-60 хвилин після взяття матеріалу. Для первинного посіву використовували кров'яний агар, жовтково-соляний агар, агари Ендо і Сабуро, «шоколадний» агар. Рентгенологічні і бронхологічні обстеження проводились за показаннями з врахуванням тяжкості та перебігу захворювання.

Результати дослідження та їх обговорення

При спостереженні за особливостями клінічного перебігу бронхітів та вивченні даних раннього анамнезу дітей установлено, що 35

(70,0%) дітей народились від матерів з несприятливим акушерським анамнезом та різними хронічними екстрагенітальними захворюваннями.

До поступлення до клініки у обстежених дітей відмічались захворювання органів дихання, в тому числі 52,0% – перенесли гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), 30,0% – пневмонію. При клінічному обстеженні у багатьох дітей були виявлені супутні захворювання: хронічний тонзиліт та аденотонзиліт у 30 (60,0%), медикаментозна та харчова алергія у 34 (68,0%), анемія у 11 (22,0%), у 30 (60,0%) – рахіт II ступеню. У 20 хворих (40,0%) при рентгенологічному дослідженні діагностована гіперплазія вилочкової залози.

В зв'язку з тривалістю захворювання (від 3-х місяців до 3-х років) та рецидивуючим перебігом бронхіту 23 дитини (46,0%) не отримували профілактичних щеплень.

У 42 (84,0%) дітей бронхіт протікав в середньо тяжкій формі. За даними клініко-рентгенологічних та бронхологічних досліджень бронхіт у 15 дітей був обструктивним і у 35 дітей – рецидивуючим.

Симптоми бронхіту у вигляді різнокаліберних вологих та сухих розсіяних свистячих хрипів відзначались у всіх обстежених дітей. Частота, характер та кількість їх виявлення залежали від нозологічної форми та періоду захворювання. При обструктивному бронхіті в легенях спостерігалось локальне або піотальне тривале виявлення великої кількості різнокаліберних, частіше середньо- та великопухирчастих вологих хрипів. Для рецидивуючого бронхіту характерна наявність в легенях непостійних сухих свистячих хрипів в період нападів задухи.

При перкусії у 87,2% дітей визначався легеневиий звук з коробковим відтінком, у 12,8% – легеневиий звук. Кашель спостерігався у переважної більшості хворих (99,0%). У дітей з обструктивним бронхітом він був вологим, зі слизово-гнійним мокротинням. Малопродуктивний, сухий, нав'язливий кашель спостерігався при рецидивуючому бронхіті.

Обструктивний синдром відмічено у 27,0% обстежених. Він проявлявся вираженою задишкою експіраторного або змішаного характеру.

Аналіз результатів бактеріологічного дослідження мікрофлори верхніх дихальних шляхів показав, що в групі дітей з рецидивуючим бронхітом грампозитивні кокки виявлялись у 79,0% хворих в концентрації $10^2 - 10^4$ кл/гм з великою питомою вагою *St. epidermidis*. Монокультури мікрофлори ідентифікували у 58,0% випадків, серед дітей з видовими комбінаціями мікроорганізмів частіше зустрічались хворі з двокомпонентними асоціаціями. *S. viridans* у складі асоціативної мікрофлори виявлявся у 52,0% хворих, *St. aureus* – у 20,0%.

Поряд з кокковою флорою відзначалась висока частота висівання *Candida* та грамнегативних паличок – *Klebsiella*, *E. Coli*, *Enterobacter*.

У дітей з обструктивним бронхітом концентрація мікроорганізмів на слизовій зіві становила частіше за все $10^3 - 10^5$ кл/гм.

У міру потягання патологічного процесу в бронхах при обструктивному бронхіті зменшувалася загальна кількість грампозитивних кокків з одночасним збільшенням зустрічаємості й патогенних стрептококів, значна частота виявлення *Candida* та грамнегативних паличок. Зростає кількість хворих з багатовидовими асоціаціями мікроорганізмів. Монокультури виділені у 42,0% дітей. Отримані дані свідчать, що склад мікрофлори верхніх дихальних шляхів має особливості, які залежать від глибини та тяжкості ураження тканини бронхолегеневого апарату.

Важливим патогенетичним фактором у розвитку хронічного бронхіту являється бактеріальна сенсibiliзація. При аналізі рівня бактеріальної сенсibiliзації використовували алергени, які відповідали видам виділених у дітей мікробних збудників, тобто стрептококковий, стафілококковий і пневмококковий, а також алергени *E. Coli*.

Частота виявлення сенсibiliзації лімфоцитів до пневмококкового, стрептококкового, стафілококкового, *E. Coli* алергенів у дітей з рецидивуючим бронхітом становила відповідно 52,0%, 38,0%, 23,0% та 6,0%, а у дітей з обструктивним бронхітом – 46,0%, 48,0%, 32,0% та 12,0% відповідно.

Наведені дані показують, що при рецидивуючому бронхіті частіше спостерігалась сенсibiliзація лімфоцитів до алергенів пневмококка і стрептококка, а при обструктивному бронхіті – до алергенів пневмококка, стрептококка і стафілококка.

Найвищий рівень сенсibiliзації лімфоцитів визначався у разі тяжкого перебігу запального процесу в бронхах при низькій ефективності терапії, що проводилася.

Активність сенсibiliзації до пневмококка досягала 12-18% та перевищувала таку з іншими алергенами.

У дітей з обструктивним бронхітом полісенсibiliзація до бактеріальних алергенів визначалася частіше, ніж у разі рецидивуючого бронхіту (відповідно 42,0% та 28,0% дітей).

Згідно з існуючими уявленнями стан інфекційної сенсibiliзації обтяжує перебіг хвороби, сприяючи розвитку фіброзу, некрозу та прогресуванню запальних змін в тканинах органів дихання.

Висновки

Отримані нами дані свідчать, що частота мікробної сенсibiliзації у дітей з рецидивуючим бронхітом є вищою, ніж у дітей з обструктивною формою бронхіта, що, вочевидь, являється сприятливим фоном для розвитку інфекційно-алергічної бронхіальної астми. Для хворих з обструктивним бронхітом більш характерним є стан бактеріальної полісенсibiliзації.

Проведені дослідження свідчать про доціль-

ність комплексного підходу та оцінки особливостей різних клінічних форм бронхітів у дітей раннього віку з врахуванням бактеріологічних, клініко-рентгенологічних та бронхологічних даних, що сприяє уточненню механізмів патогенезу даної патології та застосуванню раціональних методів терапії.

Література

1. Abaturov Ole, Rusakova OO. Prohnozuvannia indyvidualnoho ryzyku rozvytku bronkhialnoi obstruktsii pry hostrykh bronkhitakh u ditei rannoho viku [Prediction of the individual risk of the development of bronchial obstruction in acute bronchitis in young children]. *Zdorov'e rebenka*. 2015.1(60):55-60. (Ukrainian)
2. Banadyha NV. Dyferentsiina diahnozyka ta likuvalna taktyka pediatra pry povtornykh epizodakh bronkhoobstruktyvnoho syndromu [Differential diagnosis and treatment tactics of a pediatrician in recurrent episodes of bronchoobstructive syndrome]. *Suchasna pediatria*. 2019.7(103):67-72. (Ukrainian)
3. Bokonbaeva SD, Apsamatova NM. Osoblyvosti klinichnoho perebihu hostroho obstruktyvnoho bronkhitu u ditei rannoho viku [Features of the clinical course of acute obstructive bronchitis in young children]. *Neonatology, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*. 2017.7;3(25):63-67. (Ukrainian)
4. Smiian OI, Plakhuta VA. Osoblyvosti klinichnoho perebihu hostroho obstruktyvnoho bronkhitu v ditei rannoho viku [Features of the clinical course of acute obstructive bronchitis in young

- children]. *Problemy bezpererвної medychnoi osvity ta nauky*. 2014.2:38-41. (Ukrainian)
5. Fesenko Mle, Ziuzina LS, Fastovets MM, et al. Hostri respiratorni rekurentni infektsii u ditei [Acute respiratory recurrent infections in children]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrain'skoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2019.9;4(68):34-38. (Ukrainian)
6. Fesenko Mle, Pokhytko VI, Ziuzina LS., et al. Bronhoskopichni rekurentni infektsii u ditei z khronichnyimi ta obstruktyvnyimi bronkhitamy [Bronchoscopic findings in children with chronic and obstructive bronchitis]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2015.4;1(124):158-163. (Ukrainian)
7. Zgherea D, Pagala S, Mendiratta M, et al. Bronchoscopic Findings in Children With Chronic Wet Cough. *Pediatrics*. 2012;129(2):e364–e369.
8. Carolan PL, Sharma GD. Pediatric Bronchitis. [Internet] Medscape. Updated: Oct 11, 2019. Available at <https://emedicine.medscape.com/article/1001332-overview>
9. Kantar A, Chang AB, Shields MD, et al. European Respiratory Society statement on protracted bacterial bronchitis in children. *European Respiratory Journal*. 2017.50:1602139.
10. Marsh RL, Kaestli M, Chang AB. The microbiota in bronchoalveolar lavage from young children with chronic lung disease includes taxa present in both the oropharynx and nasopharynx. *Microbiome*. 2016. 4;37.
11. Turunen R, Vuorinen T, Bochkov Yu, et al. Clinical and virus surveillance after the first wheezing episode: special reference to rhinovirus A and C species. *Pediatr Infect Dis J*. 2017.36(6):539-544.

Реферат

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОЦИНОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ БРОНХИТОВ

Фесенко М. Е., Козакевич В.К., Калюжка Е.А., Фастовец М.Н., Жук Л.А.

Ключевые слова: дети раннего возраста, бронхиты, микробиоцинотические нарушения.

Введение. Неспецифические заболевания органов дыхания, в частности различные клинические формы бронхитов у детей раннего возраста и подростков, остаются не только научной проблемой, но и имеют медико-социальное значение. **Цель исследования.** Целью данной работы было уточнение дифференциально-диагностических критериев различных форм бронхитов у детей на основе комплексной оценки результатов бактериологического, клиничко-рентгенологических и бронхологических обследований больных. **Материалы и методы.** Представлены результаты клинического наблюдения и обследования 50 детей с рецидивирующим (35) и обструктивным (15) бронхитами в возрасте от 4-х месяцев до 3-х лет. Согласно возрастной периодизации, все больные были разделены на две группы. Первую группу составили дети в возрасте от 4-х месяцев до 1 года (10), во вторую группу вошли дети от 1 года до 3-х лет (40). **Материалом для бактериологического исследования** служили мазки со слизистой оболочки передних отделов зева. Рентгенологические и бронхологические обследования проводились по показаниям с учетом тяжести и течения заболевания. **Выводы.** Полученные нами данные свидетельствуют, что частота микробной сенсibilизации у детей с рецидивирующим бронхитом выше, чем у детей с обструктивной формой бронхита, что, очевидно, является благоприятным фоном для развития инфекционно-аллергической бронхиальной астмы. Для больных с обструктивным бронхитом более характерно состояние бактериальной полисенсibilизации. Проведенные исследования свидетельствуют о целесообразности комплексного подхода и оценки особенностей различных клинических форм бронхитов у детей раннего возраста с учетом бактериологических, клиничко-рентгенологических и бронхологических данных, что способствует уточнению механизмов патогенеза данной патологии и применению рациональных методов терапии.

Summary

CHARACTERISTICS OF MICRO-BIOCOENOTIC DISORDERS IN YOUNG CHILDREN WITH DIFFERENT CLINICAL FORMS OF BRONCHITIS

Fesenko M. Ye., Kozakevich V.K., Kaliuzhka O.O., Fastovets M.M., Zhuk L.A.

Key words: young children, bronchitis, micro-biocoenotic disorders.

Introduction. Non-specific respiratory diseases, in particular, various clinical forms of bronchitis in young children and adolescents, are remaining not only a scientific problem, but also have medical and social impact. **The aim of this work is to clarify the differential diagnostic criteria for different forms of bronchitis in children based on a comprehensive assessment of the results of bacteriological, clinical-radiological and bronchological examinations of patients.** **Materials and methods.** The results of clinical observation and examination of 50 children with recurrent (35) and obstructive (15) bronchitis aged from 4 months to 3 years old are presented. According to age, all patients were divided into two groups. The first group consisted of children aged from 4 months to 1 year old (10), the second group included children aged from 1 to 3 years old (40). **Smears taken from the mucous membrane of the anterior pharynx served as material for bacteriological examination.** X-ray and bronchological examinations were conducted according to the

indications, taking into account the severity and course of the disease. Conclusion. Our data indicate that the frequency of microbial sensitization in children with recurrent bronchitis is higher than in children with obstructive form of bronchitis that is obviously a favourable background for the development of infectious-allergic bronchial asthma. For patients with obstructive bronchitis, the state of bacterial polysensitization is more typical. Conducted studies indicate the feasibility of a comprehensive approach and evaluation of various clinical forms of bronchitis in young children, taking into account bacteriological, clinical-radiological and bronchological data that help to clarify the mechanisms of pathogenesis of this pathology and the use of rational methods of therapy.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.58

УДК: 618.3/.4]-036:618.177](477.83)

Шлемкевич А.М., Шаргородська Є.Б., Школьник О.С., Гнатейко О.З.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК

З БЕЗПЛІДДЯМ В АНАМНЕЗІ

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна

Мета роботи. Аналіз даних соматичного, репродуктивного, гінекологічного анамнезу, перебігу та завершення вагітності у жінок з безпліддям в анамнезі серед контингенту Львівської області. *Матеріал і методи.* Проаналізовано дані результатів медико-генетичного консультування 170 жінок віком 18-42 років, з безпліддям в анамнезі (основна група). Порівняння проводили з аналогічними параметрами 80 здорових жінок, віком 18-42 років, контрольної групи. Вивчено дані соматичного, репродуктивного, гінекологічного анамнезу, перебіг та завершення вагітності. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету прикладних програм "Statistica 7.0" за допомогою стандартного пакету статистичного аналізу Excel 2013. Відмінності вважали вірогідними при рівні значущості $p < 0,05$. *Результати досліджень.* Проаналізовано дані карт медико-генетичного консультування 170 жінок з безпліддям в анамнезі за 2019-2021 рр. Встановлено, що жінки з безпліддям в анамнезі достовірно частіше були віком старше 36 років у порівнянні з показниками контрольної групи, мали соматичну захворюваність - 80,0% проти 20,0% у контрольній групі, з суттєвим переважанням серцево-судинної патології (21,8% проти 11,2%), ускладнений репродуктивний анамнез - 51 (30,0%) проти 11 (13,7%), в основному, за рахунок самовільних викиднів та замерлих вагітностей: 46(27,0%) проти 11(13,7%) відповідно. Обстежувані жінки частіше мали ускладнення репродуктивного анамнезу - 51 (30,0%) проти 11 (13,7%), в основному, за рахунок самовільних викиднів та замерлих вагітностей: 46(27,0%) проти 11(13,7%) відповідно. Обтяжений безпліддям гінекологічний анамнез відмічений у всіх 170(100,0%) жінок основної групи, серед показників якого найбільше відмічалось безпліддя як один діагноз - у 113 (66,5%) та у поєднанні з апоплексією яєчника 17(10,0%) і позаматковою вагітністю у 15 (8,8%) жінок, що було значно вище по відношенню до аналогічних даних у контрольній групі жінок - 2(2,6%) та 1(1,3%) жінок відповідно. Перебіг вагітності у жінок з безпліддям в анамнезі мав високу частоту ускладнень - 146(85,9%), проти 39(48,75%) в контрольній групі. Жінки з безпліддям в анамнезі народжували частіше вперше 110(64,7%), проти 35(43,7%) в контрольній групі. Аналіз отриманих даних показав наявність значного числа материнських чинників ризику акушерських ускладнень у даного контингенту жінок. Висновки. В результаті проведеної роботи встановлено, що чинниками ризику виникнення акушерської патології у жінок з безпліддям в анамнезі були вік старше 36 років (13,5%), ускладнений репродуктивний анамнез (30,0%), переважно, за рахунок самовільних викиднів та замерлих вагітностей (27,0%), ускладнений соматичний анамнез (80,0%) з суттєвим переважанням патології серцево-судинної системи (21,8%), обтяжений гінекологічний анамнез безпліддям - у всіх 170(100,0%), ускладнений перебіг вагітності (85,9%) проти 39(48,75%) в контрольній групі. Жінки основної групи частіше народжували вперше: 110(64,7%), проти 35(43,7%) пацієнток контрольної групи ($p < 0,05$). Кількість оперативних пологів шляхом кесарського розтину в основній групі хоча і була вищою, але достовірних відмінностей у порівнянні з цим показником у контрольній групі не встановлено: 42(24,7%) і 13(16,2%), відповідно, ($p > 0,05$). Вагітні жінки з безпліддям в анамнезі складають групу ризику щодо акушерських ускладнень.

Ключові слова: акушерські ускладнення, безпліддя, вагітність, пологи.

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи відділення пренатальної діагностики та перинатології ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» «Аналіз репродуктивного потенціалу населення Львівської області з урахуванням генетичного тестування поліморфізмів генів фолатного обміну для прогнозування перинатальної патології у жінок групи високого ризику», № державної реєстрації 0119U002287.

Вступ

Проблеми материнства і дитинства є першочерговими у вирішеннях основних Державних програм, присвячених охороні здоров'я України.

Останніми роками Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я (ВООЗ) розроблено «Стратегію ризику», направлену на виявлення причин різних ускладнень вагітності і пологів, а також на пошук шляхів підвищення ефективності охорони

материнства і дитинства [1, 2]. Особливості перебігу гестаційного процесу і його результатів значною мірою визначаються станом материнського організму, який залежить від стану репродуктивної функції [1, 3].

В умовах гострої демографічної кризи в Україні та наростаючої деградації природного середовища та популяції зростає актуальність проблеми контролю та збереження генофонду населення [1, 3]. Рівень реабілітації біологічного потенціалу нації відображає стан репродуктивного здоров'я жінок, яке є дзеркалом демографічних процесів що відбуваються в суспільстві [2, 3].

Проблема лікування безпліддя в даний час набуває не тільки медичного, але і соціального значення.

Розвиток сучасних технологій діагностики і лікування жіночого безпліддя дозволяє підвищити число жінок, у яких настає вагітність. Проте ці пацієнтки складають групу високого ризику по розвитку акушерських ускладнень, які є основними причинами високого рівня перинатальної та акушерської патології [1, 2, 3].

Останнім часом наголошується на збільшенні частоти пологів у жінок, які лікувалися з приводу різних форм безпліддя, що пов'язане з широким впровадженням сучасних діагностичних і лікувально-профілактичних технологій, особливо з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [4, 5]. В даний час немає єдиної думки щодо того, чи є безпліддя чинником ризику акушерських і перинатальних ускладнень. З одного боку, не стільки наявність безпліддя, скільки несприятливий преморбідний фон впливає на перебіг і результат вагітності [6]. Проте, на думку низки авторів, наявність початкового жіночого безпліддя є серйозним чинником ризику, особливо для жінок, які тривалий час лікувалися і вимушені були використовувати ДРТ [7, 8].

Перебіг вагітності та пологів у жінок з безпліддям в анамнезі може частіше ніж звичайно, мати акушерські та перинатальні ускладнення і, як наслідок, вести до погіршення кінцевих результатів проведеного лікування безпліддя. Серед основних причин такої негативної тенденції виділяють наступні: ріст соматичної захворюваності серед жінок репродуктивного віку, початкові порушення репродуктивної функції, несприятливий вплив екологічних факторів та інші. [9, 10].

Причини жіночого безпліддя коливаються в широких межах: порушення овуляції – 35-40%, непрохідність маткових труб – 30-70%, поєднання гінекологічної та соматичної патології – 15-25%, неплодність неясного ґенезу – до 10%, імунологічні причини – 2% [11,12]. За даними низки дослідників, жіночий чинник безпліддя зустрічається в 44,4% випадків; чоловічий – в 19,3%; поєднання жіночого та чоловічого безпліддя – у 34,2% сімей [12].

Не дивлячись на значну кількість сучасних методів діагностики у хворих з порушенням ре-

продукції, значної уваги заслуговують коректна оцінка гінекологічного і соматичного анамнезу, показники становлення репродуктивної функції, з певним акцентом на виявлення найбільш інформативних ознак репродуктивного здоров'я [13, 14].

Дані літератури про методики прогнозування перинатальної патології та ефективної профілактики з урахуванням форми і методів лікування жіночої неплодності неоднозначні [14, 15]. Недостатньо вдосконалений алгоритм пренатального моніторингу пацієнток у різні терміни вагітності, а також тактика їх розродження при різних термінах гестації [2, 14, 16, 17]. Усе це свідчить про актуальність обраного напрямку у вирішенні сучасної акушерської проблеми.

Аналіз даних ускладнень перебігу вагітності і пологів, що можуть бути ймовірними материнськими чинниками перинатальної патології у жінок з неплоддям в анамнезі, дасть можливість розробити адекватні шляхи профілактики та лікування зазначених станів.

Знання про материнські чинники ризику перинатальної патології у жінок з безпліддям в регіоні необхідні для розробки нових інформаційних маркерів ризику акушерських ускладнень у жінок репродуктивного віку [2, 11, 12]. Це дозволить сформувати базу даних для наступних досліджень, що сприятиме своєчасному виявленню вагітних жінок групи високого ризику акушерських ускладнень та сприятиме покращенню прогнозу вагітності. Отримані дані дозволять створити передумови для вдосконалення підходів до визначення групи ризику перинатальної патології, вдосконаленню спеціалізованої допомоги вагітним з ризиком вродженої патології плода [1, 4, 10, 12]. Ефективне зниження перинатальних втрат вимагає ґрунтовного аналізу та систематизації факторів ускладнень перебігу вагітності і методу розродження, що дозволить вдосконалити принципи спостереження за даною контингентом жінок [2, 12, 14, 15].

Найбільш ефективним і дієвими методом фахівці називають прегравідарну підготовку, тобто завчасне планування вагітності. Саме тому базовим, основним і найважливішим інструментом профілактики перинатальної патології вважається прегравідарна підготовка і профілактика ускладнень перебігу вагітності та пологів [2, 13, 16, 17].

Мета роботи

Аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з безпліддям в анамнезі серед контингенту Львівської області.

Матеріал і методи

Для досягнення мети проведено аналіз клінічно-епідеміологічних та медично-статистичних даних первинної медичної документації (250 документів). Проаналізовано дані та результати медико-генетичного консультування (МГК) 170 жінок, віком 18-42 років (середній вік складав

28,8±6,6) з безпліддям в анамнезі (основна група). Порівняння проводили з аналогічними параметрами контрольної групи. До групи контролю увійшли 80 здорових жінок, віком 18-42 років (середній вік складав 27,4±5,5), які звертались у Медико-генетичний центр ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України за період 2019-2021 рр. з метою планування сім'ї та спостереження за перебігом вагітності. У процесі виконаної роботи вивчено дані соматичного, репродуктивного, гінекологічного анамнезу, перебіг та завершення вагітності. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету прикладних програм "Statistica 7.0" за допомогою стандартного пакету статистичного аналізу Excel 2013. Достовірності між різними групами досліджували за критерієм Пірсона χ^2 . Відмінності вважали вірогідними при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

З метою створення реєстру жінок з безпліддям в анамнезі у Львівській області проаналізовано 710 карт медико-генетичного консультування (МГК), з яких відібрано 170 (23,9%) карт МГК пацієнок з безпліддям в анамнезі (основна група) та 100 карт МГК пацієнок контрольної групи, які не мали в анамнезі безпліддя. Критеріями відбору при формуванні реєстру жінок в основну групу було безпліддя в анамнезі.

Вивчались шляхом ретроспективного анамнезу соматичний, репродуктивний, гінекологічний анамнез, перебіг та завершення вагітності.

Аналіз вікової характеристики жінок обох груп показав, що серед пацієнок основної групи, з безпліддям в анамнезі, було достовірно більше пацієнок віком старше 36 років у порівнянні з показниками контрольної групи ($p < 0,05$), табл. 1.

Таблиця 1

Вікова характеристика та порядковий номер вагітності жінок обох груп

| Показники | Основна група (n=170) | | Контрольна група (n=80) | | Статистичні показники | |
|------------------------------------|-----------------------|------|-------------------------|------|-----------------------|----------|
| | п | % | п | % | χ^2 | p |
| Вікова група | | | | | | |
| 16 – 20 років | 20 | 11,8 | 8 | 10 | 0,005 | p > 0,05 |
| 21 - 25 років | 51 | 30 | 32 | 40 | 3,762 | p > 0,05 |
| 26 - 30 років | 41 | 24,1 | 23 | 28,8 | 1,579 | p > 0,05 |
| 31 - 35 років | 35 | 20,6 | 15 | 18,6 | 0,352 | p > 0,05 |
| Більше 36 років | 23 | 13,5 | 2 | 2,6 | 15,039 | p < 0,05 |
| Порядковий номер вагітності | | | | | | |
| Вагітність I | 111 | 65,3 | 71 | 88,7 | 15,115 | p < 0,05 |
| Вагітність II | 29 | 17,1 | 6 | 7,5 | 4,128 | p > 0,05 |
| Вагітність III | 19 | 11,2 | 3 | 3,7 | 3,738 | p > 0,05 |
| Вагітність IV і більше | 11 | 6,4 | - | - | 5,415 | p < 0,05 |

Примітка: p – статистична значущість відмінностей показників основної групи порівняно з контрольною групою

Встановлено, що пацієнтки основної групи достовірно рідше були вагітними вперше – 111(65,3%), проти 71 (88,7%) в контрольній групі, та частіше мали четверту і більше вагітність за рахунком: 11(6,4%). В контрольній групі таких жінок не було ($p < 0,05$), (табл.1).

Аналіз даних про соматичну захворюваність показав, що достовірно частіше вона мала місце в основній групі (80,0% проти 20,0%, $p < 0,05$) з суттєвим переважанням серцево-судинної патології (21,8% проти 11,2%, $p < 0,05$), табл. 2.

Захворювання ендокринної системи, сечовидільної системи та їх різні поєднання у жінок основної групи відмічались значно частіше у порівнянні з аналогічними показниками у жінок контрольної групи, але вони не мали достовірної значущості (табл.2). Так, поєднання патології серцево-судинної системи та ендокринної патології в основній групі жінок становило 13,5%, а в контрольній - 8,7% ($p > 0,05$); патологія сечовидільної системи та ендокринна патологія складала, відповідно, 11,2% та 6,2% ($p > 0,05$); патологія сечовидільної системи у поєднанні з хронічними інфекційними захворюваннями відповідно 16,5% та 11,2% ($p > 0,05$), табл.2.

Аналіз даних про особливості репродуктивного анамнезу у жінок з безпліддям у порівнянні з аналогічними показниками у жінок контрольної

групи показав, що пацієнти основної групи достовірно частіше мали ускладнення репродуктивного анамнезу 51 (30,0%) проти 11 (13,7%) ($p < 0,05$), найчастіше за рахунок самовільних викиднів та замерлих вагітностей: 46(27,0%) проти 11(13,7%) відповідно, ($p < 0,05$, табл.2).

При вивченні показників гінекологічного анамнезу встановлено, що ускладнення мали всі 170(100,0%) жінок основної групи і лише 19(23,8%) пацієнок з контрольної групи ($p < 0,05$, табл.2). Причому, в основній групі 113(66,5%) жінок мали один гінекологічний діагноз "Безпліддя", а решта обстежуваних жінок – 57(33,5%) окрім безпліддя, мали ще лейоміому матки – 15(8,8%), апоплексію яєчника – 17(10,0%), ерозію шийки матки – 10(5,9%), позаматкову вагітність - 15(8,8%).

У жінок контрольної групи ускладнення гінекологічного анамнезу спостерігалось значно рідше: лейоміома матки – у 7(8,7%) жінок, апоплексія яєчника – 2(2,6%), ерозія шийки матки – 9(11,2%), позаматкова вагітність – 1(1,3%) випадків. Достовірна різниця у цих показниках обох груп встановлена лише у збільшенні кількості апоплексії яєчника та позаматкової вагітності в жінок основної групи у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$, табл.2).

Актуальні проблеми сучасної медицини

Таблиця 2
Соматичний, репродуктивний та гінекологічний анамнез у жінок обох груп

| Показники соматичного анамнезу | Основна група (n=170) | | Контрольна група (n=80) | | Статистичні показники | |
|---|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-----------------------|-------|
| | Кількість жінок | | Кількість жінок | | χ^2 | p |
| | п | % | п | % | | |
| Соматичний анамнез | | | | | | |
| Без ускладнень | 34 | 20,0 | 37 | 46,25 | 18,434 | <0,05 |
| Ускладнений анамнез | 136 | 80,0 | 43 | 53,75 | 18,434 | <0,05 |
| Патологія серцево-судинної системи | 37 | 21,8 | 9 | 11,2 | 4,006 | <0,05 |
| Патологія серцево-судинної системи +ендокринна патологія | 23 | 13,5 | 7 | 8,7 | 1,177 | >0,05 |
| Ендокринна патологія | 15 | 8,8 | 9 | 11,2 | 0,369 | >0,05 |
| Патологія сечовидільної системи + ендокринна патологія | 19 | 11,2 | 5 | 6,2 | 1,521 | >0,05 |
| Патологія сечовидільної системи + хронічні інфекційні захворювання | 28 | 16,5 | 9 | 11,2 | 1,176 | >0,05 |
| Патологія серцево-судинної системи + хронічні інфекційні захворювання | 14 | 8,2 | 4 | 5,0 | 0,852 | >0,05 |
| Репродуктивний анамнез | | | | | | |
| Без ускладнень | 119 | 70,0 | 69 | 86,3 | 7,703 | <0,05 |
| Ускладнений анамнез | 51 | 30,0 | 11 | 13,7 | 13,26 | <0,05 |
| Самовільні викидні, завершені вагітності | 46 | 27,0 | 11 | 13,7 | 5,473 | <0,05 |
| ВВР плода в анамнезі | 3 | 1,8 | - | - | 1,429 | >0,05 |
| Мертвонародження | 2 | 1,2 | - | - | 0,949 | >0,05 |
| Гінекологічний анамнез | | | | | | |
| Без ускладнень | - | - | 61 | 76,2 | 171,462 | <0,05 |
| Ускладнений анамнез | 170 | 100,0 | 19 | 23,8 | 171,462 | <0,05 |
| Безпліддя | 113 | 66,5 | - | - | 97,037 | <0,05 |
| Лейоміома матки | 15 | 8,8 | 7 | 8,7 | 0,0 | >0,05 |
| Апоплексія яєчника | 17 | 10,0 | 2 | 2,6 | 4,357 | <0,05 |
| Ерозія шийки матки | 10 | 5,9 | 9 | 11,2 | 2,323 | >0,05 |
| Позаматкова вагітність | 15 | 8,8 | 1 | 1,3 | 5,209 | <0,05 |

Примітка: p – статистична значущість відмінностей показників основної групи порівняно з контрольною групою

Таблиця 3
Перебіг вагітності та пологів у жінок з безпліддям та контрольною групою

| Показники | Основна група n=170 | | Контрольна група n=80 | | Статистичні показники | |
|---|---------------------|------|-----------------------|-------|-----------------------|--------|
| | п | % | п | % | χ^2 | p |
| Показники перебігу вагітності | | | | | | |
| Без ускладнень | 24 | 14,1 | 41 | 51,25 | 38,99 | <0,05 |
| З ускладненням | 146 | 85,9 | 39 | 48,75 | 18,434 | <0,05 |
| Ранній гестоз | 9 | 5,3 | 1 | 3,6 | 2,317 | >0,05 |
| Прееклампсія | 6 | 3,5 | - | - | 2,893 | >0,05 |
| Ранній гестоз+анемія | 11 | 6,5 | 4 | 5,0 | 0,209 | >0,05 |
| Прееклампсія+анемія | 7 | 4,1 | 2 | 2,5 | 0,41 | >0,05 |
| Ранній гестоз+прееклампсія | 2 | 1,2 | - | - | 0,949 | >0,05 |
| Ранній гестоз+загроза переривання вагітності | 15 | 8,8 | 4 | 5,0 | 1,133 | >0,05 |
| Загроза переривання I половини вагітності | 18 | 0,6 | 5 | 6,25 | 1,226 | >0,05 |
| Загроза переривання II половини вагітності | 14 | 8,2 | 6 | 7,6 | 0,04 | >0,05 |
| Анемія | 16 | 9,4 | 6 | 7,6 | 0,248 | >0,05 |
| Загроза переривання II половини вагітності+анемія | 11 | 6,4 | 4 | 5,0 | 0,209 | >0,05 |
| Прееклампсія+загроза переривання I і II половини вагітності | 7 | 4,1 | 2 | 2,5 | 0,41 | >0,05 |
| Пієлонефрит | 14 | 8,2 | 4 | 5,0 | 0,852 | >0,05 |
| Багатовіддя | 9 | 5,3 | 2 | 2,5 | 1,01 | >0,05 |
| Маловіддя | 7 | 4,1 | 1 | 1,2 | 1,444 | >0,05 |
| Характеристика пологів | | | | | | |
| Пологи перші | 110 | 64,7 | 35 | 43,7 | 9,807 | p<0,05 |
| Пологи повторні | 60 | 35,3 | 45 | 56,3 | 9,807 | p<0,05 |
| Пологи фізіологічні | 128 | 75,3 | 67 | 83,8 | 2,267 | p>0,05 |
| Пологи шляхом кесарського розтину | 42 | 24,7 | 13 | 16,2 | 2,267 | p>0,05 |

Примітка: χ^2 - критерій Пірсона; p – статистична значущість відмінностей показників основної групи порівняно з контрольною групою

Клінічний перебіг вагітності у жінок з безпліддям в анамнезі характеризувався високою частотою ускладнень - 146(85,9%) проти 39(48,75%), (p<0,05, табл.3), але достовірних відмінностей між нозологічними показниками в

обох групах не встановлено. Лише у 24(14,1%) жінок основної групи не відмічалось ускладнень перебігу вагітності. В контрольній групі таких жінок було 41(51,25%) (p<0,05, табл.3).

При аналізі характеристики пологів у жінок

обох груп встановлено, що в основній групі було достовірно більше пацієнток, що народжували вперше: 110(64,7%) проти 35(43,7%), ($p < 0,05$, табл.3). В той же час, кількість пологів шляхом кесарського розтину в основній групі була більше: 42(24,7%) проти 13(16,2%), ($p > 0,05$). Фізіологічні пологи відбулися у 128(75,3%) жінок основної групи та у 67(83,8%) пацієнток з контрольної групи, але без суттєвої статистичної різниці ($p > 0,05$, табл.3).

У жінок з безпліддям в анамнезі народилось 147(86,5%) доношених та 23 (13,5%) недоношених дітей, а в жінок контрольної групи - 74 (92,5%) та 6(7,5%) відповідно. Достовірної різниці у зазначених показниках не встановлено.

Жіноче безпліддя – це основний фактор, який робить продовження роду людського неможливим. Тому необхідно своєчасно діагностувати можливі порушення в репродуктивній системі жінки і вчасно їх усувати [16, 18]. Відомо, що вагітність – один із небагатьох фізіологічних станів, що вимагають дострокової і кардинальної перебудови функціональних систем організму у зв'язку з необхідністю підтримки гомеостазу на новому, енергетично більш вищому рівні. На думку низки авторів, наявність початкового жіночого безпліддя є серйозним чинником ризику ускладнень для здоров'я жінок, які тривалий час лікувалися [10, 11].

Враховуючи напруженість механізмів адаптації організму матері під час вагітності та наявність факторів, здатних негативно вплинути на перебіг вагітності, пологи та стан новонародженого, важливим є дослідження материнських чинників ризику акушерських ускладнень у жінок з безпліддям в анамнезі [2, 11, 16].

У нашому дослідженні проаналізовано соматичний, репродуктивний, гінекологічний анамнез, перебіг вагітності та пологів жінок з безпліддям в анамнезі у порівнянні з жінками репродуктивного віку, які не мали безпліддя. Жінки основної групи достовірно частіше були віком старше 36 років у порівнянні з показниками контрольної групи, мали соматичну захворюваність - 80,0% проти 20,0% в контрольній групі, з суттєвим переважанням серцево-судинної патології (21,8% проти 11,2%), ускладнений репродуктивний анамнез - 51 (30,0%) проти 11 (13,7%), в основному, за рахунок самовільних викиднів та завірлих вагітностей: 46(27,0%) проти 11(13,7% відповідно). Обтяжений гінекологічний анамнез відмічений у всіх 170(100,0%) жінок основної групи, серед показників якого найбільше відмічалось безпліддя як монодіагноз – у 113 (66,5%) жінок. та у поєднанні з апоплексією яєчника 17(10,0%) та позаматковою вагітністю- у 15 (8,8%) осіб по відношенню до аналогічних даних у контрольній групі жінок – 2(2,6%) та 1(1,3%) відповідно. Перебіг вагітності у жінок з безпліддям в анамнезі мав високу частоту ускладнень - 146(85,9%), проти 39(48,75%) в контрольній групі; жінки з безпліддям в анамнезі народжували

вперше: 110(64,7%), проти 35(43,7%) в контрольній групі.

Аналіз отриманих даних показав наявність значного числа материнських чинників ризику акушерських ускладнень у даного контингенту жінок.

Висновки

1. Віковий склад жінок з безпліддям в анамнезі був достовірно старший: більше 36 років мали 23(13,5%) проти 2(2,6%) жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

2. Жінки основної групи достовірно частіше у порівнянні з контрольною групою жінок мали ускладнений репродуктивний анамнез (51-30,0% проти 11-13,7%, $p < 0,05$), переважно, за рахунок самовільних викиднів та завірлих вагітностей (46-27,0% проти 11- 13,7%, $p < 0,05$) відповідно.

3. Соматичний анамнез у жінок основної групи достовірно частіше був обтяжений (80,0% проти 29,0%, $p < 0,05$), з суттєвим переважанням патології серцево-судинної системи (21,8% проти 11,2%, $p < 0,05$).

4. Обтяжений гінекологічний анамнез відмічений у всіх 170(100,0%) жінок з безпліддям, серед показників якого найбільше складало безпліддя як монодіагноз -113 (66,5%) та у поєднанні з апоплексією яєчника 17(10,0%) і позаматковою вагітністю -15 (8,8%) по відношенню до аналогічних даних у контрольній групі жінок - 2(2,6%) та 1(1,3%) відповідно ($p < 0,05$).

5. Встановлено достовірні відмінності в частоті ускладнень перебігу вагітності у жінок з безпліддям в анамнезі у порівнянні з жінками контрольної групи: 146(85,9%), проти 39(48,75%) відповідно; жінки основної групи частіше народжували вперше: 110(64,7%), проти 35(43,7%) пацієнток контрольної групи ($p < 0,05$).

6. В основній групі у 128(75,3%) жінок та у 67(83,8%) жінок контрольної групи відбулись фізіологічні пологи, кількість оперативних пологів шляхом кесарського розтину в основній групі хоча і була вищою, але достовірних відмінностей не встановлено: 42(24,7%) жінок проти 13(16,2%), ($p < 0,05$).

7. У жінок з безпліддям в анамнезі народилось 147(86,5%) доношених дітей та 23 (13,5%) недоношених дітей, а в жінок контрольної групи - 74 (92,5%) та 6(7,5%) відповідно. Достовірної різниці у зазначених показниках не встановлено ($p > 0,05$).

Перспективи подальших досліджень

У перспективі подальших досліджень планується визначити плодові чинники ризику перинтальної патології у жінок з безпліддям в анамнезі, які можуть впливати на репродуктивний потенціал населення Львівської області, що дозволить розробити стратегію подолання обмеженого відтворення популяції.

Література

- Antypkin YuG, Volosovecz OP, Majdannik OP. Stan zdorov'ya dityachogo naselennya - majbutnye krajiny [The state of health of children is the future of countries] Zdorov'e rebenka 2018;13(1):1-11. (Ukrainian).
- Veropotvelyan PN, Cexmystrenko YS, Veropotvelyan NP, Glamazda AY. Sovremenniy podhod k sohraneniyu reproduktivnogo potentsiala [A modern approach to preserving reproductive pote] Zdorov'e zhenshchiny. 2015; (9): 94-97. (Ukrainian).
- Medvedyev MV, Davydova YuV. Profilaktyka perynatalnyx vtrat: na shlyaxu do personalizovanoj medycyny [Prevention of perinatal losses: on the way to personalized medic]. Perinatologiya i Pediatriya. 2016; 1(65): 59-65. (Ukrainian).
- Tarasenko KV. Osoblyvosti gormonalnoj regulyaciyi reproduktivnoyi systemy u vagitnyx zhinkov z ozhyrnyam [Features of hormonal regulation of the reproductive system in pregnant women from obesity]. Visnyk problem biologiyi i medy cy'ny : Ukrayinskyj naukovopraktychny zhurnal. 2014; 3(4): 204-207. (Ukrainian).
- Deborah R. Maiese , Alisha Keehn, Megan Lyon. Current conditions in medical genetics practice. [Internet] Genetics in Medicine 2019. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41436-018-0417-6>.
- Göçmen A, Atak T. Diagnostic laparoscopy findings in unexplained infertility cases. Clin Exp Obstet Gynecol. 2012; 39 (4):452-453.
- Abashidze AA, Arakelyan V. Trubno-peritonealnoe besplodie i laparoskopiya. Aktualnost problemy [Tubo-Peritoneal Infertility and Laparoscopy. Relevance of the Problem]. Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya. 2016;10(2):77-79. (Russian).
- Nayak PK, Mahapatra PC, Mallick J, et al. Role of diagnostic hysterolaparoscopy in the evaluation of infertility: A retrospective study of 300 patients. J Hum Reprod Sci. 2013; 6 (1): 32-4.
- Claramonte Nieto M, Meler Barrabes E, Garcia Martínez S, et al. Impact of aging on obstetric outcomes: defining advanced maternal age in Barcelona. BMC Pregnancy Childbirth. 2019;19(1):342-5.
- Kogan EA, Akopova EO, Unanyan AL. Besplodie pri endometrioze: kratkij ocherk sovremennyh predstavlenij. [Infertility in endometriosis: a brief outline of modern concepts] Prostranstvo i vremya. 2017; 1 (27): 251-259. (Russian).
- Klemetti R. At what age does the risk for adverse maternal and infant outcomes increase – nationwide register-based study on first births in Finland in 2005-2012. Acta Obstet Gynecol Scand. 2016;(13):267-72.
- Zhang X, Lou H, Tang X, Chen X. Socio-demographic characteristics and outcomes of pregnant women who delivered prior to and after the termination of the one-child policy in China: a comparative study. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):31-5.
- Adamyanyan LV, Martirosyan YO, Asaturova AV. Etiopatogenez endometrioz-assotsirovannogo besplodiya (obzor literatury) [Etiopathogenesis of endometriosis-associated infertility (a review)]. Problemy reproduktivnoy medycyny. 2018;24(2):28-33. (Russian).
- Medjidova AM, Esedova AE. Aktualnyye voprosy diagnostiki i lecheniya besplodiya u jenshin s vnutrennim genitalnym endometriozom. [Topical issues of diagnosis and treatment of infertility in women with internal genital endometriosis] Research'n Practical Medicine Journal. 2017;4(4):89-98. (Russian).
- Kortekaas JC, Kazemier BM, Keulen KJK, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes of late- and postterm pregnancies in advanced maternal age: A national cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020.99(8):1022-1030.
- Medvedyev MV, Davydova YuV. Profilaktyka perynatalnyx vtrat: na shlyaxu do personalizovanoj medycyny. [Prevention of perinatal losses: on the way to personalized medicine]. Perinatologiya i Pediatriya. 2016; 1(65): 59-65.
- Metcalfe A, Ahmed SB, Nerenberg K. Age-period-cohort effects in pre-existing and pregnancy-associated diseases amongst primiparous wome. Biol Sex Differ. 2020.11(1):19.
- Nazarenko LH. Stratehiia perynatalnoho ryzyku: nevyrisheni ta dyskusiini pytannia. [Perinatal risk strategy: unresolved and debatable issues]. Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny. 2021; 5-6:20-21. (Ukrainian).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутній конфлікт інтересів.

Усі автори сприяли збору, аналізу та інтерпретації даних, критично переглядаючи їх та остаточно затверджуючи версію, яка має бути опублікована. Усі автори прочитали та погодились з опублікованою версією рукопису.

Підготовка цієї роботи не потребувала фінансування.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ В АНАМНЕЗЕ

Шлемкевич А.М., Шаргородская Е.Б., Школьник Е.С., Гнатейко А.З.

Ключевые слова: акушерские осложнения, бесплодие, беременность, роды, факторы риска

Цель работы. Анализ данных соматического, репродуктивного, гинекологического анамнеза, течения и завершения беременности у женщин с бесплодием в анамнезе среди контингента Львовской области. Материал и методы. Проанализированы данные и результаты медико-генетического консультирования 170 женщин в возрасте 18-42 лет с бесплодием в анамнезе (основная группа). Сравнение проводили с аналогичными параметрами 80 здоровых женщин в возрасте 18-42 лет контрольной группы. Изучены данные соматического, репродуктивного, гинекологического анамнеза, течение и завершение беременности. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 с помощью стандартного пакета статистического анализа Excel 2013. Отличия считали вероятными при уровне значимости $p < 0,05$. Результаты исследований. Проведен анализ данных результатов медико-генетического консультирования 170 женщин с бесплодием в анамнезе за 2019-2021 гг. Установлено, что пациентки с бесплодием в анамнезе достоверно чаще были возрастом старше 36 лет по сравнению с такими же показателями контрольной группы. У них был осложненный соматический анамнез - 80,0% против 20,0% в контрольной группе, с существенным преобладанием сердечно-сосудистой патологии (21,8% и 11,2%), а также у них чаще отмечались осложнения репродуктивного анамнеза - 51 (30,0%) против 11 (13,7%), в основном, за счет самопроизвольных выкидышей и замерших беременностей: 46 (27,0%) и 11 (13,7%) соответственно. Гинекологический анамнез у всех этих пациенток был осложнен бесплодием, причем только бесплодие было у 113 (66,5%), а в сочетании с апоплексией яичника – у 17(10,0%) и с внематочной беременностью - 15 (8,8%), что было достоверно выше по отношению к аналогичным данным в контрольной группе женщин - 2(2,6%) та 1(1,3%) соответственно. У женщин с бесплодием в анамнезе отмечена высокая частота осложнений течения беременности - 146(85,9%), против 39(48,75%) в контрольной группе, они чаще рожали впервые: 110(64,7%), а в контрольной группе таких женщин было 35(43,7%). Анализ полученных данных показал наличие большого числа материнских факторов риска акушерских осложнений у данного контингента женщин. Выводы. В результате проведенной работы установлено, что факторами риска возникновения акушерской патологии у женщин с бесплодием в анамнезе предположительно был возраст старше 36 лет (13,5%), осложненный репродуктивный анамнез (30,0%), преимущественно, за счет самопроизвольных выкидышей и замерших беременностей

(27,0%), осложненный соматический анамнез (80,0%) с существенным преобладанием патологии сердечно-сосудистой системы (21,8%). Отягощенный бесплодием гинекологический анамнез отмечен у всех 170(100,0%) женщин основной группы, а также установлены достоверное увеличение показателей сочетания бесплодия с апоплексией яичника -17(10,0%) и с внематочной беременностью - 15 (8,8%) в анамнезе по сравнению с контрольной группой - 2(2,6%) та 1(1,3%) соответственно. Осложненное течение беременности было у (85,9%) женщин с бесплодием в анамнезе и у 39(48,75%) в контрольной группе; они чаще рожали впервые: 110(64,7%) против 35(43,7%) пациенток контрольной группы ($p<0,05$). Женщины с бесплодием в анамнезе составляют группу риска в отношении акушерских осложнений.

Summary

PECULIARITIES OF PREGNANCY AND DELIVERY IN WOMEN WITH HISTORY OF INFERTILITY

Shlemkevich A.M., Sharhorodska Ye.B., Shkolnyk O.S., Hnateiko O.Z.

Key words: obstetric complications, infertility, pregnancy, childbirth, risk factors

Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv. Ukraine.

Objective: to analyze data on somatic, reproductive, gynaecological history, pregnancy course and outcomes in women with a history of infertility residing in the Lviv region. Material and methods. The data and results of medical genetic counselling of 170 women aged 18-42 with a history of infertility (main group) were analyzed. The comparison was carried out with similar parameters of 80 healthy women aged 18-42 years in the control group. The data of somatic, reproductive, gynecological anamnesis, the pregnancy course and outcomes were studied. Statistical processing of the findings obtained was carried out by the Statistica 7.0 software package using the standard Excel 2013 statistical analysis package. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Results. The analysis of the data of the results of medical genetic counselling of 170 women with a history of infertility for 2019-2021 was carried out. The patients with a history of infertility were significantly more likely to be over 36 years of age compared to the same indicators in the control group. They had a complicated somatic anamnesis, 80.0% versus 20.0% in the control group, with a significant predominance of cardiovascular pathology (21.8% and 11.2%), and they also more often had reproductive history complications, 51 (30.0%) versus 11 (13.7%), mainly due to spontaneous miscarriages and missed pregnancies: 46 (27.0%) and 11 (13.7%), respectively. The gynaecological history in all these patients was complicated by infertility, and only infertility was in 113 (66.5%); infertility in combination with ovarian apoplexy was found in 17 (10.0%) and with ectopic pregnancy in 15 (8.8%) that was significantly higher in relation to respective data in the control group of women: 2 (2.6%) and 1 (1.3%), respectively. In women with a history of infertility, a high incidence of pregnancy complications was noted: 146 (85.9%) versus 39 (48.75%) in the control group: they more often gave birth for the first time: 110 (64.7%), and 35 (43.7%) in the control group. Analysis of the data obtained showed the presence of a large number of maternal risk factors for obstetric complications in this group of women. Conclusion. The study has demonstrated the risk factors for the occurrence of obstetric pathology in women with a history of infertility include presumably older age (over 36 years) (13.5%), a complicated reproductive history (30.0%) mainly due to spontaneous miscarriages and missed pregnancies (27.0%); complicated somatic history (80.0%) with a significant predominance of the pathology of the cardiovascular system (21.8%). A gynaecological history aggravated by infertility was found in all 170 (100.0%) women of the main group, and a significant increase in the combination of infertility with ovarian apoplexy was detected in 17 (10.0%) and with ectopic pregnancy - in 15 (8.8%) women compared with the control group: 2 (2.6%) and 1 (1.3%), respectively. The complicated course of pregnancy was found in 85.9% of women with a history of infertility and in 48.75% of women in the control group; they more often gave birth for the first time: 110 (64.7%) versus 35 (43.7%) patients in the control group ($p<0.05$). Women with a history of infertility are at risk for obstetric complications.

СТОМАТОЛОГІЯ

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.65

УДК 616.314-089.23-089.844-073.7

Бамбуляк А.В., Кузняк Н.Б., Лопушняк Л.Я.**РЕЗУЛЬТАТИ ПРОМЕНЕВИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ КІСТКОВИХ ДЕФЕКТІВ ОСТЕОПЛАСТИЧНИМИ МАТЕРІАЛАМИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КЛІТИННИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

У статті наведено результати променевих методів дослідження, на основі яких підтверджено ефективність застосування розробленої остеопластичної комбінації з мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини, препарату «Колапан-Л» та збагаченої тромбоцитами плазми, що була використана для заповнення кісткових дефектів у прооперованих пацієнтів. Об'єкт та методи дослідження. Дослідження проводилося на базі кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. Для визначення щільності кісткової тканини КТ провели 26 пацієнтам при заміщенні кісткового дефекту «Колапан-Л» (група А), 28 особам при проведенні аугментації остеопластичною комбінацією на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини (група Б), та 25 пацієнтам, де загоєння кісткового дефекту відбувалось спонтанно (група В). Дослідження проводилось після оперативного втручання (3-5 доба спостереження), через 3, 6, 12 місяців після оперативного втручання. З'ясовано, що у пацієнтів групи Б, де для заповнення кісткових дефектів було використано комбінацію препарату «Колапан-Л», мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини та збагачену тромбоцитами плазму, через 6-8 місяців після оперативного втручання в остеорегенераті спостерігали наявність новоутвореної кісткової тканини, без гранул остеопластичного матеріалу. У пацієнтів групи А, де заміщення кісткового дефекту проводилось тільки препаратом «Колапан-Л», через 6-8 місяців у дрібних та середніх дефектах спостерігали закінчену остеорегенерацію, а у значних дефектах (більше 2,0 мм) – через 12-16 місяців. У пацієнтів групи В (спонтанне загоєння), через 9-11 місяців спостерігалось загоєння дрібних кісткових дефектів, а у значних дефектах через 12-18 місяців спостереження ще не відбувалось повної регенерації досліджуваної тканини. Встановлено, що у пацієнтів групи Б через 12 місяців досліджень середня щільність остеорегенерату становила $1036,69 \pm 55,53 \text{ HU}$, що було у 1,5 раза та у 1,8 раза більше, ніж у осіб групи А, $p < 0,01$, та у осіб групи В, $p < 0,05$, $p_1 < 0,01$, відповідно.

Ключові слова: остеопластична комбінація, мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини, комп'ютерна томографія, пацієнт, стоматологія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету на тему: «Обґрунтування та впровадження нових методів діагностики, лікування, профілактики та реабілітації стоматологічних хворих», № державної реєстрації 0120U102553.

Вступ

Проблема регенерації кісткової тканини залишається актуальною для сучасної хірургії та травматології. Дефіцит кісткової тканини щелепно-лицевої ділянки може виникати у результаті травматичних захворювань кісток лицевого скелету, при ускладнених екстракційних, реконструктивних операціях; дентальній імплантації; різноманітних кістково-пластичних операціях [1,2,3]. Відновлення дефіциту кістки у потрібному об'ємі за рахунок її фізіологічної регенерації не завжди є можливим та часто є досить тривалим [4]. Щорічно у Європі виконується понад 400 тисяч операцій по відновленню кісткових дефектів та більше 600 тисяч – у США, а витрати складають близько 2,2 млрд. доларів в рік [5].

Уперше питання трансплантації кісткової тка-

нини при операціях науково обґрунтував М.І. Пирогов, який надихнув на операції багато поколінь хірургів, які уже більше 100 років займаються клінічними та експериментальними дослідженнями у сфері кістково-пластичної хірургії [6]. Ідеального остеопластичного матеріалу на даний момент розвитку сучасної науки не існує. У кожній конкретній ситуації лікар повинен вибрати препарат або метод лікування, який буде оптимальним для даного клінічного випадку, враховуючи характер патологічного процесу, загальний стан пацієнта, власний досвід та рівень мануальних навичок. Вибір оптимального матеріалу для аугментації кісткового дефекту необхідно проводити з урахуванням низки факторів, що впливають на ефективність остеопластики: остеоіндуктивний потенціал матеріалу, доступність, безпечність застосування, біосумісність,

швидкість васкуляризації та ін. [7,8,9]. Незважаючи на використання матеріалів, що знаходяться в арсеналі хірургів, відсоток незадовільних результатів та ускладнень залишається на високому рівні [10].

На сьогодні спроби клініцистів покращити лікування патологій та травм кісткової тканини за рахунок удосконалення хірургічних методик з'єднання і лікування кісткових уламків уже вичерпані [11]. Увага фахівців прикута до біологічних методів, скерованих на відновлення кісткових дефектів з використанням клітинних технологій та біоімплантів [12,13,14].

Мета дослідження

За допомогою променевих методів дослідження виявити ефективність застосування розробленої остеопластичної комбінації на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини, яка була використана для заповнення кісткових дефектів у прооперованих пацієнтів.

Об'єкт та методи дослідження

Для визначення щільності кісткової тканини КТ провели 26 пацієнтам, у яких заміщення кісткового дефекту відбувалося препаратом «Колапан-Л» (група А), 28 особам при проведенні аугментації остеопластичною комбінацією на ос-

нові «Колапан-Л», мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини (ММСК-ЖТ) та збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) (група Б) та 25 пацієнтам, де загоєння кісткового дефекту відбувалося спонтанно (група В). Дослідження проводили після оперативного втручання (3-5 доба спостереження) та через 3, 6, 12 місяців після операції (табл. 1).

Для вивчення стану кісткової тканини щелеп проводилась КТ на 16-ти зрізовому спіральному комп'ютерному томографі Siemens Somatom Emotionc. Обробка зображення здійснювалась за допомогою програми «Dicom». Після сканування об'єкту і комп'ютерної обробки сигналу, реконструювалась трьохвимірною графічною матрицею. Ступінь поглинання рентгенівського випромінювання тканиною називається коефіцієнтом адсорбції, який виражається в одиницях Хаунсфілда (Hounsfield Units, HU) [15]. Сукупність чисел Хаунсфілда складає шкалу Хаунсфілда. Можливість не тільки візуально вивчати досліджуваний об'єкт, але і проводити прямий денситометричний аналіз з вимірюванням коефіцієнтів послаблення в одиницях Хаунсфілда є суттєвою перевагою КТ у порівнянні з рентгенологічним дослідженням. Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою загальноприйнятих методів варіаційної статистики.

Таблиця 1.

Значення показників щільності кісткової тканини після відновлення кісткових дефектів у пацієнтів груп досліджень у різні терміни спостереження.

| Терміни спостереження | Показн. щільн. кіст. тканини Значення щільності кіст. тканини | Групи дослідження | | |
|------------------------------------|--|----------------------------|--|-----------------------------------|
| | | Група А («Колапан-Л») n=26 | Група Б («Колапан-Л» +ММСК-ЖТ +ЗТП) n=28 | Група В (спонтанне загоєння) n=25 |
| Післяопераційний період (3-5 доба) | Середні значення | 293,0±26,55 | 323,0±28,58 | 146,0±16,62 *. |
| | Мінімальні значення | 232,0±22,43 | 306,0±27,43 | 52,0±10,27 *. |
| | Максимальні значення | 354,0±30,68 | 391,0±29,80 | 240,0±22,97 *. |
| Через 3 місяця | Середні значення | 320,67±24,88 | 413,42±28,06 ** | 246,20±16,64 *. |
| | Мінімальні значення | 263,10±23,99 | 325,28±28,20 | 156,18±10,55 *. |
| | Максимальні значення | 378,24±28,80 | 501,56±29,21 . | 336,21±22,70 *. |
| Через 6 місяців | Середні значення | 428,73±39,56 | 618,14±47,15 . | 380,12±30,70 *. |
| | Мінімальні значення | 372,22±35,37 | 543,42±44,25 . | 305,40±23,76 *. |
| | Максимальні значення | 485,23±43,76 | 692,85±44,72 . | 454,84±37,65 *. |
| Через 12 місяців | Середні значення | 707,72±40,15 | 1036,69±55,53 . | 567,38±40,86 *. |
| | Мінімальні значення | 600,43±49,62 | 897,55±52,28 . | 494,80±34,74 *. |
| | Максимальні значення | 815,0±50,75 | 1175,82±58,79 . | 639,95±47,00 *. |

Примітки: *p<0,01; ** p<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних групи А.
*p<0,01 – достовірна різниця значень стосовно даних групи Б відповідно.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декла-

рацією (1964-2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Усі паціє-

нти підписували інформовану згоду на участь у даному дослідженні та були вжиті всі заходи щодо забезпечення їхньої анонімності.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані рентгенологічного та КТ дослідження у групі В показали, що після проведення операції видалення зуба, ретенуваного третього моляра, остеосинтезу при переломах нижньої щелепи з інтраопераційним веденням рани по традиційній методиці (під кров'яним згустком спонтанне загоєння) спостерігається відновлення кісткової тканини у ділянці дефекту, однак цей процес протікав повільно.

З'ясовано, що кісткові дефекти дрібного розміру (до 1,0 см), згідно даних рентгенівського дослідження через 9-11 місяців спостереження повністю заміщуються новоутвореною кістковою

тканиною (рис. 1).

Регенерація середніх дефектів (до 2,0 см), без стимулюючих регенерацію матеріалів, перебігала приблизно 11-12 місяців. У значних кісткових дефектах (більше 2,0 см) процеси відновлення кісткової тканини проходили в'яло, у термін спостереження більше 1 року, не відбувалось повної регенерації значних кісткових утворень у 1/3 досліджуваних даної групи.

При використанні остеопластичного матеріалу «Колапан-Л» у хірургічному лікуванні пацієнтів (група А) рентгенологічні та КТ дослідження показали, що найкращий результат був досягнутий у випадках з кістковими дефектами середніх і значних розмірів, що пояснюється довготривалою резорбцією матеріалу у кістковій рані.

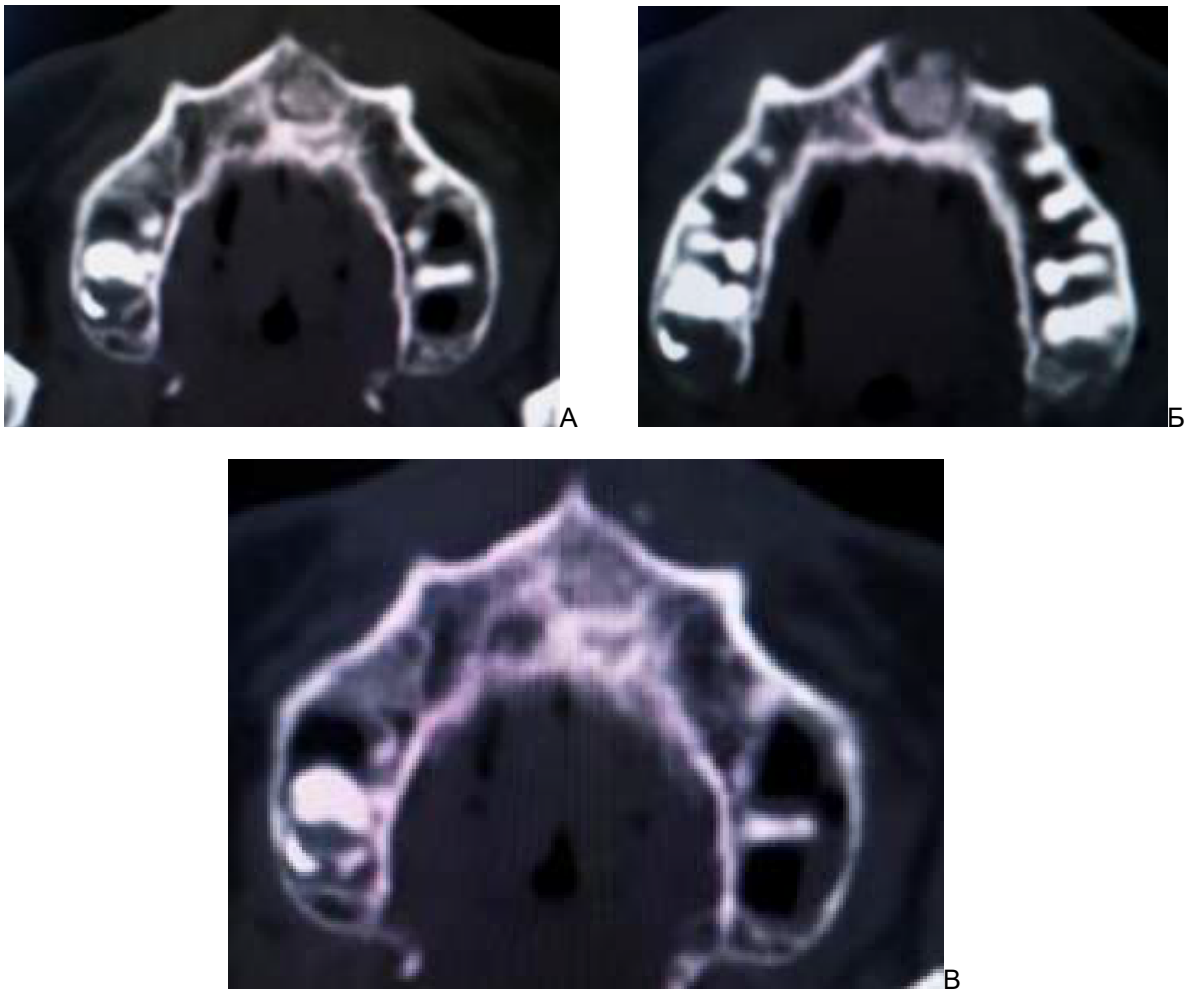


Рис. 1. Комп'ютерна томограма пацієнта С. Стан кісткової тканини при загоєнні кісткових дефектів під кров'яним згустком у ділянці 11, 12 зубів через 3 (А), 6 (Б), 12 (В) місяців

Кісткові дефекти дрібного (до 1,0 см) і середнього розмірів (до 2,0 см) вже до 6-8 місяців після операційного втручання, повністю відновлювались, були заповненні конгломератом з новоутвореної кістки і матеріалу «Колапан-Л», так як остеопластичний матеріал не встиг резорбуватися. Швидкість утворення кісткового регенерату

у значних кісткових дефектах (>2,0 см), заповнених даним препаратом, була схожа до процесів, що протікали при загоєнні рани під кров'яним згустком у терміни спостереження 1-3 місяці. У більш пізні терміни (6-12 місяців), у пацієнтів групи А, після операції з використанням «Колапан-Л», на відміну від осіб групи В, у котрих в

цей термін ще не візуалізувалося утворення відновленої трабекулярної структури кісткової тканини, спостерігали суттєве заміщення структури регенерату у кістковій рані. При цьому, характер кісткового рисунку був практично ідентичний нативній кістці, однак, у більшості прооперованих групи А, у кістковій порожнині відзначали присутність нерезорбованого матеріалу «Колапан-Л» до 1 року спостережень. Дана тенденція може вказувати на перевагу використання матеріалу «Колапан-Л» при заміщенні значних кісткових дефектів, де доцільна наявність остеопластичного матеріалу впродовж тривалого терміну

(рис. 2, 3).

Дані рентгенологічного дослідження та КТ кісткових дефектів пацієнтів групи Б показали, що до 6-8 місяців спостереження вони заповнювались новоутвореною кістковою тканиною, наявність остеопластичного матеріалу не візуалізувалась. Привертало увагу, що характер кісткового малюнку на знімках значних кісткових дефектів, при використанні композиції «Колапан-Л»+ММСК-ЖТ+ЗТП, виконаних через 6-8 місяців після операції, був практично ідентичний нативній кістці (рис. 4, 5).

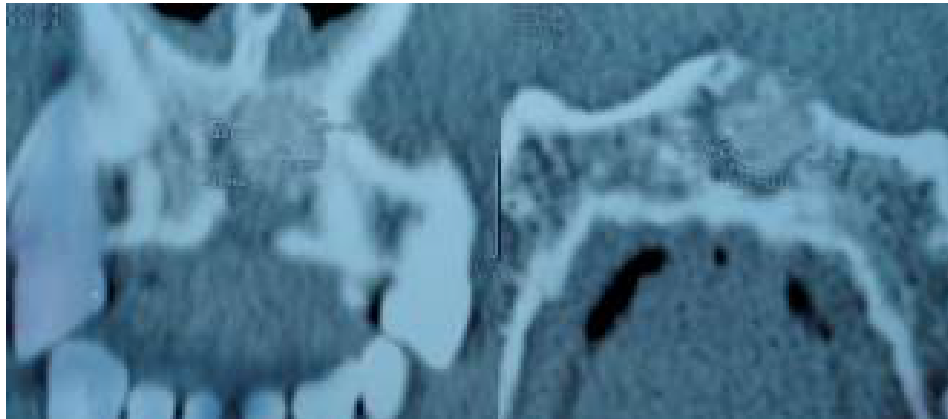
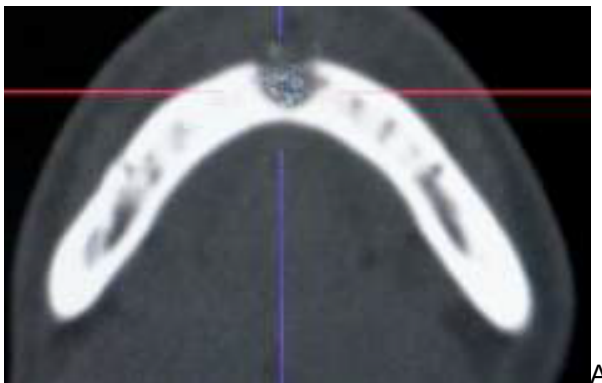


Рис. 2. Рентгенограма 31, 41 зубів пацієнта Б. до проведення оперативного втручання



А



Б



В

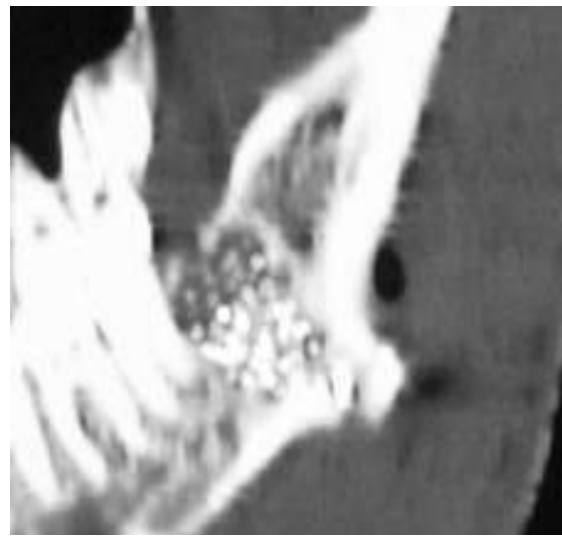
Рис. 3. Комп'ютерна томограма пацієнта Б. Стан кісткової тканини при заміщенні кісткового дефекту «Колапан-Л» через 3 (А), 6 (Б) та 12 (В) місяців



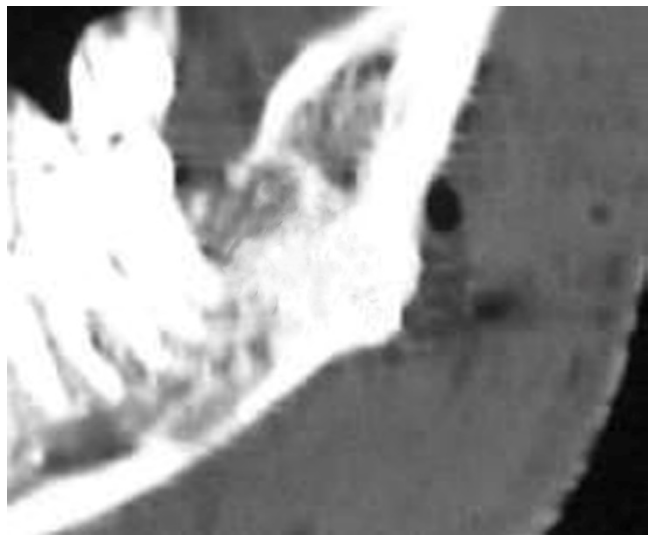
Рис. 4. Ортопантомограма пацієнта Д.: ретенція 38, 48 зубів до оперативного втручання.



А



Б



В

Рис. 5. Комп'ютерна томограма пацієнта Д. Стан кісткової тканини при заміщенні кісткового дефекту комбінацією «Колалан-Л»+ММСК-ЖТ+ЗТП через 3(А), 6(Б), 12(В) місяців спостереження

Привертало увагу, що на 3-5 добу дослідження була присутня суттєва відмінність щільності остеопластичних матеріалів, що використовувались для заміщення кісткових дефектів.

Так, у пацієнтів групи В, у середньому мінімальні значення щільності кісткової тканини становили $52,0 \pm 10,27$ HU $p, p_1 < 0,01$ при оптимумі – $240,0 \pm 22,97$ HU $p < 0,05, p_1 < 0,01$. При цьому, у предста-

вників групи А і Б мінімальні значення щільності кісткової тканини були у 4,5 раза та 5,9 раза вище стосовно даних у осіб групи В. Водночас, було встановлено, що значення оптимальних показників щільності кісткової тканини у групах А і Б у даний термін спостереження, перевищували дані у групі В у 1,5 раза та 1,6 раза відповідно $p, p_1 < 0,01$.

Через 3 місяці досліджень найвище середнє значення щільності кісткової тканини спостерігалось у пацієнтів групи Б – $413,42 \pm 28,06$ НУ, яке було вищим відповідних даних у групі А – у 1,3 раза, $p < 0,05$, та у групі В – 1,7 раза, $p < 0,05$, $p_1 < 0,01$. Як і у попередній термін дослідження, найнижче значення мінімальних і максимальних показників щільності кісткової тканини фіксували у пацієнтів групи В – $156,18 \pm 10,55$ НУ, $p, p_1 < 0,01$, та $336,21 \pm 22,70$ НУ, $p > 0,05$, $p_1 < 0,01$, відповідно. Звертало увагу, що через 3 місяці в досліджених групі А, значення мінімальних та максимальних показників щільності кісткової тканини дорівнювали відповідним даним, у пацієнтів групи В, $p > 0,05$, тоді як у осіб групи Б були у 2,1 раза вищими, мінімальних $p < 0,05$ та у 1,5 раза перевищували значення оптимальних даних групи В, $p, p_1 < 0,01$.

Через 6 місяців, досліджень найвищі середні значення щільності кісткової тканини спостерігали у прооперованих групи Б – $618,14 \pm 47,15$ НУ, які були у 1,4 раза, $p < 0,01$, та у 1,6 раза, $p > 0,05$, $p_1 < 0,01$, вищими ніж у досліджуваних групах А і В, відповідно. Привертало увагу, що мінімальні дані щільності кісткової тканини у групі Б були у 1,5 та у 1,8 раза вище ніж у групах А і В, відповідно, $p, p_1 < 0,01$. У той же час у групі Б де для заміщення кісткового дефекту застосовувалась композиція «Колапан–Л»+ММСК–ЖТ+ЗТП, максимальні значення щільності кісткової тканини були вищими, ніж у групі А, де для заміщення кісткового дефекту застосовувався «Колапан–Л» – у 1,4 раза, $p < 0,01$, та у групі В (при спонтанному загоєні дефекту) – у 1,5 раза, $p > 0,05$, $p_1 < 0,01$.

Через 1 рік спостережень, середнє значення щільності кісткової тканини у пацієнтів групи Б було вірогідно вище: у 1,5 раза та у 1,8 раза стосовно відповідних даних у групи А і В. При цьому, мінімальне значення щільності кісткової тканини у пацієнтів груп А і В були у 1,5 раза та 1,8 раза нижче, ніж у осіб групи Б, $p < 0,01$, $p_1 < 0,01$. У той же час, максимальні значення щільності кісткової тканини у пацієнтів групи Б, де аугментація кісткових дефектів проводилась із застосуванням запропонованої нами композиції, були у 1,4 раза, $p < 0,01$ та у 1,8 раза, $p < 0,05$, $p_1 < 0,01$, вище ніж у групи А, при заміщенні кісткових дефектів «Колапан-Л» та у групі В, де загоєння кісткового дефекту перебігло спонтанно, відповідно.

Висновки

З'ясовано, що у пацієнтів групи Б, де для заповнення кісткових дефектів було використано комбінацію препарату «Колапан–Л», мультипо-

тентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини та збагачену тромбоцитами плазми, через 6-8 місяців після оперативного втручання в остеорегенераті спостерігали наявність новоутвореної кісткової тканини, без гранул остеопластичного матеріалу. У пацієнтів групи А, де заміщення кісткового дефекту проводилось препаратом «Колапан–Л», через 6-8 місяців у дрібних та середніх дефектах спостерігали закінчену остеорегенерацію, а у значних (більше 2,0 мм) – через 12-16 місяців. У пацієнтів групи В (спонтанне загоєння), через 9-11 місяців спостерігалось загоєння дрібних кісткових дефектів, а у значних дефектах через 12-18 місяців спостережень ще не відбувалося повної регенерації досліджуваної тканини.

Встановлено, що у пацієнтів групи Б через 12 місяців досліджень середня щільність остеорегенерату становила $1036,69 \pm 55,53$ НУ, що було у 1,5 раза та у 1,8 раза більше, ніж у осіб групи А, $p < 0,01$, та у осіб групи В, $p < 0,05$, $p_1 < 0,01$, відповідно.

Література

1. Yanishen IV, Pohorila AV, Sidorova OV. Zalezhnist faktoriv shcho vyznachayut yakist ortopedychnykh konstrukcij. [The dependence of the factors that determine the quality of orthopedic constructions] Visnyk problem biologiji i medycyny. [Internet]. 2015;4,1(124):314-18. (Ukrainian)
2. Kuroshima S, Kaku M, Ishimoto T, et al. A paradigm shift for bone quality in dentistry: A literature review. Journal of prosthodontic research. 2017; 61(4): 353-362.
3. Irie MS, Rabelo GD, Spin-Neto R, et al. Use of Micro-Computed Tomography for Bone Evaluation in Dentistry. Brazilian dental journal. 2018; 29(3): 227-238.
4. Tarasenko SV, Ershova AM. Primeneniye sinteticheskikh osteoplasticheskikh materialov dlya uvelicheniya parametrov alveolyarnoy kosti chelyustey pered dental'noy implantatsiyey [Synthetic osteoplastic materials for alveolar bone augmentation before dental implantation]. Stomatologiya. 2017;2:70-4. (Russian)
5. Di Stefano DA, Arosio P, Pagnutti S, et al. Distribution of Trabecular Bone Density in the Maxilla and Mandible. Implant dentistry. 2019; 28(4): 340-348.
6. Povoroznyuk VV, editor. Zakhvoryuvannya kistkovo-m'yazovoyi systemy v lyudey riznoho viku (vybrani lektsiyi, ohyady, statti): v 4-kh tomakh [Diseases of the musculoskeletal system in people of different ages (selected lectures, reviews, articles): in 4 volumes]. Kyiv; 2014. 664 p. (Ukrainian)
7. Ivanov PYu, Zhuravlev VP, Makeyev OG. Primeneniye bogatoy trombotsitami plazmy dlya profilaktiki atrofiy chelyustey pered dental'noy implantatsiyey [Platelete-rich plasma for the prevention of jaw atrophy before dental implantation]. Vestnik Ural'skoy Meditsinskoy Akademicheskoy Nauki. 2011;1:76-8. (Russian)
8. Avetnikov DS, Pronina OM, Lokes KP, Bukhanchenko OP. Suchasni uyavlennya pro umovy, yakі obmezhuuyut' vybir metodu dental'noy implantatsiyi na verkhniy i nizhniy shchelepakh [The present day issues on conditions restricting the method choice for maxillary and mandibular dental implants]. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2017; 4, 3(141):20-7. (Ukrainian)
9. Wolfart S, Harder S, Reich S, et al. Implant prosthodontics a patient – oriented concept. Berlin. Quintessence publishing, 2016.702 p.
10. Dobrovol's'ka OV. Vyznachennya stabil'nosti implantativ yak ob'yektivnyy metod prohnozuvannya ta otsinky efektyvnosti likuvannya v dental'niy implantolohiyi [Determination of stability of implants as an objective method for predicting and evaluating efficiency treatment in dental implantology]. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2019;1(4):311-5. (Ukrainian)
11. Al-Attas MA, Koppolu P, Alanazi SA, et al. Radiographic evaluation of bone density in dentulous and edentulous patients in Riyadh, KSA. Nigerian journal of clinical practice. 2020; 23(2): 258-265.
12. Avantaggiato P, Avantaggiato P, Piva A, et al. Mesenchymal stem cells in oral medicine: an overview. J Biol Regul Homeost Agents. 2020;34(3,1):99-105.
13. Kwon SG, Kwon YW, Lee TW, et al. Recent advances in stem cell therapeutics and tissue engineering strategies. Biomater Res. 2018;22,36.

14. Gui C, Parson J, Meyer GA. Harnessing adipose stem cell diversity in regenerative medicine. *APL Bioeng.* 2021 Apr 1;5(2):021501.
15. DenOtter TD, Schubert J. Hounsfield Unit. [Updated 2021 Mar 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls

Publishing; 2021 Jan. [cited 2021 Aug 29]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547721/#_NBK547721_pubdet

Реферат

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИМИ МАТЕРИАЛАМИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Бамбуляк А.В., Кузник Н.Б., Лопушняк Л.Я.

Ключевые слова: остеопластическая комбинация, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, компьютерная томография, пациент, стоматология.

В статье представлены результаты лучевых методов исследования, на основе которых подтверждена эффективность применения разработанной остеопластической комбинации из мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани, препарата «Колапан–Л» и обогащенной тромбоцитами плазмы, что была использована для восполнения костных дефектов у прооперированных пациентов. Объект и способы исследования. Исследование проводилось на базе кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина. Для определения плотности костной ткани КТ провели 26 пациентам при замещении костного дефекта «Колапан–Л» (группа А), 28 лицам при проведении аугментации остеопластической комбинацией на основе мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани (группа Б), и 25 пациентам, где заживление дефекта происходило спонтанно (группа В). Исследование проводилось после оперативного вмешательства (3-5 сутки наблюдения), через 3, 6, 12 месяцев после оперативного вмешательства. Выяснено, что у пациентов группы Б, где для восполнения костных дефектов была использована комбинация препарата «Колапан–Л», мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани и обогащенной тромбоцитами плазмы, через 6-8 месяцев после оперативного вмешательства в остеорегенерате. ткани, без гранул остеопластического материала. У пациентов группы А, где замещение костного дефекта проводилось препаратом «Колапан–Л», через 6-8 месяцев в мелких и средних дефектах наблюдали законченную остеорегенерацию, а в значительных (более 2,0 мм) дефектах – через 12-16 месяцев. У пациентов группы В (спонтанное заживление) через 9-11 месяцев наблюдалось заживление мелких костных дефектов, а в значительных дефектах через 12-18 месяцев наблюдение еще не происходило полной регенерации исследуемой ткани. Установлено, что у пациентов группы Б через 12 месяцев исследований средняя плотность остеорегенерата составляла $1036,69 \pm 55,53$ HU, что было в 1,5 раза и в 1,8 раза больше, чем у лиц группы А, $p < 0,01$, и у лиц группы В, $p < 0,05$, $p_1 < 0,01$ соответственно.

Summary

RESULTS OF APPLYING X-RAY INVESTIGATION METHODS IN PATIENTS AFTER BONE DEFECT RESTORATION BY OSTEOPLASTIC MATERIALS USING CELLULAR TECHNOLOGIES

Bambuliak A.V., Kuzniak N.B., Lopushniak L.Ya.

Key words: osteoplastic combination, multipotent mesenchymal stromal cells, computer tomography, patient, dentistry.

The results of applying X-ray investigation methods to confirm effectiveness of the developed osteoplastic combination including multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue, which was used to fill bone defects in operated patients, have been elucidated. Participants and methods. The study was conducted at the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. To determine the density of bone tissue, CT scanning was done for 26 patients when replacing the bone defect with «Kolapan–L» (group A), for 28 people during the augmentation with an osteoplastic combination containing multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue (group B), and for 25 patients where bone defect healing occurred spontaneously (group C). The study was conducted after the surgical operations (in 3-5-day, 3-, 6-, 12-month follow up period. We have found out the patients of group B who received the preparation «Kolapan–L» to fill bone defects in combination with multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue and platelet-rich plasma demonstrate completed osteoregeneratis with newly formed bone tissue without granules of osteoplastic material in 6-8 months after the surgical intervention. In the patients of group A, who received the preparation «Kolapan–L» to replace bone defect, a complete osteoregeneration was observed in small and medium defects in 6-8 months, and more pronounced outcomes (more than 2.0 mm) were seen in 12-16 months. In the patients of group C (spontaneous healing), small bone defects were observed after 9-11 months the healing, while significant defects showed no complete tissues regeneration even in 12 month period. The results have demonstrated that in 12 month period, the patients of group B have the average density of osteoregenerate equalled $1036,69 \pm 55,53$ HU that is 1.5 times and 1.8 times more than those values in the group A, $p < 0.01$, and in the group B, $p < 0.05$, $p_1 < 0.01$, respectively.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.72

УДК 616.314.02 – 616.311:38 – 052.75] – 032.46 – 07]

Глуценко Т.А.

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Буковинський державний медичний університет

Патологічні ураження пародонтального комплексу є найбільш розповсюдженими стоматологічними захворюваннями. Поширеність захворювань тканин пародонта є дуже високою як в Україні, так і у цілому світі. Генералізовані захворювання пародонта зумовлені як місцевими чинниками, так і загальною патологією органів та систем. Найбільш частою комбінацією нозологій та станів у пацієнтів вже після 30 років є поєднання інсулінорезистентності, ожиріння, артеріальної гіпертензії та гіперхолестеринемії, які поєднуються терміном «метаболічний синдром». Протягом останнього десятиріччя метаболічний синдром став основною неінфекційною небезпекою для здоров'я сучасного світу. Численні дослідження присвячені вивченню патології пародонта та метаболічного синдрому. Проте схеми лікування та профілактики захворювань пародонта на тлі метаболічного синдрому потребують удосконалення. Метою дослідження стала оцінка ефективності комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих із метаболічним синдромом. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту було проведено 80 хворим із метаболічним синдромом, яких було розподілено на 2 групи. У основну групу, де лікування проводилося згідно розробленого лікувально-профілактичного алгоритму, увійшло 40 хворих із генералізованим пародонтитом на тлі метаболічного синдрому. Контрольну групу, де хворих лікували за загальноприйнятою методикою згідно «Протоколів МОЗ України» надання медичної допомоги за спеціальністю «Терапевтична стоматологія», склала ідентична кількість хворих. У лікувально-профілактичну схему хворих основної групи були включені засоби для місцевої та загальної терапії. Оцінка результатів лікування у групах спостереження проводилась через 1 місяць після закінчення повного курсу лікування та у віддалені терміни – через 6 та 12 місяців. Після комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих основної групи засвідчували стійку ремісію у всі терміни спостереження. У контрольній групі позитивна клінічна динаміка, як результат загальноприйнятого лікування, була менш вираженою. Застосування розробленого алгоритму для профілактики та лікування генералізованого пародонтиту, який базувався на результатах власних клінічних, імунологічних, мікробіологічних досліджень та включав місцеві заходи і загальні призначення, дозволило значно покращити стан тканин пародонта у хворих основної групи із метаболічним синдромом. Ефективність розпрацьованої лікувально-профілактичної схеми підтверджено клінічними спостереженнями як у найближчі, так і віддалені терміни. У контрольній групі, де застосовували традиційні методики, лікування генералізованого пародонтиту виявилось малоефективним.

Ключові слова: метаболічний синдром, генералізований пародонтит, комплексне лікування.

Дана наукова праця є фрагментом науково-дослідної теми кафедри терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету «Розробка методів діагностики, терапевтичного лікування та реабілітації стоматологічних хворих», номер державної реєстрації 0115U002765.

Вступ

Патологічні ураження пародонтального комплексу є найбільш розповсюдженими стоматологічними захворюваннями [5]. Поширеність захворювань тканин пародонта є дуже високою як в Україні, так і у цілому світі, і сягає у осіб віком понад 50 років 90-100% [2]. Така значна інтенсивність та розповсюдженість захворювань пародонта призвела до того, що вони стали пріоритетною проблемою сучасної стоматології. Генералізовані ураження пародонта зумовлені як місцевими чинниками, зокрема, мікроорганізмами та продуктами їх життєдіяльності, травматичною оклюзією, так і загальною патологією органів та систем [8]. В останні роки у практиці лікарів різних галузей медицини, зокрема, лікарів-стоматологів, часто зустрічаються пацієнти з коморбідними станами [3]. Низкою науковців зазначено, що найбільш частою комбінацією нозологій та станів у пацієнтів вже після 30 років є поєднання інсулінорезистентності, ожиріння, ар-

теріальної гіпертензії та гіперхолестеринемії, які поєднуються терміном «метаболічний синдром» [6,10].

За даними фахової літератури, протягом останнього десятиріччя, метаболічний синдром став основною неінфекційною небезпекою для здоров'я сучасного світу [4,9,11]. Численні дослідження присвячені вивченню захворювань пародонта на тлі метаболічного синдрому [3,7]. Проте тісний взаємозв'язок цих двох патологічних станів, як наукова концепція, залишається дискусійним, а схеми лікування та профілактики захворювань пародонта на тлі метаболічного синдрому потребують удосконалення.

Мета дослідження

Оцінка ефективності комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих із метаболічним синдромом.

Матеріали та методи досліджень

Комплексне лікування генералізованого па-

родонтиту було проведено 80 хворим із метаболічним синдромом. Хворих було розподілено на 2 групи. У основну групу (40 осіб), у якій лікування проводилося згідно розробленого лікувально-профілактичного алгоритму, увійшло 15 хворих (37,5 %) із ГП початкового-I ступеня, 15 хворих (37,5 %) із ГП II ступеня та 10 осіб (25 %) із ГП III ступеня важкості. Контрольну групу (40 осіб), де хворих лікували за загальноприйнятою методикою згідно «Протоколів МОЗ України» надання медичної допомоги за спеціальністю «Терапевтична стоматологія», склала ідентична кількість хворих із ГП початкового-I ступеня, II та III ступеня важкості.

Алгоритм для профілактики та лікування генералізованого пародонтиту у хворих на метаболічний синдром складався з декількох етапів, об'єм і послідовність яких визначалися клінічними проявами захворювання у кожному конкретному випадку. У лікувально-профілактичну схему хворих основної групи були включені засоби для місцевої та загальної терапії. Для місцевої терапії було обрано протизапальний ополіскувач Лізодент (НПА Одеська біотехнологія, Україна), а для апікацій – протизапальний гель Abigel вітчизняного виробництва (Latus, Україна). Для загального лікування препаратом вибору став Біотрит-дента – препарат на основі біотриту, отриманого з паростків пшениці, який володіє анти-токсичною та антиоксидантною дією (НПА Одеська біотехнологія, Україна).

Клінічна оцінка ефективності лікування проводилась за критеріями: «нормалізація», «покращення», «прогресування». «Нормалізація» характеризувалась відсутністю у хворих скарг, зникненням явищ запалення у тканинах пародонта; «покращення» – відсутність запального

процесу у яснах, наближення до норми показників лабораторних досліджень; «прогресування» – відсутність ефекту від лікування, прогресування запального процесу у тканинах пародонта. Оцінка результатів лікування у групах спостереження проводилась через 1 місяць після закінчення повного курсу лікування та у віддалені терміни – через 6 та 12 місяців.

Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності результатів досліджень проведена статистична обробка отриманих даних з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики за допомогою персонального комп'ютера Pentium II з застосуванням пакету статистичних програм „Statgraphic 2.3” і „Microsoft Excel 2000”. Статистичну обробку отриманих результатів проводили, обчислюючи середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню похибку (m). Ступінь достовірності (p) отриманих результатів визначали за t-критерієм [1].

Результати досліджень та їх обговорення

У найближчий термін спостереження, через 1 місяць після лікування генералізованого пародонтиту, у основній групі «нормалізацію» стану тканин пародонта відзначали у 23 хворих (57,50±7,91%), у групі контролю відсоток осіб із елімінацією явищ запалення у тканинах пародонта був достовірно нижчим - 30,00±7,34%, p<0,01.(рис.1). «Покращення» клінічного стану пародонта було спостережено у 13 хворих основної групи, що у відсотковому еквіваленті становило 32,50±7,64%, та у 9 хворих групи контролю (22,50±6,69%, p<0,01).

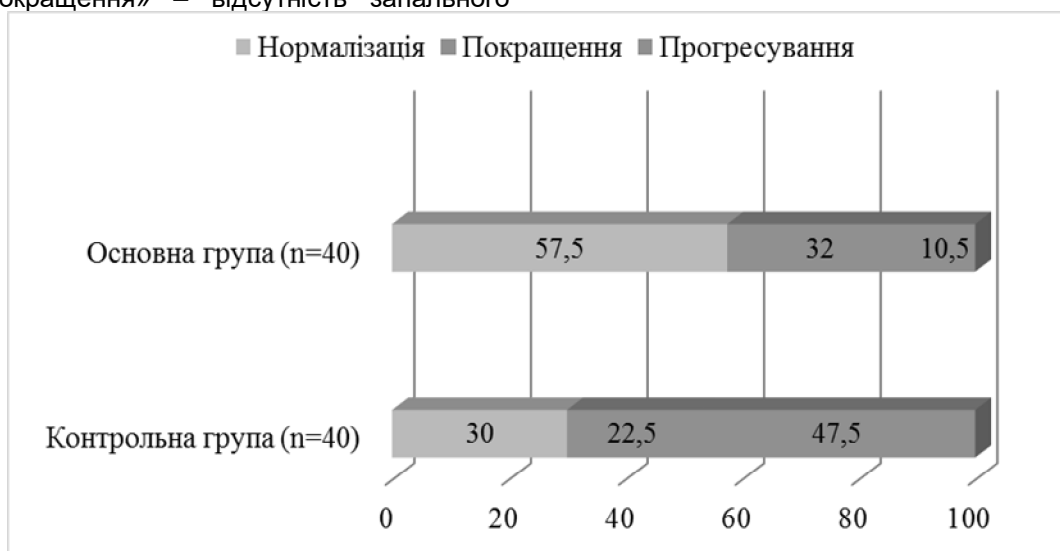


Рис 1. Критерії клінічної оцінки стану тканин пародонта у хворих на ГП із метаболічним синдромом через 1 місяць після лікування.

згідно критеріїв оцінки ефективності лікування генералізованого пародонтиту, «прогресування» запальних явищ у пародонті зафіксовано лише у 4 хворих основної групи (10,50±5,29 %),

проте у групі контролю кількість хворих була вищою у 4,5 рази у найближчий термін спостереження (19 осіб, 47,50±7,99 %), p>0,05.

Через 6 місяців спостереження, відсоток осіб

із «нормалізацією» стану тканин пародонта зріс у обох групах, проте у основній групі був достовірно вищим ($67,50 \pm 7,50$ % та $22,50 \pm 6,69$ % відповідно), $p < 0,01$. Відсутність запального процесу у пародонті, яку трактували як «покращення», відзначали у 10 осіб основної групи ($25,00 \pm 6,93$ %) та 6 осіб групи контролю

($15,00 \pm 5,72$ %), $p < 0,05$. «Прогресування» генералізованого пародонтиту спостерігали у 3 хворих основної групи ($10,00 \pm 4,80$ %). У контрольній групі відсутність ефекту від традиційного лікування генералізованого пародонтиту у 6-місячний термін спостереження зафіксовано у 25 осіб, що у відсотках склало $62,50 \pm 7,75$ %. (рис.2)

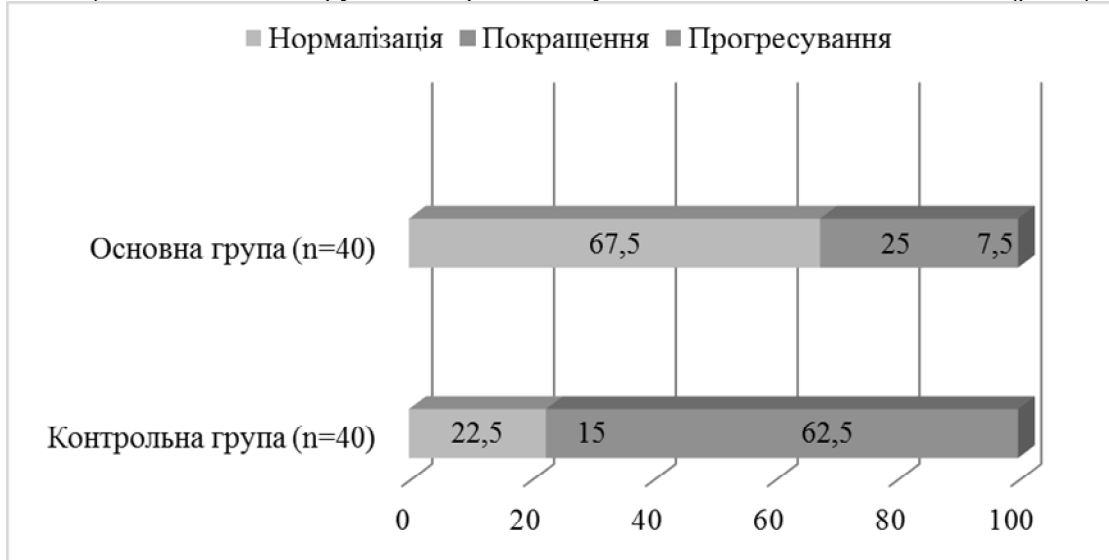


Рис. 2. Критерії клінічної оцінки стану тканин пародонта у хворих на ГП із метаболічним синдромом через 6 місяців після лікування.

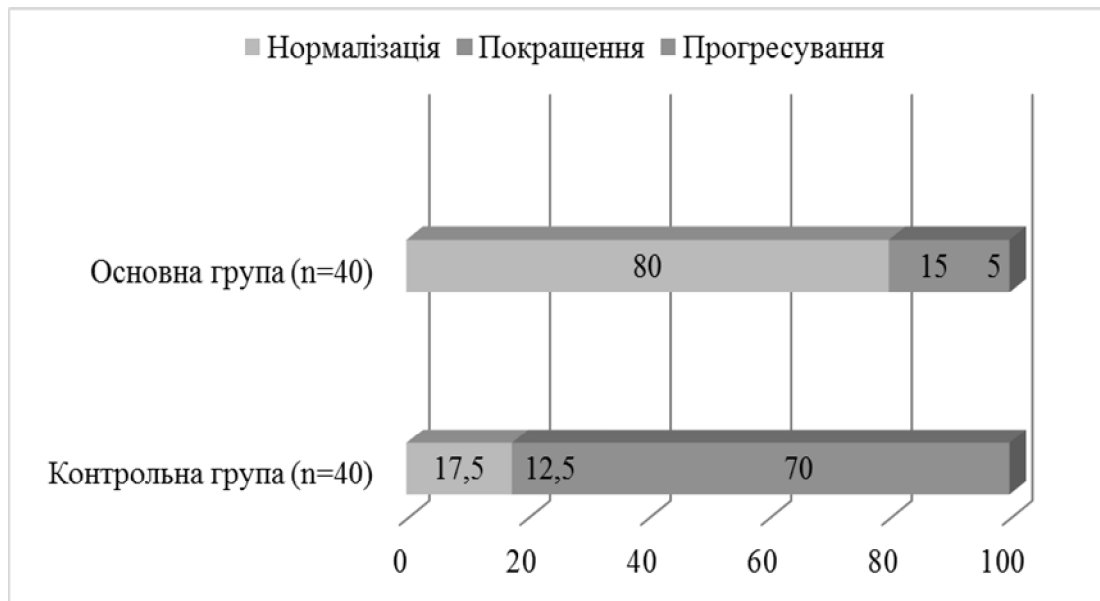


Рис. 3. Критерії клінічної оцінки стану тканин пародонта у хворих на ГП із метаболічним синдромом через 12 місяців після лікування.

У віддалений термін, через 12 місяців після лікування, стійку ремісію спостережено у 32 осіб основної групи ($80,00 \pm 6,40$ %) при 7 хворих ($17,50 \pm 6,08$ %) у групі контролю, $p < 0,01$ (рис.3).

Суттєвого «покращення» у даний термін не спостерігали у обох групах: $15,00 \pm 5,72$ % у основній групі та $12,50 \pm 5,30$ % у контролі, $p > 0,05$. Застосування розробленого лікувально-профілактичного алгоритму у основній групі у

віддалені терміни спостереження призвело до зменшення кількості осіб із «прогресуванням» запальних явищ у пародонті до 2 хворих ($5,00 \pm 3,49$ %). Натомість у групі контролю, де хворих лікували традиційними методиками, через 1 рік відсоток осіб із наростанням явищ генералізованого пародонтиту складав $70,00 \pm 7,34$ %, $p < 0,05$.

Після комплексного лікування ГП у хворих основної групи зникали ознаки запалення, при-

пинялась кровоточивість та виділення із пародонтальних кишень; ясна набували природнього рожевого кольору, ясенні сосочки набирали щільної фактури, щільно прилягали до зубів, зменшувалась патологічна рухомість зубів.

У контрольній групі позитивна клінічна динаміка, як результат загальноприйнятого лікування, була менш вираженою.

Висновки

Отже, застосування розробленого алгоритму для профілактики та лікування генералізованого пародонтиту, який базувався на результатах власних клінічних, імунологічних, мікробіологічних досліджень та включав місцеві заходи і загальні призначення, дозволило значно покращити стан тканин пародонта у хворих основної групи із метаболічним синдромом. Ефективність розпрацьованої лікувально-профілактичної схеми підтверджено клінічними спостереженнями як у найближчі, так і віддалені терміни. У контрольній групі, де застосовували традиційні методики, лікування генералізованого пародонтиту виявилось малоефективним.

Перспективи подальших досліджень

У подальших дослідженнях планується вивчення динаміки індексних оцінок стану тканин пародонта у хворих на метаболічний синдром після застосування розробленого лікувально-

профілактичного комплексу у віддалені терміни спостереження.

References

1. Vukolov EA. Osnovy statystycheskoho analiza. Praktikum po statystycheskym metodam y yssledovanyiu operatsiyi s yspolzovanyem paketov «Statistica», «Excel». Moskva:Forum, 2008. 464 s. (Russian)
2. Kuzenko YeV, Romaniuk AM. Zapalni zakhvoriuvannia parodonta: patohenez ta morfohenez. *Sumy: Sum. derzh. un-t*, 2016. 136 s. (Ukrainian)
3. Romanenko YH, Kriuchkov Dlu. Heneralizovanniy parodontyt y metabolycheskyi syndrom. *Edynstvo patoheneticheskykh mekhanizmiv razvytyia. Krymskyi terapevtychnyi zhurnal*. 2011; 1: 60-67. (Russian)
4. Tkachenko VI, Bahro TO, Vydyborets NV, Bondar OK. Metabolichnyi syndrom: diahnozyka ta profilaktyka v praktytsi simeinoho likaria. *Liky Ukrainy*. 2016; 1-2: 43-46 (Ukrainian).
5. Bhattacharya PT, Misra SR, Hussain M. Nutritional Aspects of Essential Trace Elements in Oral Health and Disease: An Extensive Review. *Scientifica (Cairo)*. 2016; 2016: 5464373
6. Helen H. Wang, Dong Ki Lee, Min Liu, et al. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Wang Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020 May; 23(3): 189–230.
7. Hina Makkar, Mark A. Reynolds, Abhishek Wadhawan, et al. Periodontal, metabolic, and cardiovascular disease: Exploring the role of inflammation and mental health. *Pteridines*. Author manuscript; available in PMC 2019 Jan 29. Published in final edited form as: *Pteridines*. 2018 Feb; 29(1): 124–163.
8. Lea M. Sedghi, Margot Bacino, Yvonne Lorraine Kapila. Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 766944.
9. Lemieux I, Després JP. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*. 2020 Nov 14;12(11):3501.
10. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018 Jan-Feb;36(1):14-20.
11. Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. Metabolic Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017 Jul;22(4):365-367.

Реферат

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Глуценко Т.А.

Ключевые слова: метаболічний синдром, генералізований пародонтит, комплексне лікування.

Патологические поражения пародонтального комплекса являются наиболее часто встречаемыми стоматологическими заболеваниями. Распространенность заболеваний тканей пародонта очень высока в Украине и во всем мире. Генерализованные заболевания пародонта предопределены как местными факторами, так и общей патологией органов и систем. Наиболее частой комбинацией нозологий и состояний у пациентов уже после 30 лет является сочетание инсулинорезистентности, ожирения, артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии, объединенное термином «метаболіческий синдром». В последнее десятилетие метаболіческий синдром стал основной неинфекционной эпидемией современного мира. Многочисленные исследования посвящены изучению патологии пародонта и метаболіческого синдрома. Однако схемы лечения и профилактики заболеваний пародонта на фоне метаболіческого синдрома нуждаются в усовершенствовании. Целью исследования явилась оценка эффективности комплексного лечения генерализованного пародонтита у больных с метаболіческим синдромом. Комплексное лечение генерализованного пародонтита было проведено 80 больным с метаболіческим синдромом, которые были распределены на 2 группы. В основную группу, где лечение проводилось согласно разработанному лечебно-профилактическому алгоритму, вошли 40 больных с генерализованным пародонтитом на фоне метаболіческого синдрома. Контрольную группу, где больных лечили по общепринятой методике согласно «Протоколам Минздрава Украины», оказание медицинской помощи по специальности «Терапевтическая стоматология», составило идентичное количество больных. В лечебно-профилактическую схему больных основной группы были включены средства для местной и общей терапии. Оценка результатов лечения в группах наблюдения проводилась через 1 месяц после окончания полного курса лечения и в отдаленные сроки – через 6 и 12 месяцев. После комплексного лечения генерализованного пародонтита у больных основной группы свидетельствовали стойкую ремиссию во все сроки наблюдения. В контрольной группе положительная клиническая динамика как результат общепринятого лечения была менее выраженной.

Применение разработанного алгоритма для профилактики и лечения генерализованного пародонтита, который базировался на результатах собственных клинических, иммунологических, микробиологических исследований и включал местные мероприятия и общие назначения, позволило значительно улучшить состояние тканей пародонта у больных основной группы с метаболіческим синдромом.

Эффективность разработанной лечебно-профилактической схемы подтверждена клиническими наблюдениями как в ближайшие, так и отдаленные сроки. В контрольной группе, где применялись традиционные методики, лечение генерализованного пародонтита оказалось малоэффективным.

Summary

CLINICAL EVALUATION OF EFFICACY OF THE INTEGRATED TREATMENT OF GENERALIZED PERIODONTITIS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Glushenko T. A.

Key words: metabolic syndrome, generalized periodontitis, treatment.

Pathological lesions of the periodontal apparatus are amongst the most common oral diseases. The prevalence of periodontal disease is very high both in Ukraine and around the world. Generalized periodontal diseases are caused by both local and systemic factors. The most typical combination of diseases and conditions in patients over 30 is a combination of insulin resistance, obesity, hypertension and hypercholesterolemia, which are referred to by the term "metabolic syndrome". Over the last decade, metabolic syndrome has become a major non-infectious health threat in the modern world. Numerous studies have been devoted to the study of periodontal diseases and metabolic syndrome. However, schemes for the treatment and prevention of periodontal disease under the co-existing metabolic syndrome need to be improved. The aim of the study is to evaluate the effectiveness of integrated treatment of generalized periodontitis in patients with metabolic syndrome. The study included 80 patients with metabolic syndrome, who were divided into 2 groups. The main group, who received the therapy based on the recently developed treatment and prevention algorithm, included 40 patients with generalized periodontitis and underlying metabolic syndrome. This scheme included local and systemic medication. The control group involved 40 patients who underwent the standard therapy scheme approved by the Ministry of Healthcare of Ukraine. The assessment of the treatment outcomes in the observation groups was performed in a month after the end of the full course treatment and in the 6 and 12 month period follow up. The patients of the main group, who received the integrated treatment, showed stable remission over all time intervals. In the control group, the positive clinical dynamics resulted from the standard treatment was less pronounced. The implementation of the algorithm for prevention and treatment of generalized periodontitis that was based on the results of our own clinical, immunological, microbiological studies and included local and systemic medication, significantly improved the condition of periodontal tissues in the patients of the main group with metabolic syndrome. The effectiveness of the developed treatment and prevention scheme has been confirmed by clinical observations in both the near and long term follow up. The findings obtained in the control group demonstrated that standard therapy resulted in the less pronounced treatment outcomes and thus can be described as less effective.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.77
 УДК 616.314.25/.26-089-06:611.716

Голубченко О. Ю.

ПОШУК ФІЗІОЛОГІЧНОГО СПІВВІДНОШЕННЯ ЩЕЛЕП ТА МІЖАЛЬВЕОЛЯРНОЇ ВИСОТИ У ПАЦІЄНТІВ З ОКЛЮЗІЙНИМИ ПОРУШЕННЯМИ СПОЛУЧЕНИМИ З ПЕРВИННО ГЛИБОКИМ ПРИКУСОМ, ЩО ВИНИКЛИ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ НЕКОРЕКТНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Виявлено, що одним з найважчих моментів в процесі ортодонтичного лікування пацієнтів, які мають функціональні розлади ятрогенного генезу та потребують репротезування, є відновлення міжальвеолярної висоти. Часто, коли мова йде про перепротезування, мають місце конфліктні ситуації у стосунках пацієнт – лікар, що пов'язано з необхідністю видалення дороговартісних конструкцій та проведення ортодонтичної корекції не менш затратної у фінансовому відношенні. За нашими спостереженнями, навіть віднайдене комфортне положення на оклюзійній шині, яке призводить до зникнення больових відчуттів, може бути хибним. Тому критерієм оцінки досягнення функціонального та естетичного оптимуму слід вважати не лише віднайдення положення нижньої щелепи, що усуває больові прояви в зубо-щелепному апараті, але й визначення міжальвеолярної висоти, на якій потрібно здійснити ортодонтичне лікування та репротезування. Тим самим, знаючи прогноз, лікар зменшує ризик похибки при проведенні ортодонтичного лікування та виготовленні нових стаціонарних дороговартісних конструкцій, що попереджає виникнення конфліктної ситуації з пацієнтами. Наше дослідження дозволяє прогнозувати обсяг необхідної корекції прикусу. Було доведено значну функціональну адаптацію щелепно-лицевої області, в ході наших досліджень адаптаційних змін всіх її відділів. Усі пацієнти мають різну адаптаційну здатність до оклюзійних порушень, що сприймаються організмом як стресова ситуація. Одні хворі швидко адаптуються до значних змін оклюзійних співвідношень, інші можуть мати широкий спектр симптомів навіть за незначних змін оклюзійних контактів. Наша схема лікування допомагає підібрати найправильніший індивідуальний алгоритм ведення пацієнтів. До стресових факторів можна зарахувати реконструктивні стоматологічні маніпуляції. Вегетативний дисбаланс може призвести до порушення емоційно-поведінкових аспектів особистості. Невротичні стани хворого, що виникають у результаті дисбалансу, часто вводять лікарів в оману щодо первинних етіологічних факторів наявних симптомів. Наш алгоритм лікування дозволяє чітко відрізнити суб'єктивні відчуття пацієнта від реальних проблем. Таким чином, ми змогли знайти першопричину симптомів. Ми також можемо своєчасно вирішити питання щодо залучення інших фахівців. Це дозволяє вирішити питання про взаємини пацієнтів та лікарів, які проводили попереднє протезування. Таким чином, ми зробили висновки про домінуючий причинний фактор, тривалість лікування та обсяг реконструктивних операцій. Все це повертає пацієнтів до нормального ритму життя і, як наслідок, підвищує якість їхнього життя.

Ключові слова: зубо-щелепний апарат, вертикальна висота, фізіологічне співвідношення, оклюзійна шина, оклюзійна корекція, ортодонтична корекція.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана стаття є фрагментом науково дослідницької роботи кафедри ортодонції та пропедевтики ортопедичної стоматології НМУ ім. О.О. Богомольця: «Клініка, діагностика, методи лікування аномалій та деформацій окремих зубів, зубних рядів та прикусів», № державної реєстрації 0112U001417.

Вступ

Будь-які оклюзійні порушення, зокрема ті, що виникли або були спровоковані внаслідок проведеного стоматологічного лікування, супроводжуються змінами практично у всіх ділянках зубощелепної системи (ЗЩС) та ведуть до низки ускладнень. На виникнення порушень оклюзії і розвиток патології у скронево-нижньощелепному суглобі впливають найрізноманітніші фактори. Це соматичні хвороби і травми щелепно-лицевої області, віковий стан зубних рядів і прикусу, наявність пломб і дефектів зубних рядів, якість зубних протезів у порожнині рота, патологічна стертість твердих тканин зубів, шкідливі звички та ін. Подібного роду морфологічні зміни значно утруднюють ортодонтичне лікування пацієнтів з функціональними розладами зубощелепного апарату (ЗЩЛА), особливо якщо вони обумов-

лені (детерміновані) соматичною патологією. Іноді таке лікування стає неможливим без застосування комплексу спеціальних підготовчих заходів (М.Д. Гросс, Дж.Д. Мзтьюс, 1986; А.А. Тимофеев, А.И.Мирза, 2001; О.І. Мірза, 2002; М.М. Рожко, Н.І. Герзанич, 2008; Е.Н. Рябоконе, 2008; Р.Р. Хайбуллина, 2008; М.Д.Гросс, J.D.Mathews, 1982; L.Helenius, 2005).

Значна кількість людей має зубні ряди з деякими елементами оклюзійної дисгармонії, що приводить до розвитку «м'язового стресу». При цьому жувальна система втрачає здатність адекватно адаптуватися, порушується функціональний стан елементів скронево-нижньощелепного суглобу (СНЩС), внаслідок чого у них можлива поява запальних та дистрофічних змін [1,9].

У більшості спостережень ці фактори нестійкі, при втраті адаптаційної здатності можуть призводити до дисфункції елементів ЗЩС, зок-

рема, СНЩС, та набувати тимчасової або хронічної форми [3,11,14].

При наявності недостатніх прямих та непрямих реставрацій зубів, оклюзійні контактні точки на деяких зубах зникають, що призводить до зниження міжальвеолярної висоти призводить до функціональної перебудови жувального апарату зі змінами в СНЩС та жувальних м'язях, особливо, коли мова йде про випадки сполучені з вертикальними аномаліями прикусу. [6,8,12] Відновлення висоти такою як вона була до будь-яких змін з боку зубних рядів, означає, що жувальний апарат буде поставлений перед необхідністю вторинно перебудовуватися, що небажано, а інколи і неможливо через глибокі анатомічні зміни у СНЩС. Якщо період перебудови оклюзійних поверхонь зубів був достатньо тривалим, то компенсаторно-приспосувальне положення нижньої щелепи стає стійким, що може призвести до помилок при визначенні центрального співвідношення щелеп[5,10,13].

Слід зазначити, що на характер змикання зубів мають вплив «фактори оклюзії», такі як: морфологічна будова оклюзійної поверхні бічних зубів, різцевий шлях, термінальна шарнірна вісь, компенсаційні криві, суглобові сагітальні та трансверзальні шляхи та кути [2,7,15]. Саме тому, будь-яка реставраційна стоматологічна маніпуляція, в тому числі і ортодонтична потребує ретельного аналізу співвідношення між верхньою та нижньою щелепами, також міжальвеолярної висоти на якій вона буде проведена [4,14,16].

Проведені нами дослідження дозволили нам вирішити низку питань, що спонукає нас до проведення подальших досліджень. Впровадження нами в практичну діяльність схем лікування дають підстави продовжувати пошук шляхів оптимізації процесу реконструкції положення та висоти прикусу у зв'язку з актуальністю даної проблематики та реальною можливістю підвищення якості надання ортодонтичного лікування.

Мета дослідження

Оптимізація процесу лікування шляхом пошуку оптимальної вертикальної висоти та положення нижньої щелепи, що дасть можливість мінімізувати ризик похибки під час проведення ортодонтичної корекції та репротезування після видалення конструкцій, що стали пусковим фактором, або причиною виникнення проявів функціональних розладів ЗЩПА.

Матеріали і методи

У роботі розглянуто застосування різних підходів до лікування на підготовчому до ортодонтичної корекції та репротезування етапі. Тому ми провели розподіл наших пацієнтів за групами. Всього нами було проведено лікування 60 пацієнтів. У всіх пацієнтів на стартовій висоті, що була продиктована додатковими комплексними методами обстеження, ми спостерігали значне

зменшення інтенсивності симптоматичних проявів з боку СНЩС лікування проводилося з використанням лікувально-діагностичних апаратів. Це нас спонукало вважати віднайдене положення як фізіологічне для даного пацієнта, але вертикальна висота не були такими, що відповідало б наближенням до фізіології даної особи. Симптоматика усувалася лише після виготовлення іншої оклюзійної шини на віднайденому положенні нижньої щелепи, але іншій висоті. Причому, не шляхом модифікації попередньої конструкції, а виготовленням нових. Це дозволяло нам завжди «повернутися» на крок назад у лікувальному процесі, не втрачаючи орієнтиру досягнутого положення на попередніх конструкціях, яке ми могли вважати наближеним до фізіологічного.

Формування груп відбувалося за рахунок загальної клінічної вибірки, що складала 105 хворих, вікового діапазону 18-45 років (середній вік $29,9 \pm 6,1$ роки) з ятрогенними функціональними протетичними порушеннями, ускладненими первинно-глибоким прикусом.

Розподіл на групи проводився на основі критеріїв виключення/включення, симптоматичного блоку та скарг пацієнтів.

До першої групи увійшли 37 пацієнтів з ятрогенними функціональними протетичними порушеннями з переважанням м'язової симптоматики (тризм, контрактура латерального крилоподібного м'язу (ЛКМ), бруксизм тощо), для яких були характерні вертикальні аномалії прикусу, множинні прямі реставрації та ортопедичні конструкції малої протяжності.

До другої групи увійшли 42 пацієнта з ятрогенними функціональними протетичними порушеннями та дисфункцією СНЩС із больовими проявами, що мали артикуляційні розлади та для яких були характерні вертикальні аномалії прикусу та наявні тотальні ортопедичні незнімні конструкції з вираженою архітектонікою.

До третьої групи увійшли 26 хворих з ятрогенними функціональними протетичними порушеннями та первинними невротичними розладами, у розвитку яких стоматологічні втручання носили вторинний характер і відігравали роль пускового механізму або підтримуючого фактору, а за наявними реставраціями пацієнти були різнопланові, як у I та II групах.

З метою порівняння ефективності лікування кожна з клінічних груп було розділено на 2 підгрупи в залежності від алгоритму лікування, що застосовувався: до першої підгрупи входили пацієнти, що були проліковані за розробленою нами схемою, а до другої підгрупи входили пацієнти, що лікувались за загальноприйнятою методикою.

Всього в групі дослідження було проліковано 64 пацієнти, середній вік склав $30,0 \pm 6,3$ року, в групі контролю було проліковано 41 пацієнт, середній вік склав $30,0 \pm 5,8$ року. Не було виявлено відмінності між групами за віком ($p=0,815$).

В таблиці представлені характеристики пацієнтів групи контролю та групи дослідження.

| Показник | | Група дослідження, абс.(%) (n=64) | Група контролю, абс.(%) (n=41) | Рівень значимості відмінності, p |
|----------------|---|--------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Стать | Ж | 37 (57,8) | 24 (58,5) | >0,999 |
| | Ч | 27 (42,2) | 17 (41,5) | |
| Клінічні групи | 1 | 21 (32,8) | 16 (39,0) | 0,589 |
| | 2 | 25 (39,1) | 17 (41,5) | |
| | 3 | 18 (28,1) | 8 (19,5) | |

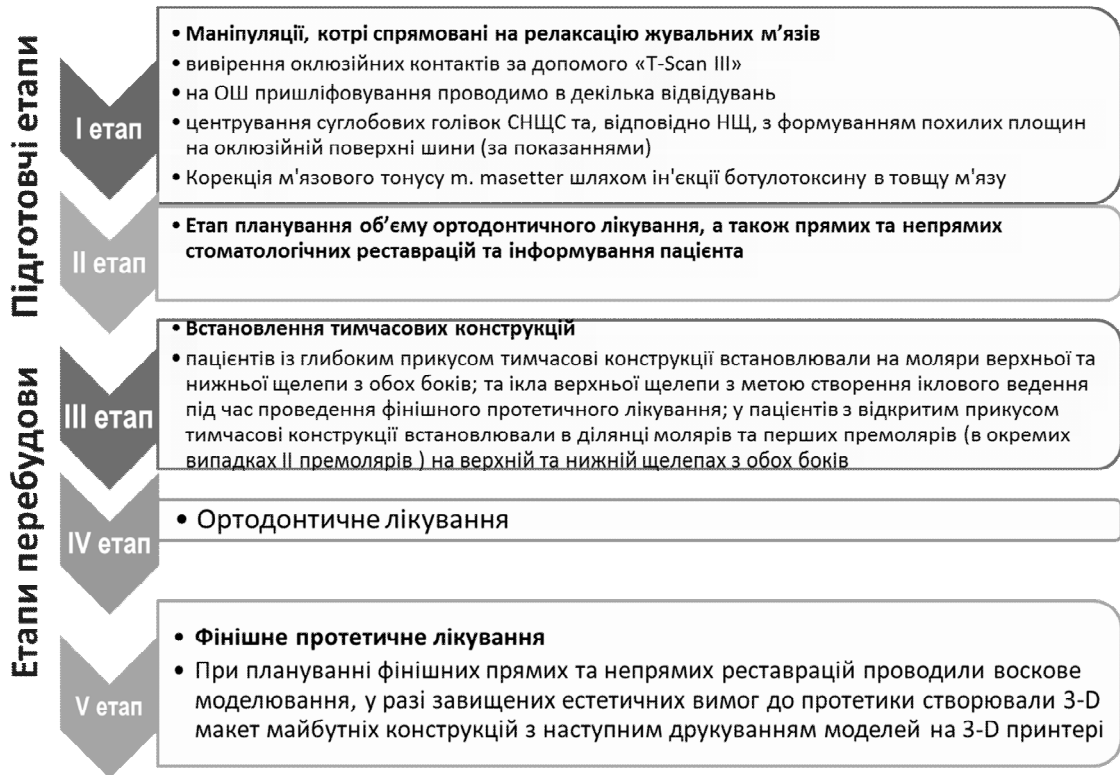
Примітки: порівняння проводилося за точним критерієм Фішера та критерієм хі-квадрат.

При проведенні аналізу не виявлено відмінностей групи контролю і групи дослідження ні за розподілом за статтю (p>0,999), ні за розподілом за основними клінічними проявами (p=0,589). Таким чином, група контролю та група дослідження співставні за віком, за розподілом за статтю, розподілом за основними клінічними проявами (p>0,05 у всіх випадках), що дозволи-

ло співставляти методики за ефективністю лікування.

Послідовність апаратурно-протетичного лікування пацієнтів 1 групи опишемо її в деталях, котре ми можемо поділити на декілька етапів:

Загальна схема лікування пацієнтів 1 клінічної групи



1. Підготовчий до перебудови етап як захід на віднайдення положення нижньої щелепи (НЩ) та міжальвеолярної висоти (МAB) найбільш наближених до фізіологічного у пацієнтів із глибоким прикусом:

Початкові маніпуляції, котрі спрямовані на релаксацію жувальних м'язів:

- вивірення оклюзійних контактів за допомогою «T-Scan III», як автономно на оклюзійній поверхні (ОП) зубів (реставрованих та нереставрованих), так і в сполученні з вивіренням на оклюзійній шині (ОШ) з метою ліквідації травматичних вузлів на ОП зубів реставрованих та нереставрованих. Наявність цих вузлів призводить до порушення траєкторії руху НЩ та відповідно дискоординації роботи жувальних м'язів. Даний дисбаланс призводить до виникнення симптоматики;

- на ОШ пришліфовування проводили в декілька відвідувань. Перші 3-4 відвідування: формування оклюзійної поверхні ОШ проводили шляхом створення плоскої поверхні на розмежуванні МAB за показаннями.

Далі за потреби проводили центрування суглобових голівок СНЩС та, відповідно НЩ, пришліфовку проводили з формуванням похилих площин на оклюзійній поверхні шини, відповідно траєкторії зміщення суглобових голівок під контролем комп'ютерної томографії (КТ) 3-D СНЩС Також в окремих випадках ми проводили пришліфовування ОП ОШ та ОП зубів без неї до першого оклюзійного контакту. Все призводило до релаксації жувальних м'язів та встановлення зубів у положенні наближеному до фізіологічного.

Термін лікування за допомогою лікувально-діагностичної апаратури проводили не менше, ніж 10 тижнів з метою адаптації організму до запропонованого алгоритму перебудови.

– в процесі виготовлення ОШ на верхню щелепу (ВЩ) необхідно отримати результати електронного методу запису рухів НЩ з метою індивідуального налаштування артикулятора за показниками, отриманими під час запису. Також налаштування артикулятора можна проводити за допомогою реєстраторів пограничних рухів НЩ.

2. Етап планування об'єму ортодонтчного лікування, а також прямих та непрямих стоматологічних реставрацій та інформування пацієнта, включає в себе:

- Загіпсовка моделей в артикулятор; воскове моделювання, котре дає змогу визначити кількість бічних зубів, на які будемо встановлювати тимчасові конструкції.

3. Етап встановлення тимчасових конструкцій (ТК) як захід для утримання віднайденого положення нижньої щелепи та МАВ, котрі були максимально наближені до фізіологічного.

Під час лікування пацієнтів із глибоким прикусом тимчасові конструкції встановлювали на моляри верхньої та нижньої щелепи з обох боків; та ікла верхньої щелепи з метою створення іклового ведення під час проведення фінішного протетичного лікування. Коли ми проводили лікування пацієнтів з відкритим прикусом, то тим-

часові конструкції ми встановлювали в ділянці молярів та перших (в окремих випадках других премолярів) на верхній та нижній щелепах з обох боків.

Тимчасові конструкції виготовляли шляхом фрезерування, препарування зубів не проводили, що створювало умови неінвазивного втручання та можливість на етапах проведення повернутися на «крок назад», що значно зменшувало ймовірність виникнення помилок та ускладнень.

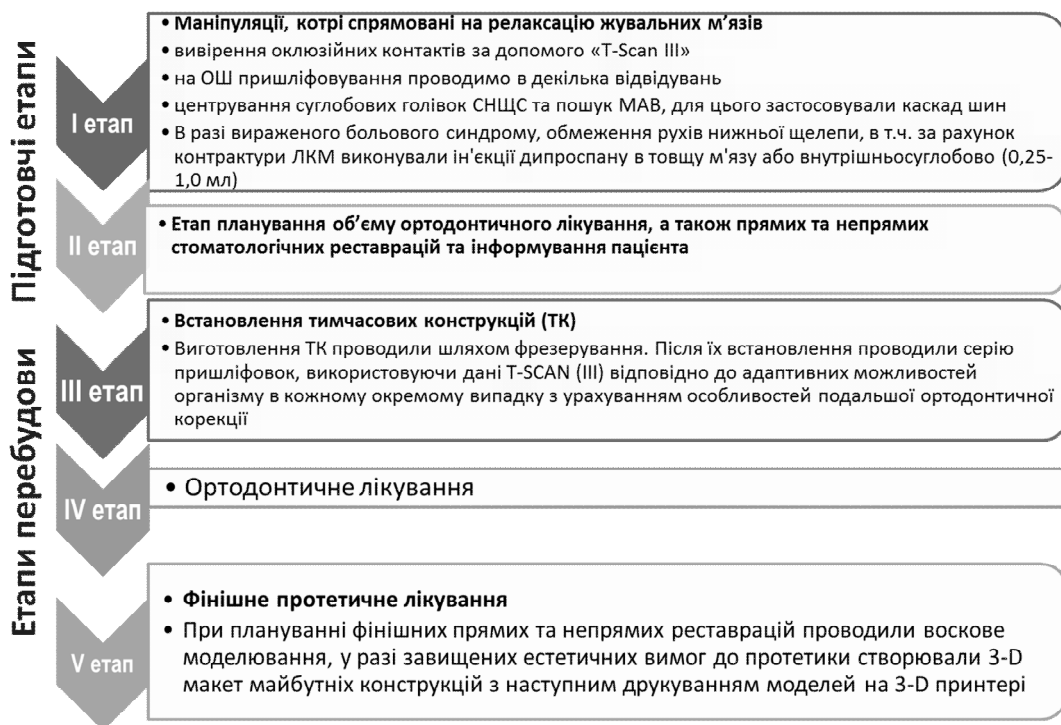
Плануючи тимчасові конструкції таким чином, ми забезпечували утримання МАВ в статистиці та створювали прототип іклового ведення, або групової направляючої функції в динаміці.

По мірі проведення ортодонтчного лікування, потрібно було виконувати оклюзійну корекцію тимчасових конструкцій за потреби, так як оклюзійні контакти внаслідок ортодонтчного лікування змінювались і потребували корекції з метою стабілізації статичних та динамічних оклюзійних взаємовідношень між зубами верхньої та нижньої щелепи. Оклюзійне пришліфовування ми проводили під контролем «T-Scan III».

Після цього проводили фінішне протетичне лікування.

Послідовність апаратурно-протетичного лікування пацієнтів 2 групи опишемо її в деталях, котре ми можемо поділити на декілька етапів:

Загальна схема лікування пацієнтів 2 клінічної групи:



1. Підготовчий до перебудови етап як захід на віднайдення положення та МАВ найбільш наближених до фізіологічного у пацієнтів із глибоким прикусом:

А) Маніпуляції, котрі спрямовані на релаксацію жувальних м'язів:

- вивірення оклюзійних контактів за допомогою «T-Scan III», як автономно на ОП реставрованих зубів, так і в сполученні з вивіренням на ОШ з метою ліквідації травматичних вузлів на ОП реставрованих зубів. Наявність цих вузлів призводить до порушення траєкторії руху НЩ та відпо-

відно дискоординації роботи жувальних м'язів. Даний дисбаланс призводить до виникнення симптоматики;

- на ОШ пришлифовування проводимо в декілька відвідувань. Перші 3-4 відвідування: формування оклюзійної поверхні ОШ проводили шляхом створення пласкої поверхні на розмежуванні МАВ за показаннями.

Далі за потреби центрування суглобових голівок СНЩС та, відповідно НЩ, пришлифовку проводили з формуванням похилих площин на оклюзійній поверхні шини, відповідно траєкторії зміщення суглобових голівок під контролем КТ 3-D СНЩС Також в окремих випадках ми проводили пришлифовування ОП ОШ та ОП зубів без неї до першого оклюзійного контакту. Все призводило до релаксації жувальних м'язів та встановлення зубів у положенні наближеному до фізіологічного.

Термін лікування за допомогою лікувально-діагностичної апаратури проводили не менше, ніж 10 тижнів з метою адаптації організму до запропонованого алгоритму перебудови.

– в процесі виготовлення ОШ на ВЩ необхідно отримати результати електронного методу запису рухів НЩ з метою індивідуального налаштування артикулятора за показниками, отриманими під час запису. Також налаштування артикулятора можна проводити за допомогою реєстраторів пограничних рухів НЩ.

– Б) Маніпуляції направлені на пошук МАВ

Враховуючи те, що в 2 клінічну групу ми включали пацієнтів з тотальними керамічними реставраціями, то в процесі ведення пацієнтів на оклюзійній шині ми повинні не лише релаксувати жувальні м'язи, проводити пошук положення нижньої щелепи (відповідно центрування суглобових голівок), але й знайти МАВ найбільш наближену до фізіологічної. За останню ми приймали ту, на котрій не лише можна добитися позитивної динаміки у ліквідації симптоматичних проявів, але й отримати позитивні результати додаткових методів дослідження (КТ 3-D СНЩС, показники електроміографії і тд.). Для цього ми виконували каскад шин на різному за величиною розмежуванні, але кожна наступна ОШ виготовлялася на оклюзійному положенні попередньої ОШ. Для цього ми отримували реєстрати прикусу на попередній ОШ і в заданому положенні проводили загіпсовку моделей щелеп в артикулятор з наступних виготовленням ОШ, але на іншій МАВ.

– В) Маніпуляції, котрі спрямовані на фіксацію та стабілізацію отриманого результату, котрі ми проводили в декілька етапів, а саме:

2. Етап планування об'єму ортодонтичного лікування, а також прямих та непрямих стоматологічних реставрацій та інформування пацієнта, включає в себе:

- Загіпсовка моделей в артикулятор; воскове моделювання та створення 3-D макету з подальшим інформуванням та обговоренням з паціє-

нтом, що дає змогу на даному етапі спланувати не лише функціональну якість ТК, але й максимально можливий естетичний оптимум, особливо коли мова йде про пацієнтів робота яких пов'язана з публічністю.

3. Етап встановлення ТК як захід для утримання віднайдених положення та МАВ найбільш наближених до фізіологічного

Після планування майбутніх ТК ми проводили їх виготовлення шляхом фрезерування. Після встановлення ТК проводили серію пришлифовок, використовуючи «T-SCAN-III» за термінами згідно з адаптативними можливостями організму в кожному окремому випадку з урахуванням особливостей подальшої ортодонтичної корекції.

Після ортодонтичної корекції проводили фінішне протетичне лікування.

До 3-ї групи ми віднесли пацієнтів з формою функціональних порушень з нейрогенною симптоматикою та загальносоматичною патологією, що вимагало застосування міждисциплінарного підходу у лікуванні. Щодо стоматологічного статусу пацієнтів цієї групи, то до 3 групи ми включали пацієнтів з ідентичним статусом, як у 1 та 2 групах.

Загальна схема лікування пацієнтів 3 клінічної групи.

Пацієнти 3-ї групи відрізнялися загальносоматичними захворюваннями (в т.ч. з боку центральної нервової системи (ЦНС)), наявними оклюзійними порушеннями. Больові прояви спостерігались до моменту реконструктивних маніпуляцій. Дану групу ми визначили як пацієнтів з такою формою функціональних порушень, при якій стоматологічні втручання стали провокатором загострення симптоматичних проявів та підтримуючим фактором окремих симптомів. При наявності даної форми функціональних порушень мала місце симптоматика, котра була дуже подібною до симптоматики пацієнтів 2-ї клінічної групи. Диференціація клінічних форм відбувалася, в основному, на підготовчих до протезування етапах. На початку діагностичного процесу ми дуже рідко могли відокремити пацієнтів 2-ї та 3-ї клінічних груп.

Лікування даної групи пацієнтів мало чітко вирізнені дві складові, а саме – місцеве лікування, чи лікування, яке було направлене на усунення загальносоматичної патології.

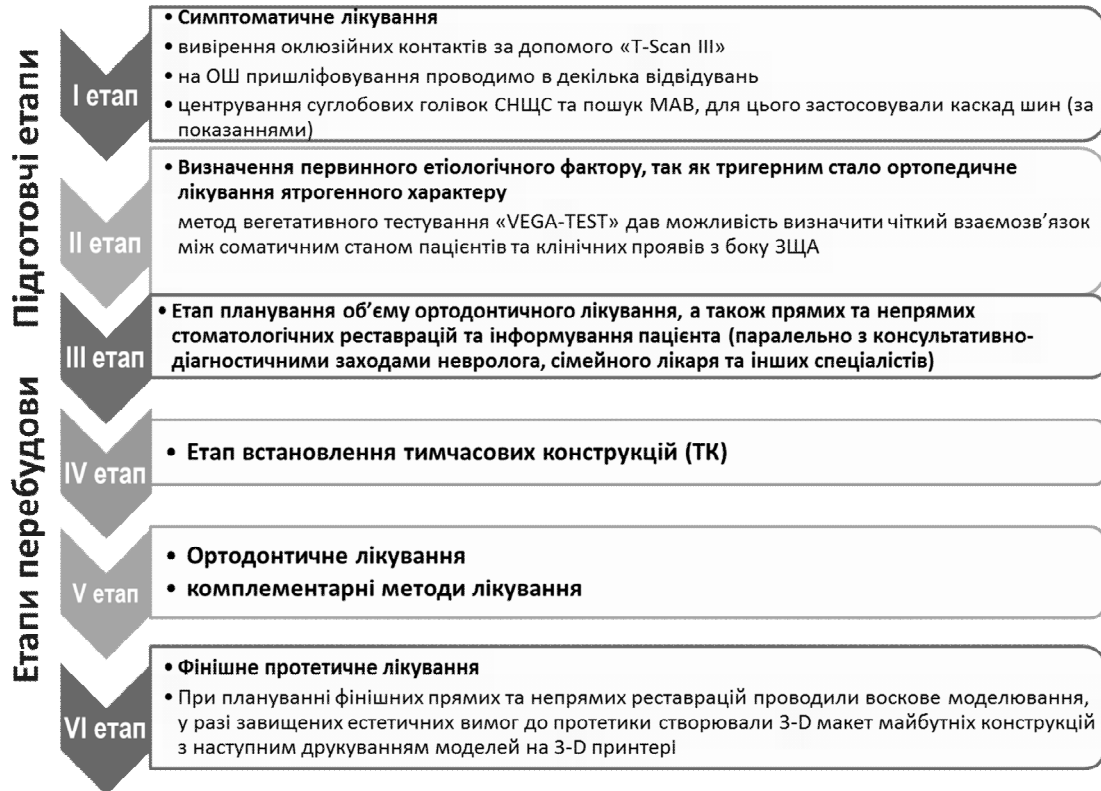
Місьцеве лікування в залежності від стоматологічного статусу не відрізнялося від алгоритму проведення протезування у пацієнтів 2 клінічної групи.

У випадках, коли пацієнт не міг чітко вказати на наявність будь-яких захворювань, а місцеве лікування не давало бажаного результату, ми застосовували метод вегетативного тестування «VEGA-TEST», який давав можливість визначити окрім загального стану організму, стани ЦНС, імунної, вегетативної нервової, лімфатичної та ендокринної систем, хребта та наявність вісцеральної патології.

Ця методика використовується також у пацієнтів зі стійким порушенням адаптації до зубних протезів, алгоритм дослідження та лікування якого було розроблене на кафедрі ортопедичної стоматології д.м.н. Неспрядько В.П. та к.м.н. Медвінською Н.І. в межах виконання дисертаційної роботи «Алгоритм дослідження пацієнтів з

порушенням адаптації до зубних протезів».

Застосування методу вегетативного тестування «VEGA-TEST» надавав можливість визначити чіткий взаємозв'язок між соматичним станом пацієнтів та клінічних проявів з боку ЗЩА, а саме:



1. Виникнення парестезій може бути пов'язане зі захворюванням печінки, жовчного міхура, шлунку та селезінки, ураженням щито-подібної залози і деформацією та стенозами судин голови та шиї.

2. Виникнення болю може бути пов'язане з остеохондрозом або ушкодженням шийного відділу хребта, захворюваннями або перенесеними хірургічними втручаннями органів репродуктивної системи та значними нейрогуморальними зсувами в організмі, внаслідок ураження гіпофізу.

Комплекс лікувальних заходів було спрямовано на:

- відновлення порушення функції органів та систем
- усунення клінічних проявів та парестезій
- зміну чутливості слизової оболонки рота та шкіри обличчя
- нормалізацію слиновиділення
- відновлення смакових відчуттів

Всі лікувальні заходи, що були направлені на усунення загальносоматичного етіологічного фактору, ми умовно поділили на заходи невідкладної допомоги, проведення психотерапії та довготривалого етіотропного лікування.

Щодо місцевого лікування пацієнтів 3 групи,

то будь-які реконструктивні маніпуляції зубних рядів проводили в якості супроводу на фоні проведення лікування загально соматичної патології спеціалістами інших галузей медицини, лише після настання відносної ремісії.

Закріплення результату після застосування шин передбачало проведення подальшого планування обсягу стоматологічних втручань на підставі аналізу даних додаткових методів дослідження та проведення комплексу заходів планування реконструктивних заходів, зокрема ортодонтичної корекції, після чого було передбачене встановлення провізорних конструкцій з подальшим стаціонарним протезуванням.

Результати дослідження та їх обговорення

На жаль, у всіх клінічних групах спостерігався певний відсоток рецидивів (повернення симптоматики та зміна тону м'язів і відповідно оклюзійних контактів).

В 1 та другій групах протягом року після проведеного лікування рецидиви спостерігались, як правило, якщо не утримували висоту та положення віднайдене на оклюзійних шинах або ж якщо не проводили їх пошук на лікувально-діагностичних апаратах, або ж не застосовували комплементарні методи лікування чи не засто-

совували інші заходи направлені на активацію саногенних процесів). В 3 клінічній групі рецидиви спостерігались через 3-4 місяці, якщо навіть було досягнуте певне покращення.

Завдяки запропонованій нами схемі лікування у 1 та 2 групах показник інтенсивності болю практично завжди вдавалось знизити і навіть під час періоду адаптації після встановлення незнімної ортодонтичної апаратури інтенсивність болю була меншою. В 3 групі інтенсивність болю лишалась досить високою після встановлення ортодонтичної апаратури, особливо без застосування нашого алгоритму).

Висновки

Проведене нами лікування проілюструвало, що відсоток успіху було досягнуто у пацієнтів всіх клінічних груп у підгрупах, в яких застосовувались запропоновані нами схеми пошуку та утримання положення, а також МАВ, що були максимально наближені до фізіологічних.

З прогностичної точки зору проводити лікування за допомогою кількох оклюзійних шин на віднайденому положенні, але різній висоті є найбільш доцільним і дозволяє досягнути як функціонального, так і естетичного оптимуму.

Література

1. Danilova MA, Tsar'kova OA, Nikitina YES. Kompleksnyy podkhod k lecheniyu detey doshkol'nogo vozrasta s narusheniyem nosovogo dykhaniya [An integrated approach to the treatment of preschool children with nasal breathing disorders]. Stomatologiya. 2015;94(5):58-60. (Russian)
2. Andrews LF. The 6-elements orthodontic philosophy: Treatment goals, classification, and rules for treating. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2015;148(6):883-7.

3. Botero-Mariaca P, Sierra-Alzate V, Rueda ZV, Gonzalez D. Lingual function in children with anterior open bite: A case-control study. Int Orthod. 2018 Dec;16(4):733-43.
4. Cassis MA, de Almeida RR, Janson G, et al. Stability of anterior open bite treatment with bonded spurs associated with high-pull chin cup. Orthod Craniofac Res. 2018 May;21(2):104-11.
5. Choi SH, Kim JS, Cha JY, Hwang CJ. Effect of malocclusion severity on oral health-related quality of life and food intake ability in a Korean population. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2016 Mar;149(3):384-90.
6. do Amaral BA, Gondim Filgueira AC, da Silva-Neto JP, de Lima KC. Relationship between normative and self-perceived criteria for orthodontic treatment need and satisfaction with esthetics and mastication in adolescents. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2020 Jan;157(1):42-8.e2.
7. Divya S, Urala AS. Orthodontic retention procedures: orthodontist-based questionnaire study. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2018 Nov;154(5):617.
8. Germa A, Clément C, Weissenbach M, et al. Early risk factors for posterior crossbite and anterior open bite in the primary dentition. Angle Orthod. 2016 Sep;86(5):832-8.
9. Kravanja SL, Hocevar-Boltezar I, Music MM, et al. Three-dimensional ultrasound evaluation of tongue posture and its impact on articulation disorders in preschool children with anterior open bite. Radiol Oncol. 2018 Sep 11;52(3):250-6.
10. Leib A. M. The occlusal bite splint – a noninvasive therapy for occlusal habits and temporomandibular disorders. Compend Contin Educ Dent. 1996; 17(11): 4–1081, 1086, 1088.
11. Long JH Jr. Interocclusal splint designed to reduce tenderness in lateral pterygoid ad other muscles of mastication. J Prosthet Dent. 1995; 73 (3): 316.
12. Nelson S. J. Principles of stabilization bite splint therapy. Dent Clin North Am. 1995; 39 (2): 21–403.
13. Pacheco-Pereira C, Brandelli J, Flores-Mir C. Patient satisfaction and quality of life changes after Invisalign treatment. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2018 Jun;153(6):834-41.
14. Peck CC. Biomechanics of occlusion – implications for oral rehabilitation. J Oral Rehabil. 2016 Mar;43(3):205-14.
15. Sun L, Wong HM, McGrath CPJ. Association between the severity of malocclusion, assessed by occlusal indices, and oral health related quality of life: A systematic review and meta-analysis. Oral Health Prev Dent. 2018;16(3):211-23.
16. Wajid MA, Chandra P, Kulshrestha R, et al. Open bite malocclusion: An overview. J Oral Health Craniofac Sci. 2018;3:11-20.

Реферат

ПОИСК ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СООТНОШЕНИЯ ЧЕЛЮСТЕЙ И МЕЖАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ВЫСОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОККЛЮЗИОННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ, СОЕДИНЕННЫМИ С ПЕРВИЧНО ГЛУБОКИМ ПРИКУСОМ, ВОЗНИКШИМИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ НЕКОРРЕКТНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ.

Голубченко Е.Ю.

Ключевые слова: зубочелюстной аппарат, вертикальная высота, физиологическое соотношение, окклюзионная шина, окклюзионная коррекция, ортодонтическая коррекция.

Обнаружено, что одним из самых тяжелых моментов в процессе ортодонтического лечения пациентов, имеющих функциональные расстройства ятрогенного генеза и нуждающихся в репротезировании, является восстановление межальвеолярной высоты. Часто, когда речь идет о репротезировании, имеют место конфликтные ситуации в отношениях пациент – врач, что связано с необходимостью удаления дорогостоящих конструкций и проведения ортодонтической коррекции не менее затратной в финансовом отношении. По нашим наблюдениям, даже найденное комфортное положение на окклюзионной шине, приводящее к исчезновению болевых ощущений, может быть ложным. Поэтому критерием оценки достижения функционального и эстетического оптимума следует считать не только обнаружение положения нижней челюсти, что устраняет болевые проявления в зубочелюстном аппарате, но и определение межальвеолярной высоты, на которой нужно осуществить ортодонтическое лечение и репротезирование. Тем самым, зная прогноз, врач уменьшает риск погрешности при проведении ортодонтического лечения и изготовлении новых стационарных дорогостоящих конструкций, что предупреждает возникновение конфликтной ситуации с пациентами. Наше исследование позволяет прогнозировать объем необходимой коррекции прикуса. Была доказана значительная функциональная адаптация челюстно-лицевой области, в ходе наших исследования адаптационных изменениями всех ее отделов. Все пациенты имеют разную адаптационную способность к окклюзионным нарушениям, которые воспринимаются организмом как стрессовая ситуация. Одни больные быстро адаптируются к значительным изменениям окклюзионных соотношений, другие могут иметь широкий спектр симптомов даже при незначительных изменениях окклюзионных контактов. Наша схема лечения помогает подобрать наиболее правильный индивидуальный алгоритм ведения пациентов. К стрессовым факторам можно отнести реконструктивные стоматологические манипуляции. Вегетативный дисбаланс может привести к нарушению эмоционально-поведенческих аспектов личности. Не-

вротические состояния больного, возникающие в результате этого дисбаланса, часто вводят врачей в заблуждение относительно первичных этиологических факторов имеющихся симптомов. Наш алгоритм лечения позволяет четко отличить субъективные ощущения пациента от реально существующих проблем. Таким образом, мы смогли найти первопричину симптомов. Мы также можем своевременно решить вопрос о привлечении других специалистов. Это позволяет решить вопрос о взаимоотношениях пациентов и врачей, проводивших предыдущее протезирование. Таким образом, мы сделали выводы о доминирующем причинном факторе, длительности лечения и объеме реконструктивных операций. Все это возвращает пациентов к нормальному ритму жизни и, как следствие, повышает качество их жизни.

Summary

FINDING THE PHYSIOLOGICAL RELATIONSHIP BETWEEN JAWS AND INTERALVEOLAR HEIGHT IN PATIENTS WITH OCCLUSIVE DISORDERS ASSOCIATED WITH PRIMARY DEEP OCCLUSION, WHICH RESULTED FROM IMPROPER DENTAL INTERVENTIONS

Holubchenko O.Yu.

Key words: maxillofacial region, inter-alveolar height, occlusive splint, occlusive correction, individual treatment, orthodontic treatment

Recent studies have documented that regaining inter-alveolar height is one of the most difficult tasks during the prosthetics remanufacturing process. Often, during prosthetics remanufacturing process, misunderstanding between a patient and a doctor may occur. It is related to the removal of expensive structures, manufacturing new ones and performing orthodontic treatment that requires additional expenses. According to our observations, even apparent comfortable positioning of the occlusive splint that eliminates the pain sensation could be misleading. Thus, the touchstone for achieving optimal functional and aesthetic results is not only the repositioning of the mandible that eliminates pain sensation in temporomandibular joint, but is also regaining of inter-alveolar height needed for prosthesis remanufacturing.

Therefore, knowing the treatment outcome, the doctor is able to minimize the risk of errors in prosthesis remanufacturing process and improve the doctor-patient relationship. These steps contribute to the improvement of life quality of the patients. Our study enables us to predict the range of bite correction required. Our study has shown significant functional adaptation of the maxillofacial region. All patients have different adaptive capability to occlusal disorders, which are perceived by the body as a stressful situation. Some patients demonstrate quick adaptation to significant changes in occlusal relationship; others may present a wide range of symptoms even with minor changes in occlusal contacts. Our treatment regimen helps to choose the most appropriate individual algorithm for managing patients. Restorative dental procedures can be attributed to stress factors. Vegetative imbalance can lead to the deterioration of the emotional and behavioural aspects of the personality. The neurotic state of patients that results from this imbalance can mislead prosthodontists as to the primary etiological factors of the symptoms present. Our treatment algorithm enables to clearly distinguish between patients' feelings and the objective problems. Thus, we can find the prime cause of the symptoms. We can also resolve the issue of consulting other specialists in a timely manner. This allows us to improve the relationship between patients and doctors who performed previous prosthetic treatment. We can draw a conclusion about the dominant causative factor, and its interdependence between the treatment course duration and the volume of restorative procedures. This brings patients back to a normal rhythm of life and, as a result, improves their quality of life.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.85
UDC 616-093+616.311+616-008.6

Oksana P. Kerzyk, Mykola M. Rozhko

STATUS OF ORAL MUCOSA MICROBIOTOPE IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Ivano-Frankivsk National Medical University

In recent years, the issues of "extraesophageal manifestations" of gastroesophageal reflux disease has been receiving more attention from researchers and clinicians that can be explained by the complexity in diagnosis and treatment of the disease, and the necessity in collaboration between medical professional of different specialties as extra-esophageal manifestations can come to the fore imitating diseases of other organs. In the oral cavity there is a favourable environment for the development of beneficial, pathogenic and opportunistic microorganisms. The aim of this study is to investigate the state of oral mucosa microbiotope in patients with gastroesophageal reflux disease. The study included 90 individuals aged from 25 to 55 years, the two test groups involved 30 people in each who had clinically and laboratory confirmed diagnosis of gastroesophageal reflux disease with hyperacidity and hypoacidity; control group consisted of 30 healthy individuals. The study has demonstrated that the number of microorganisms in the oral cavity differs significantly in sick and healthy people. The most significant changes have been found on the tongue (presence of a large number of opportunistic microorganisms and pathogens) and observed in patients with gastroesophageal reflux disease, especially with high gastric juice acidity. Changes in the micro-biotope on the tongue can be used for confirming diagnosis of gastrointestinal disorders (chronic gastritis, peptic ulcer disease, duodenitis), and gastroesophageal reflux disease in particular.

Key words: gastroesophageal reflux disease, oral mucosa, salivation, erosive lesions, tongue, cheeks, microorganisms.

This study is a part of research project "Comprehensive morphofunctional investigation and justification of applying modern technologies for the treatment and prevention of dental diseases", Ivano-Frankivsk National Medical University, State registration number 0121U109242.

Introduction

In the recent years, the problem of extra-esophageal manifestations in gastroesophageal reflux disease (GERD) has been receiving more attention from scientists and clinicians [1, 2] that can be explained by the complexity in diagnosis and treatment of the disease, and the necessity in collaboration between medical professional of different specialties as extra-oesophageal manifestations can come to the fore imitating diseases of other organs [3, 4]. There is a connection between the status of the oral cavity and other parts of the gastrointestinal tract (GIT) that is quite clear as the oral cavity is an initial division, an upper part of the gastrointestinal tract (GIT), and the state of latter has a significant impact on oral microecology [5, 6].

The oral mucosa provides a normal functioning level of the local immune system at the expense of the immune synergy of other mucous membranes [7, 11]. Data about the oral mucosa colonization are taken into account when determining pathological changes in the body: distorted resistance mechanisms of the oral mucosa can indicate alterations in the general health status [8, 12].

Bacterial populations are known to possess different adhesion abilities to epithelial cells in the oral mucosa. The connection between somatic diseases and the state of oral organs can result from distorted haemodynamics, metabolism, and immunological changes in the body.

In the oral cavity, there is a favourable environment for various microorganisms, including beneficial, opportunistic, and pathogenic ones. Pathogenic microorganisms when entering the

body come in contact with oral mucosa first, and under certain conditions they can multiply quickly causing harm to the whole body. An increasing number of beneficial microbes in the oral mucosa, on the other hand, contribute to the formation of local immunity. Colonization resistance is one of the most important functions of normal oral microbiota that enables to prevent colonization with non-characteristic microflora for this biotope [6, 8, 11-13].

The aim of this study is to investigate the state of oral mucosa microbiotope in patients with gastroesophageal reflux disease.

Materials and methods

The series of experiments were conducted at the Department of Dentistry, NNIPO, Center of Clinical Medicine, University Clinic of Ivano-Frankivsk National Medical University, clinical and biochemical laboratory of the University Clinic (Prof. Semotyuk M.M., Head of Physician Assoc.), Ivano-Frankivsk National Medical University.

The study included 90 individuals aged from 25 to 55 years: 30 of them were diagnosed as having GERD with hyperacidity, and the same number of the patients was diagnosed as having GERD with hypoacidity. The control group consisted of 30 healthy individuals of the same age with healthy oral cavity, who presented no gastrointestinal complaints. The diagnosis was established by a gastroenterologist according to generally accepted criteria considering clinical symptoms (eructation, nausea, heartburn, chest pain) and findings obtained by fibrogastroscopy, pH monitoring, and oesophageal ultrasound scan.

All patients underwent oral examination to

assess oral health condition and find any pathological changes in hard dental tissues, periodontium, or oral mucosa.

Sample collections from the oral cavity were taken by scraping with a sterile spatula from different parts of the oral mucosa from fasting participants in the morning. The samples were stained according to the LDF 200 Biolatest method; preparations were studied by using the PrimoStar Zeiss Plan-Achromat microscope (1000 magnification).

All manipulations were carried out in accordance with the Convention for the Protection of Human Rights and Dignity with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine.

Results and discussion

Gastroesophageal reflux disease is accompanied by oral manifestations, and most patients often present them. The manifestations typically include high prevalence of dental caries and non-carious lesions, inflammatory and inflammatory-dystrophic conditions of periodontal tissues, subjective and objective changes in the tongue and lips.

The necessity of in-depth GERD study is due to the fact that its oral manifestations may often be found in a patient without pronounced subjective symptoms, and there may be no gastrointestinal complaints from patients. However, during the oral examination, dentists can assume the presence of this disease by assessing the clinical presentations, which are often associated with the disease and then refer a patient to consult a gastroenterologist.

The study of oral GERD-associated changes is

determined by several reasons. First, these manifestations are not well known to dentists, who may mistakenly regard non-carious dental lesions (enamel erosion, hard tissue necrosis) as a reaction of dental tissues to the action of exogenous factors (mechanical damage to enamel, consumption of acidic food and drinks, etc.). Secondly, during the teeth restoration, the physicochemical properties of the oral fluid are usually not taken into account, therefore, it is difficult to forecast the further course of non-carious dental lesions (erosion, necrosis of hard tissues) following the filling. Third, only the joint actions of a gastroenterologist and a dentist can guarantee successful treatment outcomes and further prevention of GERD oral manifestations.

Patients with gastroesophageal reflux disease present besides catarrhal mucosa changes, isolated erosive lesions on the tongue and cheeks, hypertrophied filiform papillae usually due to high gastric juice acidity, while areas of papillary atrophy are resulted from low gastric acidity. Thus, there is a reverse effect of pathologic processes in internal organs on the oral cavity [8].

Infections are known to play a leading role in oral mucosa changes [9]. Saprophytic and opportunistic intestinal flora gets virulent properties and causes pathological processes in the gastrointestinal tract, starting with the oral cavity. A significant number of bacteria go from the oral cavity down to the gastrointestinal tract causing pathological processes in the lower divisions of the gastrointestinal channel [10-13].

Microscopic findings obtained from tongue swabs (base, lateral borders, tip), gums, and cheeks are represented in the table 1.

Table 1.
Structure of oral microorganisms in the study groups

| Survey groups | Main group | | | | | | Control group, n | | |
|-----------------------------|---------------------------------|--------|------|--------------------------------|--------|------|------------------|--------|------|
| | High acidity, n (relatively, %) | | | Low acidity, n (relatively, %) | | | Tongue | Cheeks | Gums |
| | Tongue | Cheeks | Gums | Tongue | Cheeks | Gums | | | |
| Leukocytes | ++++ | ++ | ++++ | ++ | +/- | + | - | - | - |
| Fusobacteria | +++ | +/- | ++ | + | +/- | + | - | - | - |
| Oral trichomonas | ++ | ++ | +/- | +/- | + | + | +/- | - | - |
| Fungi | ++++ | +/- | ++++ | ++ | + | + | + | - | +/- |
| Streptococci, staphylococci | ++++ | ++ | +++ | ++ | ++ | + | + | - | +/- |

slight +, moderate ++, significant +++, large +++++, single microorganisms +/-

Oral microbiota, in particular, at the back of the tongue, its lateral surfaces and the tip, demonstrate a wide range of microorganisms. The patients with gastroesophageal reflux disease with high acidity and increased salivation have been found out to have a large number (30-60) of coccal flora, leukocytes, fungi in the field of view, a moderate amount of oral Trichomonas (2-9 in the field of view) and a significant amount (10-40) fusobacteria.

The obtained data point out the necessity for further in-depth study of oral changes in patients with gastroesophageal reflux disease taking into account physicochemical properties of oral fluid in order to develop effective primary and secondary prevention of dental and oral disease.

Moderate (2-9) leukocytes, oral Trichomonas, a single number of fungi and fusobacteria (5-8 in the field of view), and a significant number of streptococci and staphylococci were observed in smears from the buccal mucosa. There is a large number (30-60) of leukocytes and fungi on the gums, a significant moderate number (2-9) of fusobacteria and single (2-5) oral Trichomonas. With low acidity, there is a decrease in salivation, therefore, we can observe a moderate number (2-10) of leukocytes, fungi, streptococci and staphylococci, a small number (2-9) of fusobacteria and single (2-10) oral Trichomonas on the tongue. Buccal mucosa contained single (2-8) leukocytes and fusobacteria, a slight presence of fungi and

Trichomonas and a moderate number (1-5) of streptococci and staphylococci.

The microscopic picture of smears taken from healthy individuals differed significantly from the GEARD participants: the presence of single microorganisms (2-9) of oral Trichomonas, fungi of the genus Candida, a small and moderate amount of coccal-staphylococcal flora. Fast accumulation and spread of pathogens (especially streptococci) promote infectious (inflammatory) processes, autoimmune processes, and diseases of different organs and systems. Besides this, pathogens produce toxins and enzymes, which seep into lower tissues and damage them, go down to lower GIT parts, thus, causing pathologic changes.

Given our results and literature data, further work needs to be done to study the features of other manifestations of GERD mucosal changes, to develop specialized questionnaires for effective and timely diagnosis, as well as to improve the therapy of this disease, especially in the elderly patients.

Conclusion. The number of microorganisms in the oral cavity differs significantly in sick and healthy people. The most significant changes are found on the tongue (presence of a large number of opportunistic microorganisms and pathogens) and observed in patients with gastroesophageal reflux disease, especially with high gastric juice acidity.

Changes in the micro-biotope on the tongue can be used for confirming diagnosis of gastrointestinal disorders (chronic gastritis, peptic ulcer disease, duodenitis), and gastroesophageal reflux disease in particular.

We have established that the connection between the oral microorganism colonization and the course of gastroesophageal reflux disease that creates a need to perform an in-depth study to determine the role of some microorganisms in pathologic changes in the oral cavity and

prevention of extra-oesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease.

References

1. Sulfur E, Condition M. Gastroesophageal reflux disease - an urgent problem of civilization of the XXI century: Health of Ukraine. Gastroenterology specialists view. 2020; 4(58):21-22.
2. Kochueva M. Gastroesophageal reflux disease: to the question of increasing the effectiveness of therapy: Ukrainian magazine. [Internet]. 2015; 3:59-62. Available from: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/7748>
3. Roman S, Holloway R, Keller J, et al. Validation of criteria for the definition of transient lower esophageal sphincter relaxations using high-resolution manometry. Neurogastroenterol. Motil. 2016 31 July;29(Issue 2):12920.
4. Turco R, Ummarino D, Staiano A. Barium Contrast Radiography and Scintigraphy. Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood. 2017;3:925-934.
5. Chenxi Xie, Yuwen Li, Ning Zhang, et al. Gastroesophageal flap valve reflected EGJ morphology and correlated to acid reflux. BMC Gastroenterol. 2017 November 2017; 17(Issue 1):118.
6. Yuqing Lin, Yuwen Li, Mengya L, et al. Acid Exposure Time > 6% Might Not Improve the Therapeutic Outcome in Chinese Gastroesophageal Reflux Disease Patients. Departments of Gastroenterology and Hepatology, and Cardiac Surgery, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, China. Neurogastroenterol Motil [Internet]. 2021;27(1):55-62.
7. Gyawali P, Kahrilas P, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018 Jul; 67(7):1351-1362.
8. Grusell E, Mjörnheim A-C, Finizia C, et al. The diagnostic value of GerdQ in subjects with atypical symptoms of gastro-esophageal reflux disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2018 Oct-Nov;53 (10-11):1165-70.
9. Shuper V, Shuper S, Rykova Yu, et al. Optimization of diagnosis of respiratory extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease. Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports. 2019;4,5(21):249-255.
10. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. JPGN. 2018 Mar;66:516-554.
11. Afanasenkova T, Dubskaya E, Devlikanova L. Changes of the mucous membrane of the oral cavity in the chronic erosive gastritis associated with helicobacter pylori and herpes infection. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;(6):16-21.
12. Gonzalez J, Hauser B, Salvatore S, Vandenplas Y. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Infants and Children: from Guidelines to Clinical Practice. 2019 Mar;22(2):107-121.
13. Ivashkin V, Maev I, Trukhmanov A, et al. Recommendations of the Russian Federation reflux disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30 (4):70-97.

Реферат

СТАН МІКРОБІОТОПУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ХВОРИХ ІЗ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ

Керзюк О.П., Рожко М.М.

Ключові слова: слизової оболонки, слиновиділення, ерозивні ураження, язик, щоки, слиновиділення, мікроорганізми.

В останні роки проблема “позастравохідних проявів” гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби привертає до себе все більше увагу вчених. Увага до цієї проблеми зумовлена тяжкістю діагностики та її лікування, співпрацею лікарів різного фаху, тому що на перший план можуть виступати тільки “позастравохідні” прояви, імітуючи захворювання інших органів. У ротовій порожнині існує сприятливе середовище для розвитку корисних, патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Патогенні мікроорганізми при проникненні в організм в першу чергу контактують зі слизовою оболонкою ротової порожнини, де за певних умов вони швидко розмножуються і чинять негативний вплив на весь організм. А збільшення на слизовій оболонці ротової порожнини корисних мікроорганізмів забезпечує формування місцевого імунітету. Колонізаційна резистентність є однією з найважливіших функцій нормальної мікрофлори ротової порожнини і перешкоджає заселенню та розмноженню нехарактерної для даного біотопу мікрофлори. Встановлення діагнозу проводилось лікарем-гастроентерологом за загальноприйнятими критеріями з урахуванням клінічних симптомів (відрижка, нудота, печія, біль за грудиною) та даних фіброгастроскопії, рН моніторингу, ультразвукове дослідження стравоходу. Так у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу відмічалось окрім катаральних змін слизової оболонки, були наявні поодинокі ерозивні ураження на язичку і щоках, гіпертрофію ниткоподібних сосочків, посилене слиновиділення особливо при підвищеній кислотності шлункового соку, при пониженої кислотності шлунка наявні ділянки атрофії сосочків, язик обкладений, сухість губ зменшення слиновиділення. То-

му, існує зворотній вплив патологічних процесів внутрішніх органів на ротову порожнину. Виявлений взаємозв'язок між колонізацією мікроорганізмів у ротовій порожнині та перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби створює необхідність проведення поглибленого дослідження для визначення ролі певних мікроорганізмів у формуванні патологічних змін у ротовій порожнині та профілактиці позастравохідних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

Реферат

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТОПА СЛИЗОВОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОВОЙ ПОРОЖНИКИ У БОЛЬНЫХ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Керзюк О.П., Рожко М.М.

Ключевые слова: слизистая, слюноотделение, эрозивные поражения, язык, щеки, слюноотделение, микроорганизмы.

В последние годы проблема "внепищеводных проявлений" гастроэзофагеальной рефлюксной болезни привлекает к себе все большее внимание ученых. Внимание к этой проблеме обусловлено тяжестью диагностики и ее лечения, сотрудничеством врачей разной профессии, потому что на первый план могут выступать только "внепищеводные" проявления, имитируя заболевания других органов. В полости рта существует благоприятная среда для развития полезных, патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Патогенные микроорганизмы при проникновении в организм в первую очередь контактируют со слизистой ротовой полости, где при определенных условиях они быстро размножаются и оказывают негативное влияние на весь организм. А увеличение на слизистой оболочке полости рта полезных микроорганизмов обеспечивает формирование местного иммунитета. Колонизационная резистентность является одной из важнейших функций нормальной микрофлоры полости рта и препятствует заселению и размножению нехарактерной для данного биотопа микрофлоры. Установление диагноза проводилось врачом-гастроэнтерологом по общепринятым критериям с учетом клинических симптомов (отрыжка, тошнота, изжога, боль за грудиной) и данных фиброгастроскопии, рН мониторинга, ультразвуковое исследование пищевода. Так у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью отмечалось кроме катаральных изменений слизистой оболочки, имелись единичные эрозивные поражения на языке и щеках, гипертрофию нитевидных сосочков, усиленное слюноотделение особенно при повышенной кислотности желудочного сока. губ уменьшение слюноотделения. Поэтому существует обратное влияние патологических процессов внутренних органов на полость рта. Выявленная взаимосвязь между колонизацией микроорганизмов в полости рта и течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни создает необходимость проведения углубленного исследования для определения роли определенных микроорганизмов в формировании патологических изменений в полости рта и профилактике внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.89

УДК 616.314.2-048.53-053.5

Мельник С.В., Горзов Л.Ф., Мельник В.С.

КЛІНІКО-ГІГІЄНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ШКІДЛИВИХ ФАКТОРІВ У РОБОТІ ЛІКАРЯ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ «СТОМАТОЛОГІЯ».

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», стоматологічний факультет

Вступ. Стоматологічна допомога відноситься до числа найбільш затребуваних видів медичної допомоги, підвищення якості її надання є важливим завданням охорони здоров'я. Праця лікарів-стоматологів супроводжується впливом на їхній організм цілого ряду несприятливих чинників, до числа яких належать зорова й емоційна напруга, вимушене робоче положення, нераціональне освітлення, контакти з алергенами і токсичними речовинами, шум, вібрація, лазерне, ультрафіолетове, рентген випромінювання і небезпека поширення інфекцій. Тривалий вплив негативних факторів виробничого середовища може викликати особливу форму патології – професійне захворювання. Мета дослідження: провести комплексну клініко-гігієнічну оцінку умов праці лікарів-стоматологів. Матеріали та методи дослідження. Об'єктами проведеного дослідження стали умови праці на 148 робочих місцях лікарів-стоматологів у віці від 25 до 63 років (всього 148 чоловік) в стоматологічних кабінетах державних лікувально-профілактичних у закладів та приватних кабінетах Закарпатської області відповідно до Закону України "Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення" та санітарних норм і правил «Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу», які базуються на принципі диференціації оцінок умов праці залежно від фактично визначених рівнів впливу факторів виробничого середовища і трудового процесу та з урахуванням їх можливої шкідливої дії на здоров'я медичних працівників. Результати дослідження. В результаті проведеного дослідження встановлено, що за показником ступеня шкідливості мікроклімат, шум, локальна вібрація, ультразвук, інфразвук відповідає санітарним нормам та правилам «Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу», а освітленість (недосягала необхідних величин) і забруднення повітряного середовища (була вищою за норму). Рівні загальної штучної освітленості, створюваної люмінесцентними лампами, були недостатніми ($280 \pm 2,4$ лк) і не досягали необхідних величин (щонайменше 500 лк). Показники комбінованої освітленості ($871,3 \pm 3,9$ лк) були також нижчими за нормативні величини. Концентрація пилу в повітрі робочої зони у лікарів стоматологів становила від $0,03 - 4,68$ мг/м³, при нормі гранично допустимої концентрації 4 мг/м³. Показники освітленості та забруднення повітряного середовища на робочих місцях стоматологів можна віднести до 3.1 класу, що відповідає шкідливого класу умов праці першого ступеня. Висновок. При порівняльному аналізі та відповідно до прийнятої класифікації умови праці лікарів стоматологів, які працюють на амбулаторному прийомі в державних та приватних лікувально-профілактичних закладах з використанням сучасних технологій оцінені як шкідливі (3 клас) 1 ступеня. Несприятливі умови праці на стан здоров'я лікарів стоматологів, встановлений в результаті комплексної оцінки, гігієнічних факторів і характеру трудової діяльності вказують на необхідність удосконалення профілактичних заходів, спрямованих на оздоровлення виробничого середовища.

Ключові слова: умови праці, виробниче середовище, трудовий процес, здоров'я.

Дана робота є фрагментом комплексної теми науково-дослідної роботи кафедри дитячої стоматології стоматологічного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Клініко-експериментальне обґрунтування підвищення якості лікування, діагностики та профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей» (номер державної реєстрації 0121U109292).

Вступ

Стоматологічна допомога відноситься до числа найбільш затребуваних видів медичної допомоги, підвищення якості її надання є важливим завданням охорони здоров'я [1]. Праця лікарів-стоматологів супроводжується впливом на їхній організм цілого ряду несприятливих чинників, до числа яких належать зорова й емоційна напруга, вимушене робоче положення, нераціональне освітлення, контакти з алергенами і токсичними речовинами, шум, вібрація, лазерне, ультрафіолетове, рентген випромінювання і небезпека поширення інфекцій. Тривалий вплив негативних факторів виробничого середовища може викликати особливу форму патології – професійне захворювання [2].

Дослідження великої кількості авторів свідчать про те, що серед працівників стоматологічних спеціальностей відзначається високий рівень захворюваності, що займає за рівнем професійної патології 3 місце після інфекціоністів, фтизіатрів і патологоанатомів [3]. Створення та впровадження в стоматологічну галузь нових видів досліджень, стоматологічних матеріалів, тощо ставлять задачу вивчення нових факторів праці стоматологічних працівників, що впливають на їх організм з метою розробки ефективних заходів профілактики. Зниження негативного впливу зазначених факторів на стан здоров'я медичних працівників досягається шляхом дотримання вимог як особистої гігієни, так і санітарно-гігієнічного режиму в закладах охорони здоров'я. Наявні сьогодні критерії з гігієнічної оцінки

умов праці та організації трудового процесу медичних працівників стоматологічного профілю вимагають суттєвого доповнення та обліку індивідуальних професійних ризиків. У зв'язку з цим зростає актуальність вивчення сучасного стану умов праці та здоров'я стоматологів.

Мета дослідження

Провести комплексну клініко - гігієнічну оцінку умов праці лікарів-стоматологів.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами проведеного дослідження стали умови праці на 148 робочих місцях лікарів-стоматологів в стоматологічних кабінетах державних лікувально-профілактичних у закладів (ЛПЗ) та приватних кабінетах Закарпатської області. В дослідженні були задіяні лікарі-стоматологи терапевти, хірурги, ортопеди, дитячі стоматологи у віці від 25 до 63 років (всього 148 чоловік). Стоматологічні кабінети були оснащені різними видами стоматологічних установок та їх кількістю (від однієї до трьох в кожному кабінеті), при цьому використовувалися різні техніки лікування та види пломбувальних матеріалів. Для вирішення поставленої мети в роботі використовувалися сучасні інформативні гігієнічні, фізіологічні, хронометражні методи. Сумарна оцінка умов праці лікарів-стоматологів терапевтичного, ортопедичного, хірургічного та дитячого профілю, які працюють у державних лікувально-профілактичних установах та приватних стоматологічних кабінетах у містах Закарпатської області проводився відповідно до Закону України "Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення" [4] та санітарних норм і правил «Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу» (наказ Міністерства охорони здоров'я України 08.04.2014 № 248 [5], які базуються на принципі диференціації оцінок умов праці залежно від фактично визначених рівнів впливу факторів виробничого середовища і трудового процесу та з урахуванням їх можливої шкідливої дії на здоров'я медичних працівників. При визначенні класів шкідливості та безпеки, згідно затверджених Державних санітарних норм та правил «Гігієнічної класифікації праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу» [5], які виходять з гігієнічних критеріїв та принципів класифікації праці і поділяються на 4 класи, кожен з яких може бути інтерпретований у плані оцінки ризику здоров'ю працюючих наступним чином:

– 1 клас (оптимальні умови праці) - умови, за яких зберігається не лише здоров'я працівників, а й створюються передумови для підтримання високого рівня працездатності;

– 2 клас (допустимі умови праці) - умови, що

характеризуються такими рівнями факторів виробничого середовища і трудового процесу, які не перевищують встановлених гігієнічних нормативів та не повинні чинити несприятливого впливу на стан здоров'я працівників та їх нащадків в найближчому і віддаленому періодах;

– 3 клас (шкідливі умови праці) - умови, що характеризуються такими рівнями шкідливих виробничих факторів, які перевищують гігієнічні нормативи та здатні чинити несприятливий вплив на організм працівника та/або його нащадків.

3 клас за рівнем перевищення гігієнічних нормативів та вираженості можливих змін в організмі працівників поділяється на 4 ступеня:

1 ступінь (3.1) - умови праці, що характеризуються такими рівнями шкідливих факторів виробничого середовища та трудового процесу, які викликають функціональні зміни, що виходять за межі фізіологічних коливань та збільшують ризик погіршення здоров'я, у тому числі й виникнення професійних захворювань;

2 ступінь (3.2) - умови праці, що характеризуються такими рівнями шкідливих факторів виробничого середовища і трудового процесу, які здатні викликати стійкі функціональні порушення, призводять у більшості випадків до зростання виробничо обумовленої захворюваності та появи окремих випадків професійних захворювань, що виникають після тривалої експозиції;

3 ступінь (3.3) - умови праці, що характеризуються такими рівнями шкідливих факторів виробничого середовища і трудового процесу, які, крім зростання хронічної захворюваності, призводять до розвитку професійних захворювань;

4 ступінь (3.4) - умови праці, що характеризуються такими рівнями шкідливих факторів виробничого середовища і трудового процесу, які здатні призводити до значного зростання хронічної патології та рівнів захворюваності з тимчасовою втратою працездатності, а також до розвитку тяжких форм професійних захворювань;

- 4 клас (небезпечні умови праці) - умови, що характеризуються такими рівнями шкідливих факторів виробничого середовища і трудового процесу, вплив яких протягом робочої зміни (або її частини) створює загрозу для життя, високий ризик виникнення гострих професійних уражень, у тому числі й важких форм. Статистична обробка даних виконувалася на персональному комп'ютері за допомогою ліцензованого програмного забезпечення для операційної системи Windows та стандартного програмного пакету Statsoft. Inc STATISTICA 6.0 2300 East 14th Street Tulsa, OK 74104 США. Для визначення достовірності відмінності результатів застосовувалися значення t-критеріїв Стьюдента [6,7].

Результати дослідження та їх обговорення

У виробничих приміщеннях на робочих місцях

лікарів-стоматологів оцінювалися такі гігієнічні фактори: мікроклімат, шум, локальну вібрацію, ультразвук, інфразвук, освітленість, забруднення повітряного середовища. Гігієнічні дослідження передбачали комплексний підхід до оцінки умов праці лікарів-стоматологів у порівняльному аспекті з урахуванням впливу фізичних, хімічних та біологічних виробничих факторів на організм. Оцінка умов праці проводилася у 57 кабінетах з використанням сучасної апаратури, інформативних загальноприйнятих методик та відповідно до існуючих на сьогоднішній день нормативно-правових актів з охорони праці (НПАОП), ДСТУ (державних стандартів України), ДСанПіН (державних санітарних правил і норм). В рамках оцінки архітектурно-планувальних рішень обстеженню підлягало інженерно-технічне забезпечення приміщень та відповідність площі кабінетів до кількості розміщених у них стоматологічних установок (одна, дві або більше), згідно з правилами викладених у додатках ДБН В.2.2-10-2001 «Будинки і споруди. Заклади охорони здоров'я» [8]. Дослідження виробничого мікроклімату в стоматологічних кабінетах проводили відповідно до санітарних норм та правил «Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу» [5], за показником, який отримав найвищий ступінь шкідливості, з урахуванням категорії важкості праці за рівнем енергозатрат згідно із Санітарними нормами мікроклімату виробничих приміщень, затвердженими постановою Головного державного санітарного лікаря України від 01 грудня 1999 року № 42 (ДСН 3.3.6.042-99) [9], та результатів досліджень важкості праці. Мікрокліматичні умови стоматологічних кабінетів визначали за інтегральним показником теплового навантаження середовища (ТНС-індекс), який відтворює поєднаний вплив температури, вологості, швидкості руху повітря, інфрачервоного випромінювання на теплообмін людини з навколишнім середовищем (виражений в °C).

Шум - сукупність небажаних звуків різної інтенсивності і частоти, які безладно або періодично змінюються в часі і викликають у працюючих неприємні суб'єктивні відчуття. Унаслідок тривалого впливу інтенсивного шуму розвивається шумова хвороба - специфічне професійне захворювання з переважним ураженням органа слуху у вигляді глухуватості (невриту слухового нерва), що супроводжується змінами з боку центральної нервової системи, системи кровообігу. Неспецифічний вплив шуму малої інтенсивності пов'язаний з порушенням урівноваженості і рухливості процесів збудження та гальмування і характеризується дратівливістю, емоційною неврівноваженістю, зниженням уваги, працездатності, погіршенням пам'яті, сну тощо. Вимірювання рівня шуму проводили на висоті 1,5 м від підлоги чи робочої поверхні, якщо робота вико-

нується стоячи, або на рівні голови людини, якщо робота виконувалась сидячи, у напрямі максимального рівня шуму за допомогою шумоміру, який відповідає діючим вимогам Держстандарту України і має посвідчення про перевірку. Порядком вимірювання рівнів звуку шумомірами та розрахунок еквівалентного рівня регламентується ДСН 3.3.6.037-99. Гігієнічна оцінка параметрів виробничого шуму здійснювали шляхом зіставлення з допустимими рівнями шуму на робочих місцях, згідно таблиці, поданій в ДСН 3.3.6.037-99 [10]. Для гігієнічної характеристики інтенсивності шуму використовували логарифмічну шкалу рівнів звукового тиску, в якій одиницею вимірювання є децибел (дБ). Децибел - це відносна величина, що показує, у скільки разів у десятикових логарифмічних значеннях звуковий тиск (сила звуку) більший за поріг слухового відчуття. Увесь діапазон інтенсивності шуму становить 0-140 дБ. Основними джерелами шуму в кабінеті лікаря-стоматолога є турбінний та кутовий накопичувач, мікро мотор, компресор, аспіраційна система. Рівень шуму в стоматологічних кабінетах був у межах $45,02 \pm 4,7$ дБ при нормі 50 дБ згідно з гігієнічним нормативом, зазначеним у Санітарних правилах [10]. Вібрація - механічні коливання, які генеруються ручним інструментом і сприймаються тілом лікаря-стоматолога під час безпосереднього стикання. Вібрація поділяється на загальну, яка передається на тіло людини, що сидить або стоїть, через опорні поверхні (сидіння, підлога, робоча площадка), і локальну, яка передається на руки при контакті з віброучим інструментом або обладнанням. Вібрація характеризується частотою (Гц), амплітудою (м) та її похідними за часом - віброшвидкістю (м/с) і віброприскоренням (м/с²). Критеріями для гігієнічної оцінки й нормування вібрації служать віброшвидкість або віброприскорення, оскільки зміни в організмі під впливом вібрації залежать від кількості енергії коливань, що передається організмові; кількість енергії, у свою чергу, пропорційна квадратові коливальної швидкості або коливальному прискоренню. Людина відчуває вібрацію в діапазоні від частот герца до 8000 Гц. Вібрація більш високої частоти сприймається як теплове випромінювання. За поріг сприйняття віброшвидкості прийнято вважати 10~6 м/с, а за поріг больового відчуття - 1 м/с. Інтенсивність вібрації вимірюється не лише абсолютним значенням віброшвидкості або віброприскорення, але й, за аналогією із шумом, їх логарифмічним рівнем, який виражається в децибелах. Для вимірювання вібрації використовували вібровимірювальний апарат ВШВ-1, принцип роботи якого ґрунтується на перетворенні механічних коливань на пропорційні їм електричні сигнали, які реєструються стрілковим індикатором, градуированим у м/с. Оцінка проводилася у різних ситуаційних умовах: включеної однієї, двох, трьох стоматологічних установок; при роботі турбінного наконечника: на холостому ході та при меха-

нічній обробці твердих тканин зубів; під час роботи мікромотора на холостому ході та під час обробки твердих тканин зуба. Вимірювали параметри шуму та вібрації, що генеруються обладнанням вітчизняного (УС-30) та імпортного виробництва. (Simple & Smart (Італія), GRANUM (Китай), DIPLOMAT DE -170 (Словакія) та ін. Параметри локальної вібрації від роботи стоматологічних установок (бормашин) становили $124,4 \pm 8,6$ дБ, що відповідало гігієнічним нормативам. Вимірювання та оцінку параметрів локальної вібрації виконували згідно з Державними санітарними нормами виробничої загальної та локальної вібрації ДСН 3.3.6.039-99 [11], ультразвуку та інфразвуку згідно регламенту "Санітарні норми виробничого шуму, ультразвуку та інфразвуку" ДСН 3.3.6.037-99 [10]. Основним джерелом акустичних коливань інфразвукового діапазону, шуму та локальної вібрації в стоматологічних кабінетах на робочих місцях є турбінні установки (у комплект яких входять стоматологічні компресори). Ступінь шкідливості умов праці при дії на працівників шуму, інфра- та ультразвуку залежно від величин перевищення нормативів встановлюється відповідно до додатка 4 «Гігієнічної класифікації праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу». Ультразвук (УЗ) – це механічні коливання вище за зону частот, що чуються вухом людини в діапазоні частот 20000–1010 Гц. Частотна межа між звуковими та ультразвуковими хвилями обумовлена властивостями слуху людини та відповідає верхній межі чутного звуку. Людина сприймає звуки із частотою від 2000 до 5000 кГц. Апарати для ультразвукового дослідження дуже широко використовують в стоматології у різних напрямках: проведення гігієни ротової порожнини, видалення зубів, лікування зубів, формування доступу до кореневих каналів, видалення конкрементів/дентиклів та проходження кальцифікованих ділянок, вилучення штифтових конструкцій та уламків інструментів, розпломбування каналів та ін. Інфразвук - це звуки в частоті нижче 16Гц. Ця область звукових хвиль не сприймається людським вухом. Звукові хвилі цього діапазону добре поширюються в просторі на великі віддалі, мають велику проникаючу властивість, майже не послаблюються, мало поглинаються і розсіюються. При дії інфразвуку можливі зміни з боку нервової, серцево-судинної, дихальної, ендокринної систем, вестибулярного і слухового аналізаторів тощо внаслідок виникнення явища резонансу в органах і тканинах (частота інфразвукових коливань збігається з частотою коливань внутрішніх органів). Інфразвук вимірювали з використанням шумомірів. Освітлення стоматологічних кабінетів здійснюється природним і штучним освітленням. Освітленню повинна приділятися особлива увага, оскільки недостатнє і нераціональне освітлення може стати причиною невіправдано

високого напруження зорового аналізатора медичних працівників, зниження їх працездатності, збільшення кількості медичних помилок, порушення зору. Тому освітлення має бути: достатнім, тобто дозволяти виконувати зорову роботу з різними об'єктами розрізнення без напруження зорового аналізатора; рівномірним, тобто не повинне створювати різку відмінність між яскравостями як на робочій поверхні, так і в навколишньому просторі; не викликати ефекту засліпленості; не спотворювати колірну гаму навколишніх предметів і, перш за все, слизових оболонок пацієнта. Частина приміщень, робота в яких не може раптово і неочікувано перериватися, мають бути обладнані аварійним освітленням від автономних джерел живлення. Недостатність штучного освітлення частіше за все зумовлена вибором нераціональної системи освітлення, неправильним розміщенням світильників, економією на електроенергії та джерелах світла. Засіб вимірювання освітлення - цифровий фотометр (люксметр), в склад якого входить фотоелемент, який перетворює світлову енергію в енергію електричного струму. В основі його роботи лежить принцип фотоелектричного ефекту: потрапляючи на напівпровідникові фотоелементи, світлові промені передають електронам свою енергію. Потік світла, потрапляючи на фотоелемент, вивільняє потік електронів в тілі напівпровідника. Завдяки цьому фотоелемент починає проводити електричний струм. Величина цього струму прямо пропорційна освітленості фотоелемента. Він і відображається на шкалі, яка проградуєрована в люксах, результат визначається по відхиленню стрілки. В рамках дослідження було проведено 145 вимірів. Достатність загального, місцевого (створюваного місцевими стоматологічними світильниками різних видів) і комбінованого освітлення оцінювалася лише на рівні порожнини рота пацієнта (причому розмежовувалися області бічних і передніх груп зубів), і робочому столу лікаря стоматолога. Загальну гігієнічну оцінку умов праці за показниками світлового середовища здійснювали на підставі оцінок показників «природного» та «штучного» освітлення шляхом вибору показника з найвищим ступенем шкідливості, згідно додатку 10 «Гігієнічної класифікації праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу» [5]. Штучне освітлення кабінетів створювалося за рахунок загального, місцевого, а найчастіше комбінованого освітлення - люмінесцентними лампами. Рівні загальної штучної освітленості, створюваної люмінесцентними лампами, були недостатніми ($280 \pm 2,4$ лк) і не досягали необхідних величин (щонайменше 500 лк). Показники комбінованої освітленості ($871,3 \pm 3,9$ лк) були також нижчими за нормативні величини. Таким чином, показники освітленості на робочих місцях стоматологів можна віднести до класу 3.1, що відповідає шкідливому

класу умов праці першого ступеня.

Встановлено, що концентрація пилу в повітрі робочої зони у лікарів стоматологів ортопедів була вищою, ніж у лікарів стоматологів терапевтів та дитячих стоматологів (табл.1). Це пов'язано з тим, що лікар-стоматолог ортопед проводить більш інтенсивну обробку твердих тканин зубів у роті у пацієнтів, механічну обробку матеріалів для протезування, порівняно з лікарями-стоматологами інших спеціальностей.

но з тим, що лікар-стоматолог ортопед проводить більш інтенсивну обробку твердих тканин зубів у роті у пацієнтів, механічну обробку матеріалів для протезування, порівняно з лікарями-стоматологами інших спеціальностей.

Таблиця 1.
Концентрація пилу у повітрі робочої зони, на робочому місці лікарів стоматологів.

| Спеціальність | Стоматолог-ортопед, n = 35 | Стоматолог-терапевт, n = 44 | Дитячий стоматолог, n = 32 | Стоматолог-хірург, n = 37 |
|---|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Концентрація пилу на робочому місці (мг/м ³)* | 4,68 | 4,1 | 1,1 | 0,03 |

*Норма (ГДКр.з.) - Гранично допустима концентрація робочої зони 4 мг/м³.

У лікарів-стоматологів-хірургів не передбачено механічного оброблення твердих тканин зубів, матеріалів для протезування та пломбувального матеріалу, що свідчить про відсутність хімічних речовин, що забруднюють повітря робочої зони. Зміст виважених хімічних речовин було визначено на рівні 0,03 мг/м³, що в 3,3 рази

нижче ГДК. Відповідно до показників (критеріїв) та норм, зазначених в наказі МОЗ України від 14.07.2020 № 1596 «Про затвердження гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин у повітрі робочої зони» [12], встановлюються класи небезпечності хімічних речовин у повітрі робочої зони, таб.2.

Таблиця 2.
Показники та норми для класу небезпечності шкідливих речовин у повітрі робочої зони, (мг/м³)

| Найменування показника (критерія) | Норми для класу небезпечності | | | |
|---|-------------------------------|-----------|------------|-------|
| | 1-го | 2-го | 3-го | 4-го |
| ГДК шкідливих речовин у повітрі робочої зони, мг/м ³ | < 0,1 | 0,1 - 1,0 | 1,1 - 10,0 | < 0,1 |

Таким чином, за показниками забруднення повітряного середовища на робочих місцях стоматологів можна віднести до класу 3.1, що відповідає шкідливому класу умов праці першого ступеня. Проведені дослідження на робочих місцях лікарів стоматологів дозволили виявити основні «обтяжуючі» фактори та визначити ризики розвитку професійних захворювань серед лікарів стоматологів терапевтів, ортопедів, хірургів

та дитячих стоматологів. Комплексна гігієнічна оцінка умов праці на робочих місцях лікарів стоматологів терапевтів та лікарів стоматологів інших спеціальностей дозволила порівняти умови праці відповідно до прийнятої «Гігієнічної класифікації праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу», що наведено в табл. 3.

Таблиця 3.
Комплексна гігієнічна оцінка класу умов праці на робочих місцях лікарів-стоматологів різних спеціальностей.

| Фактори/Спеціальність лікаря - стоматолога | стоматолог терапевт | дитячий стоматолог | стоматолог ортопед | стоматологхірург |
|--|---------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| Мікроклімат | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Шум | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Локальна вібрація | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Інфразвук | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Ультразвук | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Освітленість | 3,1 | 3,1 | 3,1 | 3,1 |
| Забруднення повітряного середовища | 3,1 | 3,1 | 3,1 | 2 |
| Загальна оцінка умов праці | 3,1 | 3,1 | 3,1 | 3,1 |

Висновки

На підставі отриманих даних, при порівняльному аналізі та відповідно до прийнятої класифікації умови праці лікарів стоматологів, які працюють на амбулаторному прийомі в державних та приватних лікувально-профілактичних закладах з використанням сучасних технологій оцінені як шкідливі (3 клас) 1 ступеня. Неприятливі умови праці та стан здоров'я лікарів стоматологів, встановлений в результаті комплексної оцінки, гігієнічних факторів і характеру трудової діяльності вказують на необхідність удосконалення профілактичних заходів, спрямованих на оздоровлення виробничого середовища.

Література

- Mazur I, Vakhnenko M. The century of Ukrainian dentistry: achievements and current challenges. Ukrainian Medical News. 2020 Jan; 1(84):70-6
- Medychne pravo Ukrayiny: Zbirnyk normatyvno pravovykh aktiv [Collection of normative legal acts] Uporyad. i nauk. red. NB. Bolotina. Vydavnychij Dim "In Yure", 2001: 412. (Ukrainian).
- Temurov FT. Chastota zabeleavemosty medytsynskykh rabotnykov stomatolohycheskoho profyilia [The incidence of dental professionals]. Kazakhstan: 2016. P. 72—76.
- Zakon Ukrainy Pro zabezpechennia sanitarnoho ta epidemichnoho blahopoluchchia naselennia № 1113-IX [Law of Ukraine "On Ensuring Sanitary and Epidemic Welfare of the Population" № 1113-IX] (2020, August 12). Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy-Information of the Verkhovna Rada of Ukraine, 12. (Ukrainian). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4004-12#Text>
- Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy: pryiniaty lyp 4 2014 roku № 248 [Order of the Ministry of Health of Ukraine adopted on July 8, 2014, № 248]. (2014, lyp 4). Pro zatverdzhennia Derzhavnykh sanitarnykh norm ta pravyl «Hihienichna klasyfikatsiia pratsi za pokaznykamy shkidlyvosti ta

- nebezpechnosti faktoriv vyrobnychoho seredovyshcha, vazhkosti ta napruzhenosti trudovoho protsesu - Hygienic classification of labor by indicators of harmfulness and danger of factors of the production environment, the severity and intensity of the labor process, 248, (Ukrainian).
<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0472-14#Text>
6. Romakin VV. Kompiuternyi analiz danykh [Computer data analysis]. Mykolaiv; 2006. 144p. (Ukrainian).
 7. Moskalenko VF, Gulchiiy OP, Colubchikov MV. Biostatystyka [biostatistics]. Kyiv; 2009. 184p. (Ukrainian).
 8. Zatverdzheno Nakaz Derzhbudu Ukrainy: vid 4 sichnia 2001 roky, N 2 [The Order of the State Construction Committee of Ukraine of January 4, 2001, N 2]. (2014, Jan1). Derzhavni budivelni normy Ukrainy. Budynky i sporudy - State building norms of Ukraine. Buildings and structures, 2, (Ukrainian).
<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0002241-01#Text>
 9. Postanova Holovnoho derzhavnoho sanitarnoho likaria Ukrainy vid 01 hrudnia 1999 roku № 42 [Resolution of the Chief State Sanitary Physician of Ukraine of December 1, 1999 № 42]. (1999, December 1). Sanitarni normy mikroklimatu vyrobnychykh prymyshchen- Sanitary norms of microclimate of industrial premises, 42, (Ukrainian).
<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va042282-99#Text>
 10. Postanova Holovnoho derzhavnoho sanitarnoho likaria Ukrainy vid 01 hrudnia 1999 roku № 37 [Resolution of the Chief State Sanitary Physician of Ukraine of December 1, 1999 № 37]. (1999, December 1). Sanitarni normy vyrobnychoho shumy, ultrazvuku ta infrazvuku DSN - Sanitary standards of industrial noise, ultrasound and infrasound LTO, 37, (Ukrainian).
<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va037282-99#Text>
 11. Postanova Holovnoho derzhavnoho sanitarnoho likaria Ukrainy vid 01 hrudnia 1999 roku № 39 [Resolution of the Chief State Sanitary Physician of Ukraine of December 1, 1999 № 39]. (1999, December 1). Derzhavni sanitarni normy vyrobnychoi zahalnoi ta lokalnoi vibratsii DSN - State sanitary norms of production general and local vibration of LTO, 39, (Ukrainian).
<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va039282-99#Text>
 12. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 14.07.2020, № 1596 [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated July 14 2020, № 1596]. (2020, July 14). Pro zatverdzhennia hihienichnykh rehlamentiv dopustymoho vmistu khimichnykh i biolohichnykh rechovyn u povitri robochoi zony - About the statement of hygienic regulations of admissible maintenance of chemical and biological substances in air of a working zone, 1596, (Ukrainian).
<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#top>

Реферат

КЛИНИКО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ В РАБОТЕ ВРАЧА ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «СТОМАТОЛОГИЯ»

Мельник С.В., Горзов Л.Ф., Мельник В.С.

Ключевые слова: условия труда, производственная среда, трудовой процесс, здоровье.

Введение. Стomatологическая помощь относится к числу наиболее востребованных видов медицинской помощи, повышение качества ее предоставления является важной задачей здравоохранения. Труд врачей-стоматологов сопровождается влиянием на их организм целого ряда неблагоприятных факторов, к числу которых относятся зрительное и эмоциональное напряжение, вынужденное рабочее положение, нерациональное освещение, контакты с аллергенами и токсичными веществами, шум, вибрация, лазерное, ультрафиолетовое, рентген излучение и опасность распространения инфекций. Длительное влияние негативных факторов производственной среды может вызвать особую форму патологии – профессиональное заболевание. Цель исследования: провести комплексную клинику – гигиеническую оценку условий труда врачей-стоматологов. Материалы и способы исследования. Объектами проведенного исследования стали условия труда на 148 рабочих местах врачей-стоматологов в возрасте от 25 до 63 лет (всего 148 человек) в стоматологических кабинетах государственных лечебно-профилактических учреждений и частных кабинетах Закарпатской области, в соответствии с Законом Украины "Об обеспечении санитарного и эпидемического благополучия населения" и санитарных норм и правил «Гигиеническая классификация труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса», которые базируются на принципе дифференциации оценок труда в зависимости от фактически определенных уровней влияния факторов производственной среды и трудового процесса и с учетом их возможного вредного воздействия на здоровье медицинских работников. Результаты исследования. В результате проведенного исследования установлено, что по показателю степени вредности микроклимат, шум, локальная вибрация, ультразвук, инфразвук соответствовал санитарным нормам и правилам «Гигиеническая классификация труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса», а освещенность (не достигала необходимых величин) и загрязнение воздушной среды (было выше нормы). Уровни общей искусственной освещенности, создаваемой люминесцентными лампами, были недостаточными ($280 \pm 2,4$ лк) и не достигали необходимых величин (не менее 500 лк). Показатели комбинированной освещенности ($871,3 \pm 3,9$ лк) были также ниже нормативных величин. Концентрация пыли в воздухе рабочей зоны у врачей стоматологов составляла от $0,03 - 4,68$ мг/м³, при норме предельно допустимой концентрации 4 мг/м³. Показатели освещенности и загрязнения воздушной среды на рабочих местах стоматологов можно отнести к 3.1 классу, что соответствует вредному классу условий труда первой степени. Вывод. При сравнительном анализе и в соответствии с принятой классификацией условия труда врачей стоматологов, работающих на амбулаторном приеме в государственных и частных лечебно-профилактических учреждениях с использованием современных технологий, оценены как вредные (3 класс) 1 степени. Неблагоприятные условия труда и состояние здоровья стоматологов, установленное в результате комплексной оценки, гигиенических факторов и характера трудовой деятельности указывают на необходимость усовершенствования профилактических мер, направленных на оздоровление производственной среды.

Summary

CLINICAL AND HYGIENIC CHARACTERISTICS OF THE INFLUENCE OF HARMFUL FACTORS IN THE WORK OF A DOCTOR SPECIALTY "DENTISTRY"

Melnyk S., Horzov L., Melnyk V.

Key words: working conditions, production environment, labour process, health.

Introduction. Dental care is one of the most requested medical services, and improving the quality of its provision is one of priorities for health care. The work of dentists is often associated with the exposure to a number of adverse factors, including visual and emotional stress, forced work, improper lighting, contact with allergens and toxic substances, noise, vibration, laser, ultraviolet, X-ray irradiation, infections. Prolonged exposure to occupational adverse factors can result in a number of occupational disease. The purpose of this study is to conduct a comprehensive clinical and hygienic assessment of working conditions of dentists. **Materials and methods.** The objects of the study were working conditions at 148 workplaces of dentists aged from 25 to 63 years (a total of 148 people) in dental offices in the state-funded and private settings in the Transcarpathian region. The study is based on legislative framework including the Law of Ukraine "On Sanitation and epidemic welfare of the population" and sanitary norms and rules "Hygienic classification of labour by indicators of harmful and dangerous factors of the working environment, severity and intensity of the labour process" that are underpinned by the principle of differentiation of assessments of working conditions taking into account their possible harmful effects on the health of healthcare professionals.

Results. The study has demonstrated that the microclimate, noise, local vibration, ultrasound, and infrasound findings were in full compliance with sanitary norms and rules "Hygienic classification of work on the indicators of harmfulness and danger of factors of the working environment, severity and intensity of the work process"; illumination values were below the standards, while air pollution was higher than normal. The levels of total artificial light generated by fluorescent lamps were insufficient (280 ± 2.4 lux) and did not reach the reference values (at least 500 lux). Combined illuminance values (871.3 ± 3.9 lux) were also below standard values. The dust concentration in the air within the working area of dentists ranged from 0.03 to 4.68 mg/m^3 , while the maximum allowable concentration is of 4 mg/m^3 . Indicators of illumination and air pollution at the workplaces of dentists can be attributed to 3.1 class that corresponds to the harmful class of working conditions of the first degree. **Conclusion.** The comparative analysis carried out in accordance with existing legislations and medical standards has revealed that working conditions of dentists working at outpatient public and private settings can be assessed as harmful (3rd grade), I degree. Adverse working conditions and the health status of dentists indicate the urgent necessity in improving preventive measures in order to reduce potentially hazardous impact and create healthy working environment.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА БІОЛОГІЯ

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.96

УДК: 616-089.8:616.9:615.281

Ганчо О.В., Лобань Г.А., Федорченко В.І., Чапала А.М., Сивовол В.М.

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЗБУДНИКІВ ХІРУРГІЧНИХ ІНФЕКЦІЙ

Полтавський державний медичний університет

Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського

Мікробіологічний моніторинг у різних регіонах світу залишається актуальною проблемою для ефективного контролю лікування хірургічних захворювань та попередження ускладнень. Метою даного дослідження є визначення антибіотикорезистентності збудників хірургічних захворювань, виділених у третинному медичному закладі Полтавської області, Україна. Проведено обсерваційне дослідження, в якому взяли участь 121 пацієнт, які перенесли операцію в хірургічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського» (Полтава, Україна) за 2017-2020 роки. На базі бактеріологічної лабораторії лікарні було проведено дослідження біологічного матеріалу цих хворих. Виділення та ідентифікацію збудників проводили автоматизованою технікою з використанням Vitek 2 (Biomérieux, Франція). У 164 виділених та ідентифікованих штамів чутливість до 30 антибіотиків різних груп визначали диско-дифузійним методом із застосуванням стандартних дисків з антибіотиками, які поміщали на поверхню культурального середовища Мюллера-Хінтона (HiMedia Laboratories Pvt Ltd. India). Проведено статистичний аналіз: чутливість мікроорганізмів до антибіотиків визначена у відсотках. Найвищий рівень резистентності до антибактеріальних препаратів виявлено у синьогнійної палички, яка, за винятком 33,3% штамів, чутливих лише до левовфлоксацину, виявила стійкість до всіх досліджуваних антибіотиків. Максимальний рівень метицилін-резистентних штамів був визначений серед коагулазонегативних стафілококів і становив 91,3%. Усі виділені штами клебсієл та 18,7% штамів E.coli були продуцентами бета-лактамаз розширеного спектру дії. Виявлено значне переважаєння мультирезистентних штамів мікроорганізмів, стійкість яких виходить за межі більш ніж двох фармакологічних груп антибіотиків.

Ключові слова: збудники, хірургічні інфекції, чутливість, антибіотики, резистентність, мікробіологічний моніторинг

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри мікробіології, вірусології та імунології Української медичної стоматологічної академії «Вивчення ролі умовно-патогенних та патогенних інфекційних агентів з різною чутливістю до антимікробних і противірусних препаратів у патології людини» № ДР 0118u004456.

Післяопераційні інфекції є найпоширенішими внутрішньолікарняними інфекціями, які можуть спричинити значну захворюваність та смертність, а також збільшення тривалості госпіталізації і витрат на лікування [1]. Хірургічні інфекції зустрічаються в усіх країнах, а «керування» ними зосереджується на контролі за джерелом інфекції та відповідній антибіотикотерапії, що є особливо гострою проблемою у країнах з низьким та середнім рівнем доходу [2]. Незважаючи на значний прогрес у периопераційній допомозі, хірурги сьогодні спостерігають зростання інфекційних ускладнень не тільки після операцій з приводу гнійних захворювань, а й після планових операцій. Багато з цих інфекцій спричинені стійкими та вірулентними мікроорганізмами, що виникли в результаті людського прогресу, включаючи велику щільність міського населення, подорожі, широке застосування антибіотиків за умов інвазивного та тривалого медичного лікування [3]. Власна мікрофлора хворих найчастіше є відповідальною за інфекції на місці операції, але при госпіталізації протягом 5-7 днів набуває

переваги екзогенна та лікарняна флора [4]. Тривала попередня госпіталізація, скупченість хворих, відсутність розмежування догляду за хворими з плановими операціями та з гнійними процесами (гнійний апендицит, гнійний холецистит, перитоніт тощо) суттєво підвищують ризик хірургічної інфекції [5,6]. Передопераційна антибіотикотерапія зменшує частоту інфікування місця хірургічного втручання при багатьох хірургічних процедурах, як і передопераційна обробка шкіри антисептиком, але для раціонального використання антимікробних препаратів необхідні визначення рівня антибіотикорезистентності патогенів гнійно-запальних захворювань [7]. Неухильне зростання стійкості мікроорганізмів до антимікробних препаратів є проблемою загальносвітового масштабу [8]. Відділення хірургії, що особливо надають невідкладну медичну допомогу, є найімовірнішим місцем селекції та поширення резистентних штамів, тому для оптимального використання запобіжних заходів потрібно визначати чутливість збудників гнійно-запальних захворювань у хворих хірургічного профілю до

антимікробних препаратів [9]. Мікробіологічний моніторинг антибіотикорезистентності збудників хірургічної інфекції, що циркулюють, залишається актуальною проблемою в різних регіонах світу. Це визначається необхідністю забезпечення ефективного лікування та профілактика таких патологій [10].

Мета дослідження

Визначення антибіотикорезистентності патогенів гнійно-запальних захворювань у пацієнтів, що потребували хірургічну допомогу.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне обсерваційне дослідження, до якого було залучено 121 пацієнта, що перенесли оперативне втручання в хірургічному відділенні Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського» (м. Полтава, Україна). Критерієм включення були гнійні захворювання та інфекційні ускладнення хірургічних втручань. Дослідження біологічного матеріалу від зазначених хворих проводили на базі бактеріологічної лабораторії лікарні. Виділення мікрофлори здійснювали класичним бактеріологічним методом, ідентифікацію виділених мікроорганізмів – за допомогою мікробіологічного аналізатору BioMerieux (Франція).

Визначали чутливість 164 ізольованих та ідентифікованих штамів до 30 антибіотиків різних груп диско-дифузним методом згідно стандартів EUCAST [11]. Для цього просочені антибіотиками паперові диски фірми Hi Media (Індія) та TOB

«Фармактив» (Україна) накладали на поверхню живильного середовища Мюллера-Хінтона, на яке попередньо наносили інокулюм досліджуваного штаму методом суцільного газону. Через 20-24 годин інкубації при 37°C вимірювали зони затримки росту навколо дисків. Для приготування стандартного мікробного інокулюма, що еквівалентний 0,5 за стандартом мутності МакФарланда, використовували добові культури досліджуваних мікроорганізмів. У дослідженні використовували мікробну суспензію, що містила 10⁶ КУО/мл (колонієутворюючих одиниць).

Метицилін-резистентність як маркер множинної резистентності грампозитивних бактерій до антибіотиків визначали за зоною затримки росту виділених штамів до дисків з оксациліном та цефокситином. Беталактамазну активність грамнегативних бактерій визначали за різницею зон інгібіції росту ізолятів навколо дисків із цефтазидимом та цефтазидимом/клавуланатом.

Для обґрунтованої інтерпретації результатів та встановлення їх значущості проводився статистичний аналіз – визначалися частоту чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів у відсотках.

Результати та обговорення

Стан чутливості до антибактеріальних препаратів грампозитивних коків, які були виділені у пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями, що потребували хірургічну допомогу представлено в табл. 1.

Таблиця 1.
Частота виявлення резистентності грампозитивних коків до антибактеріальних препаратів, (% штамів)

| Antibacterial medicines / G + bacteria | <i>S. aureus</i> | Coagulase-negative staphylococci | <i>E. faecalis</i> | <i>E. faecium</i> | <i>Streptococcus</i> spp. |
|--|------------------|----------------------------------|--------------------|-------------------|---------------------------|
| Бета-лактами: | | | | | |
| бензилпеніцилін | 68,7 | 65 | 0 | - | 0 |
| ампіцилін | - | - | 0 | 66,7 | 0 |
| оксацилін | 71,4 | 91,3 | - | - | - |
| Макроліди: | | | | | |
| еритроміцин | 17,6 | 45 | - | - | 0 |
| Лінкозаміди: | | | | | |
| кліндаміцин | 37,5 | 26,3 | - | - | 0 |
| Карбапенеми: | | | | | |
| іміпенем | - | - | 81,5 | 100 | - |
| меропенем | - | - | - | - | - |
| Хінолони | 0 | 28,6 | - | - | - |
| Фторхінолони | - | 80 | - | - | - |
| Аміноглікозиди | 0 | 10,7 | 85,7 | 33,3 | - |
| гентаміцин | 0 | 10,7 | 85,7 | 50 | - |
| амікацин | - | - | 71,4 | 0 | - |
| тобраміцин | - | 0 | - | - | - |
| Тетрациклін | 28,57 | 42,11 | - | - | - |
| Хлорамфенікол | 21,4 | 27,8 | 41,7 | 0 | 8,3 |
| Рифампіцин | 0 | 16,7 | - | - | - |
| Глікопептиди: | | | | | |
| ванкоміцин | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| Оксазолідінони: | | | | | |
| лінезолід | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| Сульфаніламід: | | | | | |
| ко-тримоксазол | 14,3 | 42,1 | - | - | - |

Примітка: 0 – висока чутливість всіх штамів до препарата, – дослідження не проводилося

Стафілококи, виділені від пацієнтів, мали високу чутливість до більшості антибактеріальних препаратів – аміноглікозидів, хінолонів, глікопептидів (ванкоміцину) та лінезоліду. При цьому були виявлені резистентні до оксациліну штами як серед *Staphylococcus aureus* (71,4%), так і серед коагулазонегативних стафілококів (табл. 1). Найбільш високий рівень метицилінрезистентних штамів (91,3%) спостерігався серед коагулазанегативних стафілококів.

Деякі автори вважають коагулазонегативні штами основним резервуаром метицилінрезистентності [9]. При цьому частота виявлення резистентності стафілококів до бензилпеніциліну становила 68,7% у золотистого та 65% у коагулазанегативних. Встановлено також досить високий рівень стійкості коагулазанегативних стафілококів до фторхінолонів – 80%, еритроміцину – 45%, тетрацикліну та котримоксазолу – 42,1%,

а золотистого стафілококу – до кліндаміцину: 37,5%.

Ентерококи були абсолютно чутливі до ванкоміцину, лінезоліду та ампіциліну, тільки 2 штами *E. faecium* виявили резистентність до останнього, особливо високий рівень резистентності був виявленим до іміпенему – 81,5%. Те саме стосується чутливості ентерококів до аміноглікозидів: *E. faecalis* був резистентним до гентаміцину у 85,7% випадків, до амікацину – у 71,4%. До хлорамфеніколу резистентність *E. faecalis* становила 41,7%. Стрептококи були чутливі до всіх досліджуваних антибіотиків за винятком хлорамфеніколу, до якого виявився резистентним лише один штам.

При дослідженні резистентності грамнегативної флори до антибактеріальних препаратів встановлено високий рівень стійкості виділених збудників до багатьох антибіотиків (табл. 2).

Таблиця 2.

Частота виявлення резистентності грамнегативних бактерій до антибактеріальних препаратів, (% штамів)

| Антибактеріальні препарати / Г- бактерії | <i>K.pneumoniae</i> | <i>E. coli</i> | <i>P.aeruginosa</i> | <i>Acinetobacter spp.</i> | <i>Enterobacter spp.</i> | НФГНБ |
|--|---------------------|----------------|---------------------|---------------------------|--------------------------|-------|
| Бета-лактами: | | | | | | |
| ампіцилін | 93,3 | 81,2 | - | - | 100 | - |
| ампіцилін / сульбактам | 100 | 100 | - | - | - | - |
| амоксиклав / клавуланат | 100 | 100 | - | - | 100 | - |
| тикарцин/ клавуланат | - | - | 100 | 100 | - | - |
| Цефалоспорины: | | | | | | |
| цефтриаксон | 50 | 13,3 | - | - | 100 | - |
| цефотаксим | 100 | - | - | 100 | - | - |
| цефтазидим | 42,9 | 18,7 | 100 | 100 | 100 | 50 |
| цефуросим | 100 | 100 | - | - | 100 | - |
| цефепім | 68,7 | 0 | 100 | 100 | 50 | 50 |
| Карбапенеми: | | | | | | |
| іміпенем | 61,5 | 0 | 100 | 94,4 | 0 | 50 |
| меропенем | - | - | - | 71,43 | - | 50 |
| | 100 | 0 | - | 71,43 | 0 | 50 |
| Хінолони: | | | | | | |
| левофлоксацин | 62,5 | 28,6 | - | - | 100 | - |
| | - | - | 66,7 | 100 | - | - |
| Фторхінолони | 44,4 | 66,7 | - | - | 100 | - |
| Аміноглікозиди | | | | | | |
| гентаміцин | 31,0 | - | 100 | 67,9 | 100 | 50 |
| амікацин | 45 | 19,2 | 100 | 55,6 | 100 | 50 |
| тобраміцин | 22,2 | 0 | 100 | 85,7 | 100 | 50 |
| | 16,7 | 0 | - | 88,2 | 100 | 0 |
| Тетрациклін | 100 | 100 | - | - | - | - |
| Сульфаніламід: ко-тримоксазол | 100 | 100 | - | - | 100 | - |
| Нітрофурани | - | 0 | - | - | - | - |

Примітка: 0 – висока чутливість всіх штамів до препарату, – дослідження не проводилося

Багато штамів грамнегативних бактерій виявилися резистентними до цефалоспоринів. Стійкість *E. coli* до цефтазидиму склала 18,7%, до цефтриаксону всього 13,3%, але до цефепіму були чутливі всі збудники. Тобто було виявлено близько 20% штамів кишкової палички, які продукують бета-лактамази розширеного спектра (БЛРС). Всі штами клебсієлл були резистентні до цефотаксиму і 42,9% – до цефтазидиму, тобто вони мають здатність виробляти БЛРС. Близько половини штамів *K. pneumoniae* (44,4%) та 66,7% *E. coli* були резистентні до фторхінолонів та хінолонів (62,6% та 28,6% відповідно). Частка

резистентних штамів *E. coli* до аміноглікозидів була невелика і не перевищувала 19,2% штамів, стійких до гентаміцину, але спостерігалася висока чутливість усіх штамів до інших антибіотиків цієї групи. Серед клебсієлл 45% штамів були резистентні до гентаміцину, 22,2% до амікацину і лише 16,6% до тобраміцину.

Звертає увагу, що майже всі штами синьогнійної палички були резистентні до всіх використаних антибактеріальних препаратів, за винятком лише третини штамів, які виявили чутливість до левофлоксацину. Також дуже високий рівень резистентності характеризував бактерії

родів *Acinetobacter* та *Enterobacter*, серед яких менше половини штамів ацинетобактера були не чутливі до гентаміцину (55,5%), а половина штамів ентеробактерій виявили резистентність до цефепіму. До інших препаратів представники цих родів виявилися 100% резистентними, за винятком бактерій роду *Enterobacter*, які всі були чутливі до меропенему.

Половина штамів неферментуючих грамнегативних бактерій (НГНБ) була чутлива до цефалоспоринов (цефтазидиму та цефепіму), обох карбапенемів (іміпенему та меропенему) та аміноглікозидів (гентаміцину та амікацину). Найкращі результати показав тобраміцин, якого були чутливі всі штами неферментуючих бактерій.

Незважаючи на високий рівень чутливості стафілококів, виділених від хворих хірургічного відділення, до антибіотиків, що використовуються в клінічній практиці, дослідження рівня резистентності етіологічних факторів хірургічних інфекцій у порівнянні з даними інших авторів попередніх років, вказує на тенденцію до значного зростання рівня метицилінрезистентних штамів та їх стійкості до фторхінолонів [9].

Вивчення рівня резистентності виділеної Гр-мікрофлори показало тенденцію до зростання стійкості *Pseudomonas aeruginosa* порівняно з результатами інших дослідників [12]. *Acinetobacter* виявив значно вищий рівень резистентності до антибактеріальних препаратів, ніж було зазначено іншими авторами [8].

Таким чином, мікробіологічний моніторинг за циркулюючими збудниками хірургічної інфекції та їх чутливістю до антибактеріальних препаратів виявив тенденцію до збільшення поширення антибіотикорезистентних штамів коагулазанегативних стафілококів та псевдомонад серед пацієнтів хірургічного профілю Полтавського регіону, Україна. Виявлено значну перевагу полірезистентних штамів мікроорганізмів, стійкість яких виходить за межі більш ніж двох фармакологічних груп антибіотиків серед грамнегативних бактерій.

Висновки

Максимальний рівень метицилінрезистентних штамів визначався серед коагулазанегативних

стафілококів та становив 91,3%.

Усі штами клебсієлла та 18,7% штамів кишкової палички виявилися продуцентами БЛРС.

За винятком 33,3% штамів синьогнійної палички, які виявили чутливість до левофлоксацину, всі інші штами цих бактерій були резистентними до всіх досліджених антибактеріальних препаратів.

Високий рівень резистентності до антибактеріальних препаратів виявився характерним для бактерій родів *Acinetobacter* та *Enterobacter*.

Література

1. Laloto TL, Gameda DH, Abdella SH. Incidence and predictors of surgical site infection in Ethiopia: prospective cohort. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1):119.
2. Rickard J. Treating surgical infections in low- and middle-income countries: source control, then what? *Surg Infect (Larchmt).* 2019; 20(3):192-196.
3. Alverdy JC, Hyoju SK, M Weigerinck M, Gilbert JA. The gut microbiome and the mechanism of surgical infection. *Br J Surg.* 2017; 104(2): 14-23.
4. Kolasiński W. Surgical site infections - review of current knowledge, methods of prevention. *Pol Przegl Chir.* 2018; 91(4):41-47.
5. Pokrovsky VI, Akimkin VG, Briko NI et al. Puti sovershenstvovaniya laboratornoj diagnostiki infekcij, svyazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshi. [Ways to improve laboratory diagnosis of infections associated with the provision of medical care]. *Medicinskiy almanah.* 2012; (2):12-16. (Russian).
6. Nazarchuk OA, Faustova MO, Kolodii SA. Mikrobiologicheskaya kharakteristika infektsionnykh oslozhnenii, aktualnye aspekty ikh profilaktiki i lecheniya u khirurgicheskikh patsientov. [Microbiological characteristics of infectious complications, current aspects of their prevention and treatment in surgical patients]. *Novosti khirurgii.* 2019; 19(3): 318-327. (Russian).
7. Shamaeva SKh, Mironov AYU, Petrova KM, Sveshnikova NN. Mikrobiologicheskii monitoring patogenov ran u khirurgicheskikh bolnykh i ikh chuvstvitelnosti k antimikrobnym preparatam. *Chelovek i ego zdorove.* 2012; (1):138-41. (Russian).
8. Nahaichuk V, Nazarchuk OA, Faustova MO, et al. Correlation of Susceptibility to Antiseptics With Biofilm-forming Properties in *Acinetobacter baumannii* as a Pathogen of Surgical Infection. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences.* 2020; 16 (1): 230-234.
9. Leclercq R. Epidemiological and resistance issues in multidrug-resistant staphylococci and enterococci. *Clinical Microbiology and Infection.* 2009; 15 (3): 224-231.
10. Spakhi OV, Pakholchuk OP. Osoblyvosti bakteriologichnoho spektra infikovanykh i hniinykh ran u ditei. [Features of the bacteriological spectrum of infected and purulent wounds in children]. *Sovremennaya pediatriya.* 2016; 4(76): 120-123. (Ukrainian).
11. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. [Internet] European antimicrobial breakpoints. Basel: EUCAST, 2021. Available from: https://eucast.org/clinical_breakpoints/
12. Adane B, Mesele A. Spectrum and Drug Susceptibility Profile of Bacteria Recovered from Patients with Wound Infection. *Clinical Medicine Research.* 2018; 7(1): 8-17.

Реферат

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

Ганчо О.В., Лобань Г.А., Федорченко В.И., Чапала А.Н., Сивовол В.Н.

Ключевые слова: возбудители, хирургические инфекции, чувствительность, антибиотики, резистентность, микробиологический мониторинг

Микробиологический мониторинг в разных регионах мира остается актуальной проблемой эффективного контроля лечения хирургических заболеваний и предупреждения осложнений. Целью данного исследования является определение антибиотикорезистентности возбудителей хирургических заболеваний, выделенных в медицинском учреждении Полтавской области, Украина. Проведено наблюдательное исследование, в котором приняла участие 121 пациент, перенесших операцию в хирургическом отделении КП «Полтавская областная клиническая больница имени М.В. Склифосовского» (Полтава, Украина) за 2017-2020 годы. На базе бактериологической лаборатории больницы были проведены исследования биологического материала этих больных. Выделение и идентификацию возбудителей проводили автоматизированной техникой с использованием Vitek 2 (Biomérieux, Франция). У 164 выделенных и идентифицированных штаммов чувствительность к 30 антибиотикам разных групп определяли диско-диффузионным методом с применением стандартных дисков с антибио-

тиками, которые помещали на поверхность культуральной среды Мюллера-Хинтона (HiMedia Laboratories Pvt Ltd. India). Проведен статистический анализ: чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определена в процентах. Наиболее высокий уровень резистентности к антибактериальным препаратам оказался характерен для синегнойных палочек, которые за исключением 33,3% штаммов, чувствительных только к левофлоксацину, проявили устойчивость ко всем исследуемым антибиотикам. Максимальный уровень метициллинрезистентных штаммов определялся среди коагулазонегативных стафилококков и составлял 91,3%. Все выделенные штаммы клебсиелл и 18,7% штаммов кишечной палочки оказались продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра. Выявлено значительное преобладание полирезистентных штаммов микроорганизмов, устойчивость которых выходит за границы более, чем двух фармакологических групп антибиотиков.

Summary

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF CAUSATIVE PATHOGENES OF SURGICAL SITE INFECTION

Gancho O., Loban` G., Fedorchenko V., Chapala A., Syvovol V.

Key words: pathogens, surgical infections, susceptibility, antibiotics, resistance, microbiological monitoring.

Microbiological monitoring is remaining a pressing issue in effective control of surgical diseases and prevention of complications. The aim of this study is to determine antibiotic resistance of causative pathogens of surgical site infections isolated in a tertiary medical setting in the Poltava region, Ukraine. This prospective observational study involved 121 middle-aged patients who underwent surgical operations in the surgical department of the Municipal Enterprise "M.V. Sklifosovsky Poltava Regional Clinical Hospital" (Poltava, Ukraine) for 2017-2020. Laboratory investigations of the biological material taken from the patients were conducted at the bacteriological department of the hospital. Pathogens were isolated and identified by an automatised technique, using Vitek2 (Biomérieux, France). 164 isolated and identified strains were determined to have the susceptibility to 30 antibiotics of various groups determined by the disk-diffusion method using standard disks with antibiotics placed on the surface of the Mueller-Hinton culture medium (HiMedia Laboratories Pvt Ltd. India). Statistical analysis was carried out: microorganisms' susceptibility to antibiotics was calculated in percent. The highest level of resistance to antibacterial drugs was found in *Pseudomonas aeruginosa*, which, with the exception of 33.3% of strains were susceptible to levofloxacin only, showed resistance to all tested antibiotics. The maximum level of methicillin-resistant strains was found among coagulase-negative staphylococci and amounted to 91.3%. All isolated *Klebsiella* strains and 18.7% of *E. coli* strains were producers of extended spectrum beta-lactamases. A significant predominance of multi-resistant strains of microorganisms, the resistance of which goes beyond the boundaries of more than two pharmacological groups of antibiotics, has been revealed.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.101

УДК 616-091.814

Кока В.М., Старченко І.І., Ройко Н.В., Филенко Б.М., Мустафіна Г.М.

СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ МАЛИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЯЗИКА ЗА УМОВ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Полтавський державний медичний університет

При певних умовах деякі харчові добавки чинять негативний вплив на стан органів травної системи. Морфо-функціональні зміни в малих слинних залозах різних типів при введенні в раціон харчових добавок вивчено недостатньо. Мета роботи: вивчення в експерименті особливостей будови слизових і білкових малих слинних залоз язика після комбінованого впливу глютамат натрію, нітриту натрію, понсо 4R, в динаміці впродовж 4 тижнів. Матеріали і методи: Дослідження виконано на 30 безпородних білих щурах. Тварини експериментальних груп додатково до стандартного раціону отримували комбінацію харчових добавок - глютамат натрію, понсо 4R, нітрат натрію впродовж 1 і 4 тижнів. Тварин виводили з експерименту шляхом передозування тіопенталового наркозу. З препаратів язика виготовляли гістологічні мікропрепарати і напівтонкі зрізи за загальноприйнятими методиками. Результати. Середній діаметр кінцевих відділів слизових слинних залоз язика інтактних тварин склав $55,7 \pm 2,89$ мкм. У залозах даного типу на частку паренхіми припадало 70%, а 30% становила строма. Середній діаметр секреторних відділів білкових слинних залоз язика інтактних тварин становив $32,25 \pm 3,59$ мкм. На частку паренхіми в білкових слинних залоз язика припало 75,9%, відповідно строма становила 24,1%. Через 4 тижні після введення в раціон лабораторних тварин комплексу харчових добавок в слизових слинних залозах значно збільшилася відносна кількість паренхіматозного компонента - $91,0 \pm 0,30\%$ ($p = 0,01$), а стромального зменшилась - $9,09 \pm 0,26\%$ ($p = 0,01$). Мало місце збільшення середнього діаметра ацинусів - $62,44 \pm 0,96$ мкм ($p = 0,01$). У білкових залозах спостерігалася схожа тенденція. На частку паренхіматозного компонента припадало $86,3 \pm 1,13\%$, на частку строми - $13,67 \pm 1,13\%$. Середній діаметр ацинусів склав $29,63 \pm 0,96$ ($p = 0,03$) мкм. Висновки. Введення в раціон лабораторних тварин комплексу харчових добавок (глютамату натрію, понсо 4R, нітрату натрію) впродовж 4 тижнів призводить до збільшення в слинних залозах язика відносної кількості паренхіматозного компонента, що відбувається за рахунок гіпертрофії кінцевих відділів. Описані процеси більш виражені в слизових слинних залозах язика, ніж в білкових.

Ключові слова: харчові добавки, язик, слинні залози язика.

Дослідження проведено в рамках виконання ініціативно-пошукової НДР «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом зовнішніх чинників». № держреєстрації 0118U004457

Вступ

Результати ряду досліджень свідчать про те, що за певних умов деякі харчові добавки чинять негативний вплив на морфо-функціональний стан органів травної системи і можуть сприяти розвитку запальних процесів та злоякісних новоутворень [1, 2].

Органи порожнини рота першими вступають в контакт зі шкідливими речовинами, які потрапляють в організм у складі продуктів харчування. Секрет слинних залоз виконує протекторну функцію, яка забезпечується різними механізмами [3,4,5]. У той же час, дані про морфо-функціональний стан малих слинних залоз різних типів при додаванні в раціон харчових добавок в сучасній науковій літературі викладені недостатньо.

Мета роботи: вивчення в експерименті особливостей будови слизових і білкових малих слинних залоз язика після комбінованого впливу глютамату натрію, нітриту натрію, понсо 4R, в динаміці впродовж 4 тижнів.

Матеріали і методи

Дослідження виконано на 30 безпородних білих щурах обох статей, масою $204 \pm 0,67$ г. Експериментальні тварини були розділені на три групи (по 10 тварин у кожній). Перша група (інтактні

тварини) отримувала стандартизований гранульований корм і мала постійний доступ до питної води. Тварини другої і третьої груп, крім стандартного раціону, отримували комбінацію харчових добавок: глютамат натрію, понсо 4R, нітрат натрію. Тварин другої і третьої груп виводили з експерименту через 1 і 4 тижні шляхом передозування тіопенталового наркозу з розрахунку 200 мг/кг.

Виділений після евтаназії язик розтинали по серединній лінії на дві половинки, одна з яких фіксувалася впродовж 1 доби в нейтральному 10% формаліні. Другі половинки язиків фіксували в 2,5% розчині глютарового альдегіду. З фіксованого у формаліні матеріалу після зневоднення за стандартною методикою виготовляли гістологічні препарати, які забарвлювали гематоксиліном і еозинном. Фрагменти язика, фіксовані в глютаровому альдегіді, після зневоднення в спиртах і ацетоні заливали в ЕПОН-812 за правилами, прийнятим в електронній мікроскопії, з подальшим виготовленням напівтонких зрізів [6,7].

Візуалізацію мікропрепаратів і визначення морфометричних параметрів проводили за допомогою мікроскопа Olympus BX 41 з цифровою мікрофотонасадкою і пакетом доданих ліцензійних програм. На мікропрепаратах визначали се-

редні діаметри ацинарних відділів, співвідношення строми і паренхіми в малих слинних залозах.

Обробку отриманого матеріалу проводили за загальноприйнятими правилами варіаційної статистики [8].

Результати та їх обговорення

У інтактних тварин слизові слинні залози були локалізовані серед м'язів язика переважно в ділянці кореня і вздовж бічних країв (рис.1).

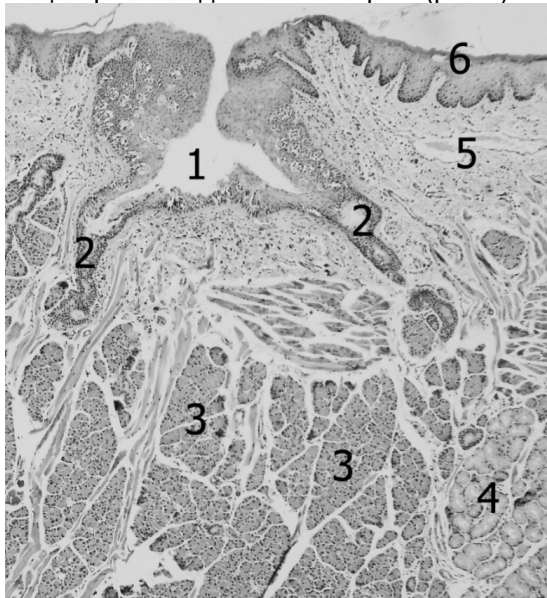


Рис.1 Малі слинні залози язика білого щура. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.4х., Ок.10х.

1 - жолобок, навколишній жолобуваті сосочки; 2 - вивідні протоки білкових слинних залоз; 3 - секреторні відділи білкових слинних залоз; 4 - слизові слинні залози; 5 - власна пластинка слизової оболонки; 6 - багатoshаровий плоский зроговілий епітелій.

Даний вид залоз належить до простих альвеолярно-трубчастих розгалужених залоз. Вони

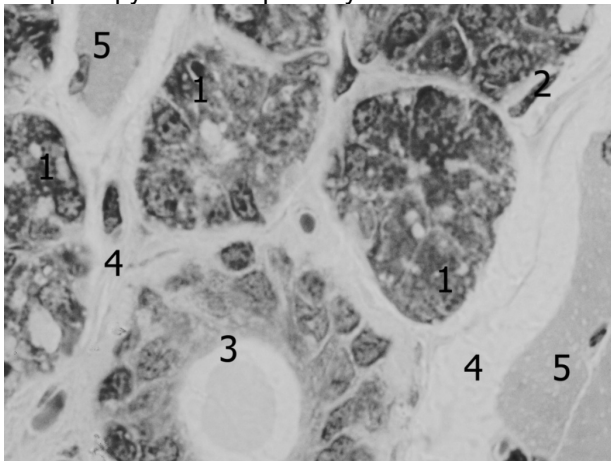


Рис.2 Будова білкових слинних залоз язика білого щура. Напівтонкий зріз. Забарвлення поліхромним методом. Об.100х., Ок.10х.

1 - сероцити, що утворюють секреторні відділи; 2 - міоепітеліальна клітина; 3 - вивідний проток; 4 - сполучна тканина, яка утворює строми; 5 - м'язові клітини.

складались із паренхіми, що представлена секреторними відділами і строми – сполучної тканини. Серед клітин сполучної тканини відносно більшість становлять клітинні елементи фібробластичного ряду. Крім перерахованих клітинних елементів в навколосудинних просторах періодично виявлялись мастоцити і тканинні макрофаги.

Секреторні відділи залоз мали вигляд трубочок з відносно широким просвітом, стінка яких складалась з розташованих на базальній мембрані мукоцитів - великих світлих клітин з темними сплюсненими ядрами. Між мукоцитами і базальною мембраною періодично візуалізувалися міоепітеліальні клітини, які мають переважно витягнуту форму.

За даними морфометрії середній діаметр кінцевих відділів слизових слинних залоз язика склав $55,7 \pm 2,89$ мкм. У залозах даного типу на частку паренхіми припадало 70%, а 30% становила строма.

Білкові слинні залози розташовувалися поблизу жолобуватих сосочків і в товщі м'язів язика. Секреторні відділи таких залоз являли собою сферичні утворення, що на гістологічних зрізах мали, в більшості випадків, неправильну, полігональну, рідше солідну форму. Інколи останні візуалізувалися у вигляді трубчастих утворень з вузьким внутрішнім просвітом. У складі кінцевих відділів білкових слинних залоз розпізнавалися два типи клітин - секреторні і міоепітеліальні.

Секреторні епітеліоцити - сероцити мали пірамідальну форму, базофільну цитоплазму з ядром, розташованим переважно в базальних відділах. Міоепітеліальні клітини (міоепітеліоцити) за своїми морфологічними властивостями не відрізнялись від таких у слизових слинних залозах язика (рис.2).

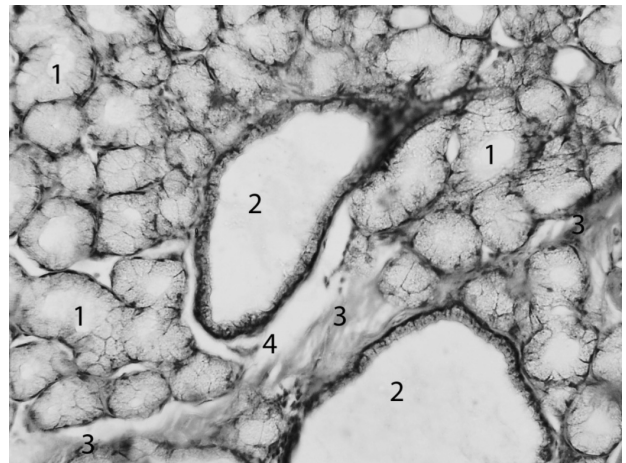


Рис.3 Будова слизової слинної залози язика білого щура після введення в харчовий раціон комплексу харчових добавок впродовж 1 тижня. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.10х., Ок.10х.

1 - секреторні відділи; 2 - розширені вивідні протоки; 3 - строма; 4 - перидуктальний набряк.

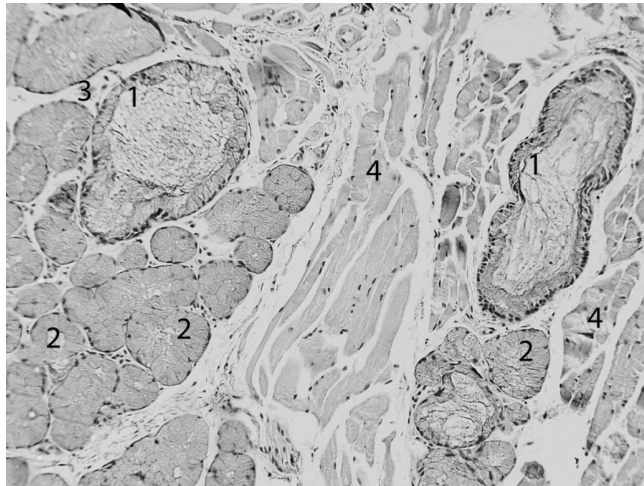


Рис. 4 Будова малих слизових слинних залоз язика білого щура після введення в харчовий раціон комплексу харчових добавок впродовж 4 тижнів. Забарвлення гематоксилином і еозином Об.40х., Ок. 10х.

1 - розширені вивідні протоки з секретом; 2 - кінцеві відділи; 3 - строма слинних залоз; 4 - м'язи язика.

Згідно з отриманими даними, середній діаметр секреторних відділів білкових слинних залоз язика був практично вдвічі менший за аналогічний показник в слизових залозах і становив $32,25 \pm 3,59$ мкм. Строма білкових слинних залоз за структурною організацією та представництвом клітинних елементів і фібрилярних структур практично не відрізнялась від строми білкових слинних залоз. На частку паренхіми в білкових слинних залозах язика припадало 75,9%, а строма становила 24,1%.

Після введення в харчовий раціон лабораторних тварин комплексу харчових добавок впродовж одного тижня, в слизових слинних залозах спостерігалось значне розширення вивідних протоків і помітне збільшення діаметру кінцевих відділів. Як правило, секрет в розширених протоках був відсутній. Навколо проток в сполучній тканині періодично виявлялись явища набряку.

Відповідно до проведених морфометричних досліджень в слизових слинних залозах, в порівнянні з контрольною групою тварин, значно збільшилась відносна кількість паренхіматозного компонента. Даний показник склав $86,97 \pm 0,71\%$ ($p = 0,03$) і відповідно зменшилась частка строми $13,03 \pm 0,71\%$ ($p = 0,02$). При цьому мало місце збільшення середнього діаметра ацинусів $58,5 \pm 0,18$ мкм ($p = 0,02$) (рис 3).

В білкових слинних залозах також спостерігалось збільшення відносної кількості паренхіми в порівнянні з контрольною групою $84,88 \pm 0,7\%$ ($p = 0,03$) і, відповідно, зменшення відносної кількості стромального компонента $15,11 \pm 0,7\%$ ($p = 0,02$). Слід зазначити, що описаний процес був менш виражений у порівнянні зі слизовими слинними залозами. Розміри ацинусів в білкових залозах також дещо збільшились в порівнянні з аналогічним показником після 1 тижня, і склав $29,63 \pm 0,96$ ($p = 0,03$) мкм.

Через 4 тижні після введення в раціон лабораторних тварин комплексу харчових добавок в слизових слинних залозах мало місце збільшен-

ня зазначених вище процесів. Так, збільшилась відносна кількість паренхіматозного компонента $91,0 \pm 0,30\%$ ($p = 0,01$) і, відповідно, зменшилась кількість стромального $9,09 \pm 0,26\%$ ($p = 0,01$). Також спостерігалось істотне збільшення середнього діаметра ацинусів $62,44 \pm 0,96$ мкм ($p = 0,01$). Досить часто виявлялось розширення вивідних протоків з накопиченням в останніх секрету, що мав вигляд гомогенних пластинчастих мас з домішками поодиноких десквамованих епітеліоцитів (рис.4).

Схожа тенденція спостерігалась також і в білкових слинних залозах. В останніх на частку паренхіматозного компонента припадало $86,3 \pm 1,13\%$, на частку строми $13,7 \pm 1,13\%$. Середній діаметр ацинусів склав $29,2 \pm 1,99\%$ мкм. Будь-яких змін з боку протокової системи залоз даного типу нами виявлено не було.

Висновки

Введення в раціон лабораторних тварин комплексу харчових добавок (глутамату натрію, попсо 4R, нітрату натрію) впродовж 4 тижнів призводить до збільшення відносної кількості паренхіматозного компонента, що відбувається, в першу чергу, за рахунок гіпертрофії кінцевих відділів.

Зазначені морфологічні зміни свідчать про підвищення секреторної активності слинних залоз язика, яке в свою чергу, можна розцінювати і як прояв захисної реакції, так і як наслідок стимуляції підвищеного слиновиділення комплексом харчових добавок.

Описані процеси більше виражені в слизових слинних залозах язика, ніж в білкових.

Перспективи подальших досліджень

Надалі планується вивчення особливостей будови малих слинних залоз язика після комбінованого впливу комплексу харчових добавок впродовж тривалого часу, а також вивчення особливостей морфо-функціонального стану інших структур язика при введенні в харчовий ра-

ціон лабораторних тварин комплексу харчових добавок.

Література

1. Mustafina HM, Starchenko II, Koka VM, et al. Suchasni uiavlennia pro vplyv okremykh kharchovykh dobavok na orhanizm liudyny [Modern ideas about the effect of certain food additives on the human body]. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainsoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2021; 21 (73): 194 -198. (Ukrainian).
2. Kris Gunnars. Are Nitrates and Nitrites in Foods Harmful? Healthline [updated Febr 10, 2020; cited 2020 Nov 24]. Available from: <https://www.healthline.com/nutrition/are-nitrates-and-nitrites-harmful>
3. Koka VM, Starchenko II, Mustafina HM, Roiko NV. Suchasni pohliady na funktsionalnu morfolohiiu slizyvoi obolonky yazyka ta yii zminy za umov somatychnykh zakhvoriuvan ta vplyvu okremykh ekzohennykh poliutantiv [Modern views on the functional morphology of the mucous membrane of the tongue and its changes under somatic diseases and the influence of individual exogenous pollutants]. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2019; 3(152): 27–30. (Ukrainian).
4. Mustafina HM, Starchenko II, Koka VM et al. Suchasni pohliady na funktsionalnu morfolohiiu ta reparatyvni vlastyvoli pechinky [Modern views on the functional morphology of the mucous membrane of the tongue and its changes under somatic diseases and the influence of individual exogenous pollutants]. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2020; 2 (156): 43–48. (Ukrainian).
5. Koka VN, Starchenko II, Fylenko BN et al. Strukturnaia orhanyzatsiia krovenosnoho rusla yazyka krys v norme [Structural organization of the bloodstream of the tongue of rats is normal]. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainsoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2020;20(72):129–132. (Russian).
6. Korzhevskiy DE, Hyliarov AV. Osnovy hystolohycheskoi tekhniky [Fundamentals of histological technique]. SPb.; SpetsLyt; 2010. 95p. (Russian).
7. Bahrii MM, Dibrova VA, Popadynets OH, Hryshchuk MI. Metodyky morfolohichnykh doslidzhen [Methods of morphological research]. Vinnytsia; Nova knyha; 2016. 328 p. (Ukrainian).
8. Avtandylov HH. Osnovy kolychestvennoi patolohycheskoi anatomyy [Fundamentals of quantitative pathological anatomy]. M.; Medytyna; 2002. 239 p. (Russian).

Реферат

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕЛКИХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ЯЗЫКА В УСЛОВИЯХ КОМБИНИРОВАННОГО ВЛИЯНИЯ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Кока В.Н., Старченко И.И., Ройко Н.В., Филенко Б.Н., Мустафина Г.М.

Ключевые слова: пищевые добавки, язык, слюнные железы языка.

При определённых условиях некоторые пищевые добавки оказывают негативное влияние на состояние органов пищеварительной системы. Морфо-функциональные изменения в малых слюнных железах различных типов при включении в рацион пищевых добавок изучены недостаточно. Цель работы: изучение в эксперименте особенностей строения слизистых и белковых малых слюнных желез языка после комбинированного воздействия глютамата натрия, нитрита натрия, понсо 4R. в динамике на протяжении 4 недель. Материалы и методы: Исследование выполнено на 30 беспородных белых крысах. Животные экспериментальных групп дополнительно к стандартному рациону получали комбинацию пищевых добавок – глютамат натрия, понсо 4R, нитрат натрия в течении 1 и 4 недель. Животных выводили из эксперимента путем передозировки тиопенталового наркоза. Из препаратов языка изготавливали традиционные гистологические микропрепараты и полутонкие срезы по общепринятым методикам. Результаты. Средний диаметр концевых отделов слизистых слюнных желез языка интактных животных составил $55,7 \pm 2,89$ мкм. В железах данного типа на долю паренхимы приходилось 70%, а 30% составляла строма. Средний диаметр секреторных отделов белковых слюнных желез языка интактных животных составлял $32,25 \pm 3,59$ мкм. На долю паренхимы в белковых слюнных железах языка приходилось 75,9%, строма составляла соответственно 24,1%. Через 4 недели после включения в рацион лабораторных животных комплекса пищевых добавок в слизистых слюнных железах значительно увеличилось относительное количество паренхиматозного компонента - $91,0 \pm 0,30\%$ ($p=0,01$), а стромального уменьшилось – $9,09 \pm 0,26\%$ ($p=0,01$). Наблюдалось увеличение среднего диаметра ацинусов - $62,44 \pm 0,96$ мкм ($p=0,01$). В белковых железах наблюдалась похожая тенденция. На долю паренхиматозного компонента приходилось $86,3 \pm 1,13\%$, на долю стромы - $13,67 \pm 1,13\%$. Средний диаметр ацинусов составил $29,63 \pm 0,96$ ($p = 0,03$) мкм. Выводы. Включение в рацион лабораторных животных комплекса пищевых добавок (глютамата натрия, понсо 4R, нитрата натрия) на протяжении 4 недель приводит к увеличению в слюнных железах языка относительного количества паренхиматозного компонента, что происходит за счёт гипертрофии концевых отделов. Описанные процессы более выражены в слизистых слюнных железах языка, чем в белковых.

Summary

STRUCTURAL FEATURES OF LINGUAL MINOR SALIVARY GLANDS UNDER THE EXPERIMENTAL COMBINED EFFECT OF FOOD ADDITIVES.

Koka V.M., Starchenko I.I., Roiko N.V., Fylenko B.M., Mustafina G.M.

Key words: food additives, tongue, lingual salivary glands.

Under certain conditions, some food additives may have a negative effect on the state of the organs of the digestive system. Morphofunctional changes in the minor salivary glands of different types induced by consumed food have been insufficiently studied. The purpose of this experimental study is to investigate the structural features of the mucous and serous lingual minor salivary glands after combined exposure to monosodium glutamate, sodium nitrite, Ponceau 4R in the dynamics for 4 weeks. Materials and Methods: 30 outbred albino rats were involved into the experiment. The standard ration for the rats of the experimental group was supplemented with complex food additives: monosodium glutamate, Ponceau 4R, sodium nitrite for 1 and 4 weeks. The rats were killed under thiopentone anesthesia overdose. Conventional histological microslides and semi-thin sections were made from the tongue specimens according to the standard technique. Results. The average diameter of the acini of the mucous lingual salivary glands of intact animals

was $55.7 \pm 2.89 \mu\text{m}$. In the glands of this type, the parenchyma and the stroma was accounted for 70% and 30%, respectively. The average diameter of the secretory parts of the serous lingual salivary glands of intact animals was $32.25 \pm 3.59 \mu\text{m}$. In the serous lingual salivary glands the parenchyma and the stroma accounted for 75.9% and 24.1%, respectively. Following 4 weeks after taking complex food additives with standard ration for the laboratory animals, the relative amount of parenchymatous component in the mucous salivary glands significantly increased ($91.0 \pm 0.30\%$) ($p=0.01$), whereas the stromal component decreased ($9.09 \pm 0.26\%$) ($p=0.01$). The increase in the average diameter of acini ($62.44 \pm 0.96 \mu\text{m}$) ($p=0.01$) was detected. There was a similar tendency in serous glands. The parenchymatous and stromal component accounted for ($86.3 \pm 1.13\%$) and ($13.67 \pm 1.13\%$), respectively. The average diameter of acini was 29.63 ± 0.96 ($p = 0.03$) μm . Conclusion. Four week-long consumption of complex food additives (monosodium glutamate, Ponceau 4R, sodium nitrate) supplemented with standard ration by the laboratory animals leads to an increase in the relative amount of parenchymatous component in the lingual salivary glands, which occurs due to hypertrophy of the acini. The described processes are more pronounced in the mucous lingual salivary glands compared to the serous ones.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.105

УДК 616.382-002:599.323.4

Максименко О.С., Гринь В.Г., Костиленко Ю.П.

ЗАГАЛЬНИЙ ПЛАН БУДОВИ ТА ПРИНЦИПИ МОРФОМЕТРИЧНОГО АНАЛІЗУ ВЕЛИКОГО ЧЕПЦЯ БІЛИХ ЩУРІВ

Полтавський державний медичний університет

Великий чепець - це орган, що відноситься до периферійного відділу імунної системи за рахунок наявності в ньому спеціалізованих лімфоїдних структур, відомих під назвою молочних плям. Встановлено, що дані утвори призначені здійснювати імунний контроль над антигенним складом перитонеальної рідини та брати активну участь у різних патологічних процесах органів черевної порожнини. За даними літератури, великий чепець білих щурів є за основними морфологічними рисами (у мініатюрі), гомологічним людському. Мета дослідження. Вивчити загальний план будови та принципи морфометричного аналізу великого чепця білих щурів. Матеріали та методи. В експерименті задіяно 15 білих щурів-самців репродуктивного віку, масою від 278,08 до 346,47 грам. Після вівісекції, яка здійснена шляхом передозування тіопентал-натрієвого наркозу, проводився розтин черевної порожнини, з наступним повним оглядом внутрішніх органів у їх природному положенні, виконували оглядові фотознімки та приступали до безпосереднього вивчення великого чепця. Результати та їх обговорення. У процесі загального огляду вмісту очеревинної порожнини 15 піддослідних тварин не завжди великий чепець представляється у звичайному вигляді, у 3-ох випадках він перебуває у прихованому вигляді між петлями тонкої кишки. Були виконані лінійні заміри розміру великого чепця, дані отримані в результаті вивчення відповідної вибірки тварин, задавали в рамках прямокутних координат по осях абсциси та ординати відповідно, доповнивши їх на графіку паралельними лініями та отримали наочну діаграму про індивідуальну мінливість площі великого чепця. Висновки. При вивченні великого чепця певної кількісної вибірки білих щурів виявили, що в деяких випадках він перебуває у прихованій формі, розміщуючись переважно серед петель тонкої кишки. Великий чепець білих щурів відрізняється значною індивідуальною варіативністю форми та розмірів, що не піддається суворому метричному аналізу, особливо при визначенні його площі, що є головним показником його поверхневого контакту з перитонеальною рідиною, а отже, і з її антигенним складом.

Ключові слова: великий чепець, молочні плями, судинно-жирові аркади, експериментальна медицина, білі щури.

Дана наукова стаття є фрагментом виконання науково-дослідної роботи: «Морфо-функціональне вивчення внутрішніх органів людини та лабораторних тварин в різних аспектах експериментальної медицини», № державної реєстрації 0121U108258, роки виконання 2021-2025.

Вступ

Інтерес дослідників до великого чепця продиктований головним чином існуючим уявленням про його відношення до периферичного відділу імунної системи за рахунок наявності в ньому спеціалізованих лімфоїдних структур, відомих під назвою молочних плям. Встановлено, що дані утвори призначені здійснювати імунний контроль над антигенним складом перитонеальної рідини та брати активну участь у різних патологічних процесах органів черевної порожнини [1, 2, 3]. Крім того, великому чепцю відводиться важлива

роль у процесі оновлення та підтримки кількісної сталості перитонеальної рідини [4, 5].

Виходячи з цього стає цілком очевидним, що великий чепець неминуче виявляється задіяним у процесах розвитку перитонітів. При цьому слід вважати, що імунологічні реакції його молочних плям повинні бути вибірковими по відношенню до етіологічних факторів, в якості яких стають антигени відповідного походження [2, 6].

Зрозуміло, вивчення цих проблем клінічної медицини можливе лише у процесі експериментальних досліджень на лабораторних тваринах.

На підставі попереднього досвіду, ми вважаємо, що в цьому відношенні найдоцільнішими є білі щури [7, 8].

За даними літератури, великий чепець білих щурів є, за головними морфологічними рисами (у мініатюрі), гомологічним людському. Він утворюється в результаті послідовного переходу дуплікатури очеревини, спочатку, з нижньої поверхні печінки (від ділянки воріт) на малу кривизну шлунка та дванадцятипалу кишку, формуючи малий чепець. Далі розщеплюється на два листки (що охоплюють з обох боків шлунок), які по його великій кривизні з'єднуються, будучи початком утворення великого чепця [9]. Отже, у білих щурів він утворюється внаслідок вільного відростання дуплікатури очеревини, що опускається з великої кривизни шлунка на певну глибину очеревинної порожнини. Крім того, великий чепець, як подвоєне формування серозної оболонки (очеревини), що починається своєю основною частиною від великої кривизни шлунка, має додаткові утвори у вигляді зв'язок з підшлунковою залозою та селезінкою [10, 11]. Необхідно зазначити, що таке загальне уявлення про великий чепець білих щурів потребує уточнення.

Але найважливішим для будови великого чепця є той комплекс тканинних структур, який розташований між двома серозними оболонками. Натепер уся інформація, що міститься в численній літературі з цього питання, зводиться в основному до опису даних структур, до яких відносяться кровоносні і лімфатичні судини, нервові провідники, прошарки жирової тканини і, асоційовані з нею, молочні плями [12, 6, 13].

Але в цій роботі обмежуємося лише результатами, отриманими при вивченні великого чепця білих щурів, в цілому та визначенні в ньому найдоступніших і показових для метричного аналізу морфологічних показників, які будуть слугувати контрольними критеріями при оцінці результатів, запланованих в експериментальних дослідженнях.

Мета

Вивчити загальний план будови та принципи морфометричного аналізу великого чепця білих щурів.

Матеріали та методи

В експерименті задіяно 15 білих щурів-самців репродуктивного віку, масою від 278,08 до 346,47 грам. До цього всі тварини перебували у стандартних умовах експериментально-біологічної клініки (віварій) Полтавського державного медичного університету, згідно з правилами утримання експериментальних тварин, встановлених Директивою Європейського Парламенту та Ради (2010/63/EU), наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249 «Про затвердження порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» та «Загальних ети-

чних принципів експериментів на тваринах», прийнятих П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), (Протокол № 198 від 21.10.2021 р. з засідання комісії з питань біомедичної етики Полтавського державного медичного університету [14, 15, 16].

Після вивісекції, яка здійснена шляхом передозування тіопентал-натрієвого наркозу (75 мг/кг маси тіла тварини внутрішньом'язово у верхню третину стегна задньої лапи) [17, 18]. Згідно нормам та вимогам, до проведення гострих дослідів над тваринами, у всіх тварин по черзі (на препарувальному столу з їх положенням на спині) проводився розтин черевної порожнини, з повним оглядом внутрішніх органів у їх природному положенні [19]. Перед наступними маніпуляціями спочатку весь вміст очеревинної порожнини піддавали щадному промиванню теплим фізіологічним розчином, а потім зрештували зі шприца 10% розчином нейтрального формаліну. Тільки після цього виконували оглядові фотознімки та приступали до безпосереднього вивчення великого чепця.

Результати та їх обговорення

Насамперед, слід зазначити, що у процесі загального огляду вмісту очеревинної порожнини 15 піддослідних тварин не завжди великий чепець представляється у звичайному вигляді. У трьох випадках довелося виявити лише невелику його частину, пов'язану здебільшого з великою кривизною шлунка. Більша його частина, переважно була прихована у глибині між петлями тонкої кишки. При цьому виявляється, що частина великого чепця, що знаходиться між петлями тонкої кишки, знаходиться між ними вільно, що дозволяє її легко, без зусиль, дістати за допомогою будь-якого тонкого, гладкого стрижня. Після цього такий варіант великого чепця укладений, зазвичай, поверх петель тонкої кишки, піддається вивченню поряд з іншими препаратами.

Таким чином, великий чепець білих щурів, більшою своєю частиною може перебувати у прихованій формі, про що дані в літературі відсутні. Звичайно, таке явище не може залишитися без уваги. На нашу думку, тут може бути два пояснення. Перше – у такому вигляді він закладається у процесі ембріонального розвитку як альтернативний варіант норми, і друге – розташування великого чепця серед петель тонкої кишки виникає з якихось причин постнатального життя. В останньому випадку це явище можливе тільки, якщо чепець має мобільні властивості за рахунок наявності в ньому скорочувальних елементів, про що нічого не відомо. Отже, нині це питання залишається відкритим.

Але, як би там не було, зрештою, нами отримано 15 поверхнево розправлених препаратів великого чепця. У зв'язку з тим, що на нерівному затемненому фоні петель тонкої кишки риси чепця виглядають нерозбірливо, в кожному випад-

ку під нього поміщали прокладку білого щільного паперу або пластинку тонкого матового скла та-

ким чином, щоб один край досягав місця фіксації його до великої кривизни шлунка (Рис. 1).

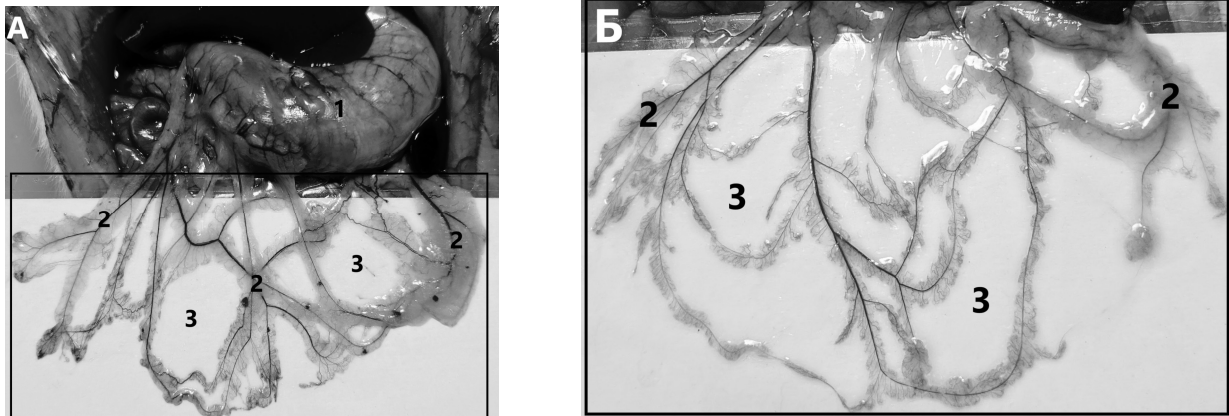


Рис. 1. Тотальні препарати великого чепця білих щурів. Прямокутною рамкою окреслено зовнішні межі великого чепця. 1 – шлунок; 2 – судинно-жирові аркади; 3 – серозно-сіткоподібні перетинки.

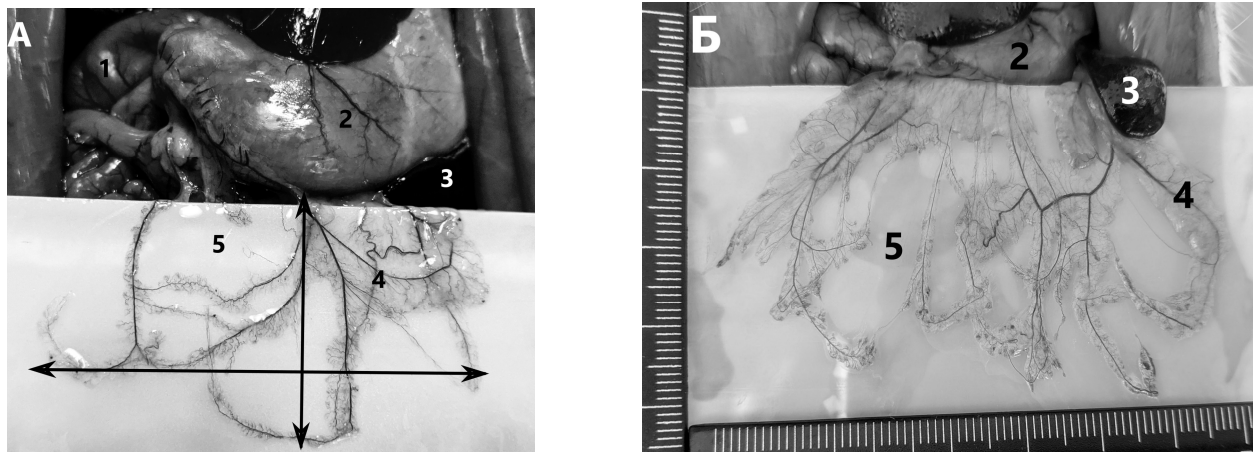


Рис. 2. Принцип вимірювання загальної площі великого чепця білих щурів. А – дві лінійні дистанції, що використовуються для обчислення загальної площі чепця; Б – наочний приклад метричних параметрів двох лінійних координат великого чепця. 1 – дванадцятипала кишка; 2 – шлунок; 3 – селезінка; 4 – судинно-жирові аркади; 5 – серозно-сіткоподібні перетинки.

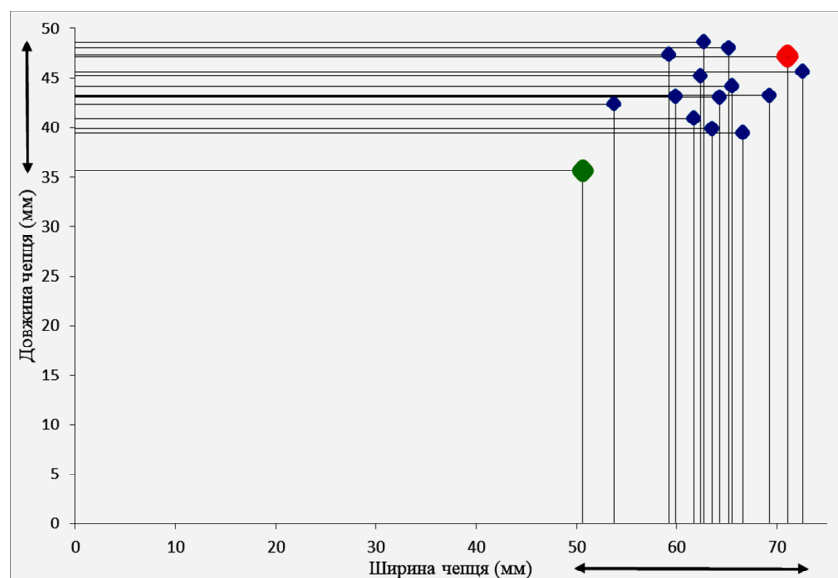


Рис. 3. Індивідуальна мінливість площі великого чепця білих щурів (мм^2). Примітка: Зеленим кольором вказано мінімальну площу, червоним – максимальну.

Даний, чітко візуалізований, фіксований край слугував умовною лінією переднього (проксимального) краю чепця. Протилежним йому є, дуже нерівний за контуром, задній (дистальний) край, який ми називаємо вільним. І якщо ці дві протилежні сторони доповнити двома бічними, теж дуже нерівними за контуром, сторонами, то весь чепець вписується в прямокутник, певної площі. Дана шукана площа природно, буде похідною від двох взаємно перпендикулярних лінійних дистанцій, одна з яких дорівнює довжині фіксованої сторони чепця (у межах його бічної розмірності), а інша – відстані від лінії фіксованої сторони до найбільш виступаючої до заду точки його вільної сторони (Рис. 2).

Якщо цифрові значення цих двох лінійних розмірів, отриманих у результаті вивчення відповідної вибірки тварин, задати в рамці прямокутних координат по осях абсциси та ординати відповідно, доповнивши їх на графіку паралельними лініями, то отримаємо наочну діаграму про індивідуальну мінливість площі великого чепця (Рис. 3).

Зрозуміло, що ці планіметричні розмірності є відносними, проте це не знижує їх показове значення, оскільки вони отримані за допомогою об'єктивних метричних даних про дві основні лінійні величини великого чепця (Рис. 2). Зрештою, використовуючи методи варіаційної статистики, можна отримати середні метричні параметри площі великого чепця білих щурів, які перебували у звичайних умовах утримання у віварії, тобто у нормі. Тим самим, вони можуть слугувати одним із загальних критеріїв при оцінці експериментальних даних.

Другим загальним морфометричним параметром великого чепця може бути його товщина. Але, у зв'язку з тим, що вона мінлива по всій його площі, цей параметр вдається отримати непрямым шляхом, за найтовстішими його нерівностями. Для цього тотальні препарати великого чепця розташовували між двома предметними скельцями певної товщини (чим тонше, тим краще), і товщину таких «сендвічів» вимірювали електронним штангенциркулем «Miol» ШЦЦ-І повіреним ДП «Полтавастандартметрологія». Шуканий показник товщини чепця отримуємо шляхом віднімання від загального значення відомої товщини двох скелець. Звичайно, такі показники є не зовсім точними. Однак ця похибка мінімізується при статистичному аналізі чисельних за кількістю варіантів.

У цій статті не наведені конкретні метричні дані та результати їхнього статистичного аналізу, так як метою було вказати тільки на практично доступні способи загального морфометричного аналізу великого чепця білих щурів.

При візуальному вивченні неозброєним оком великого чепця є можливість доповнити описані вище розміри за тими утворами, які є зовнішніми рисами його внутрішньої будови. До них відносяться, названі нами, судинно-жирові аркади, в

центрі яких розташовані, чітко видимі кровоносні судини (Рис. 1, 2). На зображеннях, за рахунок анастомозування між собою, вони представлені у вигляді петель різної форми та величини, які розділені між собою порожніми просвітами за рахунок наскрізної прозорості, що їх утворює, найтоншої дуплікатури серозної оболонки. Дані проміжні частини ми називаємо серозно-сіткоподібні перетинки великого чепця. Отже, найдоступнішими об'єктами для метричного аналізу є його судинно-жирові аркади, ширина яких легко піддається вимірюванню лінійкою або електронним штангенциркулем. Але дані утвори мають і товщину, яку можна зрівняти (середнє значення) із встановленою вище максимальною товщиною чепця. Отже, загалом зможемо використовувати два метричні параметри судинно-жирових аркад, які є основними у функціональному відношенні, утворами великого чепця. Що ж до серозно-сіткоподібних перетинок, то вони, на нашу думку, несуть суто сполучну роль у підтримці цілісності великого чепця.

Але цим не обмежується загальна характеристика судинно-жирових аркад. Необхідно звернути увагу на надзвичайно велику різноманітність індивідуальної варіативності їх загальної петлистої форми, що повністю виключає конфігураційний збіг між ними серед досліджуваних препаратів великого чепця. Простіше кажучи, кожен варіант петлистої форми судинно-жирових аркад великого чепця, що зустрічається при дослідженні, є неповторним. І все ж, серед цього різноманіття, орієнтуючись на довжину окремих аркад, можна виділити переважно три різновиди – це довгоаркадні, середньоаркадні та короткоаркадні (Рис. 1, 2). Цілком очевидно, що від цього частково залежить форма прямокутних обрисів чепця, що представлено вище на діаграмі, де значення по осі ординат відповідають максимальній довжині аркад (Рис. 3).

Наступне питання, що вимагає з'ясування, стосується тих місць, де починаються дані аркадні утвори. При ретельному вивченні великого чепця білих щурів встановлено, що переважно вони починаються від великої кривизни шлунка, які доповнюються праворуч і ліворуч аркадами, що йдуть від дванадцятипалої кишки та селезінки відповідно, що узгоджується з даними літератури. [4, 20, 21, 22]. При цьому звертає на себе увагу, що найвужчими вони є з боку дванадцятипалої кишки, а найширшими – з боку селезінки. Шлункові аркади, переважаючи за кількістю, займають за шириною проміжне положення, що, на нашу думку, слід враховувати при морфометрії.

Окрім цього, нас цікавило питання про місце локалізації у великому чепці, так званих молочних плям. Проте, всі пошуки, проведені на нативних препаратах та їх фотознімках за допомогою лупи, не дали позитивних результатів. Слід зазначити, що судинно-жирові аркади на нативних препаратах мають червоний відтінок, і на фоні

якого не відрізняються інші за тональністю утвори. І тільки згодом зроблені спеціальні мікроскопічні методи дослідження дозволили їх виявити у вигляді дрібних лімфоїдних вузликів.

Висновки

1. При вивченні великого чепця певної кількісної вибірки білих щурів виявили, що в деяких випадках він перебуває у прихованій формі, розміщуючись переважно серед петель тонкої кишки. Але при екстракції та поверхневому розправленні таких форм, вони за своїм загальним виглядом нічим суттєвим не відрізняються від типових варіантів чепця.

2. Великий чепець білих щурів відрізняється значною індивідуальною варіативністю форми та розмірів, що не піддається суворому метричному аналізу, особливо при визначенні його площі, що є головним показником його поверхневого контакту з перитонеальною рідиною, а отже, і з її антигенним складом. Дане утруднення вирішено опосередкованим чином, використовуючи для цього дві розмірні дистанції, одна з яких відповідає широтній лінії його фіксації, а інша є перпендикуляром, що проводиться від неї до кінцевої точки вільного краю чепця. Задавши їх метричні розміри по лініях абсциси та ординати, отримуємо можливість побудувати у прямокутних формах показову діаграму, що ілюструє індивідуальну варіативність умовної площі великого чепця білих щурів.

3. Основними структурованими утворами великого чепця білих щурів є дугоподібно розгорнуті та анастомозуючі між собою судинно-жирові аркади, які пов'язані між собою ділянками найтоншої дуплікатури серозної оболонки. Встановлено, що судинно-жирові аркади починаються від великої кривизни шлунка, які доповнюються праворуч і ліворуч аркадами, що йдуть від дванадцятипалої кишки та селезінки відповідно. При цьому вони відрізняються різною шириною, яка легко піддається роздільному вимірюванню. Непрямим доповненням до даної метричної характеристики судинно-жирових аркад може слугувати їхня товщина, яку отримуємо шляхом вимірювання максимальної товщини всього чепця.

Таким чином, підбивши підсумки отримуємо основні метричні показники тотальних препаратів великого чепця білих щурів, які планується використовувати як вихідні параметри при оцінці результатів експериментальних досліджень.

Література

1. Hryn VH. Zahal'nyy pryntsyp budovy limfoidnykh vuzlykiv u skladi peyerovykh blyashok tonkoyi kyshky bilykh shchuriv [The general principle of the structure of lymphoid nodules of peyer's patches of the small intestine of white rats]. *Visnyk problem biolohiyi ta medytsyny*. 2019; 2(2):200-4. (Ukrainian).
2. Liu J, Geng X, Li Y. Milky spots: omental functional units and hotbeds for peritoneal cancer metastasis. *Tumour Biol*. 2016;37(5):5715-5726.

3. Kremli SM. Reaktivnyye izmeneniya limfoidnoy tkani sal'nika myshey posle vnutribryushinnoy immunizatsii eritrotsitami barana [The reactive changes of omental lymphoid tissue of mice after intraperitoneal immunization by sheep red blood cells]. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2010;4:71-3. (Russian).
4. Meza-Perez S, Randall TD. Immunological Functions of the Omentum. *Trends Immunol*. 2017 Jul;38(7):526-536.
5. Khalikova LV. Bol'shoy sal'nik: morfofunktional'nyye osobennosti i klinicheskoye znacheneye v onkologii [Greater omentum: morphofunctional characteristics and clinical significans in oncology]. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2011;4:131-4. (Russian).
6. Zlatnik YEYU, Nepomnyashchaya YEM, Zhenilo OYe. Immunnyye struktury bol'shogo sal'nika i ikh rol' v metastazirovanii zlokachestvennykh opukholey [Immune structures of the greater omentum and their role in cancer metastasis]. *Kazanskiy med. zh*. 2019;100 (6):935-943. (Russian).
7. Hryn VH, Kostylenko YP, Yushchenko YP, et al. Comparative histological structure of the gastrointestinal mucosa in human and white rat: a bibliographic analysis. *Wiad Lek*. 2018;71(7):1398-1403.
8. Hryn VH, Kostylenko YuP, Yushchenko YuP, Lavrenko AV. General comparative anatomy of human and white rat digestive systems. *Wiadomosci Lekarskie*. 2018; 73 (8): 1599-602.
9. Suzuki D, Kim JH, Shibata S, et al. Topographical anatomy of the greater omentum and transverse mesocolon: a study using human fetuses. *Anat Cell Biol*. 2019 Dec;52(4):443-454.
10. Wilkosz S, Ireland G, Khwaja N. A comparative study of the structure of human and murine greater omentum. *Anat Embryol*. 2005;209:251-261.
11. Nozdrachev AD. Anatomiya krysy (Laboratornyye zhivotnyye) [Anatomy of the rat (Laboratory animal)] pod red. akademika A. D. Nozdracheva. SPb.: Izdatel'stvo «Lan»; 2001. 464 s. (Russian).
12. Shevlyuk NN, Khalikova LV, Khalikov AA. Morfofunktional'naya kharakteristika bol'shogo sal'nika [Morphofunctional characteristic of the greater omentum]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2020;9(2):90-9. (Russian).
13. Maslova NA. Mikrotsirkulyatornoye ruslo proizvodnykh ventral'noy bryzheyki cheloveka [Microcirculatory channels of derivatives of the human ventral mesentery] [dissertation]. Moskva; 2008. 184 p. (Russian).
14. Direktiva 2010/63/EU Yevropeyskogo parlamenta i Soveta ot 22 sentyabrya 2010 g. po zashchite zhivotnykh, ispol'zuyemykh dlya nauchnykh tseley [Directive 2010/63 / EIA of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes]. *Official Journal L*. 20.10.2010; 276:0033-0079. (Russian).
15. Nakaz Ministerstva osvity i nauky, molodi ta sportu Ukrainy No 249 vid 01.03.2012 r. [Order of the Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine No. 249 dated 01.03.2012]. *Ofitsiyyny visnyk Ukrainy*. 06.04.2012;24:82. (Ukrainian).
16. Rybakova A, Makarova M. Sanitarnyy kontrol' eksperimental'nykh kliniki (vivariyev) v sootvetstvi s lokal'nymi i mezhdunarodnymi trebovaniyami [Sanitary control of experimental clinics (vivariums) in accordance with local and international requirements]. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii*. 2015;4:81-89. (Russian).
17. Makarenko IYe, Avdeyeva OI, Vanat'yev GV i dr. Vozmozhnyye puti i ob'yemy vvedeniya lekarstvennykh sredstv laboratornym zhivotnym. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii* [Possible ways and amounts of drug administration to laboratory animals]. 2013; 3: 78-84. (Russian).
18. Rybakova AV, Makarova MN, Kukharenko AYe, Vichare AS, Ryuffer F. Sushchestvuyushchiye trebovaniya i podkhody k dozirovaniyu lekarstvennykh sredstv laboratornym zhivotnym [Current requirements for and approaches to dosing in animal studies]. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2018;8(4):207-17. (Russian).
19. Hryn VH, Brovarnyk YAO, inventors; Higher State Education Institution "Ukrainian Medical Stomatological Academy", assignee. Operating and preparation table with fixators for laboratory rats. Ukrainian patent No 142955. 2020 lyp. 10. http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/13459/1/H_B_patent_2020.pdf. (Ukrainian).
20. Cohen CA, Shea AA, Heffron CL, et al. Intra-abdominal fat depots represent distinct immunomodulatory microenvironments: a murine model. *PLoS One*. 2013 Jun 12;8(6):e66477.
21. Dux K. Anatomy of the greater and lesser omentum in the mouse with some physiological implications. *The Omentum*. Springer, New York, NY, 1990. 978p.
22. Clark R, Krishnan V, Schoof M, et al. Milky spots promote ovarian cancer metastatic colonization of peritoneal adipose in experimental models. *Am J Pathol*. 2013 Aug;183(2):576-91.

Реферат

ОБЩИЙ ПЛАН СТРОЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА БОЛЬШОГО САЛЬНИКА БЕЛЫХ КРЫС

Максименко А.С., Гринь В.Г., Костиленко Ю.П.

Ключевые слова: большой сальник, млечные пятна, сосудисто-жировые аркады, экспериментальная медицина, белые крысы

Большой сальник — это орган, относящийся к периферическому отделу иммунной системы за счет наличия в нем специализированных лимфоидных структур, известных под названием млечных пятен. Кроме того, большому сальнику отводится важная роль в процессе обновления и поддержания количественного постоянства перитонеальной жидкости. По данным литературы, большой сальник белых крыс представляется, в главных морфологических чертах (в миниатюре), гомологичным таковому человеку. Цель исследования. Изучить общий план строения и принципы морфометрического анализа большого сальника белых крыс. Материалы и методы. В эксперименте задействовано 15 белых крыс-самцов репродуктивного возраста, весом от 278,08 до 346,47 грамм. После вивисекции, осуществленной путем передозировки тиопентал-натриевого наркоза, проводилось вскрытие полости живота, с созданием полного обзора внутренних органов в их естественных отношениях, выполняли обзорные фотоснимки и приступали к непосредственному изучению большого сальника. Результаты и их обсуждение. В процессе общего осмотра содержимого брюшинной полости 15 испытуемых животных не всегда большой сальник представляется в обычном виде, в трех случаях он находился в скрытом виде между петлями тонкой кишки. Были выполнены линейные замеры размера большого сальника, данные полученные в результате изучения соответствующей выборки животных, откладывали в рамку прямоугольных координат по линиям абсциссы и ординаты соответственно, дополнив их на графике параллельными линиями и получали наглядную диаграмму об индивидуальной изменчивости площади большого сальника. Выводы. При изучении большого сальника определенной количественной выборки белых крыс может оказаться, что в некоторых случаях он будет находиться в скрытой форме, размещаясь преимущественно среди петель тонкой кишки. Большой сальник белых крыс отличается значительной индивидуальной вариативностью формы и размеров, что не поддается строго метрическому анализу, особенно при определении его площади, что является главным показателем его поверхностного контакта с перитонеальной жидкостью, а стало быть с ее антигенным составом.

Summary

GENERAL STRUCTURE AND PRINCIPLES OF MORPHOMETRIC ANALYSIS OF GREATER OMENTUM IN WHITE RATS

Maksymenko O.S., Hryn V.H., Kostylenko Yu.P.

Key words: greater omentum, milky spots, vascular-fatty arcades, experimental medicine, white rats

The greater omentum is an organ belonging to the peripheral part of the immune system as it contains specialized lymphoid structures, known as milky spots. Moreover, the greater omentum plays an important role in the process of renewal and maintaining the quantitative constancy of the peritoneal fluid. According to the literature, the greater omentum of white rats in its main morphological features (in miniature) is homologous compared to a human one. The purpose of the study is to investigate the general structure and the principles of morphometric analysis of the greater omentum in white rats. Materials and methods. The experiment involved 15 white male rats of reproductive age, weighing from 278.08 to 346.47 g. After vivisection, carried out by an overdose of thiopental-sodium anesthesia, the abdominal cavity was opened providing an access to a complete examination of the internal organs in their natural positions; we took photographs and started a direct study of the greater omentum. Results and discussion. During a general examination of the contents of the peritoneal cavity of 15 test animals, we found out the greater omentum was not always present in its typical form; in 3 cases, it was hidden between the loops of the small intestine. Linear measurements of the size of the greater omentum were performed, the data obtained as a result of studying the corresponding sample of animals, were plotted in a frame of rectangular coordinates along the abscissa and ordinate axes, respectively; on the graph, they were visualized with parallel lines, and a visual diagram of the individual variability of the area of the greater omentum was obtained. Conclusion. When studying the greater omentum of a certain quantitative sample in white rats, it may turn out that in some cases it will be in a latent form, located mainly among the loops of the small intestine. The greater omentum of white rats is characterized by significant individual variability in shape and size that is not amenable to strict metric analysis, especially when determining its area, which is the main indicator of its surface contact with the peritoneal fluid, and, consequently, with its antigenic composition.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.111

УДК 57.086.13:602

Петров І.В., Висеканцев І.П., Черкашина Я.О., Нардід Е.О.

АНТАГОНІСТИЧНА АКТИВНІСТЬ ІММОБІЛІЗОВАНИХ ПРОБІОТИКІВ ПІСЛЯ ЗБЕРІГАННЯ ЗА НИЗЬКИХ ТЕМПЕРАТУР

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків,

Представлені у публікації результати є частиною досліджень, присвячених розробці технологій довгострокового зберігання іммобілізованих в гелевих носіях клітин пробіотиків. Мета роботи — вивчення антагоністичної активності пробіотичних штамів мікроорганізмів, іммобілізованих в альгінатному гелі без домішок і з домішками кріозахисних компонентів, після зберігання за різних низьких температур. Об'єкти і методи дослідження. Пробіотичні штами *Escherichia coli* (*E. coli* M-17), *Lactobacillus acidophilus* IMB B-2637 (*L. acidophilus*), *Saccharomyces cerevisiae* IMB Y-505 (*S. cerevisiae*) були іммобілізовані в гранулах 1% альгінатного гелю без домішок та з додаванням лактози (10%), сахарози (10%), захисного середовища сахароза, молоко знежирене, лактоза кінцева концентрація в гелі лактози – 1%, сахарози – 5%, молока знежиреного – 5% v/v, молока знежиреного – 5% v/v. Зразки заморозували до -20, -40, -75°C у холодильних камерах. Зразки, які зберігали за температури -196°C, спочатку охолоджували до -40°C із швидкістю 1 град./хв., потім переносили у рідкий азот. Зберігали зразки за вказаних температур протягом 24 міс. Відігрівали зразки на водяній бані при 30°C. Гранули розчиняли у 4% розчині етилendіамінтетраоцтова кислота. Життєздатність клітин визначали «чашковим» методом Коха по здатності до колонієутворення. Антагоністичну активність *E. coli* M-17 та *L. acidophilus* по відношенню до тест-штамів бактерій вивчали методом відстроченого антагонізму. Антагоністичну активність *S. cerevisiae* по відношенню до усіх тест-штамів (бактерій та *C. albicans*) та антагоністичну активність *E. coli* M-17 по відношенню до тест-штаму *C. albicans* вивчали за модифікованим методом двошарового середовища із визначенням мінімальної інгібуючої концентрації антагоніста. Встановлено, що іммобілізація в альгінатному гелі без домішок та з домішками кріозахисних компонентів і зберігання протягом 24 місяців за температур -20, -40, -75, -196°C не впливали на спектр та вираженість антагоністичної дії пробіотиків. Це свідчить про те, що іммобілізація у гелі та зберігання за низьких температур не викликають в життєздатних клітинах пошкодження генетичних структур, які детермінують хімічні та біохімічні реакції, продукти яких забезпечують антагоністичну дію пробіотиків.

Ключові слова: пробіотики, іммобілізація, альгінатний гель, низькотемпературне збереження, антагоністична активність.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дане дослідження є частиною відомчої (НАН України) науково-дослідної роботи «Вивчення механізмів кріопошкодження мікроорганізмів, іммобілізованих в гелевих носіях з різними фізико-хімічними властивостями, під час низькотемпературного зберігання та ліофілізації», № державної реєстрації 0118U001187.

Вступ

Іммобілізовані в гелевих носіях пробіотики та симбіотики набувають широкого розповсюдження в сфері виробництва медичних і ветеринарних пробіотичних препаратів та лікувально-профілактичних продуктів харчування [1]. Гелеві носії захищають мікробні клітини від пошкоджуючої дії природних захисних бар'єрів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та забезпечують транспортування в певні ділянки слизової кишечника живих клітин пробіотичних штамів мікроорганізмів [2].

Однією із складових технологій виготовлення і застосування препаратів та продуктів, які містять живі мікроорганізми, є їх довгострокове зберігання. У світовій практиці для зберігання мікроорганізмів найбільш часто використовують низькі температури і ліофілізацію [3]. Методи довгострокового зберігання іммобілізованих в гелевих носіях мікроорганізмів знаходяться в стані розробки.

Здатність до колонізації кишечника пробіотичними штамми мікроорганізмів в значній мірі залежить від високих адгезивних та антагоністичних властивостей [4]. Відповідно, процедура іммобілізації, склад гелевих носіїв та методи довгострокового зберігання повинні забезпечувати

збереженість життєздатності, адгезивних та антагоністичних властивостей іммобілізованих клітин пробіотиків. Було показано, що іммобілізація в альгінатному гелі без домішок та в гелі з домішками дисахаридів, захисного середовища, яке містить сахарозу – 5%, молоко знежирене – 5% (v/v) і лактозу – 1% (СМЛ), знежиреного молока та зберігання за різних низьких температур не впливали на адгезивні властивості пробіотичних штамів мікроорганізмів [5]. Вплив вказаних вище чинників на антагоністичні властивості іммобілізованих пробіотиків не вивчали.

Мета дослідження

Дослідити антагоністичну активність пробіотичних штамів мікроорганізмів, іммобілізованих в альгінатному гелі без домішок та з домішками кріозахисних компонентів, після зберігання за різних низьких температур.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктами дослідження були пробіотичні штами мікроорганізмів *Escherichia coli* M-17 (далі *E. coli* M-17), *Lactobacillus acidophilus* IMB B-2637 (далі *L. acidophilus*), *Saccharomyces cerevisiae* IMB Y-505 (далі *S. cerevisiae*). Штам *E. coli* M-17 був отриманий із Всеросійської колек-

ції промислових мікроорганізмів НДЦ «Курчатівський інститут» – «ГосНИИгенетика» (Москва, РФ), *L. acidophilus* та *S. cerevisiae* – із Депозитарію мікроорганізмів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України (Київ, Україна).

Умови вирощування мікроорганізмів, іммобілізації клітин в гелевих гранулах, заморожування і зберігання зразків за температур -20, -40, -75, -196°C, розчинення гелевих гранул і відмивання клітин від гелю та ЕДТА (етилендіамінтетраоцтова кислота), визначення життєздатності клітин описані у роботі [5].

Клітини мікроорганізмів були іммобілізовані в гелевих гранулах наступного складу:

№1: 1% альгінатний гель без домішок;

№2: 1% альгінатний гель + 10% лактози;

№3: 1% альгінатний гель + 10% сахарози;

№4: 1% альгінатний гель + середовище СМЛ (кінцева концентрація лактози – 1%, сахарози – 5%, молока – 5% (v/v));

№5: 1% альгінатний гель + 5% молока (v/v).

Кінцева концентрація мікробних клітин в гелях становила 10^9 кл/мл.

Антагоністичну активність *E. coli M-17* та *L. acidophilus* по відношенню до тест-штамів умовно-патогенних бактерій вивчали за методом відстроченого антагонізму [6]. Антагоністичну активність *S. cerevisiae* по відношенню до усіх тест-штамів та антагоністичну активність *E. coli M-17* та *L. acidophilus* по відношенню до тест-штаму *C. albicans* вивчали за модифікованим методом двошарового середовища із визначенням мінімальної інгібуючої концентрації антагоніста (МІКА) [7]. Під час визначення антагоністичної активності *L. acidophilus* по відношенню до тест-штамів бактерій використовували агаризовані живильні середовища Гаузе № 2 та МРС-5 [6] відповідно. Для визначення антагоністичної активності *E. coli M-17* та *L. acidophilus* по відношенню до тест-штаму *C. albicans* для нижнього шару використовували середовища Гаузе № 2 та МРС-5, а для поверхневого шару – агаризоване середовище Сабуро (Hi Media Laboratories Pvt. Ltd, India). Під час визначення антагоністичної активності *S. cerevisiae* для нижнього шару використовували агаризоване середовище УЕРД [8], для верхнього шару – «Nutrient agar» та середовище Сабуро (Hi Media Laboratories Pvt. Ltd, India). Чашки Петрі з посівами *L. acidophilus* культивували у мікроаерофільних умовах. Були використані наступні тест-штами мікроорганізмів: *Staphilococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* 0157, *Shigella flexneri* 170, *Shigella sonnei* 5063, *Proteus mirabilis* H-237, *Proteus vulgaris* 177, *Candida albicans* ATCC 10231 (далі *S. aureus*, *E. coli*, *S. flexneri*, *S. sonnei*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *C. albicans*). Усі штами отримані із колекції мікроорганізмів Державної

установи «Інститут мікробіології і імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» (Харків). Під час визначення антагоністичної активності із кожного зразку проводили по 6 паралельних посівів.

Під час статистичної обробки експериментальних даних обчислювали їх середнє арифметичне (M) і стандартне відхилення m. Результати подавали у вигляді $M \pm m$ [9]. Для визначення статистичної достовірності відсутності або наявності відмінностей у двох різних наборах отриманих числових характеристик використовували t-критерій Ст'юдента: якщо обчислене значення критерію перевищувало критичне (табличне) значення на рівні значущості $p < 0,05$, то відмінності, що спостерігалися, вважали статистично достовірними на відповідному рівні ($p < 0,05$). Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакету програм MS Excel, а також програми «Statistica 6.0».

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що процес іммобілізації в гелевих носіях, додавання до альгінатного гелю за хисних домішок (дисахариди, середовище СМЛ, молоко) та наступне зберігання протягом 24 місяців за температур -20, -40, -75, -196°C не впливали на спектр та вираженість антагоністичної дії пробіотичних штамів *E. coli M-17*, *L. acidophilus*, *S. cerevisiae*. Зони затримки росту тест-штамів патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів пробіотиками та мінімальні інгібуючі концентрації пробіотиків достовірно не відрізнялися від аналогічних показників вільних клітин пробіотиків до іммобілізації та зберігання за низьких температур (табл. 1, 2, 3, 4).

В основі антагоністичної дії пробіотиків лежать метаболіти пробіотиків, які чинять пряму мікробіцидну дію, та стимуляція різними механізмами неспецифічних імунних факторів ШКТ [10]. До метаболітів, від яких залежить спектр та вираженість антагоністичної дії пробіотиків, відносять молочну та оцтову кислоти, пероксид водню, бактеріоцини, високоактивні ферменти нуклеїнового обміну, органічні жирні кислоти [11].

Раніше було показано, що частина іммобілізованих в гелевих носіях клітин пробіотиків гинула під час зберігання за температур -20, -40, -75°C. Кількість клітин, які загинули, залежала від складу гелю, температури і термінів зберігання [5]. Представлені в даному дослідженні результати свідчать, що в клітинах, які залишилися життєздатними, зберігалися непошкодженими генетичні структури, що детермінують хімічні та біохімічні процеси, продуктами яких є вказані вище метаболіти. Відповідно, при умові забезпечення в процесі зберігання певної кількості життєздатних клітин («репродуктивна доза») [12], іммобілізовані в альгінатному гелі без додавання та з додаванням кріозахисних домішок пробіотики будуть виказувати терапевтичну дію.

Таблиця 1.

Антагоністична активність пробіотичного штаму *Escherichia coli* M-17 після іммобілізації в гелевих носіях і зберігання протягом 24 міс. за різних низьких температур.

| Тест-штами бактерій | Температура зберігання, град. С | Зони затримки росту тест-штамів (в мм) після зберігання іммобілізованого пробіотика протягом 24 міс. (n=6). | | | | |
|---------------------|---------------------------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | Гель №1 М±m | Гель №2 М±m | Гель №3 М±m | Гель №4 М±m | Гель №5 М±m |
| S. aureus | -20°C | 8 ± 1,2 | 8 ± 1,1 | 8 ± 1,4 | 8 ± 1,2 | 8 ± 1,3 |
| | -40°C | 8 ± 1,4 | 8 ± 1,6 | 8 ± 1,7 | 8 ± 1,6 | 8 ± 0,9 |
| | -75°C | 8 ± 1,0 | 8 ± 0,9 | 8 ± 1,5 | 8 ± 1,2 | 8 ± 1,5 |
| | -196°C | 8 ± 1,1 | 8 ± 1,3 | 8 ± 1,9 | 8 ± 1,4 | 8 ± 1,9 |
| E. coli | -20°C | 18 ± 1,5 | 18 ± 1,2 | 18 ± 1,1 | 18 ± 1,4 | 18 ± 1,7 |
| | -40°C | 18 ± 1,7 | 18 ± 1,1 | 18 ± 1,4 | 18 ± 1,3 | 18 ± 1,3 |
| | -75°C | 18 ± 1,4 | 18 ± 1,7 | 18 ± 1,2 | 18 ± 1,8 | 18 ± 1,7 |
| | -196°C | 18 ± 1,5 | 18 ± 1,4 | 18 ± 1,9 | 18 ± 1,1 | 18 ± 1,8 |
| S. flexneri | -20°C | 25 ± 1,9 | 25 ± 1,9 | 18 ± 1,1 | 18 ± 1,4 | 18 ± 1,9 |
| | -40°C | 25 ± 1,2 | 25 ± 2,0 | 18 ± 1,5 | 18 ± 1,5 | 18 ± 1,6 |
| | -75°C | 25 ± 1,2 | 25 ± 1,5 | 25 ± 0,9 | 25 ± 1,1 | 25 ± 2,1 |
| | -196°C | 25 ± 1,3 | 25 ± 1,7 | 25 ± 1,3 | 25 ± 1,6 | 25 ± 1,8 |
| S. sonnei | -20°C | 22 ± 1,5 | 22 ± 1,1 | 22 ± 1,6 | 22 ± 1,7 | 22 ± 1,7 |
| | -40°C | 22 ± 1,6 | 22 ± 1,8 | 22 ± 1,2 | 22 ± 1,4 | 22 ± 1,6 |
| | -75°C | 22 ± 1,8 | 22 ± 1,7 | 22 ± 1,4 | 22 ± 1,5 | 22 ± 1,3 |
| | -196°C | 22 ± 1,4 | 22 ± 2,1 | 22 ± 1,8 | 22 ± 1,8 | 22 ± 1,9 |
| P. mirabilis | -20°C | 25 ± 1,9 | 25 ± 1,3 | 25 ± 1,4 | 25 ± 1,4 | 25 ± 1,1 |
| | -40°C | 25 ± 1,2 | 25 ± 1,8 | 25 ± 1,7 | 25 ± 1,3 | 25 ± 1,5 |
| | -75°C | 25 ± 1,5 | 25 ± 1,4 | 25 ± 1,9 | 25 ± 1,7 | 25 ± 1,4 |
| | -196°C | 25 ± 1,9 | 25 ± 2,0 | 25 ± 2,0 | 25 ± 1,9 | 25 ± 1,7 |
| P. vulgaris | -20°C | 18 ± 1,5 | 18 ± 1,6 | 18 ± 1,8 | 18 ± 1,6 | 18 ± 1,9 |
| | -40°C | 18 ± 1,6 | 18 ± 1,9 | 18 ± 1,1 | 18 ± 2,0 | 18 ± 2,0 |
| | -75°C | 18 ± 1,8 | 18 ± 1,3 | 18 ± 1,4 | 18 ± 1,5 | 18 ± 1,4 |
| | -196°C | 18 ± 1,4 | 18 ± 1,5 | 18 ± 1,2 | 18 ± 1,9 | 18 ± 1,5 |

Примітка: – зони затримки тест-штамів вільними клітинами *E. coli* M-17 до іммобілізації та заморожування (контроль) становили для *S. aureus* 8 ± 1,4 мм; для *E. coli* 18 ± 1,8 мм; для *S. flexneri* 25 ± 1,4 мм; для *S. sonnei* 22 ± 1,9 мм; для *P. mirabilis* 25 ± 1,6 мм; для *P. vulgaris* 18 ± 1,2 мм.
– усі відмінності не достовірні по відношенню до контролю (p>0,05).

Таблиця 2.

Антагоністична активність пробіотичного штаму *Lactobacillus acidophilus* IMB B-2637 після іммобілізації в гелевих носіях і зберігання протягом 24 міс. за різних низьких температур.

| Тест-штами бактерій | Температура зберігання, град. С | Зони затримки росту тест-штамів (в мм) після зберігання іммобілізованого пробіотика протягом 24 міс. | | | | |
|---------------------|---------------------------------|--|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | Гель №1 М±m | Гель №2 М±m | Гель №3 М±m | Гель №4 М±m | Гель №5 М±m |
| S. aureus | -20°C | 24 ± 1,8 | 24 ± 1,2 | 24 ± 1,6 | 24 ± 0,8 | 24 ± 1,8 |
| | -40°C | 24 ± 1,5 | 24 ± 1,8 | 24 ± 1,8 | 24 ± 0,7 | 24 ± 2,1 |
| | -75°C | 26 ± 2,0 | 24 ± 1,6 | 24 ± 0,9 | 24 ± 1,5 | 24 ± 1,5 |
| | -196°C | 24 ± 1,7 | 24 ± 1,5 | 24 ± 1,1 | 24 ± 1,1 | 24 ± 1,9 |
| E. coli | -20°C | 22 ± 1,5 | 22 ± 1,2 | 22 ± 1,5 | 22 ± 1,3 | 22 ± 1,8 |
| | -40°C | 22 ± 2,0 | 22 ± 1,2 | 22 ± 1,7 | 22 ± 1,8 | 22 ± 1,6 |
| | -75°C | 21 ± 2,1 | 22 ± 1,5 | 22 ± 1,8 | 22 ± 1,2 | 22 ± 0,7 |
| | -196°C | 22 ± 2,1 | 22 ± 2,1 | 22 ± 1,3 | 22 ± 1,3 | 22 ± 1,4 |
| S. flexneri | -20°C | 24 ± 1,3 | 24 ± 1,3 | 24 ± 0,8 | 24 ± 1,6 | 24 ± 1,8 |
| | -40°C | 24 ± 1,9 | 24 ± 1,6 | 24 ± 1,1 | 24 ± 1,7 | 24 ± 1,6 |
| | -75°C | 24 ± 2,0 | 25 ± 1,8 | 24 ± 1,4 | 24 ± 1,4 | 24 ± 1,4 |
| | -196°C | 24 ± 2,1 | 24 ± 2,0 | 24 ± 1,8 | 24 ± 1,1 | 24 ± 1,7 |
| S. sonnei | -20°C | 24 ± 1,7 | 24 ± 1,1 | 24 ± 1,1 | 24 ± 1,3 | 24 ± 2,0 |
| | -40°C | 24 ± 1,9 | 24 ± 1,5 | 24 ± 1,5 | 24 ± 1,1 | 24 ± 1,7 |
| | -75°C | 24 ± 1,5 | 24 ± 1,4 | 24 ± 0,8 | 24 ± 1,7 | 24 ± 1,8 |
| | -196°C | 24 ± 1,7 | 23 ± 2,2 | 24 ± 1,7 | 23 ± 2,2 | 24 ± 1,9 |
| P. mirabilis | -20°C | 26 ± 1,5 | 26 ± 1,7 | 26 ± 2,0 | 26 ± 2,1 | 27 ± 1,8 |
| | -40°C | 25 ± 2,3 | 26 ± 1,8 | 25 ± 2,3 | 26 ± 1,4 | 26 ± 1,4 |
| | -75°C | 26 ± 1,7 | 26 ± 1,6 | 26 ± 1,4 | 26 ± 1,5 | 26 ± 1,5 |
| | -196°C | 26 ± 1,5 | 26 ± 1,4 | 26 ± 1,5 | 26 ± 1,8 | 26 ± 1,8 |
| P. vulgaris | -20°C | 28 ± 1,2 | 28 ± 1,2 | 28 ± 1,7 | 28 ± 1,4 | 28 ± 2,0 |
| | -40°C | 28 ± 2,1 | 28 ± 2,3 | 28 ± 1,3 | 28 ± 1,1 | 28 ± 1,7 |
| | -75°C | 28 ± 1,9 | 28 ± 2,2 | 28 ± 1,6 | 28 ± 1,3 | 28 ± 1,9 |
| | -196°C | 28 ± 1,7 | 28 ± 1,5 | 28 ± 1,5 | 28 ± 1,9 | 28 ± 1,5 |

Примітка: – зони затримки тест-штамів вільними клітинами *L. acidophilus* до іммобілізації та заморожування (контроль) становили для *S. aureus* 24 ± 1,5 мм; для *E. coli* 22 ± 1,9 мм; для *S. flexneri* 24 ± 1,3 мм; для *S. sonnei* 24 ± 1,8 мм; для *P. mirabilis* 26 ± 1,1 мм; для *P. vulgaris* 28 ± 1,5 мм.
– усі відмінності не достовірні по відношенню до контролю (p>0,05).

Таблиця 3.
Антагоністична активність пробіотичних штамів *Escherichia coli* M-17 та *Lactobacillus acidophilus* IMB B-2637 по відношенню до тест-штаму *S. albicans* після іммобілізації в гелевих носіях і зберігання протягом 24 міс. за різних низьких температур.

| Пробіотик | Температура зберігання, град. С | МІКА (lg КУО/мл) пробіотичних штамів після іммобілізації і зберігання протягом 24 міс. | | | | |
|-----------------------|---------------------------------|--|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | Гель №1 М±m | Гель №2 М±m | Гель №3 М±m | Гель №4 М±m | Гель №5 М±m |
| <i>E. coli</i> M-17 | -20°C | 7,4±0,03 | 7,2±0,04 | 7,5±0,02 | 7,3±0,04 | 7,4±0,05 |
| | -40°C | 7,1±0,03 | 7,2±0,01 | 7,3±0,06 | 7,5±0,05 | 7,4±0,04 |
| | -80°C | 7,5±0,05 | 7,3±0,06 | 7,5±0,04 | 7,4±0,07 | 7,3±0,03 |
| | -196°C | 7,1±0,03 | 7,2±0,04 | 7,1±0,05 | 7,5±0,02 | 7,4±0,03 |
| <i>L. acidophilus</i> | -20°C | 2,4±0,04 | 2,4±0,06 | 2,4±0,07 | 2,3±0,08 | 2,4±0,07 |
| | -40°C | 2,5±0,08 | 2,5±0,04 | 2,5±0,04 | 2,5±0,04 | 2,5±0,03 |
| | -80°C | 2,6±0,05 | 2,5±0,05 | 2,5±0,03 | 2,4±0,05 | 2,5±0,04 |
| | -196°C | 2,5±0,04 | 2,6±0,03 | 2,5±0,04 | 2,5±0,03 | 2,5±0,02 |

Примітка: – МІКА вільних клітин *E. coli* M-17 для *S. albicans* до іммобілізації та заморожування (контроль) становила $7,4 \pm 0,06$ lg КУО/мл;
– МІКА вільних клітин *L. acidophilus* для *S. albicans* до іммобілізації та заморожування (контроль) становила $2,5 \pm 0,04$ lg КУО/мл;
– КУО: колонієутворюючі одиниці;
– усі відмінності не достовірні по відношенню до контролю ($p > 0,05$).

Таблиця 4.
Антагоністична активність пробіотичного штаму *Saccharomyces cerevisiae* IMB Y-505 після іммобілізації в гелевих носіях і зберігання протягом 24 міс. за різних низьких температур.

| Тест-штами бактерій | Температура зберігання, град. С | МІКА (lg КУО/мл) пробіотичних штамів після іммобілізації і зберігання протягом 24 міс. | | | | |
|---------------------|---------------------------------|--|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | Гель №1 М±m | Гель №2 М±m | Гель №3 М±m | Гель №4 М±m | Гель №5 М±m |
| <i>S. aureus</i> | -20°C | 6,3±0,07 | 6,4±0,05 | 6,4±0,04 | 6,5±0,03 | 6,4±0,04 |
| | -40°C | 6,4±0,08 | 6,4±0,05 | 6,4±0,05 | 6,4±0,07 | 6,3±0,05 |
| | -75°C | 6,4±0,04 | 6,4±0,07 | 6,3±0,08 | 6,5±0,04 | 6,4±0,08 |
| | -196°C | 6,4±0,08 | 6,4±0,09 | 6,3±0,04 | 6,4±0,05 | 6,3±0,04 |
| <i>E. coli</i> | -20°C | 3,1±0,05 | 3,1±0,08 | 3,1±0,03 | 3,2±0,1 | 3,1±0,08 |
| | -40°C | 3,1±0,06 | 3,2±0,04 | 3,1±0,05 | 3,2±0,07 | 3,1±0,08 |
| | -75°C | 3,2±0,08 | 3,2±0,08 | 3,1±0,04 | 3,2±0,04 | 3,1±0,04 |
| | -196°C | 3,2±0,09 | 3,1±0,04 | 3,2±0,07 | 3,1±0,05 | 3,3±0,12 |
| <i>S. flexneri</i> | -20°C | 3,4±0,03 | 3,5±0,06 | 3,6±0,1 | 3,5±0,04 | 3,4±0,1 |
| | -40°C | 3,5±0,05 | 3,5±0,02 | 3,4±0,1 | 3,4±0,04 | 3,5±0,1 |
| | -75°C | 3,5±0,08 | 3,4±0,09 | 3,4±0,1 | 3,5±0,07 | 3,5±0,06 |
| | -196°C | 3,4±0,09 | 3,4±0,07 | 3,5±0,04 | 3,5±0,04 | 3,5±0,08 |
| <i>S. sonnei</i> | -20°C | 3,2±0,04 | 3,2±0,1 | 3,2±0,02 | 3,2±0,04 | 3,2±0,07 |
| | -40°C | 3,4±0,09 | 3,2±0,1 | 3,4±0,09 | 3,2±0,01 | 3,2±0,04 |
| | -75°C | 3,3±0,07 | 3,2±0,08 | 3,2±0,06 | 3,2±0,1 | 3,2±0,05 |
| | -196°C | 3,2±0,04 | 3,2±0,06 | 3,1±0,04 | 3,2±0,1 | 3,2±0,04 |
| <i>P. mirabilis</i> | -20°C | 4,1±0,05 | 4,1±0,08 | 4,0±0,1 | 4,1±0,04 | 4,1±0,1 |
| | -40°C | 4,2±0,08 | 4,1±0,05 | 4,2±0,1 | 4,0±0,08 | 4,2±0,1 |
| | -75°C | 4,1±0,06 | 4,2±0,1 | 4,1±0,1 | 4,1±0,06 | 4,2±0,1 |
| | -196°C | 4,3±0,1 | 4,1±0,03 | 4,1±0,06 | 4,1±0,05 | 4,1±0,1 |
| <i>P. vulgaris</i> | -20°C | 4,4±0,06 | 4,4±0,05 | 4,3±0,1 | 4,3±0,04 | 4,5±0,03 |
| | -40°C | 4,4±0,03 | 4,4±0,05 | 4,3±0,1 | 4,5±0,05 | 4,4±0,07 |
| | -75°C | 4,5±0,09 | 4,6±0,05 | 4,5±0,05 | 4,5±0,04 | 4,4±0,07 |
| | -196°C | 4,4±0,07 | 4,4±0,03 | 4,4±0,08 | 4,4±0,09 | 4,4±0,04 |
| <i>C. albicans</i> | -20°C | 3,2±0,1 | 3,2±0,1 | 3,2±0,06 | 3,3±0,1 | 3,3±0,07 |
| | -40°C | 3,3±0,07 | 3,2±0,08 | 3,2±0,05 | 3,3±0,1 | 3,3±0,08 |
| | -75°C | 3,3±0,05 | 3,3±0,06 | 3,2±0,04 | 3,3±0,1 | 3,5±0,2 |
| | -196°C | 3,3±0,08 | 3,3±0,08 | 3,4±0,05 | 3,4±0,1 | 3,3±0,03 |

Примітка: – МІКА вільних клітин *Saccharomyces cerevisiae* IMB Y-505 до іммобілізації та заморожування (контроль) становила для *S. aureus* $6,4 \pm 0,09$; для *E. coli* $3,1 \pm 0,07$; для *S. flexneri* $3,5 \pm 0,04$; для *S. sonnei* $3,2 \pm 0,05$; для *P. mirabilis* $4,1 \pm 0,08$; для *P. vulgaris* $4,4 \pm 0,08$; для *C. albicans* $3,3 \pm 0,05$;
– КУО: колонієутворюючі одиниці;
– усі відмінності не достовірні по відношенню до контролю ($p > 0,05$).

Висновки

Процес іммобілізації в гранулах альгінатного гелю, додавання до складу гелю криопротективних домішок (дисахариди, знежирене молоко, середовище СМЛ) та наступне зберігання протягом 24 місяців за температур -20, -40, -75, -196°C

не визивають змін спектру та вираженості антагоністичної активності пробіотичних штамів *E. coli* M-17, *L. acidophilus*, *S. cerevisiae*.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати можуть бути використаними в розробці технологій виготовлення та ре-

алізації пробіотичних препаратів і лікувально-профілактичних продуктів харчування на основі іммобілізованих клітин пробіотиків.

Література

1. Yoha KS, Nida S, Dutta S, et al. Targeted delivery of probiotics: perspectives on research and commercialization. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2021; 14(1): 1-34.
2. Mitropoulou G, Nedovic V, Goyal A, Kourkoutas Y. Immobilization technologies in probiotic food production. *J Nutr Metab*. 2013;2013:716861.
3. Pohilenko VD, Baranov AM, Detushev KV. Metody dlitel'nogo hraneniya kolekcionnykh kul'tur mikroorganizmov i tendencii razvitiya [Methods of long-term storage of collectible cultures of microorganisms and development trends]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*. 2009; 4(12): 99–121. (Russian).
4. Alexander KL, Targan SR, Elson ChO. Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev*. 2014. Jul;260(1):206-20.
5. Visekantsev IP, Petrov IV, Buryak IA, Martsenyuk VP. Zhiznedatnist' ta adgeziya do eritrocytiv lyudini probiotichnihshhtamiv mikroorganizmiv pislya immobilizacii v al'ginatnomu geli i zberigannya za riznih niz'kih temperature [Viability and adhesion to human erythrocytes of probiotic strains of microorganisms after immobilization in alginate gel and storage at various low temperatures]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrainy's'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi*. 2020; 20(4):115-124. (Ukrainian).
6. Ministry of Health of the Russian Federation. [Manufactured probiotic strains and probiotic control strains. General

7. Pharmacopoeia Monograph]. GPhM.1.7.2.0012.15. [Internet] 2016 Sep [Cited 07.02.2022]; 49p. Available from: <https://pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2016/09/OFS.1.7.2.0012.15-Proizvodstvennye-probioticheskie-shtammy-i-shtammy-dlya-kontrolya-probiotikov.pdf>
8. Patent RF, MPK C 12 Q1/08, C 12 N1/20. Sposob ocenki antagonistscheskoj aktivnosti molochnokislykh bakterij i bakterij kishechnoj gruppy k patogennym mikobakteriyam s ispol'zovaniem dvuhslojnoj sredy [Method for assessing the antagonistic activity of lactic acid bacteria and bacteria of the intestinal group to pathogenic mycobacteria using a two-layer medium]. / Lazovskaya AL, Vorob'eva ZG, Slinina KN i dr. zayavl. 27.06.2006; opubl. 20.02.2008, Byul. №5 (Russian)
9. Murthy MS, Rao BS, Reddy NM, Subrahmanyam P, Madhvanath U. Non-equivalence of YEPD and synthetic complete media in yeast reversion studies. *Mutation Research*. 1975; 27(2): 219-223.
10. Mironov AN, redaktor. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv [Guidelines for conducting preclinical trials of drugs]. M: Grif i K; 2012. Part I; 944 s. (Russian)
11. Drannik GN, Kurchenko AI, Drannik AG. Immunnaya sistema slizistykh, fiziologicheskaya mikroflora i probiotiki [Mucosal immune system, physiological microflora and probiotics]. K: Poligraf plyus; 2009. 143 s. (Russian)
12. Tkachenko EI, Suvorova AN, redaktors. Disbioz kishechnika. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu [Intestinal dysbiosis. Guide to diagnosis and treatment]. SPB: InformMed; 2009. 276 s. (Russian)
13. Chernyavskij VI, Biryukova SV, Volyanskij AYU, et al. Mikrobiota i disbioz [Microbiota and dysbiosis]. Uchebnoe posobie. Har'kov: Stil'-izdat; 2018. 65 s. (Ukrainian).

Реферат

АНТАГОНИСТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИММОБИЛИЗОВАННЫХ ПРОБИОТИКОВ ПОСЛЕ ХРАНЕНИЯ ПРИ НИЗКИХ ТЕМПЕРАТУРАХ

Петров И. В., Высеканцев И. П., Черкашина Я. О., Нардид Э. О.

Ключевые слова: пробиотики, иммобилизация, альгинатный гель, хранение при низких температурах, антагонистическая активность.

Представленные в публикации результаты являются частью исследований, посвященных разработке технологий долгосрочного хранения иммобилизованных в гелевых носителях клеток пробиотиков. Цель исследования — изучение антагонистической активности пробиотических штаммов микроорганизмов, иммобилизованных в альгинатном геле без добавок и с добавлением криозащитных компонентов, после хранения при разных низких температурах. Объекты и методы исследования. Пробиотические штаммы *Escherichia coli M-17* (*E. coli M-17*), *Lactobacillus acidophilus IMB B-2637* (*L. acidophilus*), *Saccharomyces cerevisiae IMB Y-505* (*S. cerevisiae*) были иммобилизованы в гранулах 1% альгинатного геля без добавок и с добавлением лактозы (10%), сахарозы (10%), защитной среды сахароза, молоко обезжиренное, лактоза: конечная концентрация в геле лактозы – 1%, сахарозы – 5%, молока обезжиренного – 5% v/v, молока обезжиренного – 5% v/v. До температур -20, -40, -75°C образцы замораживали в холодильных камерах. Образцы, которые хранили при температуре -196°C, сначала охлаждали до -40°C со скоростью 1 град./мин., затем переносили в жидкий азот. Хранили образцы при указанных температурах в течение 24 мес. Отогревали образцы на водяной бане при 30°C. Гранулы растворяли в 4% растворе этилендиаминтетрауксусная кислота. Жизнеспособность клеток определяли «чашечным» методом Коха по способности к колониеобразованию. Антагонистическую активность *E. coli M-17* и *L. acidophilus* по отношению к тест-штаммам бактерий изучали методом отсроченного антагонизма. Антагонистическую активность *S. cerevisiae* по отношению ко всем тест-штаммам (бактериям и *C. albicans*) и антагонистическую активность *E. coli M-17* по отношению к тест-штамму *C. albicans* изучали модифицированным методом с использованием двухслойной среды с определением минимальной ингибирующей концентрации. Установлено, что иммобилизация в альгинатном геле без добавок и с добавлением криозащитных компонентов и хранение в течение 24 месяцев при температурах -20, -40, -75, -196°C не влияли на спектр и выраженность антагонистического действия пробиотиков. Это свидетельствует о том, что иммобилизация в геле и хранение при низких температурах не вызывают в жизнеспособных клетках повреждений генетических структур, которые детерминируют химические и биохимические реакции, продукты которых обеспечивают антагонистическое действие пробиотиков.

Summary

ANTAGONISTIC ACTIVITY OF IMMOBILIZED PROBIOTICS STORED AT LOW TEMPERATURES

Petrov I. V., Vysekantsev I. P., Cherkashyna Ya. O., Nardid E. O.

Key words: probiotics, immobilization, alginate gel, storage at low temperatures, antagonistic activity.

The results presented in this article contribute to the research devoted to the development of technologies for the long-term storage of probiotic cells immobilized in gel carriers. The purpose of this study is to investigate the antagonistic activity of probiotic strains of microorganisms immobilized in alginate gel without additives and with the addition of cryoprotective components after the storage at different low temperatures. Objects and methods. Probiotic strains of *Escherichia coli* M-17 (*E. coli* M-17), *Lactobacillus acidophilus* IMB B-2637 (*L. acidophilus*), *Saccharomyces cerevisiae* IMB Y-505 (*S. cerevisiae*) were immobilized in granules of 1% alginate gel without additives and with the addition of lactose (10%), sucrose (10%), LSM protective medium (final concentration in the gel of lactose was 1%, sucrose - 5%, skimmed milk - 5% v/v). To temperatures of -20, -40, -75°C, the sample freezing was performed at -20, -40, -75°C in freezing cabinets. The samples kept at -196°C, were first cooled to -40°C at a rate of 1 deg/min, and then transferred into liquid nitrogen. The samples were stored at this temperature regimen for 24 months. The samples were allowed to thaw in a water bath at 30°C. The granules were dissolved in a 4% EDTA solution. Cell viability was determined by the Koch "cup" method according to the ability to colony formation. The antagonistic activity of *E. coli* M-17 and *L. acidophilus* against test strains of bacteria was studied by the method of delayed antagonism. The antagonistic activity of *S. cerevisiae* against all test strains (bacteria and *C. albicans*) and the antagonistic activity of *E. coli* M-17 against the test strain *C. albicans* were studied by a modified method using a two-layer medium with the determination of the minimum inhibitory concentration. It was established that immobilization in alginate gel without additives and with the addition of cryoprotective components and storage for 24 months at temperatures of -20, -40, -75, -196°C did not affect the spectrum and severity of the antagonistic action of probiotics. This indicates that immobilization in a gel and storage at low temperatures do not cause damage in viable cells to genetic structures that determine chemical and biochemical reactions, which products provide the antagonistic probiotic effects.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.117

УДК 619.9(COVID-19):615.281

Соловейов В.В.¹, Кузнецова Т.Ю.², Ілляш О.Е.¹,
Соловейова Н.В.³, Іванченко А.В.¹, Ярмола Т.І.³**МОДЕЛЮВАННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ МЕЛАТОНІНУ В АСПЕКТІ ЙОГО КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ COVID-19**¹ Національний університет «Полтавська політехніка імені Юрія Кондратюка»² Полтавський національний педагогічний університет імені В. Г. Короленка³ Полтавський державний медичний університет

Найважливіша функція мелатоніну за результатами медичних клінічних досліджень – це антиоксидантна активність (поряд із геронтопротекторною, антистрессовою, імуномодельючою, проти-запальною та ін.), яка виявлена в організмі людини повсюди, так як мелатонін проникає в усі органи і тканини. Тому представляється актуальним вивчення ефективності дії ендogenous антиоксидантів шляхом моделювання механізму їх взаємодії із вільними радикалами методами квантової хімії в поєднанні з експериментальними методами, зокрема електрохімічним, що дає можливість не тільки отримати обґрунтування позитивного ефекту використання антиоксидантів, але й встановити потенційну значущість цих речовин як лікарських засобів. Проведені електрохімічні дослідження підтвердили антиоксидантні властивості мелатоніну, завдяки чому на макроскопічному рівні підтверджена принципова відмінність механізмів інгібування молекулами антиоксидантів гідроксил-радикалів та супероксид-аніон-радикалів на фоні превалюючої антиоксидантної активності з мелатоніном. Проведено моделювання антиоксидантної активності мелатоніну в аспекті його клінічного застосування при COVID-19, шляхом порівняння отриманих на нанорівні результатів квантово-хімічних досліджень (перерозподіл електронної густини, порядок зв'язків між атомами, енергетичні характеристики) зі змінами макроскопічних параметрів процесу електровідновлення активних форм кисню в присутності мелатоніну. Доведена перспективність використання результатів квантово-хімічних розрахунків в поєднанні з електрохімічними дослідженнями для обґрунтування та встановлення особливостей та відмінностей антиоксидантної активності мелатоніну при взаємодії з супероксид-аніон-радикалом і гідроксил-радикалом з метою прогнозування шляхів створення нових лікарських препаратів на основі фармакологічної активності мелатоніну в умовах коронавірусної інфекції для його клінічного застосування при COVID-19.

Ключові слова: антиоксиданти, мелатонін, гідроксил-радикал, супероксид-аніон-радикал.

Для оптимізації негативного впливу вільних радикалів на організм людини останнім часом у практичній медицині широко застосовуються антиоксиданти (бета-каротин, вітаміни С і Е, селен та ін.) [1]. Особливе місце в ряду антиоксидантів займає гормон епіфізу – мелатонін (МЛТ) – N-ацетил-5-метокситриптамін (C₁₃H₁₆N₂O₂), який на думку авторів (1-3) більш ефективний антиоксидант порівняно з іншими.

На теперішній час підтверджена фармакологічна активність мелатоніну (МЛТ) в аспекті його клінічного застосування при COVID-19. Найважливіша функція мелатоніну за результатами медичних клінічних досліджень – це антиоксидантна активність (поряд із геронтопротекторною, антистрессовою, імуномодельючою, проти-запальною та ін.), яка виявлена в організмі людини повсюди, так як МЛТ проникає в усі органи і тканини [1,2,3].

Антиоксидантний ефект МЛТ був встановлений Раселом Петером в 1983 році і підтверджений у багаточисельних джерелах, наприклад [1,2,3,4,5]. Головна направленість антиоксидантної дії МЛТ – захист ядерної ДНК, протеїнів та ліпідів клітин. Захисна дія цього гормону може виявлятися у будь-якій клітині живого організму відносно усіх клітинних структур. Слід відзначити, що механізм антиоксидантної дії МЛТ пов'язаний із його здатністю нейтралізувати вільні радикали (ВР), а також із активації у присутності глутатіон-пероксидазу – суттєвого ендogenous фактору ферментативного захисту від радикального окиснення [1,3]. Також слід відзначити, що МЛТ, на підставі експериментальних досліджень, є ефективним антиоксидантом порівняно із іншими [1,3].

Водночас позитивні результати застосування цього гормону для лікування різних захворювань, у тому числі COVID-19, отримані лише при аналізі медичних клінічних даних [6,7,8,9,10,11,12,13,14], не дозволяють пояснити і зрозуміти природу біохімічних процесів, що призводять до такого результату, та мають чисто феноменологічний характер. Тому представляється актуальним вивчення механізму взаємодії МЛТ із вільними радикалами методами квантової хімії, що, на наш погляд, дасть можливість на електронному рівні як отримати обґрунтування позитивного ефекту застосування МЛТ, так і встановити потенційну значущість в управлінні процесами застосування цього гормону як лікарського засобу.

Важлива також перспективність квантово-хімічних розрахунків для виявлення особливостей взаємодії деяких класів біологічних молекул з метою науково обґрунтованого синтезу нових

хіміко-фармацевтичних препаратів [15,16,17,18].

Тому представляється актуальним вивчення ефективності дії ендогенних антиоксидантів шляхом моделювання механізму їх взаємодії із вільними радикалами методами квантової хімії в поєднанні з експериментальними методами, зокрема електрохімічним, що дає можливість не тільки отримати обґрунтування позитивного ефекту використання антиоксидантів, але й встановити потенційну значущість цих речовин як лікарських засобів [19,20,21].

Метою роботи було дослідження реакцій каталітичного окислення мелатоніну із супероксид-аніон-радикалом ($\bullet\text{OO}^-$) і гідроксил-радикалом ($\bullet\text{OH}$) в однакових умовах на макрорівні на основі результатів квантово-хімічних розрахунків із послідовним їх порівняльним аналізом з макрочарактеристиками електрохімічних досліджень.

Матеріали і методи

Теоретичне вивчення механізму взаємодії MLT з $\bullet\text{OO}^-$ і $\bullet\text{OH}$ виконувалося за допомогою програмного модуля GAMESS (версія від 27 березня 2007 року) та програмного модуля Firefly 8 найсучаснішим неемпіричним квантово-хімічним методом в базисі 6-31G** [17]. Для розрахунку впливу розчинника на властивості досліджуваних систем була застосована модель поляризаційного континууму PCM і задіяна програма GAUSSIAN 09 (D.01), доступ до якої люб'язно наданий д.х.н., проф. Гуньком В.М. (Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України).

Результати дослідження та їх обговорення

Для аналізу антиоксидантної активності молекули MLT принципово важливе значення має встановлення найбільш активних центрів взаємодії цих молекул із вільними радикалами кисню. Для пошуку «напрямків атаки» молекули мелатоніну вільними радикалами кисню були виконані розрахунки розподілу молекулярного електростатичного потенціалу (МЕСПу) в радикалах $\bullet\text{OH}$ і $\bullet\text{OO}^-$ та молекулі MLT, за результатами яких встановлено, що для $\bullet\text{OH}$ існує мінімум МЕСПу, локалізований біля атома кисню, а для $\bullet\text{OO}^-$, навпаки, спостерігається його ізотропний розподіл. Отримана відмінність такого розподілу МЕСПу обов'язково повинна бути одним із визначальних чинників у встановленні механізму взаємодії MLT із радикалами, так як вони, маючи в своєму складі один неспарений електрон, будуть «атакувати» молекулу MLT у напрямках з позитивними значеннями МЕСПу.

Для пошуку мінімумів повної енергії, які відповідають максимумам взаємодії $\bullet\text{OH}$ та $\bullet\text{OO}^-$ з молекулою MLT, було проведено детальне сканування поверхні повної енергії взаємодії в околі «місць атаки» молекули MLT шляхом розрахунку перехідного стану реакції взаємодії, із визначенням енергії активації, для кожного з «напрямків атаки» при зміні кута між відповідними міжатомними зв'язками молекул антиоксидантів і радикалами та відповідних відстаней між атомами реагентів, яке засвідчило наявність для молекули MLT - 16 мінімумів повної енергії, включаючи глобальний (рис.1).

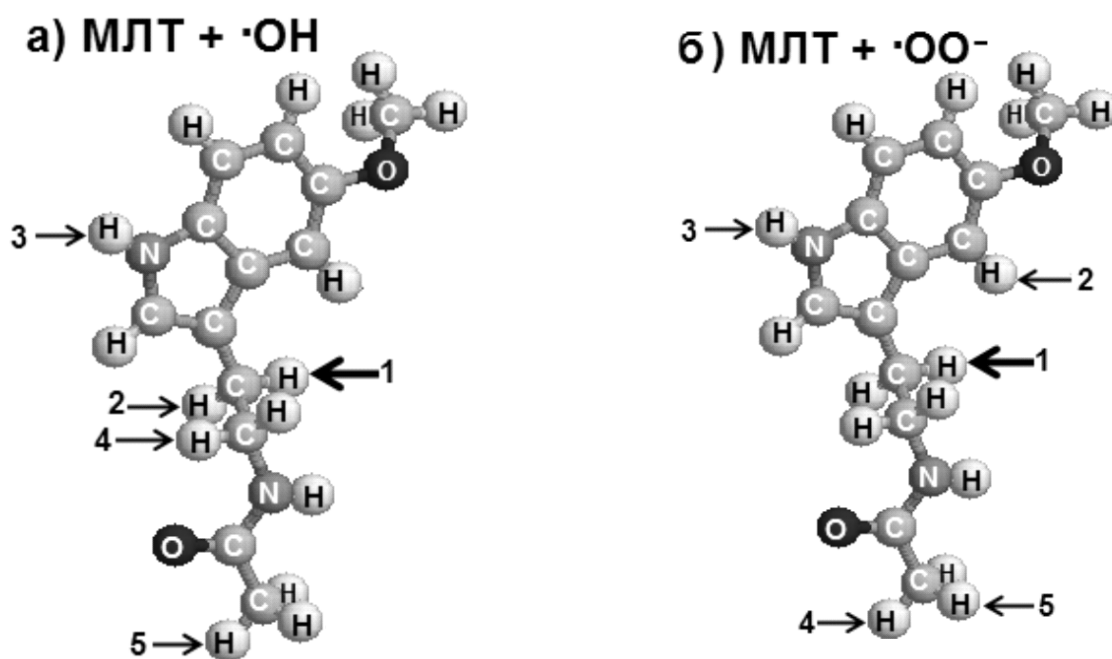


Рисунок 1 – Найбільш імовірні напрямки взаємодії, що відповідають абсолютному (1) і локальним (2-5) мінімумам енергії взаємодії молекули MLT із ВР: а) гідроксил-радикал ($\bullet\text{OH}$), б) супероксид-аніон-радикал ($\bullet\text{OO}^-$)

Аналогічно цей процес відбувається при взаємодії $\bullet\text{OO}^-$ із молекулою мелатоніну (перенос заряду величиною в 0,664 із атомів кисню супероксид-аніон-радикала на молекулу MLT), вна-

слідок, чого змінюється довжина зв'язку як у вільному радикалі з 0,136 до 0,143 нм, так і в молекулі мелатоніну N(8)-H(14) з 0,0999 до 0,142 нм (рис.2).

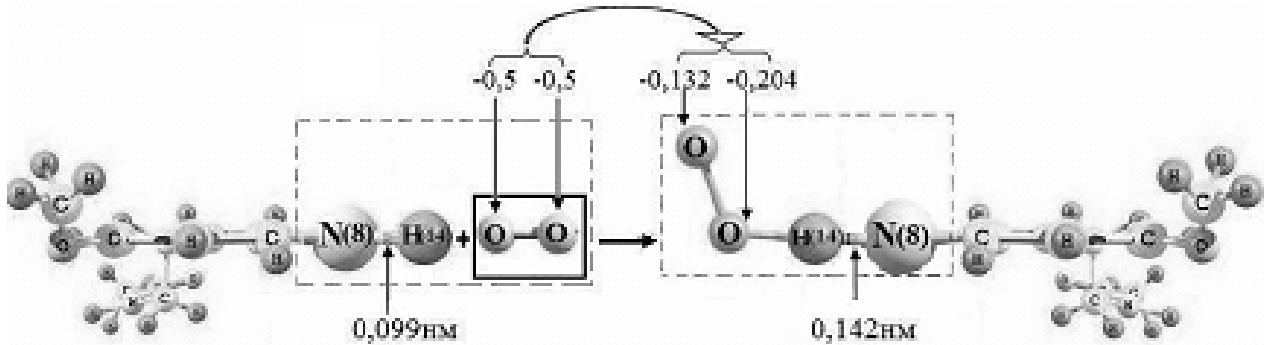


Рис.2. Схема взаємодії молекули MLT із $\bullet\text{OO}^-$ (стрілками вказані заряди на атомах по Льовдіну).

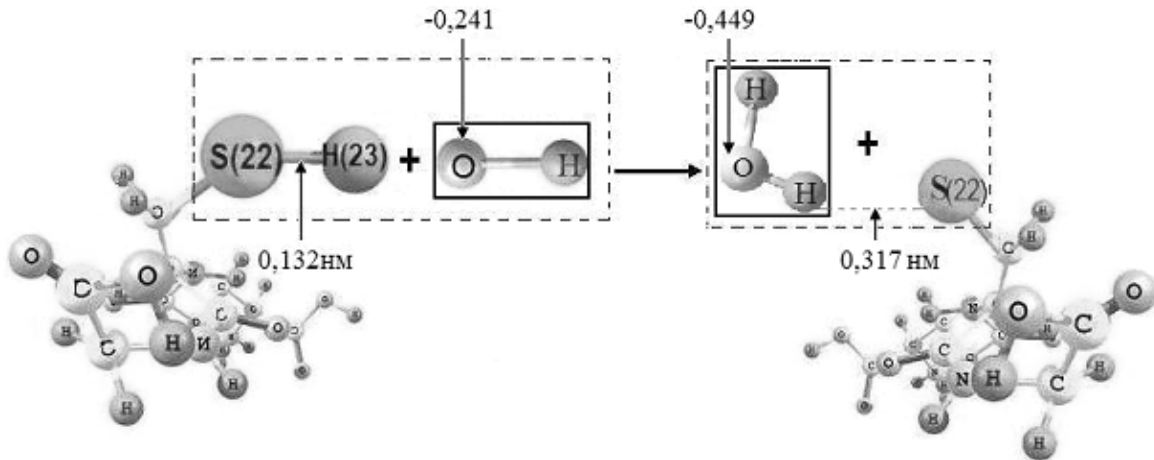


Рис.3. Схема взаємодії молекул MLT із $\bullet\text{OH}$ (стрілками вказані заряди на атомах по Льовдіну).

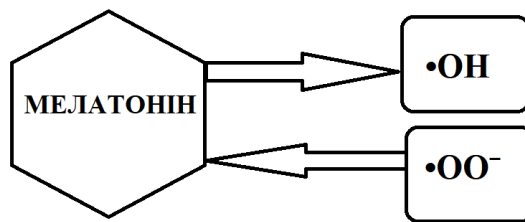


Рис. 4 Схема перерозподілу електронної густини при взаємодії молекули MLT із $\bullet\text{OH}$ та $\bullet\text{OO}^-$.

Для «ізольованого» гідроксил-радикала зростання електронної густини при взаємодії із атомом водню H(14) (у глобальному мінімумі повної енергії) молекули MLT становить близько 0,229, внаслідок чого збільшується довжина зв'язку між атомом азоту і атомом водню N(8)-H(14) у молекулі мелатоніну з 0,0999 до 0,311 нм (рис.3), указуючи тим самим на вірогідність відриву цього атома водню від молекули MLT і приєднання його до $\bullet\text{OH}$ з утворенням молекули води.

Моделювання зміни концентрації радикалів ($\bullet\text{O}^-$ та $\bullet\text{OH}$) відносно молекул антиоксидантів показало, що при взаємодії одночасно п'яти радикалів із молекулою MLT в цілому не змінює

характер перерозподілу електронної густини для взаємодії із одним радикалом, але робить його більш «м'яким».

Отже, взаємодія молекули дослідженого антиоксиданту із вільними радикалами кисню ініціює різнонаправлений перерозподіл електронної густини в молекулах антиоксидантів (рис.4).

Для наближення результатів квантово-хімічного моделювання до реальних умов взаємодії молекули MLT із $\bullet\text{OH}$ та $\bullet\text{OO}^-$ в організмі людини було проведено моделювання впливу водного середовища на механізм взаємодії молекул антиоксидантів з вільними радикалами ки-

сню в рамках програми Firefly 8. Аналіз отриманих результатів показав, що механізм перерозподілу електронної густини при врахуванні впливу водного середовища з діелектричною проникністю $\epsilon = 78,355$ при $T = 298$ K в межах континуальної моделі розчинника PCM (модель поляризаційного континууму) для цих взаємодій

залишається майже незмінним, що підтверджується порівнянням розподілу зарядів за Льовдіним, відповідних відстаней в MLT, $\bullet\text{OH}$, $\bullet\text{OO}^-$, а також величин енергій активації реакцій взаємодії молекул антиоксидантів із $\bullet\text{OH}$ та $\bullet\text{OO}^-$ (табл.1, табл.2).

Таблиця 1
Порівняльний розподіл зарядів q за Льовдіним при взаємодії молекули MLT з вільними радикалами кисню в точці глобального мінімуму

| Взаємодія | | q | | | E_a , кДж/моль |
|----------------------|---------|--------|-------|--------|------------------|
| | | MLT | | | |
| | | N(8) | H(14) | O(34) | MLT |
| $\bullet\text{OH}$ | Без PCM | -0,184 | 0,210 | -0,470 | 106 |
| | PCM | -0,178 | 0,215 | -0,485 | 105 |
| $\bullet\text{OO}^-$ | Без PCM | -0,342 | 0,220 | -0,204 | 31 |
| | PCM | -0,370 | 0,209 | -0,200 | 30 |

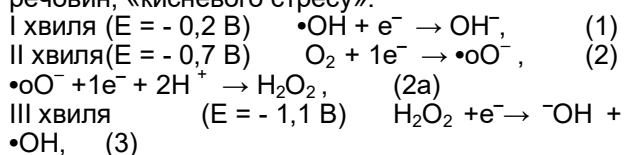
Таблиця 2
Порівняльний розподіл порядків зв'язків V_{ij} та відстаней R при взаємодії молекули MLT з вільними радикалами кисню в точці глобального мінімуму

| Взаємодія | | MLT | | | |
|----------------------|---------|------------|----------|-------------|----------|
| | | N(8)-H(14) | | O(34)-H(14) | |
| | | V_{ij} | R , нм | V_{ij} | R , нм |
| $\bullet\text{OH}$ | Без PCM | - | 0,311 | 0,820 | 0,094 |
| | PCM | - | 0,314 | 0,816 | 0,095 |
| $\bullet\text{OO}^-$ | Без PCM | 0,149 | 0,142 | 0,671 | 0,098 |
| | PCM | 0,139 | 0,144 | 0,689 | 0,097 |

Отже, квантово-хімічне моделювання взаємодії молекули MLT з $\bullet\text{OH}$ і $\bullet\text{OO}^-$, показало, що зміна концентрації радикалів відносно антиоксиданту та врахування впливу водного середовища принципово не впливають на перерозподіл електронної густини молекул антиоксидантів і дає можливість зробити висновок про те, що досліджені реакції відбуваються за кислотно-основним механізмом, причому молекула антиоксиданту по відношенню до $\bullet\text{OH}$ виступає як основа, а по відношенню до $\bullet\text{OO}^-$ як кислота у відповідності із встановленою схемою (рис.4).

Для остаточного підтвердження висновків, отриманих за результатами квантово-хімічного моделювання, були проведені електрохімічні дослідження взаємодії MLT з вільними радикалами кисню у водному фізіологічному розчині шляхом електрохімічного генерування вільних радикалів кисню в присутності антиоксидантів [18,19].

В результаті спостерігали (рис. 5), появу трьох хвиль, дві з яких реєструються при потенціалах, що відповідають потенціалам відновлення кисню до пероксиду водню (II) та пероксиду до води (III), і додаткова хвиля відновлення гідроксил-радикалу до гідроксил-іону (I), які характеризують реакції (1-3), аналогічні тим, що протікають в біосистемах в процесі дихання, обміну речовин, «кисневого стресу»:



Криві знімали на фоні 0,1М розчину NaCl у

воді (фізіологічному розчині) з подальшим титруванням фонового електроліту добавками MLT різної концентрації (рис. 5).

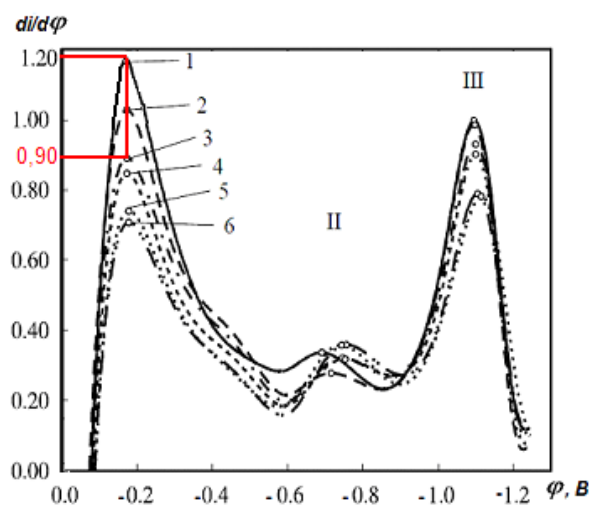
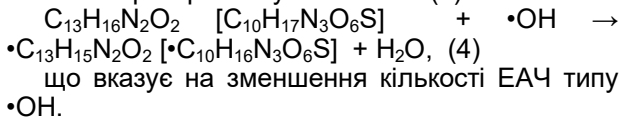


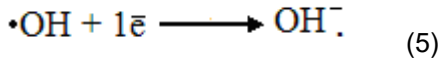
Рисунок 5. Диференціальні вольтамперограми відновлення АФК на мідному катоді на фоні 0,1М NaCl у воді (1) в присутності різних концентрацій антиоксидантів: MLT: 2 – 0,39; 3 – 0,74; 4 – 1,07; 5 – 1,67; 6 – $2,18 \cdot 10^{-3}$ М/дм³.

При введенні у фоневий розчин добавок MLT різної концентрації спостерігали появу трьох хвиль. При цьому потенціал відновлення (ϕ) першої хвилі не змінювався, що вказує на відновлення однакових за типом та формою ЕАЧ. Збільшення концентрацій добавок MLT призводить до істотного зниження граничного струму перших хвиль на вольтамперних кривих за рахунок чисто хімічної реакції інгібування в

об'ємній фазі розчину за схемою (4):



Подальше відновлення $\bullet\text{OH}$, концентрація яких буде зменшуватися внаслідок реакції (4) при введенні добавок MLT[GSH] буде спостерігатися при незмінному потенціалі (0,2 В) на електроді за такою реакцією:



Слід відмітити (рис.1), що в присутності добавок MLT з однаковою концентрацією $0,74 \cdot 10^{-3}$ М/дм³ спостерігається значне зниження граничного струму перших хвиль відновлення, в порівнянні із фоном (відносна величина зміни піка струму в 1,2 разів більша у присутності MLT).

На відміну від першої хвилі спостерігається катодний зсув другої хвилі потенціалу відновлення, при введенні як добавок MLT. Так як результати квантово-хімічних досліджень взаємодії $\bullet\text{OO}^-$ з MLT не вказують на розрив водневих зв'язків в молекулах MLT, а вказують на вірогідність утворення комплексів, то експериментально знайдений катодний зсув потенціалу 2 хвилі відновлення для обох випадків однозначно вказує на процес відновлення електроактивних комплексів, тип, форма і кількість яких буде визначатися концентрацією MLT відносно $\bullet\text{OO}^-$.

Зсув хвилі відновлення $\bullet\text{OO}^-$ в присутності MLT – в бік збільшення, що підтверджує також більш виражені антиоксидантні властивості MLT відносно $\bullet\text{OO}^-$. Таке обґрунтування зсуву другої хвилі процесу одноелектронного відновлення EAЧ корелює із результатами квантово-хімічної оцінки значень енергії активації при одноелектронному переносі заряду (рис.6.), які різняться для «ізолюваної» молекули $\bullet\text{OO}^-$ та комплексу $\{\text{MLT} \cdot \bullet\text{OO}^-\}$. Незмінність потенціалу відновлення та зменшення граничного струму (1 хвиля) та катодний зсув потенціалу (2 хвиля) зі збільшенням концентрації антиоксидантів при взаємодії із вільними радикалами для обох випадків є прямим підтвердженням на макрорівні результатів квантово-хімічних розрахунків на нанорівні.

Отже, отримані результати експерименту повністю підтвердили на макрорівні результати квантово-хімічних досліджень і показали, що MLT проявляє антирадикальну активність [20]. Цікаво відмітити, що отриманий результат (реакція 4) якісно співпадає з результатами клінічних медичних досліджень С.О. Бачуріна [21], представленими у вигляді феноменологічної схеми взаємодії MLT із вільними радикалами кисню в організмі людини.

Таким чином, на основі аналізу результатів квантово-хімічного моделювання встановлено найбільш ймовірні активні центри взаємодії молекули MLT з вільними радикалами кисню, які відповідають найглибшим мінімумам повної енергії взаємодії. Досліджено механізм взаємодії

молекули MLT з $\bullet\text{OH}$ і $\bullet\text{OO}^-$, який показав, що реакція між антиоксидантами і радикалами відбувається за кислотно-основним механізмом, причому антиоксиданти по відношенню до $\bullet\text{OH}$ виступають як основа, а по відношенню до $\bullet\text{OO}^-$ – як кислота. Проведені електрохімічні дослідження підтвердили антиоксидантні властивості мелатоніну, завдяки чому на макроскопічному рівні підтверджена принципова відмінність механізмів інгібування молекулами антиоксидантів гідроксил-радикалів та супероксид-аніон-радикалів на фоні превалюючої антиоксидантної активності з мелатоніном.

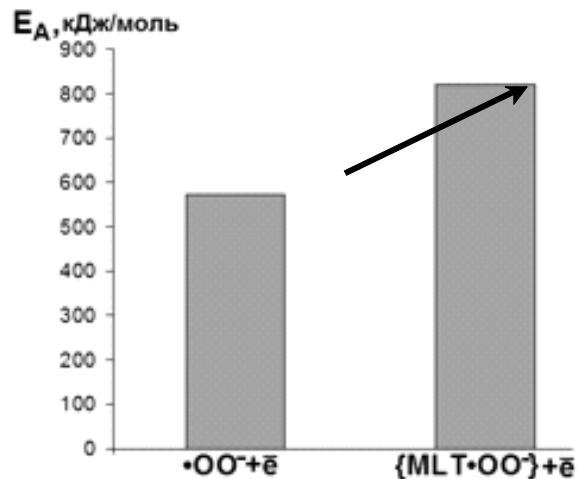


Рис.6. діаграма зміни величин активаційних бар'єрів для $\bullet\text{OO}^-$ та його комплексів при одноелектронному відновленні.

Встановлена кореляція зміни макроскопічних параметрів процесу електровідновлення активних форм кисню в присутності мелатоніну (потенціал та граничний струм хвиль відновлення) з отриманими на нанорівні результатами квантово-хімічних досліджень (перерозподіл електронної густини, порядки зв'язків між атомами, енергетичних характеристик) при взаємодії молекул антиоксидантів із вільними радикалами.

Доведена перспективність використання результатів квантово-хімічних розрахунків в поєднанні з електрохімічними дослідженнями для обґрунтування та встановлення особливостей та відмінностей антиоксидантної активності мелатоніну при взаємодії з супероксид-аніон-радикалом і гідроксил-радикалом з метою прогнозування шляхів створення нових лікарських препаратів на основі фармакологічної активності MLT в умовах коронавірусної інфекції для його клінічного застосування при COVID-19.

Література

1. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans Neurochirurgie. 2015; 61, 2-3:77-84
2. Mendel VE, Mendel OI. Melatonin: rol v organizme i terapevticheskie vozmozhnosti. Opyt primeneniya preparata Melaksen v rossiyskoy meditsinskoy praktike. [Melatonin: role in the body and therapeutic possibilities. Experience with the use of Melaxen in Russian medical practice] RMZh. 2010; 6:336-345. (Russian).

3. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, et al. Melatonin as a Mitochondria-Targeted Antioxidant: One of Evolution's Best Ideas. *Cell Mol Life Sci.* 2017; 74, 21:3863-3881.
4. Amaral FG, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab.* 2018; 62, 4:472-479.
5. Cipolla-Neto J, Amaral FG. Melatonin as a hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocrine Reviews.* 2018; 39: 990-1028
6. Delagrangue P, Guardiola-Lemaitre B. Melatonin, its receptors, and relationships with biological rhythm disorders. *Clin. Neuropharmacol.* 1997; 6:482-510.
7. Wetterberg L. Melatonin and clinical application. *Reprod. Nutr. Dev.* 1999; 9, 3:367-382.
8. Kvetnaia TV. Melatonin: Rol i znachenie v vozrastnoi patologii [Melatonin: A role and influence in the age-related pathology] RAMN; pod red. prof. VKh. Khavinsona. VMEDA. SPb.; 2003. 256 p. (Russian).
9. Tan D, Manchester L, Reiter R, et al. Significance of melatonin in anti oxidative defense system: reactions and products. *Biol. Signals Recept.* 2000; 9, 3 – 4: 137- 59.
10. Arushanian EB. Melatonin i bolezni Altsgeimera [Melatonin and diseases of Al'tsgeymera]. *Nevrologiia i psikiatriia.* 2010, 1:100-106. (Russian).
11. Levin YaI. Melatonin i nevrologiia [Melatonin and neurology]. *Russkii medicinskii zhurnal.* 2007; 24:1851-1855. (Russian).
12. Belenichev IF, Gubskii YuI, Levickii EL i dr. Regulaciia antioksidantnogo gomeostaza i sistemy detoksikatsii organizma gormonom melatoninom. Rol melatoninzavisimykh retseptorov v realizatsii etoi funktsii [Regulation of the antioxidant homeostasis and the detoxication system of organism by melatonin. A role of the melatonin-related receptors in this regulation]. *Sovrem. problemy toksikologii.* 2003; 2:2-16. (Russian).
13. Anisimov VN, Komarova FI, Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinskii MA. Vliianie melatonina na opuholevyi rost [An influence of melatonin on tumour growth] *Melatonin v norme i patologii.* Moskva: ID Medpraktika-M.; 2004. P.255-284. (Russian).
14. Sorochan PP, Gromakova IA. Rak molochnoi zhelezy i melatonin [Cancer of suckling gland and melatonin]. *Onkologiya.* 2007; 9, 1:11-15.
15. Tsendra O, Datsyuk A, Lobanov V, Grebenyuk A, Chuiko A. Interaction of some biomolecules with modified nanosilica surfaces studied by quantum chemistry. *Surface Chemistry in Biomedical and Environmental Science NATO Science Series. Series II: Mathematics, Physics and Chemistry J.P.Blitz, V.M.Gunko.* 2006; 228:315-324.
16. Tsendra O, Grebenyuk A, Lobanov V. Structure and properties of hydrated complexes of methylphosphonic acids. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM.* 2008; 864:14-19.
17. Granovsky AA. Firefly and PC GAMESS Firefly version 8.0.1. [Internet]. Access mode <http://classic.chem.msu.su/gran/games/foru/discussion.html>
18. Solovyova NV, Kuznetsova TY. Quantum chemical modeling of antioxidant activity of glutathione interacting with hydroxyl- and superoxide anion radicals. *Ukr. Biochem. J.* 2015; 87, 2:156-162.
19. Kuznetsova TY, Solovyova NV, Solovyov VV, Kostenko VO. Antioxidant activity of melatonin and glutathione interacting with hydroxyl and superoxide anion radicals. *Ukr. Biochem. J.* 2017; 89, 6:22-30.
20. Shapoval GS, Kuznetsova TY, Solovyov VV, Kruglyak OS. Elektrohimicheskoe issledovanie antioksidantnykh svoystv melatonina [Electrochemical study of the antioxidant properties of melatonin]. *Dopovidi NAN Ukraini.* 2009; 9:160–164. (Russian).
21. Russel J. Melatonin: Lowering the High Price of Free Radicals *J. Russel News Physiol. Sci.* 2000; 15:246–250.
22. Bachurin SO. Mediko-himicheskie podhody k napravlenomu poisku preparatov dlya lecheniya i preduprezhdeniya bolezni Altsgeymera [Medico-chemical approaches to the targeted search for drugs for the treatment and prevention of Alzheimer's disease]. *Voprosy meditsinskoy himii.* 2001; 2:11–25 (Russian)
23. Mamchur VI, Nosivets DS, Homyak EV. Melatonin kak vspomogatelnaya terapiya pro COVID-19 [Melatonin as an adjuvant therapy for COVID-19]. *Naukovo-praktichnyi zhurnal «Simeyna meditsina».* 2020; 3(89):1-7 (Russian).

Реферат

МОДЕЛИРОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ МЕЛАТОНИНА В АСПЕКТЕ ЕГО КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ COVID-19

Соловьев В.В., Кузнецова Т.Ю., Ильяш О.Е., Соловьева Н.В., Иванченко А.В., Ярмола Т.И.

Ключевые слова: антиоксиданты, мелатонин, гидроксил-радикал, супероксид-анион-радикал.

Важнейшая функция мелатонина по результатам медицинских клинических исследований – это антиоксидантная активность (наряду с геронтопротекторной, антистрессовой, иммуномоделирующей, противовоспалительной и др.), которая обнаружена в организме человека повсюду, так как мелатонин проникает во все органы и ткани. Поэтому представляется актуальным изучение эффективности действия эндогенных антиоксидантов путем моделирования механизма их взаимодействия со свободными радикалами методами квантовой химии в сочетании с экспериментальными методами, в частности электрохимическим, что дает возможность получить не только обоснование положительного эффекта использования антиоксидантов, но и установить потенциальную значимость этих веществ как лекарственных средств. Проведенные электрохимические исследования подтвердили антиоксидантные свойства мелатонина, благодаря чему на макроскопическом уровне подтверждено принципиальное отличие механизмов ингибирования молекулами антиоксидантов гидроксил-радикалов и супероксид-анион-радикалов на фоне превалирующей антиоксидантной активности с мелатином. Проведено моделирование антиоксидантной активности мелатонина в аспекте его клинического применения при COVID-19 путем сравнения полученных на наноуровне результатами квантовохимических исследований (перераспределение электронной плотности, порядок связей между атомами, энергетические характеристики) с изменениями макроскопических параметров процесса электровосстановления активных форм кислорода. Доказана перспективность использования результатов квантовохимических расчетов в сочетании с электрохимическими исследованиями для обоснования и установления особенностей и отличий антиоксидантной активности мелатонина при взаимодействии с супероксид-анион-радикалом и гидроксил-радикалом с целью прогнозирования путей создания новых лекарственных препаратов на основе фармакологической активности MLT. для его клинического использования при COVID-19.

Summary

MODELING OF MELATONIN ANTIOXIDANT ACTIVITY IN ASPECT OF CLINICAL APPLICATION IN COVID-19

Solovyov V.V., Kuznetsova T.Yu., Ilyash O.E., Solovyova N.V., Ivanchenko A.V., Yarmola T.I.

Key words: antioxidants, melatonin, the hydroxyl radical, superoxide- anion- radical.

The most important function of melatonin according to medical clinical trials is antioxidant activity (along with gerontoprotective, anti-stress, immunomodulatory, anti-inflammatory, etc.), which is found everywhere in the human body, as melatonin penetrates all organs and tissues. Therefore, it is important to study the effectiveness of endogenous antioxidants by modelling the mechanism of their interaction with free radicals by

quantum chemistry in combination with experimental methods, including electrochemical that enables not only to justify the positive effect of antioxidants, but also to establish the potential significance of these substances as medicines. Electrochemical studies have confirmed the antioxidant properties of melatonin and at the macroscopic level the fundamental difference in the mechanisms of inhibition of antioxidant molecules of hydroxyl radicals and superoxide anion radicals under predominant antioxidant activity with melatonin has been proven. The antioxidant activity of melatonin in the aspect of its clinical application in COVID-19 was supported by comparing the results of quantum chemical studies obtained at the nano-scale (redistribution of electron density, orders of relations between atoms, energy characteristics) with changes in the macroscopic parameters of the process of electroreduction of reactive oxygen species in the presence of melatonin. The potential of applying quantum chemical calculations in combination with electrochemical studies has been demonstrated to substantiate and establish the characteristics and differences of antioxidant activity of melatonin when interacting with a superoxide anion radical and a hydroxyl radical in order to predict ways to create new medicines based on the pharmacological activity of melatonin for its clinical use in COVID-19.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.123

УДК 616-001:599.323.4:612.08

Таран О.В., Костенко В.О.

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ НА ВУГЛЕВОДНИЙ І ЛІПІДНИЙ ОБМІН У ЩУРІВ ПІСЛЯ ЛАПАРАТОМІЇ ЗА УМОВ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

Полтавський державний медичний університет

*Вивчали вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-κB та Nrf2 на маркери хірургічного стресу та гострофазової відповіді, вуглеводний і ліпідний обмін при нанесенні абдомінальної хірургічної травми (лапаротомії) за умов ліпополісахарид (ЛПС)-індукованої системної запальної відповіді (СЗВ). Дослідження були проведені на 35 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 220-250 г, розподілених на 5 груп: 1-ша (контрольна) – «хибнооперовані» тварини; 2-га – щурам виконували лапаротомію після відтворення ЛПС-індукованої СЗВ; тваринам 3-ї, 4-ї та 5-ї груп після лапаротомії, змодельованої на тлі ЛПС-індукованої СЗВ, протягом 7-днів внутрішньоочередово вводили, відповідно, інгібітор активації NF-κB амонію піролідиндитіокарбамат (у дозі 76 мг/кг), індуктор Nrf2 диметилфумарат (у дозі 15 мг/кг у 10% розчині диметилсульфоксиду) та водорозчинну форму кверцетину (у дозі 100 мг/кг, що становить 10 мг/кг у перерахунку на кверцетин). Дослідження проводили через 7 днів після «хибної» операції або лапаротомії. Виявлено, що застосування піролідиндитіокарбамату амонію, диметилфумарату, а також водорозчинної форми кверцетину за умов поєднаного впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* значно зменшує концентрацію кортизолу в плазмі крові та вміст церулоплазміну в сироватці крові, знижує рівень гіперглікемії та гіпертриацилгліцеролемії.*

Ключові слова: транскрипційні фактори NF-κB і Nrf2, хірургічна травма, лапаротомія, ліпополісахарид-індукована системна запальна відповідь, вуглеводний і ліпідний обмін.

ВСТУП

Хірургічна операція є керованою ятрогенною механічною травмою та чинить комплексну дію на тканини або органи людини, зокрема, завжди супроводжується рановим процесом і стресовою реакцією. На загальні реакції організму впливає об'єм оперативного втручання, психоемоційне збудження, біль, патологічні рефлексії невольного характеру, крововтрата та вид анестезії [1, 2]. Кожний із зазначених факторів проявляється по-різному в залежності від загального стану хворого (включаючи попередню патологію), тривалості та травматичності оперативного втручання, а також адекватності анестезіологічного захисту.

Важливою ланкою патогенезу хірургічної травми, на думку дослідників, є системна запальна відповідь (СЗВ) [3]. У деяких сприйнятливих осіб

СЗВ може викликати розвиток синдрому поліорганної недостатності та смерть.

Первинні прояви хірургічної травми пов'язані зі зниженням метаболічних процесів протягом 24 годин після хірургічного втручання. Надалі розвивається катаболічна фаза тривалістю до 2 тижнів, спрямована на досягнення корисного результату елімінації масиву чужорідних тканин. У крові підвищується рівень кортизолу, соматотропного гормону, глюкагону, антидіуретичного гормону, пролактину і катехоламінів, пригнічується секреція інсуліну [1].

Посилення секреції стрес-реалізуючих гормонів призводить до перерозподілу субстратів і джерел енергії, мобілізованих нейроендокринною катаболічною системою з депо жирових, м'язових клітин та інших джерел. Під час цієї фази пригнічується синтез білка, активується протеоліз (особливо у м'язах) та ліполіз, підви-

щується рівень амінокислот, необхідних для синтезу білків гострої фази у печінці [1]. Повідомляється про розвиток післяопераційної інсуліно-резистентності та випадки пов'язаної з нею гіперглікемії [4, 5], зміни ліпідного спектру крові [6, 7].

В останні роки як засоби корекції метаболічних розладів при СЗВ та пов'язаному з нею оксидативно-нітрозативному стресі досліджуються модулятори редоксчутливих транскрипційних чинників, зокрема інгібітори ядерного фактора капа В (NF-κB) та індуктори транскрипційного фактора Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) [8-11].

Нещодавно виявлено здатність біофлавоноїду кверцетину пригнічувати NF-κB-залежну сигнальну систему та активувати фактор транскрипції Nrf2 [12-14].

Проте закономірності дії модуляторів транскрипційних чинників на метаболізм у організмі щурів за умов хірургічної травми та ліпополісахарид (ЛПС)-індукованої СЗВ залишаються нез'ясованими.

Метою нашої роботи було вивчення впливу специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB та Nrf2 на маркери хірургічного стресу та гострофазової відповіді, вуглеводний і ліпідний обмін при нанесенні абдомінальної хірургічної травми (лапаротомії) за умов ЛПС-індукованої СЗВ.

Матеріали та методи

Дослідження були проведені на 35 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 220-250 г, розподілених на 5 груп: 1-ша (контрольна) – «хибнооперовані» тварини; 2-га – щурам виконували лапаротомію після відтворення ЛПС-індукованої СЗВ; тваринам 3-ї, 4-ї та 5-ї груп після лапаротомії, змодельованої на тлі ЛПС-індукованої СЗВ, протягом 7-днів внутрішньоочередивно вводили, відповідно, інгібітор активації NF-κB амонію піролідиндітіокарбамат (у дозі 76 мг/кг), індуктор Nrf2 диметилфумарат (у дозі 15 мг/кг у 10% розчині диметилсульфоксиду) та водорозчинну форму кверцетину (у дозі 100 мг/кг, що становить 10 мг/кг у перерахунку на кверцетин).

Процедура «хибної» операції включала наркоз, епіляцію, фіксацію тварин, стиснення шкіри живота затискачем Мікуліча на одне клацання, без нанесення хірургічної рани.

Оперативне втручання (лапаротомію) проводили під внутрішньоочередивним кетаміновим наркозом (7 мг/кг на 1 кг маси тіла) після початку наркотичного сну і досягнення адекватного ступеня анестезії. Щурам після гоління операційного поля та обробки шкіри антисептичним розчином проводили лінійний розріз довжиною 1 см у ділянці гіпогастрію. Далі розсікали м'язи, фасції, очеревину, в рану виводили петлю тонкої кишки, яку протягом 10 с подразнювали масажними ру-

хами вказівного та великого пальців [15]. Після цього кишку опускали в черевну порожнину, рану пошарово ушивали полігліколідною ниткою «мефіл» з атравматичною голкою (НВО «Біополімер», Україна) та обробляли антисептиком.

Для відтворення СЗВ використовували ЛПС *S. typhi* (пірогенал, «Медгамал», РФ), який вводили із розрахунку 4-х мінімальних пірогенних доз (по 0,4 мкг/кг маси) 3 рази протягом 1-го тижня та одноразово щотижнево впродовж наступних 7-ми тижнів [10].

Лабораторні дослідження проводили через 7 днів після часу «хибної» операції або лапаротомії. Тварин декапітували під етерним наркозом, дотримуючись положення «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Як маркер хірургічного стресу в плазмі крові досліджували концентрацію кортизолу з використанням спектрофотометру Ulab 101 (Китай) за утворенням у реакції з нітросинім тетразолієм у метанолі в присутності тетраметилгідроксидпентагідрату аммонію хромогену червонопомаранчевого кольору з максимальним світлопоглинанням на довжині хвилі 510 нм [16]. Для оцінки гострофазової відповіді за умов СЗВ визначали вміст у сироватці крові церулоплазміну за методом, що базується на окисненні *p*-фенілендіаміну [17].

Концентрацію глюкози, холестеролу ліпопротеїнів високої щільності та триацилгліцеролів визначали за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна).

Статистичні розрахунки проводили з використанням пакету програм Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Вілکا. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то для їх порівняння використовували *t*-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. У випадку, коли ряди результатів не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – *U*-критерій Манна-Уїтні. Для множинного порівняння застосовували поправку Бонфероні, а при розподілі, який відрізняється від нормального, – критерій Краскела-Уоліса.

Результати дослідження та їх обговорення

Застосування піролідиндітіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* суттєво зменшувало концентрацію кортизолу в плазмі крові (рис. 1) – до 26.73 ± 0.84 та 25.25 ± 1.96 нмоль/л відповідно, що на 30.3 та 34.2% (усі на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 2-ї групи.

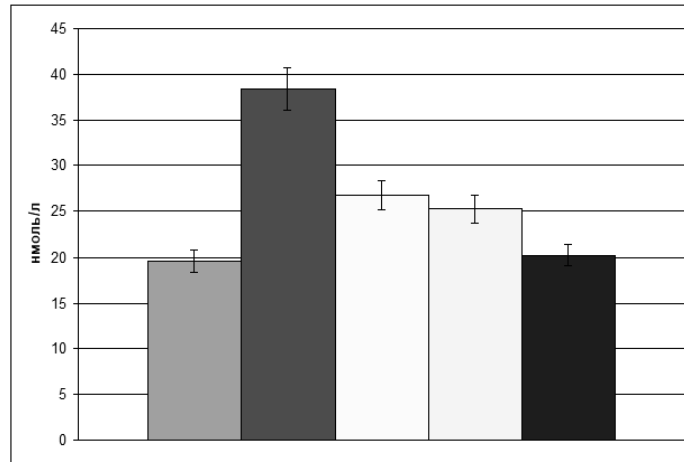


Рис. 1. Концентрація кортизолу в плазмі крові (нмоль/л) «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умовах піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Введення водорозчинної форми кверцетину також значно знижувало вміст кортизолу в плазмі крові – до 20.29 ± 1.10 нмоль/л, що на 47.1% ($P < 0.001$) було меншим за значення 2-ї групи.

Цей поліфенол інгібує 26S протеасому, яка забезпечує убівітинзалежний протеоліз інгібіторного білка ІкВ, що утворює комплекс з димерами білків родини NF-кВ [18], що унеможлиблює експресію генів низки прозапальних цитокинів і прооксидантних білків [19]. Окрім того кверцетин зменшує синтез білка р65, що належить до родини NF-кВ [20]. Індукція кверцетином Nrf2 також супроводжується порушенням активації NF-кВ [21].

При цьому концентрація кортизолу, на відміну від такої при дії піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату, нормалізувалася, тобто вірогідно не відрізнялася від результату 2-ї групи.

Раніше вже повідомлялося, що стрес-індукована продукція кортизолу викликає активацію NF-кВ з подальшою експресією мРНК про-

запальних цитокинів, а також регуляторних цитоплазматичних білків [22]. Показана здатність цього гормону пригнічувати Nrf2-залежну антиоксидантну відповідь у клітинах печінки [23].

При множинному порівнянні різниці у концентрації кортизолу в плазмі крові при застосуванні специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-кВ і Nrf2 не виявлено. Проте величина цього показника при призначенні водорозчинної форми кверцетину була вірогідно нижчою за значення груп із застосуванням піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату – на 24.1% ($P < 0.001$) та на 19.6% ($P < 0.05$) відповідно.

Як піролідиндитіокарбамат амонію, так і диметилфумарат за умов експерименту значно зменшували концентрацію церулоплазміну в сироватці крові (рис. 2) – до 272.6 ± 26.1 та 256.0 ± 19.0 мг/л відповідно, що на 36.9 та 40.7% (усі на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 2-ї групи.

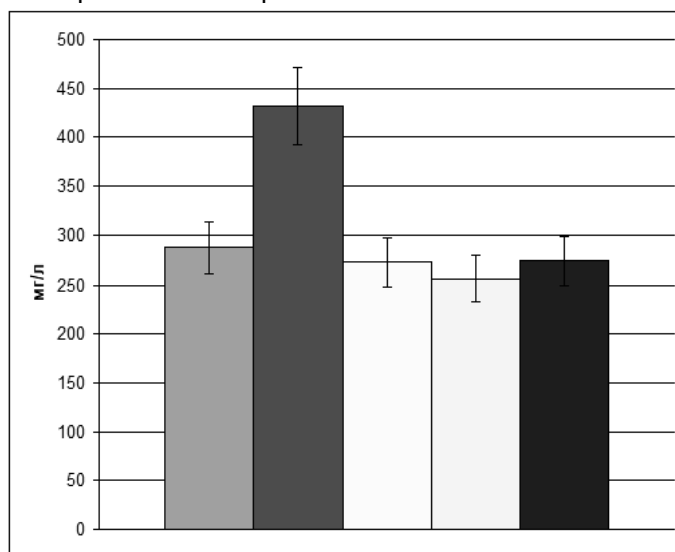


Рис. 2. Концентрація церулоплазміну в сироватці крові (мг/л) у «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умовах піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Введення водорозчинної форми кверцетину знижувало вміст церулоплазміну в сироватці крові – до 273.4 ± 31.1 мг/л, що на 36.7% ($P < 0.01$) було меншим за значення 2-ї групи.

При множинному порівнянні різниці в концентрації церулоплазміну в сироватці крові при застосуванні наведених модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 не виявлено.

Застосування інгібітора активації NF- κ B піро-

лідидитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* суттєво зменшувало концентрацію глюкози в сироватці крові (рис. 3) – до 4.14 ± 0.22 та 3.15 ± 0.21 ммоль/л відповідно, що на 36.0 та 51.3% (усі на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 2-ї групи.

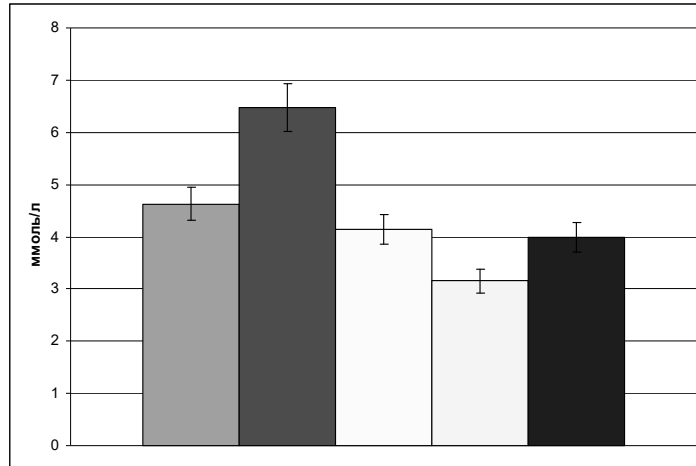


Рис. 3. Концентрація глюкози в сироватці крові (ммоль/л) «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умовах піролідидитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Введення водорозчинної форми кверцетину знижувало вміст глюкози в сироватці крові – до 3.99 ± 0.17 ммоль/л, що на 38.3% ($P < 0.001$) було меншим за значення 2-ї групи.

При множинному порівнянні різниці в концентрації глюкози в сироватці крові при застосуванні піролідидитіокарбамату амонію та водорозчинної форми кверцетину не виявлено. Проте величина цього показника при призначенні диметилфумарату була вірогідно нижчою за значення груп із застосуванням названих вище

сполук – на 23.9 та 21.1% (обидва на рівні $P < 0.01$) відповідно.

Концентрація холестеролу ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові (рис. 4) за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* становила: при застосуванні піролідидитіокарбамату амонію – 0.86 ± 0.05 ммоль/л; при застосуванні диметилфумарату – 0.77 ± 0.04 ммоль/л; при застосуванні водорозчинної форми кверцетину – 0.81 ± 0.05 ммоль/л.

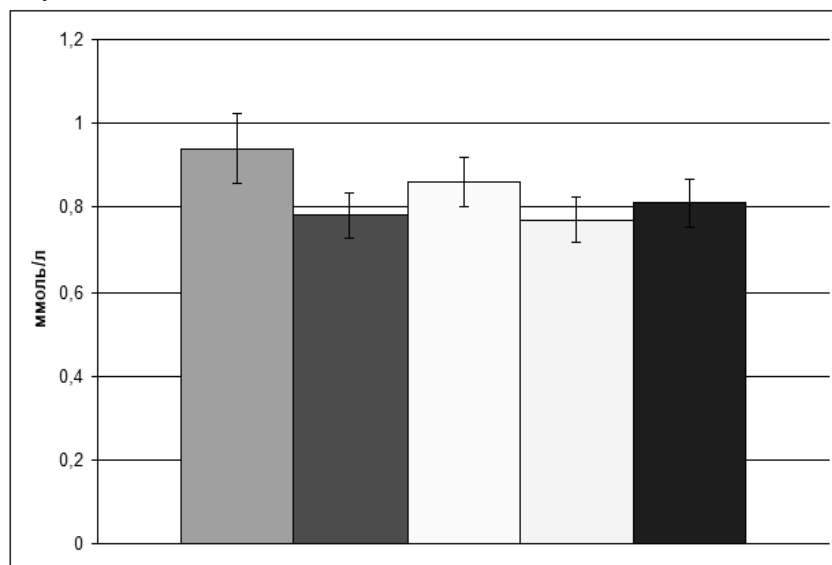


Рис. 4. Концентрація холестеролу ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові (ммоль/л) «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умовах піролідидитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Усі ці результати істотно не відрізнялися від відповідних значень 2-ї групи та між собою. Проте вміст холестеролу ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові при введенні піролідиндитіокарбамату амонію та водорозчинної форми кверцетину нормалізувався (вірогідно не відрізнялася від результату 2-ї групи), у той час як при застосуванні диметилфумарату все ще залишався достовірно нижчим за значення 2-ї групи.

Застосування піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов поєднаного впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* суттєво зменшувало концентрацію три-

ацилгліцеролів в сироватці крові (рис. 5) – до 1.19 ± 0.07 та 1.26 ± 0.08 ммоль/л відповідно, що на 42.2 та 38.8% (усі на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 2-ї групи.

Введення водорозчинної форми кверцетину також значно знижувало вміст триацилгліцеролів в сироватці крові – до 0.66 ± 0.06 ммоль/л, що на 68.0% ($P < 0.001$) було меншим за значення 2-ї групи. При цьому концентрація триацилгліцеролів, на відміну від такої при дії піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату, нормалізувалася, тобто вірогідно не відрізнялася від результату 2-ї групи.

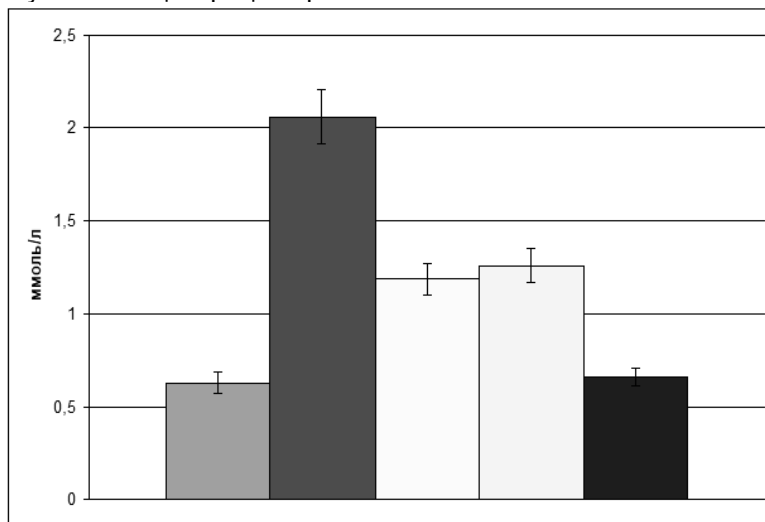


Рис. 5. Концентрація триацилгліцеролів в сироватці крові (ммоль/л) «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умовах піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Раніше вже повідомлялося про здатність жирних кислот активувати NF-κB [24]. Інші речовини ліпідної природи також можуть активувати NF-κB через зв'язування з Толл-подібними рецепторами 4 типу. Прозапальні цитокіни, що виробляються після активації NF-κB, підтримують інсулінорезистентність через фосфорилування за серином субстрату інсулінового рецептора IRS-1 [25].

При множинному порівнянні різниці в концентрації триацилгліцеролів у сироватці крові при застосуванні специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 не виявлено. Проте величина цього показника при призначенні водорозчинної форми кверцетину була вірогідно нижчою за значення груп із застосуванням піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату – на 44.5 та 47.6% (обидва при $P < 0.001$) відповідно.

Висновки

1. Застосування інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію, індуктора Nrf2 диметилфумарату, а також водорозчинної форми кверцетину за умов поєднаного впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* значно зменшує концентрацію кортизолу в плазмі

крові та вміст церулоплазміну в сироватці крові.

2. Застосування інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію, індуктора Nrf2 диметилфумарату, а також водорозчинної форми кверцетину за умов поєднаного впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* значно зменшує рівень гіперглікемії та гіпертриацилгліцеролемії.

Література

- Hryshko Yu. M. Vplyv L-argininu na mistsevi ta systemni protsesy vidnovlennya orhanizmu pislya diji ahresyvykh faktoriv khirurhichnoyi [Effect of L-arginine on local and systemic processes of body restoring after aggressive factors of surgical trauma]. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny. 2017;17(1):293-298. (Ukrainian)
- Dobson GP. Trauma of major surgery: A global problem that is not going away. Int J Surg. 2020 Sep;81:47-54.
- Smajic J, Tupkovic LR, Husic S et al. Avdagic SS, Hodzic S, Imamovic S. Systemic Inflammatory Response Syndrome in Surgical Patients. Med Arch. 2018;72(2):116-119.
- Schricker T, Lattermann R. Perioperative catabolism. Can J Anaesth. 2015 Feb;62(2):182-193.
- Vogel TR, Smith JB, Kruse RL. The association of postoperative glycemic control and lower extremity procedure outcomes. J Vasc Surg. 2017 Oct;66(4):1123-1132.
- He T, Wang Z, Wu Y et al. Lipid changes during the perioperative period in patients with early breast cancer: a real-world retrospective analysis. BMC Surg. 2021 Nov 12;21(1):396.
- Mihalj M, Heinisch PP, Huber M et al. Effect of Perioperative Lipid Status on Clinical Outcomes after Cardiac Surgery. Cells. 2021 Oct 11;10(10):2717.
- Akimov OY, Kostenko VO. Role of NF-κB transcriptional factor activation during chronic fluoride intoxication in development of

- oxidative-nitrosative stress in rat's gastric mucosa. *J Trace Elem Med Biol.* 2020 Apr 19;61:126535.
9. Yavtushenko IV, Nazarenko SM, Katrushov OV, Kostenko VO. Quercetin limits the progression of oxidative and nitrosative stress in the rats' tissues after experimental traumatic brain injury. *Wiad Lek.* 2020;73(10):2127-2132.
 10. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Epigallocatechin-3-gallate prevents disruption of connective tissue in periodontium and salivary glands of rats during systemic inflammation. *Wiad Lek.* 2018;71(4):869-873.
 11. Frenkel' YD, Zyuzin VO, Chernov VS, Kostenko VO. Vplyv bioflavonoyidiv na utvorennya aktyvnykh form kysnyu ta azotu v pechinti shchuriv za umov yikh tsilodobovoho osvittleniya ta utrymannya na vuhlevodno-lipidnyy diety [Effect of epigallocatechin-3-gallate and quercetin on the production of reactive oxygen and nitrogen species in liver of rats exposed to round-the-clock light and kept on carbohydrate-lipid diet]. *Fiziol Zh.* 2022;68(1):20-27. (Ukrainian)
 12. Carrasco-Pozo C, Castillo RL, Beltrán C et al. Molecular mechanisms of gastrointestinal protection by quercetin against indomethacin-induced damage: role of NF-κB and Nrf2. *J Nutr Biochem.* 2016 Jan;27:289-298.
 13. Rubio V, García-Pérez AI, Herráez A, Díez JC. Different roles of Nrf2 and NFκB in the antioxidant imbalance produced by esculetin or quercetin on NB4 leukemia cells. *Chem Biol Interact.* 2018 Oct 1;294:158-166.
 14. Sanjay S, Girish C, Toi PC, Bobby Z. Quercetin modulates NRF2 and NF-κB/TLR-4 pathways to protect against isoniazid- and rifampicin-induced hepatotoxicity in vivo. *Can J Physiol Pharmacol.* 2021 Sep;99(9):952-963.
 15. Belozertseva IV, Dravolina OA, Krivov VO et al. Eksperimental'noye modelirovaniye posleoperatsionnykh kognitivnykh rasstroystv u kryis [Experimental simulation of post-operative cognitive disorders in rats]. *Vestnik Anest Rean.* 2016;13(5):37-49. (Russian).
 16. Tu E, Pearlmutter P, Tiangco M et al. Comparison of Colorimetric Analyses to Determine Cortisol in Human Sweat. *ACS Omega.* 2020;5(14):8211-8218.
 17. Kaydashev IP, editor. *Metody klinichnykh ta eksperymental'nykh doslidzhen' v medytsyni* [Methods of clinical and experimental research in medicine]. Poltava; 2003. 320 p. (Ukrainian).
 18. Kang CH, Choi YH, Moon SK et al. Quercetin inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglial cells by suppressing the NF-κB pathway and activating the Nrf2-dependent HO-1 pathway. *Int Immunopharmacol.* 2013 Nov;17(3):808-813.
 19. Liu X, Lin R, Zhao B et al. Correlation between oxidative stress and the NF-κB signaling pathway in the pulmonary tissues of obese asthmatic mice. *Mol Med Rep.* 2016 Feb;13(2):1127-1134.
 20. Lai WW, Hsu SC, Chueh et al. Quercetin inhibits migration and invasion of SAS human oral cancer cells through inhibition of NF-κB and matrix metalloproteinase-2/-9 signaling pathways. *Anticancer Res.* 2013 May;33(5):1941-1950.
 21. Kim Y, Kim CS, Joe Y et al. Quercetin Reduces Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Muscle Atrophy by Upregulation of Heme Oxygenase-1. *J Med Food.* 2018 Jun;21(6):551-559.
 22. Kuebler U, Zuccarella-Hackl C, Arpagaus A et al. Stress-induced modulation of NF-κB activation, inflammation-associated gene expression, and cytokine levels in blood of healthy men. *Brain Behav Immun.* 2015 May;46:87-95.
 23. Kratschmar DV, Calabrese D, Walsh J et al. Suppression of the Nrf2-dependent antioxidant response by glucocorticoids and 11β-HSD1-mediated glucocorticoid activation in hepatic cells. *PLoS One.* 2012;7(5):e36774.
 24. Rogero MM, Calder PC. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients.* 2018;10(4):432.
 25. Tornatore L, Thotakura AK, Bennett J et al. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol.* 2012 Nov;22(11):557-566.

Реферат

ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯТОРОВ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ НА УГЛЕВОДНЫЙ И ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН У КРЫС ПОСЛЕ ЛАПАРАТОМИИ В УСЛОВИЯХ ЛИПОПОЛИСАХАРИД-ИНДУЦИРОВАННОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА
Таран Е.В., Костенко В.А.

Ключевые слова: транскрипционные факторы NF-κB и Nrf2, хирургическая травма, лапаротомия, липополисахарид-индуцированный системный воспалительный ответ, углеводный и липидный обмен.

Изучали влияние модуляторов транскрипционных факторов NF-κB и Nrf2 на маркеры хирургического стресса и острофазового ответа, углеводный и липидный обмен при нанесении абдоминальной хирургической травмы (лапаротомии) в условиях липополисахарид (ЛПС)-индуцированного системного воспалительного ответа (СВО). Исследования были проведены на 28 белых крысах-самцах линии Вистар массой 220-250 г, распределённых на 4 группы: 1-я (контрольная) – «клоноперированные» животные; 2-я – крысам выполняли лапаротомию после воспроизведения ЛПС-индуцированного СВО; животным 3-й, 4-й и 5-й групп после лапаротомии, смоделированной на фоне ЛПС-индуцированного СВО, в течение 7 суток внутрибрюшинно вводили, соответственно, ингибитор активации NF-κB аммония пирролидиндиэтиокарбамат (в дозе 76 мг/кг), индуктор Nrf2 диметилфумарат (в дозе 15 мг/кг в 10% растворе диметилсульфоксида) и водорастворимую форму кверцетина (в дозе 100 мг/кг, что составляет 10 мг/кг в пересчете на кверцетин) соответственно. Измерения проводили через 7 суток после «ложной» операции или лапаротомии. Выявлено, что применение пирролидиндиэтиокарбамата аммония, диметилфумарата, а также водорастворимой формы кверцетина при сочетании воздействия хирургической травмы (лапаротомии) и ЛПС *S. typhi* значительно уменьшает концентрацию кортизола в плазме крови и содержание церулоплазмينا в сыворотке крови, снижает уровень гипергликемии и гипертриацилглицеролемии.

Summary

EFFECT OF TRANSCRIPTION FACTOR MODULATORS ON CARBOHYDRATES AND LIPID METABOLISM IN RATS AFTER LAPARATOMY UNDER LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE

Taran O.V., Kostenko V.O.

Key words: transcription factors NF-κB and Nrf2, surgical trauma, laparotomy, lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response, carbohydrate and lipid metabolism.

This study is devoted to investigating the effect of NF-κB and Nrf2, transcription factor modulators, on markers of surgical stress and acute phase response, carbohydrate and lipid metabolism in the case of abdominal surgical trauma (laparotomy) under lipopolysaccharide (LPS)-induced systemic inflammatory response (SIR). The study was performed on 28 white Wistar male rats weighing 220-250 g, divided into 4 groups: 1st (control) included "pseudo-operated" animals; 2nd group involved rats, who underwent laparotomy following the LPS-induced SIR modelling; the animals of the 3rd, 4th and 5th groups subjected to laparotomy following LPS-induced SIR then for 7 days received ammonium pyrrolidinedithiocarbamate, an NF-κB activation inhibitor, in a dose of 76 mg/kg, dimethyl fumarate, an N inducer, in a dose of 15 mg / kg in 10% dimethyl sulfoxide solution, and a water-soluble form of quercetin in a dose of 100 mg/kg that is 10

mg/kg in terms of quercetin. The measurements were carried out in 7 days after the false surgical operation or laparotomy. It has been found out that the use of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate, dimethyl fumarate, and water-soluble form of quercetin under the combined effects of surgical trauma (laparotomy) and *S. typhi* LPS significantly reduces the concentration of cortisol in blood plasma and the content of ceruloplasmin in the blood serum, lowers the level of hyperglycemia and hypertriglycerolemia.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.129

УДК 616.314-089-085

Френкель Ю.Д.¹, Черно В.С.¹, Костенко В.О.²

ІНДУКЦІЯ ТРАНСКРИПЦІЙНОГО ФАКТОРА NRF2 ПРИГНІЧУЄ ПРОДУКЦІЮ АКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ І АЗОТУ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ЗА УМОВ ЦІЛОДОБОВОГО ОСВІТЛЕННЯ

¹ Чорноморський національний університет імені Петра Могили, м. Миколаїв

² Полтавський державний медичний університет, м. Полтава

Метою дослідження було оцінити вплив індуктора Nrf2 диметилфумарату на продукцію активних форм кисню та азоту у печінці щурів при моделюванні метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення. Білим щурам на тлі відтворення метаболічного синдрому (20%-й водний розчин фруктози для пиття та раціон, збагачений вуглеводами та ліпідами) внутрішньоочеревинно вводили диметилфумарат у 10%-му розчині диметилсульфоксиду в дозі 15 мг/кг. У гомогенаті печінки

щурів визначали швидкість генерації супероксидного аніон-радикала ($\cdot\text{O}_2^-$), активність загальної NO-синтази (NOS), її конститутивної та індукційної ізоформ (cNOS, iNOS), вміст пероксинітридів лужних та лужноземельних металів. Введення диметилфумарату за умов експерименту

суттєво зменшувало в тканинах печінки вироблення $\cdot\text{O}_2^-$ мікросомами та NOS – на 48,9%, мітохондріями – на 47,3%, NADPH-оксидазоу лейкоцитів – на 45,6%, активність NOS (загальну та iNOS) на 33,1% та 35,9%, відповідно, концентрацію пероксинітридів – на 39,7% порівняно зі значеннями контрольної групи, що отримувала тільки розчинник (10% розчин диметилсульфоксиду). Активність cNOS та індекс спряження перевищували результат контролю у 2,95 та 5,5 рази, відповідно. Введення індуктора Nrf2 диметилфумарату при відтворенні моделі метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення щурів є ефективним засобом обмеження у тканинах печінки вироблення активних форм кисню та азоту.

Ключові слова: транскрипційний фактор Nrf2, диметилфумарат, активні форми кисню та азоту, метаболічний синдром, цілодобове освітлення, печінка.

Вступ

Численні експериментальні та клінічні дослідження показують, що порушення світлового режиму, що супроводжуються гіпомелатоніемією, призводять до змін вуглеводного та ліпідного метаболізму, системної запальної відповіді, артеріальної гіпертензії, ендотеліальної дисфункції та надлишкової продукції активних форм кисню та азоту (АФК / АФА). Всі ці порушення є компонентами метаболічного синдрому (МС). В останні роки отримала підтвердження точка зору про патогенетичну єдність МС та неалкогольної жирової хвороби печінки [3].

Раніше нами було показано, що цілодобове освітлення щурів, що перебували на вуглеводно-ліпідній дієті (ВЛД), супроводжується більш вираженими метаболічними порушеннями (гіперінсулінемією, дисліпопротеїнемією, гіпо- α -ліпопротеїнемією, збільшенням маси вісцерального жиру) порівняно з окремим застосуванням [4]. Проте застосування за цих умов мелатоніну лише частково зменшує ці ознаки, істотно не впливаючи на індекс інсулінорезистентності [5]. Таким чином, корекція рівня мелатоніну виявляється недостатньою для ліквідації метаболічних

розладів.

Одним з найважливіших механізмів саморозвитку патологічних процесів при МС вважається тривала гіперактивація транскрипційних факторів (NF- κ B, AP-1, STAT та ін) з подальшим збільшенням експресії генів, що кодують біосинтез низки прозапальних та прооксидантних білків [6]. Активація транскрипційних факторів, зокрема NF- κ B, може бути пов'язана як з надлишком у раціоні вуглеводів та жирів («дієта західного типу») [7], так і зі змінами експресії індукційних генів центрального та периферичних циркадіанних осциляторів при порушенні світлового режиму [8].

Дійсно, продукція АФК у тканинах печінки значно посилюється при поєднанні цілодобового освітлення щурів та ВЛД [9]. Введення за цих умов інгібітору ядерної транслокації NF- κ B піролідиндифтіокарбамату амонію істотно послаблює маркери окиснювально-нітрозативного стресу в тканинах печінки [7]. Однак цей інгібітор NF- κ B виявляє високу генотоксичність [10].

Нестача продукції мелатоніну може супроводжуватися зниженням активності транскрипційного фактора Nrf2 (англ. Nuclear Factor Erythroid

2-Related Factor 2) [11]. Система Nrf2 / антиоксидант респонсивний елемент (Antioxidant Response Element, ARE) вважається антагоністичною по відношенню до NF-κB-залежної сигналізації. Nrf2 регулює базальну та індуквану експресію генів багатьох антиоксидантних та цитопротекторних білків, включаючи гемоксигеназу-1, NAD(P)H-хінондегідрогеназу 1, с-глутамілцистеїнсинтетазу, глутатіонпероксидазу 1, глутатіон-S-трансферазу, глутатіонредуктазу, супероксиддисмутазу та ін. [12]. Виявлено протективну дію індукторів Nrf2 при гострій недостатності печінки, її ішемії-реперфузії, алкогольному та неалкогольному стеатогепатиті, вірусному гепатиті та раку печінки [13].

Однак механізми, що лежать в основі позитивної дії індукторів Nrf2 при відтворенні різних моделей МС, все ще є недостатньо з'ясованими.

Мета дослідження

Оцінити вплив індуктора Nrf2 диметилфумарату на продукцію активних форм кисню та азоту в печінці щурів при моделюванні метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення.

Матеріал та методи

Експерименти були виконані на 21 білому щурі лінії Вістар масою 215-255 г, розподілених на 3 групи по 7 тварин. Тварин 1-ї групи (контроль I) утримували на стандартному раціоні віварію та рівному чергуванні періодів світла та темряви. Щурам 2-ї групи моделювали МС за умов цілодобового освітлення тварин (контроль II). Тваринам 3-ї групи на тлі відтворення МС внутрішньоочередово вводили диметилфумарат («Sigma-Aldrich, Inc.», США) у 10%-му розчині диметилсульфоксиду в дозі 15 мг/кг [14] 3 рази на тиждень, починаючи з 30 доби експерименту. Тваринам перших двох груп замість диметилфумарату внутрішньоочередово вводили «плацебо» – 1 мл 10%-го розчину диметилсульфоксиду.

Для моделювання МС щурам протягом 2-х місяців призначали ВЛД, що складається з 20% водного розчину фруктози для пиття (торгова марка "Vitamin", виробник – Україна, країна походження – США) та раціону харчування наступного складу: рафінована пшенична мука – 45%, сухе знежирене коров'яче молоко – 20%, крохмаль – 10%, столовий маргарин із вмістом жирів (72-82)% – 20%, переокиснена соняшникова олія – 4%, натрію хлорид – 1%. Окрім того, тварин, починаючи з 30-ї доби експерименту, піддавали цілодобовому освітленню інтенсивністю 1500 лк протягом наступних 30 днів [15].

Тварин декапітували під етерним наркозом, дотримуючись положень «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Згідно з висновком комісії з біоетики Чорноморського національного університету імені Петра Могили, всі процедури,

пов'язані з гуманним поводженням з тваринами та їх використанням в експериментах, було дотримано.

Швидкість генерації супероксидного аніон-

радикала ($\cdot\text{O}_2^-$) в гомогенаті печінки оцінювали при проведенні тесту з нітросиним тетразолієм з використанням спектрофотометра Ulab 101 (Китай) з індукторами у вигляді нікотинамідаденіндинуклеотиду відновленого (NADH, "Sigma-

Aldrich") для оцінки продукції $\cdot\text{O}_2^-$ дихальним ланцюгом мітохондрій, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату відновленого (NADPH, "Sigma-Aldrich, Inc.", США) – мікосомальними монооксигеназами та NOS, ліпополісахариду *Salmonella typhi* (препарат «Пірогенал», «Медгамал», РФ) – NADPH-оксидазою лейкоцитів [16].

Активність загальної NO-синтази (NOS) [17] та її конститутивної ізоформи (cNOS) [18] у гомогенаті печінки оцінювали спектрофотометрично. Активність індукцибельної ізоформи (iNOS) визначали за різницею між активностями NOS і cNOS. Для оцінки здатності останньої в роз'єд-

наному стані продукувати $\cdot\text{O}_2^-$ розраховували індекс спряження cNOS як відношення активнос-

ті cNOS до швидкості вироблення $\cdot\text{O}_2^-$ NADPH-залежними електронно-транспортними ланцюгами (ЕТЛ). Про утворення пероксинітриду судили за вмістом у гомогенаті печінки пероксинітритів лужних та лужноземельних металів [17].

Отримані результати обробляли статистично за допомогою Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics 2019 з використанням тесту Shapiro-Wilk для перевірки нормальності дисперсій. Оскільки всі вибірки мали нормальний розподіл, використовували параметричний метод дисперсійного аналізу ANOVA з наступним парним порівнянням груп за t-критерієм Student для незалежних вибірок та аналізом за Tukey's HSD (Honestly Significant Difference). Щоб уникнути феномен множинних порівнянь, була використана поправка за Dunn-Sidak. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Зростання продукції $\cdot\text{O}_2^-$ у тканинах печінки NADPH- і NADH-залежними ЕТЛ за умов моделювання МС при цілодобовому освітленні нами детально обговорювалося в нашій попередній

публікації [7]. Вироблення за цих умов $\cdot\text{O}_2^-$ мікосомальними монооксигеназами та NOS (табл. 1) зростала на 93,1%, дихальним ланцюгом мітохондрій – на 88,8%, NADPH-оксидазою фагоцитів – удвічі (всі на рівні $p < 0,001$) порівняно з відповідними результатами 1-ї групи.

Таблиця 1
Вплив диметилфумарату на утворення супероксидного аніон-радикала у тканинах печінки за умов моделювання метаболічного синдрому при цілодобовому освітленні (M+t)

| Джерела генерації $\cdot O^2$, нмоль/г·с | 1-ша група (контроль I) | Моделювання MC + цілодобове освітлення | |
|---|-------------------------|--|--|
| | | + «плацебо» (10%-й розчин диметилсульфоксиду, контроль II) | + диметилфумарат у 10%-му розчині диметилсульфоксиду |
| Мікросомальні монооксигенази та NOS | 22,05±0,66 | 42,57±0,81 * | 21,76±0,38 ** |
| Дихальний ланцюг мітохондрій | 26,98±0,74 | 50,95±0,92 * | 26,87±0,48 ** |
| NADPH-оксидаза фагоцитів | 1,37±0,07 | 2,74±0,06 * | 1,49±0,03 ** |

Примітка: * – $p < 0.05$ порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – $p < 0.05$ порівняно зі значеннями 2-ї групи.

Введення індуктора Nrf2 диметилфумарату за умов моделювання MC та цілодобового освітлення тварин суттєво зменшувало у тканинах печінки вироблення $\cdot O^2$ ЕТЛ мікросом та NOS на 48,9%, мітохондрій – на 47,3%, NADPH-оксидази лейкоцитів – на 45,6% (на рівні $p < 0,001$) порівняно з відповідними значеннями 2-ї групи.

При цілодобовому освітленні щурів за умов моделювання MC активності NOS (загальної та її індукційного ізоферменту) в тканинах печінки (табл. 2) перевищувала у 2,35 та 2,57 рази (обидва результати на рівні $p < 0,001$), відповідно, величини контролю I Активність cNOS, навпаки, на 70,4% поступалася ($p < 0,001$) результату 1-ї групи.

Таблиця 2
Вплив диметилфумарату на утворення активних форм азоту в тканинах печінки за умов моделювання метаболічного синдрому при цілодобовому освітленні (M+t)

| Показники | 1-ша група (контроль I) | Моделювання MC + цілодобове освітлення | |
|--|-------------------------|--|--|
| | | + «плацебо» (10%-й розчин диметилсульфоксиду, контроль II) | + диметилфумарат у 10%-му розчині диметилсульфоксиду |
| Активність NOS, мкмоль NO^2 /г·хв | 8.42±0.88 | 19.84±1.28 * | 13.28±0.85 **, ** |
| Активність cNOS, мкмоль NO^2 /г·хв | 0.81±0.03 | 0.24±0.02 * | 0.71±0.03 **, ** |
| Активність iNOS, мкмоль NO^2 /г·хв | 7.61±0.87 | 19.6±1.28 * | 12.57±0.86 **, ** |
| Індекс спряження cNOS | 0.037±0.002 | 0.006±0.001 * | 0.033±0.002 ** |
| Концентрація пероксинітритів, мкмоль/г | 1.42±0.05 | 2.39±0.08 * | 1.44±0.03 ** |

Примітка: * – $p < 0.05$ порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – $p < 0.05$ порівняно зі значеннями 2-ї групи.

При цьому індекс спряження cNOS був меншим на 83,8% ($p < 0.001$), ніж результат 1-ї групи, що вказує на роз'єднаний стан цієї ізоформи NOS і продукцію нею $\cdot O^2$ замість оксиду азоту (NO). Найчастішими причинами цього порушення є дефіцит субстратів cNOS (L-аргініну, молекулярного кисню) та її кофактора – тетрагідробіоптерину [19], що можливе при їхньому надмірному споживанні за умов гіперактивації iNOS.

Наслідком надлишкової продукції $\cdot O^2$ та NO є утворення інших АФК / АФА. Так, за умов нашого експерименту на 68,3% ($p < 0,001$) збільшувалася концентрація пероксинітритів.

Відомо, що надмірна продукція АФК / АФА супроводжується порушенням функціонального стану печінки, що сприяє розвитку при MC неалкогольного стеатогепатиту [20].

Застосування диметилфумарату за умов моделювання MC та цілодобового освітлення тварин суттєво зменшувало у тканинах печінки активність NOS (загальної та її індукційного

ізоферменту) на 33,1% ($p < 0,01$) та 35,9% ($p < 0,001$), відповідно, порівняно зі значеннями контролю II. Активність cNOS за цих умов перевищувала результат 2-ї групи в 2,95 рази ($p < 0,001$).

При цьому індекс сполучення cNOS зростав у 5,5 рази ($p < 0,001$) по відношенню до значення контролю II, що свідчить про відновлення спряженого стану цього ізоферменту. За цих умов cNOS генерує фізіологічні концентрації NO, що виконують роль не цитотоксичного агента, а сигнальної молекули [21].

Зниження продукції $\cdot O^2$ та цитотоксичної кількості NO, що генерується iNOS, закономірно позначалося на рівні пероксинітриту в тканинах печінки. Концентрація пероксинітритів лужних та лужноземельних металів за цих умов на 39,7% ($p < 0,001$) поступалася даними контролю II.

Отримані результати свідчать, що істотний вплив індуктора Nrf2 на показники окиснювально-нітрозативного стресу в тканинах печінки, що залежать від активності транскрипційного фактора NF- κ B, очевидно, пов'язані зі здатністю си-

стеми Nrf2 / ARE пригнічувати NF-κB-сигналізацію, зменшуючи тим самим пов'язану з нею експресію генів, що кодують біосинтез прозапальних та прооксидантних білків: цитокінів, iNOS, ферментів сімейства P450, gp91 phox та ін. [6].

Раніше було показано, що при нокдауні Nrf2 значно збільшується транскрипція підконтрольних NF-κB генів у відповідь на введення ліпополісахариду, що свідчить про здатність Nrf2 перешкоджати NF-κB-залежній сигналізації [22]. Введення індукторів Nrf2 пригнічує фосфорилування на ділянці IκB кіназний комплекс / IκB (білок-інгібітор NF-κB), що порушує активацію NF-κB (ядерну транслокацію його субодиниці p65) [23].

Крім того, протирадикальні ефекти індукторів Nrf2 можуть бути пов'язані з ARE-залежною активацією експресії генів антиоксидантних білків (глутатіонпероксидази 1, глутатіонредуктази, супероксиддисмутази, тіоредоксину та ін.) [24].

Здатність диметилфумарату обмежувати окиснювально-нітрозативний стрес у тканинах печінки за умов експериментального МС обґрунтовує доцільність подальшого дослідження цієї сполуки як потенційного засобу патогенетичної терапії та профілактики патології печінки, особливо при впливі таких етіологічних чинників МС як «дієта західного типу» та порушення циркадіанного ритму.

Висновки

1. Введення індуктора Nrf2 диметилфумарату при відтворенні моделі метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення щурів є ефективним засобом обмеження в тканинах печінки вироблення супероксидного аніон-радикала різними джерелами: мікосомальними монооксигеназами і конститутивними ізоформами NO-синтази в неспряженому стані, дихательним ланцюгом мітохондрій, NADPH-оксидазою фагоцитів.

2. Індукція транскрипційного фактора Nrf2 за умов експерименту ефективно знижує у тканинах печінки генерацію активних форм азоту, що підтверджується значним обмеженням активності NO-синтази (за рахунок її індукційної ізоформи) та зменшенням концентрації пероксинітритів.

Література

1. Cardinali DP, Hardeland R. Inflammaging, Metabolic Syndrome and Melatonin: A Call for Treatment Studies. *Neuroendocrinology*. 2017;104(4):382-397
2. Gombert M, Martin-Carbonell V, Pin-Arboledas G et al. Melatonin Levels in Children with Obesity Are Associated with Metabolic Risk and Inflammatory Parameters. *Nutrients*. 2021 Oct 16;13(10):3629.
3. Williams T. Metabolic Syndrome: Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *FP Essent*. 2015 Aug;435:24-29.
4. Belikova OI, Chernov VS, Frenkel' YuD, Kostenko VO. Vplyv khronichnoyi hipomelatoninemiyi na vuhlevodnyy i lipidnyy obmin za umov pryznachennya shchuram «diyety zakhidnoho typu»

[Influence of chronic hypomelatoninemia on carbohydrate and lipid metabolism of rats kept on "western pattern diet"]. *Fiziol Zhurn*. 2018;64(3):52-60. (Ukrainian).

5. Belikova OI, Chernov VS, Kostenko VO. Poyednanyy vplyv melatoninu ta metforminu hidrokhlorydu na biokhimichni markery syndromu insulinorezystentnosti v umovakh eksperymental'noho hipopinealizmu [Effects produced by co-administration of melatonin and metformin hydrochloride on biochemical markers of insulin resistance syndrome in modeled hypopinealisms]. *Farmakolohiya ta likars'ka toksykolohiya*. 2017;(4-5):57-65. (Ukrainian).
6. Chen L, Deng H, Cui H et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017 Dec 14;9(6):7204-7218.
7. Frenkel' YuD, Chernov VS, Kostenko VO. Vplyv pirolidynitiokarbamatu amoniyu na utvorennya aktyvnykh form kysnyu ta azotu v pechintsi shchuriv za umov yikh tsilodobovoho osvittennya ta utrymannya na vuhlevodno-lipidnyi diyety [Effect of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate on the formation of reactive oxygen and nitrogen species in liver of rats kept on carbohydrate-lipid diet and exposed to round-the-clock lighting]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny*. 2021;21(3):214-218. (Ukrainian).
8. Pham L, Baiocchi L, Kennedy L et al. The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm: Links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators. *J Pineal Res*. 2021 Mar;70(2):e12699.
9. Belikova OI. Prooksydantno-antyoksydantnyy stan insulinchutlyvykh orhaniv shchuriv za umov hipomelatoninemiyi ta pryznachennya vuhlevodno-lipidnoyi diyety [Pro-oxidative and antioxidant state of insulin-sensitive organs of rats kept on carbon-lipid disease under conditions of hypomelatoninemia]. *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2018;(2):16-20. (Ukrainian).
10. Chabicovsky M, Prieschl-Grassauer E, Seipelt J et al. Pre-clinical safety evaluation of pyrrolidine dithiocarbamate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010 Sep;107(3):758-767.
11. Ahmadi Z, Ashrafzadeh M. Melatonin as a potential modulator of Nrf2. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020 Feb;34(1):11-19.
12. Tu W, Wang H, Li S et al. The Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE Signaling Pathway in Chronic Diseases. *Aging Dis*. 2019 Jun 1;10(3):637-651.
13. Xu D, Xu M, Jeong S et al. The Role of Nrf2 in Liver Disease: Novel Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Front Pharmacol*. 2019 Jan 8;9:1428.
14. Zhao X, Sun G, Zhang J et al. Dimethyl Fumarate Protects Brain From Damage Produced by Intracerebral Hemorrhage by Mechanism Involving Nrf2. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):1923-1928.
15. Frenkel' YuD, Belikova OI, Chernov VS, Larycheva OM, Chebotar LD, inventors; Frenkel' YuD, assignee. Method of metabolic syndrome modeling. *Ukraine patent UA 122249*, publ. 12/26/2017, Bull. № 24.
16. Kostenko VO, Tsebrzhinskii OI. Produktsiya superoksydnoho anion-radikal ta oksydu azotu u tkanyini nyrok pislya khirurhichnoho vtruchannya [Production of superoxide anion radical and nitric oxide in renal tissues sutured with different surgical suture material]. *Fiziol Zh*. 2000; 46(5):56-62. (Ukrainian).
17. Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J*. 2016 Nov-Dec;88(6):70-75.
18. Yelins'ka A.M., Akimov O.Ye., Kostenko V.O. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukr Biochim J*. 2019. V.91(1). P. 80-85.
19. Mys LA, Strutynska NA, Strutynskiy VR, Sagach, VF. Activation of endogenous hydrogen sulfide synthesis inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and restores constitutive NO-synthase coupling in old rat heart. *Int J Physiol Pathophysiol*. 2018;9(1):59-67.
20. Yeo YH, Lai YC. Redox Regulation of Metabolic Syndrome: Recent Developments in Skeletal Muscle Insulin Resistance and Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Curr Opin Physiol*. 2019 Jun;9:79-86.
21. Ignarro LJ, Freeman B, eds. Nitric Oxide: Biology and Pathobiology; 3rd ed. Academic Press; 2017. 434 p.
22. Ahmed SM, Luo L, Namani A et al. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017 Feb;1863(2):585-597.
23. Xu C, Shen G, Chen C et al. Suppression of NF-kappaB and NF-kappaB-regulated gene expression by sulforaphane and PEITC through IkappaBalpha, IKK pathway in human prostate cancer PC-3 cells. *Oncogene*. 2005 Jun 30;24(28):4486-4495.
24. Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional Regulation by Nrf2. *Antioxid Redox Signal*. 2018 Dec 10;29(17):1727-1745.

Реферат

ИНДУКЦИЯ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА NRF2 УГНЕТАЕТ ПРОДУКЦИЮ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И АЗОТА В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ КРУГЛОСУТОЧНОГО ОСВЕЩЕНИЯ
Френкель Ю.Д., Черно В.С., Костенко В.А.

Ключевые слова: транскрипционный фактор Nrf2, диметилфумарат, активные формы кислорода и азота, метаболический синдром, круглосуточное освещение, печень.

Целью исследования было оценить влияние индуктора Nrf2 диметилфумарата на продукцию активных форм кислорода и азота в печени крыс при моделировании метаболического синдрома в условиях круглосуточного освещения. Белым крысам на фоне воспроизведения метаболического синдрома (20%-й водный раствор фруктозы для питья и рацион, обогащенный углеводами и липидами) внутривентриально вводили диметилфумарат в 10%-м растворе диметилсульфоксида в дозе 15 мг/кг. В

гомогенате печени крыс определяли скорость генерации супероксидного анион-радикала ($\cdot\text{O}_2^-$), активность общей NO-синтазы (NOS), её конститутивной и индуцибельной изоформ (cNOS, iNOS), содержание пероксинитритов щелочных и щелочно-земельных металлов. Введение диметилфумарата в

условиях эксперимента существенно уменьшало в тканях печени выработку $\cdot\text{O}_2^-$ микросомами и NOS – на 48,9%, митохондриями – на 47,3%, NADPH-оксидазой лейкоцитов – на 45,6%, активность NOS (общую и iNOS) на 33,1% и 35,9%, соответственно, концентрацию пероксинитритов – на 39,7% по сравнению со значениями контрольной группы, получавшей только растворитель (10%-й раствор диметилсульфоксида). Активность cNOS и индекс сопряжения превышали результат контроля в 2,95 и 5,5 раза, соответственно. Введение индуктора Nrf2 диметилфумарата при воспроизведении модели метаболического синдрома в условиях круглосуточного освещения крыс является эффективным средством ограничения в тканях печени выработки активных форм кислорода и азота.

Summary

INDUCTION OF NRF2 TRANSCRIPTION FACTOR INHIBITS FORMATION OF REACTIVE OXYGEN AND NITROGEN SPECIES IN LIVER OF RATS UNDER MODELLING METABOLIC SYNDROME BY EXPOSURE TO ROUND-THE-CLOCK LIGHTING

Frenkel' Yu.D., Chernov V.S., Kostenko V.O.

Key words: Nrf2 transcription factor, dimethyl fumarate, reactive oxygen and nitrogen species, metabolic syndrome, round-the-clock lighting, liver.

Aim: To evaluate the effect of dimethyl fumarate, an Nrf2 inducer, on the production of reactive oxygen and nitrogen species in the liver of rats under the conditions of modeling the metabolic syndrome with round-the-clock illumination. Dimethyl fumarate in 10% dimethyl sulfoxide solution in a dose of 15 mg/kg was administered intraperitoneally to white rats over the modeled metabolic syndrome (a 20% aqueous fructose solution for drinking and a diet enriched with carbohydrates and lipids). In the liver homogenate of rats, the

rate of generation of the superoxide anion radical ($\cdot\text{O}_2^-$), the activity of total NO synthase (NOS), its constitutive and inducible isoforms (cNOS, iNOS), and the content of peroxynitrites of alkali and alkaline earth metals were determined. The administration of dimethyl fumarate under the experimental conditions

significantly restrained the $\cdot\text{O}_2^-$ production by microsomes and NOS in the liver tissues by 48.9%, by mitochondria by 47.3%, by leukocyte NADPH oxidase by 45.6%; it also reduced NOS activity (total and iNOS) by 33.1% and 35.9%, respectively, and the concentration of peroxynitrites by 39.7% compared with the values of the control group that received only the solvent (10% dimethyl sulfoxide solution). The cNOS activity and coupling index exceeded the control result in 2.95 and 5.5 times, respectively. The introduction of the Nrf2 inducer, dimethyl fumarate, during the simulation of the metabolic syndrome by round-the-clock lighting to rats is an effective means of limiting the production of reactive oxygen and nitrogen species in the liver tissues.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.134

УДК: 616.9:615.281

Чумак Ю.В., Лобань Г.А., Ананьєва М.М., Фаустова М.О., Гаврильєв В.М.

ВИВЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ ТИПОВИХ ШТАМІВ ТА КЛІНІЧНИХ ІЗОЛЯТІВ *STAPHYLOCOCCUS SPP.* ДО ДЕКАСАНУ, ХЛОРГЕКСИДИНУ І ЙОДОФОРМУ ДИСКО-ДИФУЗІЙНИМ МЕТОДОМ EUCAST

Полтавський державний медичний університет

Антибіотикорезистентність є серйозною проблемою всього світу, виникнення якої пов'язане з нераціональним застосуванням, а часом і зловживанням протимікробними препаратами, застосуванням антибіотиків з метою профілактики місцевих та системних ускладнень при проведенні операційних втручань. Тому почастишали випадки невдач при плановому лікуванні інфекційно-запальних процесів антибіотиками. Враховуючи цей факт, виникає потреба при лікуванні інфекційно-запальних постекстракційних ускладнень застосовувати альтернативні антисептичні препарати, до яких рідко розвивається резистентність з боку мікроорганізмів, що надає їм перевагу над антибіотиками. Мета: порівняння дії антисептиків Декасану, Хлоргексидину та Йодоформу на клінічні та типові штами мікроорганізмів з використанням диско-дифузійного методу згідно комітету EUCAST. Матеріали та методи дослідження: В якості досліджуваних культур мікроорганізмів використовували типові штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990. А також в якості досліджуваних культур були використані клінічні ізоляти мікроорганізмів *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, які були виділені від хворих, які проходили лікування запальних постекстракційних ускладнень у лікувально-хірургічному відділенні м. Полтава. Ідентифікацію виділених культур проводили за допомогою автоматичного бактеріологічного аналізатора Vitec – 2 (сортат bioMérieux (Франція)). Дослідили антибактеріальну дію антисептичних препаратів Декасан, Хлоргексидин, Йодоформ. Враховуючи, що йодоформ погано розчиняється у воді, використовували його 5% спиртовий розчин, який був приготований *ex tempore*. Чутливість досліджуваних штамів до антисептиків визначали диско-дифузійним методом згідно комітету EUCAST. Визначення проводили на середовищі Мюлера-Хінтона (HIMEDIA, Індія), застосовували стандартні стерильні диски без просочування (HIMEDIA, Індія), самостійно їх просочуючи розчином Декасану, Хлоргексидину та 5% спиртовим розчином йодоформу. У дослідженні використовували мікробний інокулюм, який еквівалентний 0,5 за стандартом мутності McFarland. Готові чашки Петрі, які містили в собі просочені паперові диски, інкубували протягом доби при температурі 35-36°C, після чого визначали результати. Результати та обговорення: В результаті дослідження виявлено, що антисептик Декасан має більшу антистафілококову дію, щодо типових штамів та клінічних ізолятів стафілококів у порівнянні з іншими антисептичними препаратами, які часто застосовують в стоматології. Найменшу антистафілококову дію на досліджувані мікроорганізми виявили у 5% спиртового розчину йодоформу, а дія антисептика Хлоргексидин займала проміжне місце.

Ключові слова: йодоформ, хлоргексидин, антисептик, альвеоліт щелеп, видалення зуба, антибіотикорезистентність

Ця робота виконана у рамках НДР "Вивчення ролі умовно-патогенних та патогенних інфекційних агентів з різною чутливістю до антимікробних протівірусних препаратів у патології людини" (№ ДР 0118u004456).

Порожнина рота – є резервуаром для існування багатьох мікроорганізмів, як патогенних, так і умовно-патогенних. Завдяки здатності бактерій утворювати біоплівки, дані групи мікроорганізмів можуть спричинити появу різноманітних патологічних процесів у ротовій порожнині [1].

Так, під час амбулаторного прийому в хірургічній стоматології найбільш розповсюдженим ускладненням інфекційно-запального генезу після видалення зуба є альвеоліт щелеп, який виникає як місцеве, локальне ускладнення. Характеризується вираженим больовим синдромом, частковою або повною відсутністю кров'яного згустку [2,3,4]. Аналіз літератури вказує на велику кількість етіологічних факторів, які можуть поодиноці чи у комплексі спровокувати появу або ж підсилити дію запального процесу такого постекстракційного ускладнення, як альвеоліт щелеп. Найчастішим фактором, який призводить до виникнення такого інфекційно-запального процесу є бактеріальний [5]. Тому за умов виникнення

інфекційно-запальних процесів лікарі-стоматологи для їх лікування застосовують антибіотики [6]. Але разом з тим кожного року з'являються дослідження науковців про появу нових штамів мікроорганізмів, які проявляють стійкість до антибіотиків під час лікування останніми.

Антибіотикорезистентність є серйозною проблемою всього світу, виникнення якої пов'язане з нераціональним застосуванням, а часом і зловживанням протимікробними препаратами, застосуванням антибіотиків з метою профілактики місцевих та системних ускладнень при проведенні операційних втручань. Це призвело до еволюції мікроорганізмів з розвитком у них різних механізмів стійкості до дії антибіотиків [7,8,9]. Тому почастишали випадки невдач при плановому лікуванні інфекційно-запальних процесів антибіотиками [10]. Враховуючи цей факт, виникає потреба при лікуванні інфекційно-запальних постекстракційних ускладнень засто-

совувати альтернативні антисептичні препарати, до яких рідко розвивається резистентність з боку мікроорганізмів, що надає їм перевагу над антибіотиками.

Мета

Порівняння дії антисептиків Декасану, Хлоргексидину та Йодоформу на клінічні та типові штами мікроорганізмів з використанням диско-дифузійного методу згідно комітету EUCAST.

Матеріали та методи дослідження

В якості досліджуваних культур мікроорганізмів використовували типові штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, що отримані з ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (м. Київ). А також в якості досліджуваних культур були використані клінічні ізоляти мікроорганізмів *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, які були виділені від хворих, які проходили лікування запальних постекстракційних ускладнень у лікувально-хірургічному відділенні комунальної установи «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна клінічна поліклініки». Ідентифікацію виділених культур проводили за допомогою автоматичного бактеріологічного аналізатора Vitec – 2 compact bioMérieux (Франція).

Дослідили антибактеріальну дію антисептичних препаратів Декасан (форма випуску розчин декаметоксину 0,2 мг/мл) виробництва ТОВ «Юрія-Фарм» м. Київ; Хлоргексидин (форма випуску 0,05% розчин хлоргексидину біглюконату) виробництва ТОВ «ДКП Фармацевтична фабрика» Vishra Житомирська обл.; Йодоформ (форма випуску дрібнокристалічний порошок) виробництва ПП «Латус» м.Харків. Враховуючи, що йодоформ погано розчиняється у воді [11], використовували його 5% спиртовий розчин, який був приготований *ex tempore*.

Чутливість досліджуваних штамів до антисептиків визначали диско-дифузійним методом згідно комітету EUCAST [12]. Визначення проводили на середовищі Мюлера-Хінтона (HIMEDIA, Індія), застосовували стандартні стерильні диски без просочування (HIMEDIA, Індія), самостійно їх просочуючи розчинами Декасану, Хлоргексидину та 5% спиртовим розчином йодоформу.

У дослідженні використовували мікробний інокулюм, який еквівалентний 0,5 за стандартом мутності McFarland. Мікробна суспензія була отримана з добових культур досліджуваних мікроорганізмів. Готовим мікробним інокулюмом протягом 15 хв. з моменту його приготування, просочували стерильний ватний тампон і рівномірно наносили інокулят штриховими рухами на всю поверхню агару в трьох напрямках, повер-

таючи чашку Петрі для отримання суцільного газону. Не пізніше 15 хв. після інокуляції агару, стерильним пінцетом наносили паперові диски просочені розчинами Декасану, Хлоргексидину, 5% спиртовим розчином йодоформу. Враховуючи те що, розчин йодоформу спиртовий, окремі паперові диски були просочені 96% етиловим спиртом і були представлені в якості контролю, щодо спиртового розчину йодоформу.

Готові чашки Петрі, які містили в собі просочені паперові диски, інкубували протягом доби при температурі 35-36°C, після чого визначали результати. Для цього за допомогою лінійки вимірювали зони затримки росту, що виникли під дією кожного антисептика. Дослідження повторювали п'ять разів. Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження виконана за допомогою програми Microsoft Excel з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначалась за допомогою критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Наші попередні наукові дослідження дії порошку Йодоформу на типові штами мікроорганізмів методом серійних розведень не виявили його протимікробної дії на еталонні штами грам-позитивних і грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida* [13].

Aydos and Milano (1984) при вивченні проти-мікробної дії порошку йодоформу в поєднанні з гідроксидом кальцію в пастах для кореневих каналів дійшли висновку, що додавання порошку йодоформу не має антисептичної дії *in vitro* [11].

Такі результати, на нашу думку, пояснюються поганою розчинністю порошку йодоформу у воді [11]. Тому, враховуючи такі дані, в цьому науковому дослідженні в якості антисептичної речовини був використаний 5% спиртовий розчин йодоформу.

Наше дослідження показало, що зона затримки росту *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 під дією Декасану складала $17,0 \pm 0$ мм., Хлоргексидину - $17,0 \pm 0$ мм., а 5% спиртового розчину йодоформу - $15,0 \pm 0$ мм. Таким чином, антистафілококова активність Декасану та Хлоргексидину на типовий штам не відрізнялась, тоді як антибактеріальна дія 5% спиртового розчину йодоформу була меншою (таблиця 1).

Порівнюючи дію антисептиків, щодо клінічного ізоляту *Staphylococcus aureus*, слід відзначити, що зона затримки росту під впливом Декасану була більшою на 2,4 мм ніж зона гальмування росту під дією Хлоргексидину, і на 3,4 мм більшою порівняно з зоною затримки росту під впливом 5% спиртового розчину йодоформу, хоча такі відміни не були достовірними.

Таблиця 1:

Діаметр зон затримки росту типових штамів та клінічних ізолятів *Staphylococcus spp.* під дією антисептиків, мм ($M \pm m$)

| Культури | Антисептики | Декасан | Хлоргексидин | 5% спиртовий розчин йодоформу [§] |
|---------------------------------------|-------------|---------------|--------------|--|
| S.aureus ATCC 25923 типовий штам | | 17,0 ± 0 | 17,0 ± 0 | 15,0 ± 0 |
| S.aureus клінічний ізолят | | 17,6 ± 0,5 | 15,2 ± 0,4 | 14,2 ± 0,4 |
| S.epidermidis ATCC 14990 типовий штам | | 20,0 ± 0 | 17,0 ± 0 | 15,0 ± 0 |
| S.epidermidis клінічний ізолят | | 19,6 ± 0,5 *# | 16,6 ± 0,5 | 15,2 ± 0,4 |

Примітка: § - різниця показників зон затримки росту мікроорганізмів під дією 5% спиртового розчину йодоформу і 96% розчину етилового спирту.

* - достовірність різниці зон затримки росту мікроорганізмів під дією Декасану порівняно з Хлоргексидином ($p < 0,05$)

- достовірність різниці зон затримки росту мікроорганізмів під дією Декасану порівняно з 5% спиртовим розчином йодоформу ($p < 0,05$).

Стосовно дії антисептиків, щодо *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, зона затримки росту культури під дією Декасану складала $20,0 \pm 0$ мм, Хлоргексидину - $17,0 \pm 0$ мм, а зона гальмування росту під дією 5% спиртового розчину йодоформу - $15,0 \pm 0$ мм, яка в свою чергу була меншою на 5 мм від зони затримки росту під дією Декасану і на 2 мм меншою від зони затримки росту під впливом Хлоргексидину. З вищезазначених результатів видно, що найбільшу зону затримки росту спостерігали під дією препарату Декасан, а найменшу - під впливом 5% спиртового розчину йодоформу.

Порівнюючи дію антисептиків, щодо клінічного ізоляту *Staphylococcus epidermidis* тенденція залишається незмінною стосовно антисептичного препарату Декасан порівняно з іншими досліджуваними антисептиками. Зона затримки росту культури під дією Декасану була на 3,0 мм більше ($p < 0,05$), порівняно з зоною затримки викликаної Хлоргексидином і на 4,4 мм більше ($p < 0,05$) порівняно з діаметром зони пригнічення росту під дією 5% спиртового розчину йодоформу. Таким чином, найбільшу антистафілококову активність виявили у Декасану, найменшу - у 5% спиртового розчину йодоформу. Антистафілококова дія антисептика Хлоргексидин займала проміжний результат.

Висновки

В результаті дослідження виявлено, що антисептик Декасан має більшу антистафілококову дію, щодо типових штамів та клінічних ізолятів стафілококів у порівнянні з іншими антисептичними препаратами, які часто застосовують в стоматології. Найменшу антистафілококову дію на досліджувані мікроорганізми виявили у 5% спиртового розчину йодоформу, а дія антисептика Хлоргексидин займала проміжне місце.

Враховуючи вищезазначене, актуальною по-

требою залишається пошук нових антисептичних препаратів, або застосування антисептиків у поєднанні з іншими лікарськими препаратами з метою лікування та профілактики такого постекстракційного ускладнення, як альвеоліт щелеп.

Література

- Loban' GA, Fedorchenko VI. Normalna mikroflora porozhnyny rota ta yii rol. [Normal oral microflora and its role] Ukrainskyi stomatologichnyi almanakh. 2003;1:31-35 (Ukrainian).
- Tarakji B, Saleh LA, Umair A, et al. Systemic review of dry socket: aetiology, treatment, and prevention. J Clin Diagn Res. 2015 Apr;9(4):ZE10-3.
- Gutor NS, Klimnyuk SI. Mikrobiocenoz alveolyarnoyi yamki u hvorih z rizznimi formami alveolitiv. [Microbiocenosis of the alveolar fossa in patients with various forms of alveolitis] Visnik naukovih doslidzhen 2013;3:89-90. (Ukrainian).
- Rubio-Palau J, Garcia-Linares J, Hueto-Madrid J-A, et al. Effect of intra-alveolar placement of 0.2% chlorhexidine bioadhesive gel on the incidence of alveolar osteitis following the extraction of mandibular third molars. A double-blind randomized clinical trial. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2015 Jan;20(1):e117-e122.
- Kolokythas A, Olech E, Miloro M. Alveolar osteitis: a comprehensive review of concepts and controversies. Int J Dent 2010; 2010:249073.
- Tkachenko PI, Mitchenok MP. Alveolit: etiologiya, patogeneza ta klinichnij perebig. [Alveolitis: etiology, pathogenesis and clinical course] Aktualni problemi suchasnoyi medicini : Visnik Ukrainskoyi medichnoyi stomatologichnoyi akademiyi. 2011;11(3):137-141 (Ukrainian).
- Brejijeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. Journal List Molecules. 2020 Mar; 16: 46-51.
- Jubeh B, Breijjeh Z, Karaman R. Resistance of Gram-Positive Bacteria to Current Antibacterial Agents and Overcoming Approaches. Journal List Molecules. 2020 Jun 23; 3: 81-9.
- Lodi G, Figini L, Sardella A, et al. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. Cochrane library. 2012 November; 14: 56-61
- Almeida VSM, Azevedo J, Leal HF, et al. Bacterial diversity and prevalence of antibiotic resistance genes in the oral microbiome. PLoS One. 2020; Sep 29 15(9): e0239664.
- Estrela C, Estrela C, Pecora JD. Influence of iodoform on antimicrobial potential of calcium hydroxide. Journal of Applied Oral Science. 2006 Jan; 14(1):33-7.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. European antimicrobial breakpoints. Basel: EUCAST, 2021. Available from: https://eucast.org/clinical_breakpoints/
- Chumak YuV, Ananieva MM, Faustova MO, et al. Antimikrobnaya diya yodoformu i hlorheksidinu na muzeyni shtami mikroorganizmiv. [Antimicrobial action of iodoform and chlorhexidine on referens strains of microorganisms] Aktualni problemi suchasnoyi medicini: Visnik Ukrainskoyi medichnoyi stomatologichnoyi akademiyi. 2021; T.21, V.1(73): 93-97 (Ukrainian).

Реферат

ИЗУЧЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ТИПИЧНЫХ ШТАММОВ И КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ STAPHYLOCOCCUS SPP. К ДЕКАСАНУ, ХЛОРГЕКСИДИНУ И ЙОДОФОРМУ ДИСКО-ДИФУЗИОННЫМ МЕТОДОМ EUCAST .

Чумак Ю.В., Лобань Г.А., Ананьева М.Н., Фаустова М.А., Гаврильев В.Н.

Ключевые слова: йодоформ, хлоргексидин, антисептик, альвеолит, удаление зуба, антибиотикорезистентность.

Антибиотикорезистентность является серьезной проблемой всего мира, возникновение которой связано с нерациональным применением, а порой и злоупотреблением противомикробными препаратами, применением антибиотиков с целью профилактики местных и системных осложнений при проведении операционных вмешательств. Поэтому участились случаи неудач при плановом лечении инфекционно-воспалительных процессов антибиотиками. Учитывая этот факт, возникает потребность в лечении инфекционно-воспалительных постэкстракционных осложнений применять альтернативные антисептические препараты, к которым редко развивается резистентность со стороны микроорганизмов, что предпочитает антибиотики. Цель: Сравнивали действия антисептиков Декасана, Хлоргексидина и Йодоформа на клинические и типичные штаммы микроорганизмов с использованием диско-диффузионного метода согласно комитету EUCAST. Материалы и методы исследования: В качестве исследуемых культур микроорганизмов использовали музейные штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990. А также в качестве исследуемых культур были использованы клинические изоляты микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, которые были выделены от больных, проходивших лечение воспалительных постэкстракционных осложнений в хирургическом отделении г. Полтава. Идентификацию выделенных культур производили с помощью автоматического бактериологического анализатора Vitec – 2 compact bioMarieux (Франция). Исследовали антибактериальное действие антисептических препаратов Декасан, Хлоргексидин, Йодоформ. Учитывая, что йодоформ плохо растворяется в воде, использовали его 5% спиртовой раствор, приготовленный ex tempore. Чувствительность исследуемых штаммов к антисептикам определяли диско-диффузионным методом согласно комитету EUCAST. Определения проводили на среде Мюллера-Хинтона (HIMEDIA, Индия), применяли стандартные стерильные диски без пропитки (HIMEDIA, Индия), самостоятельно их пропитывали растворами Декасана, Хлоргексидина и 5% спиртовым раствором йодоформа. В исследовании использовали микробный инокулюм, эквивалентный 0,5 по стандарту мутности McFarland. Готовые чашки Петри, содержащие пропитанные бумажные диски, инкубировали в течение суток при температуре 35-36 °С, после чего определяли результаты. Результаты и обсуждение: В результате исследования выявлено, что антисептик Декасан оказывает большее антистафилококковое действие, в отношении музейных штаммов и клинических изолятов стафилококков по сравнению с другими антисептическими препаратами, часто применяемыми в стоматологии. Наименьшее антистафилококковое действие на исследуемые микроорганизмы обнаружили у 5% спиртового раствора йодоформа, а действие антисептика Хлоргексидин занимало промежуточное место.

Summary

INVESTIGATING SENSITIVITY OF TYPICAL STRAINS AND CLINICAL ISOLATES OF STAPHYLOCOCCUS SPP. TO DECASAN, CHLORHEXIDINE AND IODOFORM BY DISCO-DIFFUSION METHOD EUCAST

Chumak Yu.V., Loban' G.A., Ananieva M.M., Faustova M.O., Havryliev V.M.

Key words: iodoform, chlorhexidine, antiseptic, dry socket, tooth extraction, antibiotic resistance.

Antibiotic resistance is a global challenge, whose emergence is associated with the irrational and uncontrolled use of antimicrobial drugs, or the use of antibiotics to prevent local and systemic complications during the surgical operations. Therefore, the number of failed outcomes of the planned treatment of infectious and inflammatory processes with antibiotics has increased. Given this fact, it is important to study the potential of antiseptic drugs, which usually do not cause the microorganism resistance and thus are more advantageous over antibiotics. Objective of this study is to compare the effects of antiseptics Decasan, Chlorhexidine and Iodoform on clinical and typical strains of microorganisms using the disco-diffusion method according to the EUCAST. Materials and methods: Typical strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990 were used as the studied cultures of microorganisms. Clinical isolates of the microorganisms *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* were collected from patients with post-extraction complications, who took treatment at surgical departments of Poltava. Identification of isolated cultures was performed using an automatic bacteriological analyzer Vitec-2 compact bioMarieux (France). The antibacterial effect of antiseptic drugs Decasan, Chlorhexidine, Iodoform was studied. Given that iodoform is poorly soluble in water, we used its 5% alcohol solution, which was prepared ex tempore. The susceptibility of the studied strains to antiseptics was determined by disco-diffusion method according to the EUCAST committee. The determination was performed by using Mueller-Hinton medium (HIMEDIA, India) with standard sterile disks, which were not impregnated (HIMEDIA, India). Then we impregnated them with solutions of Decasan, Chlorhexidine and 5% alcohol solution of iodoform. We used a microbial inoculum equivalent to 0.5 according to the McFarland turbidity standard. Prepared Petri dishes containing impregnated paper disks were incubated overnight at 35-36 °C, after which the results were determined. Results and discussion: The study has shown that the antiseptic Decasan has a greater antistaphylococcal effect on typical strains and clinical isolates of staphylococci compared to other antiseptics, which are often used in dentistry. The lowest antistaphylococcal effect on the studied microorganisms has been found by applying 5% alcohol solution of iodoform, Chlorhexidine has demonstrated the moderate effect on the strains under the study.

ГУМАНІТАРНІ ТА СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ, ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.138

УДК 378.147:616-00

Акімов О.Є.

ДОЦІЛЬНІСТЬ ВКЛЮЧЕННЯ ЕЛЕКТИВНОГО КУРСУ З МОЛЕКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ ДО ОСВІТНЬОЇ ПРОГРАМИ ЗДОБУВАЧІВ ОСВІТИ НА II (МАГІСТЕРСЬКОМУ) РІВНІ ВИЩОЇ ОСВІТИ

Полтавський державний медичний університет

На даний час підготовка здобувачів освіти на II (магістерському) рівні вищої освіти за спеціальністю 222 «Медицина» не передбачає вивчення молекулярних механізмів порушень у клітинах в об'ємі, який би дозволяв здобувачам освіти розуміти сучасні підходи до патогенетичної терапії таких захворювань як: цукровий діабет II типу, метаболічний синдром, ішемічна хвороба серця, тощо. В програмі обов'язкового компоненту ОК-14 «Патофізіологія» передбачено вивчення описаних вище захворювань та патологічних станів, проте через великий загальний об'єм матеріалу, який передбачений для засвоювання здобувачами освіти в рамках ОК-14, детальне ознайомлення з молекулярними механізмами їх розвитку є утрудненим. Мета роботи теоретично обґрунтувати перспективну структуру елективного курсу «Молекулярна патологія» для здобувачів освіти II (магістерського) рівня вищої освіти. Сумарне навантаження на здобувачів освіти в рамках елективного курсу «Молекулярна патологія» не повинно перевищувати 120 годин (4,0 кредита ЄКТС). Вивчення курсу має бути розділене на 2 модулі по 60 годин (2,0 кредита ЄКТС): модуль №1 «Патофізіологія клітини» та модуль №2 «Молекулярні механізми розвитку системних патологій». Модуль №1 курсу «Молекулярна патологія» має надати здобувачам освіти можливість отримати наступні компетенції: визначання патологічних змін у клітині при типових патологічних процесах; оцінка функціонального стану антиоксидантної системи організму; розробка патогенетично обґрунтованої корекції оксидативного uszkodження організму. Модуль №2 курсу «Молекулярна патологія» має надати здобувачам освіти можливість отримати наступні компетенції: аналіз впливу цитокінів на розвиток типових патологій у різних органах та системах; складання персоналізованого плану патогенетичної терапії пацієнтів із порушенням інсулінової сигналізації; оцінка функціонального стану системи циркадіадного осцилятора організму. Включення елективного курсу з молекулярної патології до освітньої програми здобувачів освіти на II (магістерському) рівні вищої освіти є доцільним для покращення якості освіти та збільшення конкурентноспроможності майбутніх спеціалістів.

Ключові слова: магістр медицини, освітня програма, елективний курс, молекулярна патологія, патофізіологія

Вступ

Сучасна медична наука все більшу увагу приділяє вивченню молекулярних механізмів, які лежать в основі виникнення, перебігу та завершенні різних захворювань. Для прикладу можна навести механізми розвитку інсулінорезистентності (ІР) при таких захворюваннях як цукровий діабет II типу та метаболічний синдром (МС). ІР – це патологічний стан, при якому інсулінозалежні клітини, такі як скелетні м'язи та адипоцити, не реагують належним чином на нормальний (фізіологічний) рівень інсуліну в крові [1]. В основі розвитку ІР лежать наступні механізми:

1) Збільшення активності протеїн-тирозинфосфатази 1В.

2) Посилена продукція медіаторів запалення та адипокінів.

3) Перевантаження антиоксидантних систем клітини активними формами кисню (АФК) та азо-

ту (АФА).

4) Порушення функціонування мітохондрій.

5) Розвиток стресу ендоплазматичного ретикулуму.

6) Порушення інсулінової сигналізації пов'язані із дефектами рецепторів до інсуліну.

Отже розвиток ІР може бути не стільки пов'язаний із патологією власне рецепції інсуліну, а більшою мірою викликатись низкою молекулярних порушень в клітині, що призводить до неможливості реалізації та імплементації отриманого клітиною сигналу. Етіологічним фактором розвитку ІР може бути надмірне споживання фруктози, яка в організмі метаболізується в ліпід та глюкозу [2]. Також до розвитку ІР може призвести хронічне запалення чутливих до інсуліну тканин шляхом надмірної продукції макрофагами такого лектину, як Галектин-3, що може безпосередньо зв'язуватись із рецепторами до інсуліну та блокувати його сигналізацію [3].

На даний час підготовка здобувачів освіти на II (магістерському) рівні вищої освіти за спеціальністю 222 «Медицина» не передбачає вивчення молекулярних механізмів порушень у клітинах в об'ємі, який би дозволяв здобувачам освіти розуміти сучасні підходи до патогенетичної терапії таких захворювань як: цукровий діабет II типу, метаболічний синдром, ішемічна хвороба серця, тощо.

В програмі обов'язкового компоненту ОК-14 «Патофізіологія» передбачено вивчення описаних вище захворювань та патологічних станів, проте через великий загальний об'єм матеріалу, який передбачений для засвоювання здобувачами освіти в рамках ОК-14, детальне ознайомлення з молекулярними механізмами їх розвитку є утрудненим. Оскільки ОК-14 є складовою частиною ліцензійного іспиту КРОК-1 перерозподіл годин в рамках ОК-14 погіршить якість підготовки здобувачів освіти і є нераціональним.

Описана проблема може бути вирішена шляхом створення елективного курсу «Молекулярна патологія» для здобувачів освіти II (магістерського) рівня вищої освіти.

Мета роботи теоретично обґрунтувати перспективну структуру елективного курсу «Молекулярна патологія» для здобувачів освіти II (магістерського) рівня вищої освіти.

Перспективна структура курсу

Курс «Молекулярна патологія» доцільно пропонувати здобувачам освіти на 3 році навчання (у V та VI семестрах) для досягнення максимальної синергії між курсом «Молекулярна патологія» та ОК-14 «Патофізіологія». За таких умов ОК-14 «Патофізіологія» буде формувати своєрідну основу для курсу «Молекулярна патологія», а останній, в свою чергу, буде розширювати знання здобувачів освіти сучасними науково-доведеними даними щодо молекулярних механізмів розвитку найбільш важливих нозологічних форм.

Сумарне навантаження на здобувачів освіти в рамках елективного курсу «Молекулярна патологія» не повинно перевищувати 120 годин (4,0 кредита ЄКТС). Вивчення курсу має бути розділене на 2 модулі по 60 годин (2,0 кредита ЄКТС): модуль №1 «Патофізіологія клітини» та модуль №2 «Молекулярні механізми розвитку системних патологій».

На практичні та семінарські заняття з модуля №1 доцільно виділити 20 годин, на лекції – 10 годин та на самостійну роботу здобувачів освіти не більше 30 годин. Структурний план модуля №1 представлений в таблиці 1 (Таб. 1).

Таблиця 1.

Структурний план модуля №1 «Молекулярна патологія» елективного курсу «Молекулярна патологія».

| № п/п | Назва теми | Л | П | С |
|--------------|--|------|------|------|
| 1 | Сучасні уявлення про структуру клітинної мембрани. Будова рецепторів. | 2,0 | 2,0 | 3,0 |
| 2 | Молекулярні механізми порушення рецепції сигналу клітиною. | 0 | 2,0 | 3,0 |
| 3 | Патологія передачі сигналу від мембранних рецепторів до ядра. Вторинні месенджери. | 0 | 2,0 | 3,0 |
| 4 | Механізми рецепції сигналу в ядрі клітини. Будова та функції транскрипційних факторів. | 0 | 2,0 | 3,0 |
| 5 | Контроль за експресією генів. Метилування та ацетилювання ділянок ДНК як механізми контролю за експресією генів. | 2,0 | 2,0 | 3,0 |
| 6 | Механізми транскрипції. Утворення матричної, транспортної та рибосомальної РНК. | 0 | 2,0 | 3,0 |
| 7 | Порушення трансляції. Механізми контролю та відновлення порушеної структури білків. | 0 | 2,0 | 3,0 |
| 8 | Механізми утворення активних форм кисню та азоту в клітині. | 2,0 | 2,0 | 3,0 |
| 9 | Принципи функціонування антиоксидантної системи клітини. | 2,0 | 2,0 | 3,0 |
| 10 | Оксидативний стрес як універсальний механізм ушкодження клітини. | 2,0 | 2,0 | 3,0 |
| Всього годин | | 10,0 | 20,0 | 30,0 |

Примітка: Л – кількість лекційних годин; П – кількість практичних годин; С – кількість самостійних годин

Основною метою вивчення модуля №1 має бути засвоєння сучасних поглядів на структуру та функціональне значення рецепторів на клітинній мембрані, механізми передачі сигналу від рецепторів на поверхні мембрани до ядра клітини, роль транскрипційних факторів у розвитку найбільш розповсюджених патологій, регуляцію транскрипції та трансляції, а також детально розглянути молекулярні механізми розвитку оксидативного ушкодження клітин.

Мутації у структурі Toll-подібного рецептора-4 (ТЛР-4), а саме поява у його структурі мутантного алеля 299Gly частіше спостерігається у людей з такими ускладненнями грипу як пневмонія [4]. Виявлення мутантного алеля 299Gly у структурі ТЛР-4, генотипу Asp/Gly у ТЛР-4 та комбінації мутантних генотипів Leu/Phe і Phe/Phe Toll-подібного рецептора-3 з Asp/Gly в ТЛР-4 збільшують ризик інфікування грипом [4]. Тому знан-

ня основних функцій та структурних особливостей рецепторів на поверхні мембрани покращить якість підготовки здобувачів освіти за спеціальністю 222 «Медицина».

Порушення функціонування вторинних месенджерів також відіграє значну роль у розвитку патологічних станів. Для прикладу можна привести порушення store-залежного надходження Ca^{2+} до клітини, що призводить до порушення скорочення серцевого м'язу [5]. В науковій літературі наведені дані, що стимуляція циклічної ГМФ-АМФ-синтази за рахунок активації сигнального шляху гена інтерферону є важливим природним імунним шляхом у клітинах. Ця стимуляція відіграє вирішальну роль у регулюванні імунної відповіді на інфекції та пухлини, вона також пов'язана з різними аутоімунними захворюваннями людини [6]. Розуміння здобувачами освіти принципів функціонування сигнальних шляхів,

які опосередковуються вторинними месенджерами, дозволить призначати більш раціональну терапію в своїй майбутній клінічній практиці.

Збільшена продукція активних форм кисню та азоту, зниження активності антиоксидантних ферментів та вичерпання неферментативних антиоксидантів призводить до розвитку оксидативного ушкодження біологічних полімерів в клітині (ДНК, РНК, клітинна мембрана, білкові молекули, тощо). Оксидативне ушкодження біологічних полімерів (оксидативний стрес) лежить в основі багатьох патологій, які опосередковуються такими типовими патологічними процесами як запалення, пухлинний ріст, тощо [7, 8]. Також розвиток оксидативного стресу може бути пов'язаний із порушенням внутрішньоклітинної сигналізації внаслідок надмірної активації або інгібіції редокс-чутливих транскрипційних факторів, таких як NF- κ B [9]. Тому розуміння здобувачами освіти молекулярних механізмів розвитку оксидативного ушкодження дозволить їм опанувати компетенції, необхідні для лікування захворювань із складним каскадом патогенетичних змін в організмі. Для прикладу можна навести COVID-19. Підчас розвитку ураження організму

під впливом зазначеного вірусу відбувається розвиток оксидативного ушкодження різних органів та систем, яке спричиняється імунною відповіддю на інфекційний агент [10]. Тотальна блокада продукції активних форм кисню та азоту за цих умов є недоцільною. Необхідне виважене втручання у оксидативно-відновний баланс, яке може бути проведене лише при розумінні молекулярних механізмів розвитку оксидативного ушкодження.

Таким чином, модуль №1 курсу «Молекулярна патологія» має надати здобувачам освіти можливість отримати наступні компетенції:

1) Визначання патологічних змін у клітині при типових патологічних процесах.

2) Оцінка функціонального стану антиоксидантної системи організму.

3) Розробка патогенетично обґрунтованої корекції оксидативного ушкодження організму.

На практичні та семінарські заняття з модуля №2 доцільно виділити 20 годин, на лекції – 10 годин та на самостійну роботу здобувачів освіти не більше 30 годин. Структурний план модуля №2 представлений в таблиці 2 (Таб. 2).

Таблиця 2.
Структурний план модуля №2 «Молекулярні механізми розвитку системних патологій» елективного курсу «Молекулярна патологія».

| № п/п | Назва теми | Л | П | С |
|--------------|---|------|------|------|
| 1 | Цитокін-залежна регуляція вмісту лейкоцитів в периферичній крові. | 2,0 | 2,0 | 3,0 |
| 2 | Патогенетичні принципи попередження та корекції ішемічно-реперфузійних ушкоджень. Прекондиціювання. Посткондиціювання. | 2,0 | 2,0 | 3,0 |
| 3 | Молекулярні механізми розвитку ішемічно-реперфузійних ушкоджень на клітинному та тканинному рівнях. | 0 | 2,0 | 3,0 |
| 4 | Первинна та вторинна тканинна гіпоксія. Механізми розвитку порушень в функціонуванні мітохондрій за умов тканинних гіпоксій. | 0 | 2,0 | 3,0 |
| 5 | Порушення метаболічного забезпечення функцій клітин. Метаболічний синдром. Аутофагія. | 2,0 | 2,0 | 3,0 |
| 6 | Механізми інсулінової сигналізації та основні види її порушення. Механізми контрінсулярної дії гормонів. Цитокінів. Інсулінорезистентність. | 2,0 | 2,0 | 3,0 |
| 7 | Формування циркадіадного ритму у людини в філо та онтогенезі. Молекулярні механізми функціонування циркадіадного осцилятора. | 2,0 | 2,0 | 3,0 |
| 8 | Порушення забезпечення циклічності біологічного ритму. Вплив на серцево-судинну систему. | 0 | 2,0 | 3,0 |
| 9 | Розвиток десинхронозу в циркадіадному осциляторі та його вплив на систему травлення. | 0 | 2,0 | 3,0 |
| 10 | Механізми розвитку розладів ендокринної та нервової системи при порушеннях циркадіадного ритму. | 0 | 2,0 | 3,0 |
| Всього годин | | 10,0 | 20,0 | 30,0 |

Примітка: Л – кількість лекційних годин; П – кількість практичних годин; С – кількість самостійних годин

Цитокіни є важливими регуляторами не тільки вмісту лейкоцитів у периферичній крові, але вони також виконують функцію посередників багатьох тканинних (запалення, стрес) та клітинних процесів (некроз, апоптоз). Розуміння молекулярних механізмів, які лежать в основі збільшення або зменшення кількості лейкоцитів у периферичній крові, дасть змогу здобувачам освіти більш селективно призначати імуномодуючу терапію. Прикладом цитокін-залежного ушкодження організму є розвиток цитокінового шторму при COVID-19 [11].

Сучасні уявлення про інсулінову сигналізацію та механізми її порушень є вкрай актуальними для розуміння механізмів розвитку таких «хвороб цивілізації» як цукровий діабет та метаболічний синдром. Знання фізіологічної сигнальної системи інсуліну дасть змогу здобувачам освіти

на більш високому рівні зрозуміти механізми розвитку ІР та складати персоніфіковані алгоритми лікування хворих на цукровий діабет II типу. Оскільки проблема може полягати у порушеннях транслокації GLUT-4, або порушенні активації певних транскрипційних каскадів [12].

Циркадіадний осцилятор – це система самопідтримуваних ритмів з періодом повторення циклу раз в 24 години, який базується на принципі зворотного зв'язку транскрипційних та посттранскрипційних сигналів [13]. Порушення функціонування циркадіадних ритмів може призводити до розвитку цілої плеяди патологічних змін у різних органах та системах. Можуть порушуватись репродуктивні процеси внаслідок відсутності, або недостатньої активації транскрипційного фактора BMAL-1, який відповідає за циклічну продукцію статевих стероїдних гормонів [14]. Порушен-

ня циркадіадних ритмів також займає чільне місце у патологіях, які пов'язані з регенерацією кісток [15]. Тому отримання сучасної інформації щодо функціонування системи циркадіадних осциляторів покращить якість освіти для здобувачів II освітнього рівня.

Таким чином, модуль №2 курсу «Молекулярна патологія» має надати здобувачам освіти можливість отримати наступні компетенції:

1) Аналіз впливу цитокінів на розвиток типових патологій у різних органах та системах.

2) Складання персоналізованого плану патогенетичної терапії пацієнтів із порушенням інсулінової сигналізації.

3) Оцінка функціонального стану системи циркадіадного осцилятора організму.

Висновки

Включення елективного курсу з молекулярної патології до освітньої програми здобувачів освіти на II (магістерському) рівні вищої освіти є доцільним для покращення якості освіти та збільшення конкурентоспроможності майбутніх спеціалістів.

Література

1. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):8152-8161.
2. Taskinen MR, Packard CJ, Borén J. Dietary Fructose and the Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2019 Aug 22;11(9):1987.
3. Li P, Liu S, Lu M, et al. Hematopoietic-Derived Galectin-3 Causes Cellular and Systemic Insulin Resistance. *Cell.* 2016 Nov 3;167(4):973-984.e12.

4. Pryimenko NO, Kotelevska TM, Koval TI, et al. Genetic polymorphism ARG753GLN of TLR-2, LEU412PHE of TLR-3, ASP299GLY of TLR-4 in patients with influenza and influenza-associated pneumonia. *Wiad Lek.* 2019;72(12 cz 1):2324-2328.
5. Liu X, Pan Z. Store-Operated Calcium Entry in the Cardiovascular System. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1349:303-333.
6. Yang Y, Huang Y, Zeng Z. Advances in cGAS-STING Signaling Pathway and Diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Feb 3;10:800393.
7. Jain R, Hussein MA, Pierce S, et al. Oncopreventive and oncotherapeutic potential of licorice triterpenoid compound glycyrrhizin and its derivatives: Molecular insights. *Pharmacol Res.* 2022 Feb 19;106138.
8. Jacob J, Aggarwal A, Aggarwal A, et al. Senescent chondrogenic progenitor cells derived from articular cartilage of knee osteoarthritis patients contributes to senescence-associated secretory phenotype via release of IL-6 and IL-8. *Acta Histochem.* 2022 Feb 19;124(3):151867.
9. Savchenko LG, Digtar NI, Selikhova LG, et al. Liraglutide exerts an anti-inflammatory action in obese patients with type 2 diabetes. *Rom J Intern Med.* 2019 Sep 1;57(3):233-240.
10. Wiecefinska J, Kleniewska P, Pawliczak R. Oxidative Stress-Related Mechanisms in SARS-CoV-2 Infections. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Mar 8;2022:5589089.
11. Fung SY, Siu KL, Lin H, et al. SARS-CoV-2 NSP13 helicase suppresses interferon signaling by perturbing JAK1 phosphorylation of STAT1. *Cell Biosci.* 2022 Mar 22;12(1):36.
12. Herman R, Kravos NA, Jensterle M, et al. Metformin and Insulin Resistance: A Review of the Underlying Mechanisms behind Changes in GLUT4-Mediated Glucose Transport. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 23;23(3):1264.
13. Ripperger JA, Chavan R, Albrecht U, Brenna A. Physical Interaction between Cyclin-Dependent Kinase 5 (CDK5) and Clock Factors Affects the Circadian Rhythmicity in Peripheral Oscillators. *Clocks Sleep.* 2022 Mar 9;4(1):185-201.
14. Jiang Y, Li S, Xu W, et al. Critical Roles of the Circadian Transcription Factor BMAL1 in Reproductive Endocrinology and Fertility. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Mar 2;13:818272.
15. Cha S, Wang J, Lee SM, et al. Clock-modified mesenchymal stromal cells therapy rescues molecular circadian oscillation and age-related bone loss via miR142-3p/Bmal1/YAP signaling axis. *Cell Death Discov.* 2022 Mar 12;8(1):111.

Реферат

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ ЭЛЕКТИВНОГО КУРСА ПО МОЛЕКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНУЮ ПРОГРАММУ СОИСКАТЕЛЕЙ ОБРАЗОВАНИЯ НА II (МАГИСТЕРСКОМ) УРОВНЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Акимов О.Е.

Ключевые слова: магистр медицины, образовательная программа, элективный курс, молекулярная патология, патофизиология

В настоящее время подготовка соискателей образования на II (магистерском) уровне высшего образования по специальности 222 «Медицина» не предполагает изучение молекулярных механизмов нарушений в клетках в объеме, который позволял бы соискателям образования понимать современные подходы к патогенетической терапии таких заболеваний как: сахарный диабет II типа, метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца и т.д. В программе обязательного компонента ОК-14 «Патофизиология» предусмотрено изучение вышеописанных заболеваний и патологических состояний, однако из-за большого общего объема материала, предусмотренного для усвоения соискателями образования в рамках ОК-14, детальное ознакомление с молекулярными механизмами их развития является затрудненным. Цель работы теоретически обосновать перспективную структуру элективного курса «Молекулярная патология» для соискателей образования II (магистерского) уровня высшего образования. Суммарная нагрузка на соискателей образования в рамках элективного курса «Молекулярная патология» не должна превышать 120 часов (4,0 кредита ЕКТС). Изучение курса должно быть разделено на 2 модуля по 60 часов (2,0 кредита ЕКТС): модуль №1 «Патофизиология клетки» и модуль №2 «Молекулярные механизмы развития системных патологий». Модуль №1 курса «Молекулярная патология» должен предоставить соискателям образования возможность получить следующие компетенции: определение патологических изменений в клетке при типичных патологических процессах; оценка функционального состояния антиоксидантной системы организма; разработка патогенетически обоснованной коррекции оксидативного повреждения организма. Модуль №2 курса «Молекулярная патология» должен предоставить соискателям образования возможность получить следующие компетенции: анализ влияния цитокинов на развитие типичных патологий в различных органах и системах; составление персонализированного плана патогенетической терапии пациентов с нарушением инсулиновой сигнализации; оценка функционального состояния системы циркадиадного осциллятора организма. Включение элективного курса по молекулярной патологии в образовательную программу соискателей образования на II (магистерском) уровне высшего образования целесообразно для улучшения качества образования и увеличения конкурентоспособности будущих специалистов.

Summary

REFLECTIONS ON IMPLEMENTING ELECTIVE COURSE IN MOLECULAR PATHOLOGY INTO THE EDUCATIONAL PROGRAM FOR MASTER'S DEGREE STUDENTS

Akimov O.Ye.

Key words: Master of medicine, educational program, elective course, molecular pathology, pathophysiology

Currently, the training of Master's degree students in the specialty 222 "Medicine" does not provide the wide coverage of the molecular mechanisms of cellular disorders that would allow the students to get deeper understanding of modern approaches to the pathogenetic therapy of many diseases including type II diabetes mellitus, metabolic syndrome, coronary heart disease, etc. The curriculum of the mandatory component "Pathophysiology" implies the coverage of the above mentioned diseases and pathological conditions, however, because of the voluminous material the students need to assimilate, the course can not offer deeper insight into the molecular mechanisms of diseases and conditions. This article highlights the theoretical grounds for implementing the elective course "Molecular Pathology" into the training program for Master's degree students in Medicine. The total workload of the elective course "Molecular Pathology" should not exceed 120 hours (4.0 ECTS credits). The study of the course can be divided into 2 modules of 60 hours each (2.0 ECTS credits): Module 1 "Pathophysiology of the cell" and Module 2 "Molecular mechanisms of the development of systemic pathologies". Module 1 of the course "Molecular Pathology" is designed to promote the development of the following competencies including the ability to determine pathological changes in the cell during typical pathological processes; to assess the functional state of the antioxidant system of the body; to develop pathogenetically substantiated correction of oxidative damage to the body. Module 2 is elaborated to provide applicants with an opportunity to acquire the following competencies: analysis of the effect of cytokines on the development of typical pathologies in various organs and systems; make up a customized plan for pathogenetic therapy of patients with impaired insulin signalling; assessment of the functional state of the circadian oscillator system of the body. The implementation of the elective course of molecular pathology into the training program for Master's medical students ensures the better understanding of pathological body processes, contributes to the high-quality education as well as increases the competitiveness of future specialists.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.142

УДК 616-082:378.147

Акімов О.Є., Соловйова Н.В., Заколюдна О.Є., Міщенко А.В., Костенко В.О.

МЕТОДИЧНИЙ ПІДХІД ДО ВИКЛАДАННЯ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ ГІПОКСИЧНИХ СТАНІВ ДЛЯ СТУДЕНТІВ МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Гіпоксія є одним із найрозповсюдженіших факторів, що призводить до загибелі клітин. Тому знання сучасних поглядів на механізми розвитку гіпоксичного ушкодження на клітинному рівні є необхідними для здобувачів освіти для покращення якості лікування багатьох захворювань. Мета даної роботи розробити та обґрунтувати методичний підхід до викладання патофізіології гіпоксичних станів для студентів медичного факультету з урахуванням сучасних поглядів на механізми розвитку гіпоксії. Основний зміст. В історичному аспекті для вивчення здобувачам освіти пропонується класифікація гіпоксичних станів, яка запропонована С.Н. Єфуні. Вивчати дану класифікацію для майбутніх практикуючих лікарів необхідно лише у історичному аспекті. А для майбутніх вчених вона буде цікавою після корекції її недоліків відповідно до сучасних уявлень про функціонування мітохондрій. Для практикуючих лікарів найбільш прийнятною буде етіологічна класифікація. Дана класифікація є простішою та найбільше підходить для майбутніх практикуючих лікарів, оскільки вона дозволяє, після аналізу певних параметрів газового складу крові, встановити причину розвитку гіпоксичного стану та спрямувати лікувально-профілактичні заходи на корекцію впливу етіологічного фактора. Також запропоновано акцентувати увагу здобувачів освіти на простому та ефективному алгоритмі визначення типу гіпоксії за показниками газового складу крові. Алгоритм включає в себе п'ять послідовних кроків: 1) виключення наявності гіпоксичної гіпоксії; 2) виключення наявності респіраторної (дихальної) гіпоксії; 3) виключення наявності гемічної (кров'яної) гіпоксії; 4) виключення наявності циркуляторної (гемодинамічної) гіпоксії; 5) виключення наявності тканинної (гістотоксичної) гіпоксії. Висновки. Використання зазначеного методичного підходу при викладанні студентам патофізіології гіпоксичних станів покращить якість освіти, збільшить рівень підготовки студентів до іспиту КРОК-1 та надасть необхідні практичні навички для оцінки газового складу крові, що будуть необхідні на клінічних дисциплінах.

Ключові слова: магістр медицини, патофізіологія, гіпоксія, якість освіти, викладання.

Вступ

Патофізіологія – це наука, що вивчає найбільш закономірні процеси у розвитку, перебігу

та завершенні хвороби. Ця дисципліна є обов'язковим компонентом (ОК) для опанування в освітній програмі для здобувачів освіти, що навчаються за спеціальністю 222 «Медицина».

Відповідно до навчальної програми здобувачі освіти вивчають тему «Гіпоксії» у VI семестрі.

Гіпоксія є одним із найрозповсюдженіших факторів, що призводить до загибелі клітин [1]. Одним із молекулярних механізмів клітинної загибелі є активація апоптозу у клітинах, які тривалий час знаходяться в гіпоксичному стані [2]. Тому знання сучасних поглядів на механізми розвитку гіпоксичного ушкодження на клітинному рівні є необхідними для здобувачів освіти для покращення якості лікування багатьох захворювань.

Мета даної роботи розробити та обґрунтувати методичний підхід до викладання патофізіології гіпоксичних станів для студентів медичного факультету з урахуванням сучасних поглядів на механізми розвитку гіпоксій.

Історично кафедра патофізіології Полтавського державного медичного університету вивчала механізми розвитку гіпоксичних станів та їх патогенетичну терапію. Тому в історичному аспекті для вивчення здобувачам освіти пропонується класифікація гіпоксичних станів, яка запропонована С.Н. Єфуні у 1986 році.

Патогенетична класифікація гіпоксій (за С.М. Єфуні, 1986)

1. Гіпоксія артеріально-гіпоксемічна
 - 1.1. Екзогенна
 - 1.1.1. Висотна або гіпобарична
 - 1.1.2. Замкнутого простору
 - 1.2. Респіраторна
 - 1.2.1. Гіповентиляційна
 - 1.2.2. Гіподифузійна
 - 1.3. Гіпоксія венозного домішування
 - 1.3.1. Внутрішньолегенеєве шунтування
 - 1.3.2. Внутрішньосерцеве шунтування
 2. Гіпоксія гемічна
 - 2.1. Анемічна
 - 2.2. Гемоглобіноксична
 - 2.3. Діоксигемоглобінова
 3. Гіпоксія гемодинамічна
 - 3.1. Гіпоксія малого серцевого викиду
 - 3.1.1. Кадіогенна
 - 3.1.2. Гіповолемічна
 - 3.1.3. Гіперметаболічна
 - 3.2. Гіпоксія підвищеного судинного опору
 - 3.2.1. За великим колом кровообігу
 - 3.2.2. За малим колом кровообігу
 - 3.2.3. Регіонарна судинна гіпоксія
 4. Гіпоксія периферичного шунтування
 - 4.1. Транскапілярно-клітинна
 - 4.1.1. Інтерстиціальна
 - 4.1.2. Внутрішньоклітинна (мітохондріальна)
 - 4.2. Гіпоксія артеріального скидання
 - 4.3. Оксигемоглобінова (гіпоксія підвищеної спорідненості)
 5. Гіпоксія змішаного генезу
- Класифікація запропонована С.М. Єфуні є безумовно цікавою з патофізіологічної точки зору, проте вона має ряд недоліків. По-перше, дана класифікація є досить громіздкою та складною для використання у клінічній практиці. По-

друге, внутрішньоклітинні типи гіпоксій не призводять до «шунтування» проходження кисню через тканину. Кисень дифундує без значних затримок, проте порушується його використання для утворення енергії. Кисень за умов цих гіпоксій спрямовується не на утворення енергії, а на утворення активних форм кисню (супероксидного аніон-радикалу, гідроксильного радикалу або перекису водню) [3]. Тому, виходячи із сучасної точки зору на механізми функціонування мітохондрій, доцільніше виокремлювати тканинну (мітохондріальну) гіпоксію в окремий тип гіпоксій за патогенезом. Також у класифікації С.М. Єфуні не врахована можливість розвитку вторинних тканинних гіпоксій, які виникають внаслідок накопичення протонів у міжмембранному просторі мітохондрій підчас ацидозу, що порушує функціонування мітохондріальних комплексів [4].

Враховуючи вищезазначене, вивчати дану класифікацію для майбутніх практикуючих лікарів необхідно лише у історичному аспекті. А для майбутніх вчених вона буде цікавою після корекції її недоліків відповідно до сучасних уявлень про функціонування мітохондрій.

Для практикуючих лікарів найбільш прийнятною буде етіологічна класифікація наведена О.В. Атаманом у 2012 році.

Етіологічна класифікація гіпоксій (за О.В. Атаманом, 2012)

1. Гіпоксична гіпоксія
2. Дихальна гіпоксія
3. Серцево-судинна гіпоксія
4. Гемічна гіпоксія
5. Тканинна гіпоксія

Дана класифікація є простішою та найбільше підходить для майбутніх практикуючих лікарів, оскільки вона дозволяє, після аналізу певних параметрів газового складу крові, встановити причину розвитку гіпоксичного стану та спрямувати лікувально-профілактичні заходи на корекцію впливу етіологічного фактора. Наприклад, при встановленні наявності у пацієнта гіпоксичної гіпоксії найбільш оптимальним методом лікування буде застосування нормобаричної чи гіпербаричної оксигенації. А при встановленні у пацієнта гемічної гіпоксії основні терапевтичні заходи мають бути спрямовані на відновлення функціональності гемоглобіну, або на відновлення його кількості (анемічний варіант гемічної гіпоксії).

Також слід звертати увагу здобувачів освіти на основні адаптивні реакції до гіпоксії та механізми їх розвитку. Адаптивні реакції до гіпоксії можна поділити на негайні (короткострокові) та віддалені (довгострокова адаптація).

До **негайних адаптивних реакцій** при гіпоксіях відносять: збільшення частоти дихання та серцевих скорочень, які обумовлені стимулюючим впливом вуглекислого газу (CO₂) на дихальний та судино-руховий центри в довгастому мозку; вихід еритроцитів із депо (під дією катехоламінів); централізація кровообігу (при гіпоксії

всього організму) або розвиток артеріальної гіперемії (при локальній гіпоксії), яка обумовлена збільшенням продукції оксиду азоту від NO-синтази та нітритредуктази [5]; перехід клітин до стану максимального функціонального спокою (не стосується таких органів як серце та головний мозок), що виникає внаслідок зниження продукції АТФ при недостатці кисню; активація безкисневих механізмів продукції АТФ для компенсації енергетичних витрат на функціонування найбільш важливих клітинних систем (К-На-АТФаза, тощо); зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну вправо внаслідок накопичення кислих продуктів метаболізму клітин.

До **віддалених адаптивних реакцій** при гіпоксіїх відносять: еритроцитоз, що виникає внаслідок збільшення продукції еритропоетину нирками; ангиогенез в гіпоксичних ділянках, який забезпечується активацією транскрипційного фактора hypoxia-induced factor-1 (HIF-1) з подальшою активацією осі SNHG1/miR-199a-3p/TFAM [6]; збільшення концентрації міоглобіну у м'язах, що забезпечує депонування кисню в цих тканинах та його вивільнення при падінні парціального тиску O_2 нижче 10-15 мм рт. ст., після чого деоксигенований міоглобін виступає в ролі потужної нітрит-нітритредуктази та стимулює утворення оксиду азоту [7]; збільшення продукції HIF-1 також потенціює антиоксидантний захист мітохондрій та збільшує ступінь спряженості окиснення та фосфорилування у мітохондріях, окрім цього HIF-1 посилює ефект Варбурга (анаробний гліколіз з послідуною метаболізацією молочної кислоти), що додатково забезпечує клітини енергією [8, 9]; окрім якісних змін у мітохондріях зростає також і їх кількість, що забезпечується складною взаємодією між HIF-1 (який знижує біогенез мітохондрій та стимулює мітофагію) та NRF-2 (який активується внаслідок оксидативної сигналізації під час гіпоксії та стимулює проліферацію мітохондрій) [10].

У підсумку здобувачі освіти мають розуміти, що адаптивні реакції до гіпоксичних станів (особливо ті, що забезпечують довготривалу адаптацію тканин та органів до гіпоксії) регулюються низкою транскрипційних факторів, центральний з яких - HIF-1.

Окрім знань про механізми розвитку адаптивних реакцій викладачу слід звернути увагу на відпрацювання здобувачами освіти алгоритму визначення типу гіпоксії за показниками газового складу крові (Приклад 1).

Приклад 1

| | |
|---------------------------------|-----|
| $p_{\text{атм}}O_2$ (мм рт.ст.) | 160 |
| pAO_2 (мм рт.ст.) | 110 |
| p_aO_2 (мм рт.ст.) | 88 |
| p_vO_2 (мм рт.ст.) | 29 |
| p_aCO_2 (мм рт.ст.) | 34 |
| S_aO_2 (%) | 96 |
| S_vO_2 (%) | 52 |
| ХОД (л/хв) | 8,5 |
| ХОК (л/хв) | 6,3 |

pH 7,38

Молочна кислота (мг%) 16,5

Алгоритм визначення типу гіпоксії (відповідно до етіологічної класифікації) має складатись з наступних кроків:

1. **Виключення наявності гіпоксичної гіпоксії.** Для цього достатньо перевірити наявність достатнього парціального тиску кисню у атмосферному повітрі ($p_{\text{атм}}O_2$; нормальні величини 158–160 мм рт. ст.). При встановленні зниженого парціального тиску кисню в атмосфері подальший аналіз припиняється і встановлюється висновок про наявність гіпоксичної гіпоксії. При нормальному парціальному тиску кисню в атмосфері аналіз продовжується за пунктом 2.

2. **Виключення наявності респіраторної (дихальної) гіпоксії.** Проводиться в 2 етапи. Спочатку перевіряється ступінь вентиляції легень для чого слід порівняти парціальний тиск кисню в альвеолярному повітрі (p_AO_2 ; нормальні величини 105–110 мм рт. ст.). При його нормальних величинах порушення вентиляції відсутні, проте виключати наявність респіраторної (дихальної) гіпоксії ще не можна. Додатково про вентиляцію легень дає уявлення хвилинний об'єм дихання (ХОД). Далі слід перевірити парціальний тиск кисню в артеріях (p_aO_2 ; нормальні величини 95–100 мм рт. ст.), оскільки при його зниженні при нормальних значеннях p_AO_2 відбувається порушення дифузії кисню в альвеолах легень. При нормальних показниках p_AO_2 та p_aO_2 наявність респіраторної (дихальної) гіпоксії можна виключити та перейти до пункту 3. При встановленні наявності респіраторної (дихальної) гіпоксії подальша перевірка не проводиться.

3. **Виключення наявності гемічної (кров'яної) гіпоксії.** Необхідно перевірити якість та кількість гемоглобіну. При зниженні кількості гемоглобіну нижче норми можна одразу встановити наявність гемічної гіпоксії (анемічний варіант). При нормальній кількості гемоглобіну слід перевірити його якість, що включає в себе виявлення метгемоглобіну та оцінку здатності кисню з'єднуватись з гемоглобіном (оцінка сатурації S_aO_2 , нормальні величини 97–98%). При встановленні нормальної кількості та якості гемоглобіну наявність гемічної гіпоксії можна виключити та перейти до пункту 4. При встановленні наявності гемічної (кров'яної) гіпоксії подальша перевірка не проводиться.

4. **Виключення наявності циркуляторної (гемодинамічної) гіпоксії.** Для встановлення наявності циркуляторної (гемодинамічної) гіпоксії необхідно розрахувати артеріо-венозну різницю за киснем (ABP, нормальні величини – 45-50 мм рт. ст.). При збільшенні ABP більше норми встановлюється наявність циркуляторної (гемодинамічної) гіпоксії. Додаткову інформативність про порушення циркуляції несе хвилинний об'єм кровотоку (ХОК).

5. **Виключення наявності тканинної (гістотоксичної) гіпоксії.** Встановлюється при зни-

женні АВР нижче 45 мм рт. ст.

Провівши аналіз Прикладу 1 за зазначеним алгоритмом ми можемо встановити наявність у пацієнта респіраторної (дихальної) гіпоксії з порушенням процесів дифузії газів у легенях.

Звісно даний алгоритм є досить спрощеним та не охоплює всього патогенезу гіпоксичних станів, проте він дозволяє швидко встановити попередній діагноз та вирішити ситуаційні задачі типу КРОК-1.

Висновки

Використання зазначеного методичного підходу при викладанні студентам патофізіології гіпоксичних станів покращить якість освіти, збільшить рівень підготовки студентів до іспиту КРОК-1 та надасть необхідні практичні навички для оцінки газового складу крові, що будуть необхідні на клінічних дисциплінах.

Література

1. Kim JJ, Lee E, Ryu GR, et al. Hypoxia Increases β -Cell Death by Activating Pancreatic Stellate Cells within the Islet. *Diabetes Metab J.* 2020 Dec;44(6):919-927.

2. Guo Y, Tan J, Miao Y, et al. Effects of Microvesicles on Cell Apoptosis under Hypoxia. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Apr 17;2019:5972152.

3. Wu X, Gong L, Xie L, et al. NLRP3 Deficiency Protects Against Intermittent Hypoxia-Induced Neuroinflammation and Mitochondrial ROS by Promoting the PINK1-Parkin Pathway of Mitophagy in a Murine Model of Sleep Apnea. *Front Immunol.* 2021 Feb 24;12:628168.

4. Damgaci S, Ibrahim-Hashim A, Enriquez-Navas PM, et al. Hypoxia and acidosis: immune suppressors and therapeutic targets. *Immunology.* 2018 Jul;154(3):354-362.

5. La Padula PH, Czerniczyniec A, Bonazzola P, et al. Acute hypobaric hypoxia and cardiac energetic response in prepubertal rats: Role of nitric oxide. *Exp Physiol.* 2021 May;106(5):1235-1248.

6. Zuo Y, Qu C, Tian Y, et al. The HIF-1/SNHG1/miR-199a-3p/TFAM axis explains tumor angiogenesis and metastasis under hypoxic conditions in breast cancer. *Biofactors.* 2021 May;47(3):444-460.

7. Quesnelle K, Guimaraes DA, Rao K, et al. Myoglobin promotes nitrite-dependent mitochondrial S-nitrosation to mediate cytoprotection after hypoxia/reoxygenation. *Nitric Oxide.* 2020 Nov 1;104-105:36-43.

8. Li HS, Zhou YN, Li L, et al. HIF-1 α protects against oxidative stress by directly targeting mitochondria. *Redox Biol.* 2019 Jul;25:101109.

9. Nagao A, Kobayashi M, Koyasu S, et al. HIF-1-Dependent Reprogramming of Glucose Metabolic Pathway of Cancer Cells and Its Therapeutic Significance. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 9;20(2):238.

10. Thomas LW, Ashcroft M. Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria. *Cell Mol Life Sci.* 2019 May;76(9):1759-1777.

Реферат

МЕТОДИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРЕПОДАВАНИЮ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ДЛЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

Акимов О.Е., Соловьёва Н.В., Заколodная Е.Э., Мищенко А.В., Костенко В.А.

Ключевые слова: магистр медицины, патофизиология, гипоксия, качество образования, преподавание.

Гипоксия является одним из наиболее распространенных факторов, который приводит к гибели клеток. Поэтому знание современных взглядов на механизмы развития гипоксического повреждения на клеточном уровне необходимо для соискателей образования для улучшения качества лечения многих заболеваний. Цель данной работы – разработать и обосновать методический подход к преподаванию патофизиологии гипоксических состояний для студентов медицинского факультета с учетом современных взглядов на механизмы развития гипоксий. Основное содержание. В историческом аспекте для изучения соискателям образования предлагается классификация гипоксических состояний, предложенная С.Н. Ефуни. Изучать данную классификацию для будущих практикующих врачей необходимо только в историческом аспекте. А для будущих ученых она будет интересна после коррекции ее недостатков в соответствии с современными представлениями о функционировании митохондрий. Для практикующих врачей наиболее приемлемой будет этиологическая классификация. Данная классификация проще и наиболее подходит для будущих практикующих врачей, поскольку она позволяет, после анализа определенных параметров газового состава крови, установить причину развития гипоксического состояния и направить лечебно-профилактические мероприятия на коррекцию воздействующего этиологического фактора. Предложено акцентировать внимание соискателей образования на простом и эффективном алгоритме определения типа гипоксии по показателям газового состава крови. Алгоритм включает в себя пять последовательных шагов: 1) исключение наличия гипоксической гипоксии; 2) исключение наличия респираторной (дыхательной) гипоксии; 3) исключение наличия гемической (кровяной) гипоксии; 4) исключение наличия циркуляторной (гемодинамической) гипоксии; 5) исключение наличия тканевой (гистотоксической) гипоксии. Выводы. Использование указанного методического подхода при преподавании студентам патофизиологии гипоксических состояний улучшит качество образования, увеличит уровень подготовки студентов к экзамену КРОК-1 и предоставит необходимые практические навыки для оценки газового состава крови, необходимые на клинических дисциплинах.

Summary

METHODOLOGICAL APPROACH TO TEACHING PATHOPHYSIOLOGY OF HYPOXIC CONDITIONS FOR MEDICAL STUDENTS

Akimov O.Ye., Solovyova N.V., Zakolodna O.E., Mishchenko A.V., Kostenko V.O.

Key words: Master's degree of medicine, pathophysiology, hypoxia, quality of education, teaching.

Hypoxia is one of the most common factors leading to cell death. Therefore, knowing modern views on the mechanisms of development of hypoxic damage at the cellular level is essential for students to improve the quality of treatment of many diseases. The purpose of this work is to develop and substantiate a methodological approach to teaching the pathophysiology of hypoxic conditions for medical students, taking into account modern views on the mechanisms of hypoxia. The classification of hypoxic states proposed by S.N. Yefuni can be presented to the students to highlight the historical background of the question. In terms

of practical implication, it is necessary to discuss its shortcomings in accordance with modern ideas about the functioning of mitochondria. Etiological classification can be viewed as the most acceptable for practitioners. This classification is simpler and most suitable for future practitioners, as it enables after the analysis of certain parameters of gas composition in the blood to establish the causes of the development of hypoxic state and to choose the proper treatment and prophylactic measures to correct the effects caused by etiological factor. This article offers students a simple and effective algorithm for determining the type of hypoxia by indicators of blood gas composition. The algorithm includes five successive steps: 1) to rule out the presence of hypoxic hypoxia; 2) to rule out the presence of respiratory (breathing) hypoxia; 3) to exclude haemic (blood) hypoxia; 4) to exclude the presence of circulatory (hemodynamic) hypoxia; 5) to exclude the presence of tissue (histotoxic) hypoxia. Conclusion. The use of this methodological approach in teaching students the pathophysiology of hypoxic conditions will improve the quality of education, increase the level of students' readiness to the licensing exam KROK-1 and provide with the practical skills needed to assess blood gas composition that are applicable in other clinical disciplines.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.146

УДК: 378.147+37.091.212

Атаманчук О.В.

ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ ВИБІРКОВИХ ДИСЦИПЛІН КАФЕДРОЮ ГІСТОЛОГІЇ, ЦИТОЛОГІЇ ТА ЕМБРІОЛОГІЇ ІФНМУ

Івано-Франківський національний медичний університет

Реформування медичної освіти та запровадження нових освітньо- професійних програм передбачає перехід до компетентісно-орієнтованого підходу у підготовці лікарів, де в результаті інтеграції понять знання-розуміння-навички формують компетенції тобто здатність і готовність до професійної діяльності. На сьогодні, кваліфікований медичний фахівець характеризується не тільки великим обсягом знань, але й умінням самостійно вирішувати складні завдання. Введення в навчально-освітній процес підготовки фахівців магістерського рівня вищої освіти, спеціальності 222 "Медицина" елективних дисциплін природничого спрямування веде до формування у майбутнього лікаря необхідного спектру загальних та фахових компетенцій, розвитку клінічного мислення, посилення мотивації до самовдосконалення. Професорсько-викладацьким складом кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету було розроблено робочі навчальні програми двох вибіркових дисциплін із актуальних розділів медицини: "Теоретичні основи сучасних репродуктивних технологій" та "Морфологічні основи клітинної терапії" для студентів першого курсу медичного факультету. Дані дисципліни мають велике теоретично-прикладне значення для наукової і практичної медицини, адже забезпечують поглиблене оволодіння знаннями з основ регенеративної медицини та клітинної терапії, принципами вчення про стовбурові клітини, теоретичними основами принципів репродуктивних технологій, надають відповіді на низку етичних, деонтологічних та нормативно-правових питань їх використання в клініці. Практичні заняття проводяться на базах спеціалізованого консультативно-лікувального відділення допоміжних репродуктивних технологій Державного закладу «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України, навчально-науково-практичного центру "Мікроскопія". Центр обладнаний персональними комп'ютерами, інтерактивним мультимедійним проектором, світловими мікроскопами лабораторного класу, ССD-відеокамерою, цифровою камерою, програмним забезпеченням для здійснення аналізу зображень. Навчальні кімнати кафедри обладнані телевізійними панелями, персональними комп'ютерами з кабельним доступом до "хмаркових" баз даних гістологічних зображень з використанням технологій "цифрової" мікроскопії. Колекція мікропрепаратів у навчальній лабораторії налічує близько 4 тис. екземплярів. Вивчення запропонованих вибіркових дисциплін сприяє формуванню в здобувачів освіти чіткого уявлення про сучасні можливості допоміжних репродуктивних технологій, та можливості регенеративної медицини та клітинної терапії, їх обмеження та перспективи подальшого прогресу з метою вирішення проблем депопуляції, підвищення ефективності лікування хвороб центральної та периферичної нервової систем, захворювань серцево-судинної та ендокринної систем. Знання та навички отримані на вибіркових дисциплінах можуть стати основою для усвідомленого вибору майбутньої лікарської спеціальності чи подальших наукових досліджень.

Ключові слова: вибіркові дисципліни, компетенції, здобувачі освіти, міжпредметна інтеграція.

Медична освіта України, що перебуває на сьогоднішній час у стані реформування, передбачає пошук ефективних навчальних методів з метою підвищення якості підготовки випускників різних освітніх рівнів. З метою успішного вирішення професійних завдань та високої конкурентоздатності на ринку праці, лікар сьогодення

повинен володіти вмінням швидко знаходити, аналізувати та узагальнювати потрібну інформацію, логічно мислити, використовуючи нові наукові знання у своїй професійній діяльності, організовувати та вести дослідницьку діяльність. Реалізація цих завдань лежить в основі компетентісного підходу підготовки фахівців медич-

ними навчальними закладами [1].

У широкому розумінні “професійна компетенція” передбачає володіння знаннями, навичками та методами для досягнення максимального позитивного результату. Випускник вищої медичної школи повинен набути широкий спектр загальнокультурних та професійних компетенцій, що передбачають несення соціальної та етичної відповідальності за прийняті рішення, здатність діяти в нестандартних ситуаціях, готовність до роботи в колективі, здатність аналізу та оприлюднення медичної інформації на основі доказової медицини, здатністю до участі у проведенні наукових досліджень.

У викладанні фундаментальних медичних дисциплін одним із головних завдань викладача є формування у здобувачів освіти здатності застосування теоретичних знань у практичній діяльності. Етап перетворення знань на вміння, а вміння на компетентність найбільш складний, тривалий, і потребує багаторазового тренування. Метою освітніх програм з медицини, реалізація яких в умовах пандемії COVID-19 відбувається за дистанційною чи змішаною формами навчання, полягає у формуванні здатності застосовувати набуті знання, уміння, навички та розуміння з гуманітарних, фундаментальних та професійно-орієнтованих дисциплін для вирішення різнопланових завдань у практичній діяльності лікаря в галузі охорони здоров'я на відповідній посаді. В цих умовах впровадження в освітньо-професійну програму підготовки лікарів елективних дисциплін природничого спрямування веде до формування у майбутнього лікаря необхідного спектру загальних та фахових компетенцій, розвитку клінічного мислення, посилення мотивації до самовдосконалення.

Метою роботи було висвітлення способу реалізації компетентісно-орієнтованого підходу у викладанні елективних дисциплін кафедрою гістології цитології та ембріології в Івано-Франківському національному медичному університеті.

Під поняттям “компетенція” у вищій медичній освіті розуміють сукупність якостей особистості, заснованих на знаннях, вміннях та способах діяльності у сфері охорони здоров'я та медицини, що реалізуються у здатності та готовності сучасних фахівців до вирішення складних спеціалізованих завдань керуючись особистою відповідальністю та досвідом.

У сучасному інформаційному середовищі важливим напрямом підготовки медичних працівників стає розвиток здатності вчитися, що лежить в основі компетентісного підходу навчання. Здатність навчатися передбачає опору на фундаментальну базу, яку у медичному виші забезпечують природничі і теоретичні дисципліни. Різні навчальні предмети мають своє оптималь-

не співвідношення основних компонент, що визначається місцем та роллю дисципліни в ідеальній моделі лікаря. Тому оптимальне співвідношення фундаментальних та компетентісних складових у різних напрямках підготовки лікарів стає важливим завданням при розробці освітньо-професійних програм [2].

Важливим завданням проблемно-орієнтованого підходу є підвищення мотивації студентів, особливо при вивченні теоретичних та природничих дисциплін зокрема гістології, цитології та ембріології, яка передбачає вивчення цитологічних та гістофізіологічних основ життєдіяльності організму. Сам предмет охоплює вивчення мікроскопічної та субмікроскопічної будови структур організму людини, що дає можливість глибше і повніше дослідити закономірності їхнього розвитку та змін у різноманітних умовах життєдіяльності. Одним із негативних факторів, який зауважують усі учасники навчального процесу, в процесі опанування фундаментальних дисциплін, і зокрема гістології, цитології та ембріології, є неузгодженість у розвитку ключових компетенцій між забезпечувачими і забезпечуваними кафедрами. Відсутність чіткої міждисциплінарної інтеграції призводить до низького виживання знань з однієї сторони та нераціонального використання навчального часу – з іншої, внаслідок неоволодіння здобувачами освіти базовими знаннями і навичками попередньої в ієрархії навчального процесу кафедри [3].

Для підсилення міжпредметної інтеграції між фундаментальними та клінічними дисциплінами, підвищення навчальної мотивації студентів, отримання ними професійних знань, що стануть основою для їхньої майбутньої практичної підготовки і наукової діяльності, колективом кафедри гістології цитології та ембріології ІФНМУ було запропоновано впровадження в освітньо-професійну програму спеціальності 222 “Медицина” двох елективних дисциплін для студентів першого курсу медичного факультету.

Вибіркова навчальна дисципліна “Теоретичні основи сучасних репродуктивних технологій” має теоретично-прикладне значення для наукової та практичної медицини та забезпечує поглиблене оволодіння знаннями з ембріології гаметогенезу, ранніх етапів ембріогенезу - запліднення, дроблення та імплантації, теоретичними основами принципів допоміжних репродуктивних технологій (екстракорпорального запліднення, ін'єкції сперматозоїдів у цитоплазму овоцита, хетчинга, донації статевих клітин, переносу гамет та ембріонів, криоконсервації та вітрифікації гамет і ембріонів). Вивчення дисципліни сприяє формуванню в студентів чіткого уявлення про сучасні можливості допоміжних репродуктивних технологій, їх обмеження та перспективи подальшого прогресу з метою вирішення гострої

проблеми депопуляції, закладає основи для подальшого поглибленого вивчення клінічної ембріології та прикладних аспектів сучасних репродуктивних технологій в курсах медичної генетики, акушерства та гінекології, андрології [4]. Практичні заняття із вибіркової дисципліни “Теоретичні основи сучасних репродуктивних технологій” обсягом 30 годин проводяться на базах спеціалізованого консультативно-лікувального відділення допоміжних репродуктивних технологій Державного закладу «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України та навчально-науково-практичного центру “Мікроскопія”. Останній обладнаний персональними комп'ютерами, інтерактивним мультимедійним проектором, світловими мікроскопами лабораторного класу, CCD-відеокамерою, цифровою камерою, програмним забезпеченням для здійснення аналізу зображень. Навчальна лабораторія з колекцією тематичних ембріологічних мікропрепаратів сприяє здобуттю студентами навичок світлової мікроскопії сперми, препарати овоцита, зиготи, бластоцисти. Відповідні зображення здобувачі освіти замальовують у альбом та оформляють у вигляді протоколу. З метою покращення рейтингового балу робочою навчальною програмою дисципліни студентам надається можливість виконання індивідуальної самостійної роботи шляхом підготовки реферативної доповіді з мультимедійною презентацією та виступом на практичному занятті за відповідною темою.

Ще одна вибіркова дисципліна “Морфологічні основи клітинної терапії” вивчається студентами 1 курсу у другому семестрі та сприяє формуванню у них чіткого уявлення про сучасні можливості регенеративної медицини та клітинної терапії з метою підвищення ефективності лікування хвороб центральної та периферичної нервової систем, захворювань серцево-судинної та ендокринної систем, в гематології, травматології та ортопедії, клінічній імунології. Знання та вміння, отримані при вивченні дисципліни, закладають основи вивчення студентами окремих аспектів патологічної анатомії, патологічної фізіології, імунології, клінічних дисциплін, що передбачає інтеграцію викладання з ними. Опанування здобувачами освіти даного предмету закладає у них об'єктивне уявлення про закономірності перебігу процесів диференціювання, фізіологічної та репаративної регенерації тканин та органів, основи вчення про стовбурові клітини, принципи, можливості та обмеження регенеративної медицини та клітинної терапії, законодавчі та етичні проблеми їх застосування в клініці. Практичні заняття проводяться у навчальних кімнатах обладнаних телевізійними панелями, персональними комп'ютерами з кабельним доступом до “хмар-

кових” баз даних гістологічних зображень з використанням технологій “цифрової” мікроскопії, бінокулярними мікроскопами з план-ахроматичною оптикою, тринокулярними біологічними мікроскопами. Колекція мікропрепаратів у навчальній лабораторії налічує близько 4 тис. екземплярів [5].

Слід зазначити що у реалізації компетентнісного підходу при вивченні вибіркової дисципліни науково-педагогічними працівниками кафедри гістології поряд із традиційними пояснювально-ілюстративним та репродуктивним методами застосовуються дослідницькі та інтерактивні методи, що передбачають використання “хмаркових” технологій та базуються на засадах цифрової мікроскопії.

Рівень оволодіння ключовими компетенціями із зазначених вибіркової дисциплін оцінюється на підсумковому модульному контролі, де студентам пропонується дати усну відповідь на 2 теоретичних питання, провести діагностику та описання двох гістологічних препаратів.

Висновки

Розробка та впровадження в навчально-освітню програму підготовки магістра спеціальності 222 “Медицина” елективних дисциплін кафедри гістології, цитології та ембріології сприятиме розвитку клінічного мислення, поглибленню і систематизації знань і умінь у здобувачів освіти необхідних для успішного професійного розвитку конкурентоспроможного на ринку праці лікаря.

Література

1. Gel'man VY, Khmel'nitskaya NM. Kompetentnostnyy podkhod v prepodavanii fundamental'nykh distsiplin v meditsinskom vuze [Competence-based approach while teaching fundamental science subjects at medical university]. *Obrazovaniye i nauka*. 2016;(4):33-46. (Russian)
2. Osvitn'o-profesiyna prohrama “Stomatolohiya” druhoho (mahisters'koho) rivnya vyshchoyi osvity. Ivano-Frankivs'kyy natsional'nyy medychnyy universytet [Educational professional program Stomatology the second (master's) level of higher education. Ivano-Frankivsk National Medical University]. *Osvitn'o-profesiyna prohrama Stomatolohiya 2021 (redaktsiya 2020-02)* [Internet]. Available from: <https://ifnmu.edu.ua/uk/publicna-informatsiya/osvitni-prohramy>
3. Alekseyeva N, Vorontsova Z, Shyshkina V, et al. Osobennosti prepodavaniya elektivnykh distsiplin na morfologicheskikh kafedrah VGMU im N.N. Burdenko [Features of teaching elective disciplines at the morphological departments of VSMU named after N.N. Burdenko]. *Forcipe*. 2021; 3(1):18-21.
4. Herashchenko SB, Dyel'tsova OI, Kulynych HB, et al. Teoretychni osnovy suchasnykh reproductyvykh tekhnolohiy. Robocha navchal'na prohrama vybirkovoyi navchal'noyi dystsyplyny [Theoretical foundations of modern reproductive technologies. Working curriculum of elective discipline]. Ivano-Frankivsk; 2020 [Internet]. Available from: <https://ifnmu.sharepoint.com/sites/usdoc/Shared%20Documents/FOrms/AllItems.aspx?viewid=49966926%2D13b4%2D4a8b%2Db530%2D055505eb945f>
5. Herashchenko SB, Dyel'tsova OI, Kulynych HB, Yurakh GYu. Morfolohichni osnovy klityynoyi terapiyi. Robocha navchal'na prohrama vybirkovoyi navchal'noyi dystsyplyny [Morphological fundamentals of cell therapy. Working curriculum of elective discipline]. Ivano-Frankivsk; 2020 [Internet]. Available from: <https://ifnmu.sharepoint.com/sites/usdoc/Shared%20Documents/FOrms/AllItems.aspx?viewid=49966926%2D13b4%2D4a8b%2Db530%2D055505eb945f>

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ЭЛЕКТИВНЫХ ДИСЦИПЛИН КАФЕДРОЙ ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ ИФНМУ Атаманчук О.В.

Ключевые слова: элективные дисциплины, компетенции, соискатели образования, междисциплинарная интеграция.

Реформирование медицинского образования и внедрение новых образовательно-профессиональных программ предполагает переход к компетентно-ориентированному подходу в подготовке врачей, где в результате интеграции понятий знания-понимания-навыки формируют компетенции, то есть способность и готовность к профессиональной деятельности. На сегодняшний день квалифицированный медицинский специалист характеризуется не только большим объемом знаний, но и умением самостоятельно решать сложные задачи. Введение в учебно-образовательный процесс подготовки специалистов магистерского уровня высшего образования, специальности 222 "Медицина" элективных дисциплин естественно-научной направленности ведет к формированию у будущего врача необходимого спектра общих и профессиональных компетенций, развития клинического мышления, усиления мотивации к самосовершенствованию. Профессорско-преподавательским составом кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Ивано-Франковского национального медицинского университета были разработаны рабочие учебные программы двух элективных дисциплин по актуальным разделам медицины: "Теоретические основы современных репродуктивных технологий" и "Морфологические основы клеточной терапии" для студентов первого курса медицинского факультета. Данные дисциплины имеют большое теоретически-прикладное значение для научной и практической медицины, ведь обеспечивают углубленное овладение знаниями из основ регенеративной медицины и клеточной терапии, принципами учения о стволовых клетках, теоретическими основами принципов репродуктивных технологий, дают ответы на ряд этических, вопросов их использования в клинике. Практические занятия проводятся на базах специализированного консультативно-лечебного отделения вспомогательных репродуктивных технологий Государственного учреждения «Прикарпатский центр репродукции человека» МЗ Украины, учебно-научно-практического центра «Микроскопия». Центр оснащен персональными компьютерами, интерактивным мультимедийным проектором, световыми микроскопами лабораторного класса, ССD-видеокамерой, цифровой камерой, программным обеспечением для анализа изображений. Учебные комнаты кафедры оборудованы телевизионными панелями, персональными компьютерами с кабельным доступом к "облачным" базам данных гистологических изображений с использованием технологий "цифровой" микроскопии. Коллекция микропрепаратов в учебной лаборатории насчитывает около 4 тыс. экземпляров.

Изучение предложенных элективных дисциплин способствует формированию у соискателей образования четкого представления о современных возможностях вспомогательных репродуктивных технологий и возможностях регенеративной медицины и клеточной терапии, их ограничения и перспективы дальнейшего прогресса с целью решения проблем депопуляции, повышение эффективности лечения заболеваний центральной и периферической нервной систем, заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Знания и навыки, полученные на элективных дисциплинах, могут стать основой для осознанного выбора будущей врачебной специальности или дальнейших научных исследований.

Summary

PECULIARITIES OF TEACHING ELECTIVE DISCIPLINES AT THE DEPARTMENT OF HISTOLOGY, CYTOLOGY AND EMBRYOLOGY, IVANO FRANKIVSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

Atamanchuk O.V.

Key words: elective disciplines, competencies, students, interdisciplinary integration.

The reformation of medical education and the introduction of new educational and professional programs presuppose a transition towards a competence-oriented approach in the training doctors that will result in the integration of the concepts of knowledge-understanding-skills and the development of proper competencies, defined as the ability and readiness for professional activity. Today, a qualified medical specialist is characterized not only by having a deep knowledge, but also by the ability to solve complex problems independently. The implementation of elective disciplines of natural science into the educational process of training specialists at the Master's level in the specialty 222 "Medicine" is aimed at fostering the necessary spectrum of general and professional competencies in the future doctor, developing clinical thinking, and enhancing motivation for self-improvement. The teaching staff of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Ivano-Frankivsk National Medical University has developed working curricula for two selected disciplines related to medicine and natural sciences: "Theoretical Foundations of Modern Reproductive Technologies" and "Morphological Foundations of Cell Therapy" for first-year students of the Faculty of Medicine. These disciplines are of great theoretical and applied importance for fundamental and clinical medicine because they provide an in-depth mastery of knowledge from the basics of regenerative medicine and cell therapy, the principles of the doctrine of stem cells, the theoretical foundations of the principles of reproductive technologies, and provide answers to a number of ethical questions the doctor have to encounter in the clinics. Practical classes are conducted on the basis of a specialized consultative and

treatment department of assisted reproductive technologies of the State Institution "Precarpathian Centre for Human Reproduction" of the Ministry of Health of Ukraine, educational and scientific-practical centre "Microscopy". The centre is equipped with personal computers, an interactive multimedia projector, laboratory-grade light microscopes, a CCD video camera, a digital camera, and image analysis software. The study rooms of the department are equipped with television panels, personal computers with cable access to "cloud" databases of histological images using digital microscopy technologies. The collection of micropreparations in the educational laboratory totals about 4 thousand copies. The proposed elective disciplines contributes to the formation of a clear understanding of the modern possibilities of assisted reproductive technologies and the possibilities of regenerative medicine and cell therapy, their limitations and the prospects for further progress in order to solve the problems of depopulation, increasing the efficiency of treatment of diseases of the central and peripheral nervous systems, diseases of the cardiovascular and endocrine systems. The knowledge and skills gained thought elective disciplines can create a basis for a conscious choice of a future medical specialty or directions of further scientific research.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.150

УДК 378.6:61.016:616.31-085.01

Бублій Т.Д., Петрушанко Т.О., Костиренко О.П., Дубовая Л.І.

ТРАДИЦІЇ КОМПЕТЕНТІСНОГО НАВЧАННЯ НА КАФЕДРІ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ ПДМУ

Полтавський державний медичний університет

Організація та реалізація навчального процесу для здобувачів вищої освіти, формування в них необхідних компетентностей передбачає застосування нового підходу до процесу проектування навчальних занять, обґрунтування та добір освітніх інструментів формування компетентностей та критеріїв їх оцінювання. Мета статті – обговорити значущість та співвідношення професійних знань, навичок та професійних компетенцій, що формуються в процесі навчання лікарів-стоматологів у вузі. На кафедрі терапевтичної стоматології є певний багаторічний досвід формування компетентності у студентів. Він дозволяє здійснювати освоєння чотирьох типів досвіду – пізнавальної діяльності (отримання знань), здійснення відомих способів діяльності (умінь), творчої діяльності (уміння приймати ефективні рішення у проблемних ситуаціях), здійснення емоційно-ціннісних відносин суспільства. У студентів у процесі навчання та освоєння освітньої компоненти «Терапевтична стоматологія» формуються загальнокультурні, загальнопрофесійні та професійні компетенції. Проведений аналіз наявних методів послідовної реалізації компетентнісного підходу на кафедрі терапевтичної стоматології підкреслює накопичений цілісний багаторічний досвід щодо виконання, освоєння та вдосконалення професійних та соціальних функцій та компетенцій, вирішення професійних та життєвих проблем, розкриває необхідність та доцільність безперервного вдосконалення формування професійних та педагогічної професійної компетентності.

Ключові слова: компетентність, компетенція, студенти, терапевтична стоматологія.

Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми кафедри терапевтичної стоматології Полтавського державно-медичного університету: «Розробка патогенетичної профілактики патологічних змін у порожнині рота осіб із внутрішніми хворобами» (державний реєстраційний № 0121U108263).

Вступ

У нових стандартах вищої медичної освіти в галузі знань "Охорони здоров'я" поряд із загальною характеристикою, обсягом кредитів ECTS, для здобуття відповідного ступеня вищої освіти зазначається перелік компетентностей фахівця, які мають бути сформовані в результаті здобуття відповідного освітньо-професійного рівня згідно національної рамки кваліфікації і відображати погляд замовника (роботодавця) на освітню і професійну підготовку потенційного працівника [6]. Стандарти містять вимоги, що регулюють професійну діяльність лікарів, перелік нормативних документів підготовки майбутніх фахівців, форми їх атестації та вимоги до активної системи внутрішнього забезпечення якості вищої освіти. Все вищезазначене передбачає перегляд організації та реалізації навчального процесу для здобувачів вищої освіти, формування в них не-

обхідних компетентностей, що в свою чергу передбачає застосування нового підходу до процесу проектування навчальних занять, обґрунтування та добір освітніх інструментів формування компетентностей та критеріїв їх оцінювання [1].

Мета роботи

Обговорити значущість та співвідношення професійних знань, навичок та професійних компетенцій, які формуються в процесі навчання лікарів-стоматологів на кафедрі терапевтичної стоматології Полтавського державного медичного університету.

Виклад основного матеріалу

У роботі використовувалися методи порівняльного аналізу, синтезу та узагальнення змісту вітчизняних та зарубіжних документів та наукових публікацій, що описують теорію та практику

застосування компетентнісного підходу в системі вищої освіти.

Потребує уточнення специфічне формулювання цілей освіти в компетентнісному підході, що є окремим важливим завданням. У той самий час необхідне і нове розуміння побудови педагогічного процесу, який передбачає не тільки зміну структури цілепокладання, а й перебудову всього освітнього процесу, з урахуванням накопиченого роками досвіду викладання. На кафедрі терапевтичної стоматології є багаторічний позитивний досвід формування компетентностей у студентів, який дозволяє здійснювати освоєння чотирьох типів досвіду:

– досвіду пізнавальної діяльності (знання, отримані з літератури, лекційний матеріал кафедри, відвідування тематичних курсів підвищення професійної майстерності, які проводяться на кафедрі та можливість здобуття певного досвіду студентами в інших навчальних центрах, використання інтернет-ресурсів) [3,5];

– досвіду здійснення відомих способів діяльності (уміння діяти за зразком – освоєння методик лікарських маніпуляцій, протоколів лікування) [4,5];

– досвіду творчої діяльності (уміння приймати ефективні рішення у проблемних ситуаціях – вирішення ситуаційних завдань, участь у клінічних розборах складних хворих, підготовка студентських наукових доповідей, участь у клінічних конференціях, що обов'язково проводились та проводяться наприкінці учбового циклу кожної групи здобувачів освіти рівня магістра останнього семестру навчання [2,4];

– досвіду здійснення емоційно-ціннісних відносин суспільства, що формуються викладачами, які є кураторами груп (особистісні орієнтації при роботі з різними пацієнтами, які потребують індивідуального підходу) [3,5].

Якість компетентностей сучасного лікаря-стоматолога також залежить від ступеня розуміння відповідальності за власні дії, що знову наголошує на особистісному розвитку майбутніх фахівців.

У студентів у процесі навчання та освоєння освітньої компоненти «Терапевтична стоматологія» на однойменній кафедрі вже понад 100 років формуються загальнокультурні (ЗК), загальнопрофесійні (ОПП) та професійні (ПК) компетенції. Усі вони традиційно формулюються відповідно до робочої програми дисципліни, відображені у силабусі, методичних рекомендаціях та вказівках до кожного практичного заняття. Формування компетенцій у студентів відбувається у ході навчання при реалізації навчального плану та робочої програми дисципліни. Розглянемо їх докладніше.

До загальнокультурних компетенцій належить здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу [7]. Вона формується під час щоденних практичних занять, лекційного курсу та проходження літньої виробничої практики по завер-

шенню VIII семестру навчання, як стоматолога-терапевта. Серед загальнопрофесійних компетенцій – готовність вирішувати стандартні завдання професійної діяльності з урахуванням різних новітніх ресурсів, термінів та технологій, у тому числі із застосуванням комп'ютера та інтернет-ресурсів; здатність застосовувати принципи етики та деонтології та інші.

Здобувач вищої освіти по освітньо-професійній програмі «Стоматологія» повинен у процесі освоєння навчальної дисципліни «Терапевтична стоматологія» вміти застосовувати та систематизувати знання, отримані на інших дисциплінах, проводити аналіз клінічних випадків з позицій сучасних наукових концепцій, проводити аналіз актуальної літератури, експериментальних та клінічних даних, стандартів та законопроектів у галузі медицини. Він повинен володіти науковими поняттями та навичками наукового аналізу, а також сучасною методологією в ході практичної діяльності та науково-дослідної роботи; повинен володіти принципами медичної етики та лікарської деонтології; навичками спілкування з пацієнтами та їх родичами. На кафедрі накопичений багаторічний досвід у цьому напрямку. Щоденні практичні заняття студентів 4 та 5 років навчання, на яких відбувається прийом стоматологічних пацієнтів із різноманітними хворобами зубів, пародонта, слизової рота під безпосередньою курацією викладачами допомагають набути зазначених компетентностей. Здатність працювати в команді, проявляти навички міжособистісної взаємодії особливо важлива для сучасного стоматолога, враховуючи технології стоматологічного прийому. На усіх практичних заняттях на кафедрі терапевтичної стоматології майбутні лікарі працюють саме у команді «лікар – асистент». Така загальна компетентність навіть оцінюється на щорічних конкурсах студентів по виконанню художньої реставрації зубів, які є традиційними на кафедрі понад 20 років. Спрямування спілкування та надання стоматологічної допомоги пацієнтам з орієнтацією на безпеку завжди було лейтмотивом роботи на кафедрі терапевтичної стоматології, але у період складної епідеміологічної ситуації стосовно Ковіду стало ще більш актуальним для здобувачів освіти[5].

До професійних компетенцій належать також вміння проводити обстеження стоматологічного хворого, вивчення провідних синдромів і симптомів, обґрунтування і формулювання попереднього діагнозу; вміння аналізувати результати обстеження стоматологічного хворого та проводити диференціальну діагностику, формулювати остаточний діагноз хвороб пародонта, визначати характер та принципи лікування пацієнтів в клініці терапевтичної стоматології, проводити первинну та вторинну профілактику стоматологічних хвороб. Процес навчання на кафедрі терапевтичної стоматології всіляко сприяє творчому зростанню фахівців, формуванню у них продуктивно-

го, а не кліпового мислення.

У процесі навчання на кафедрі терапевтичної стоматології студент у межах цих компетенцій має освоїти особливості аналізу ефективності призначеного лікування; тактики ведення складних пацієнтів в амбулаторних умовах з патологією різних органів та систем з урахуванням гендерних та вікових особливостей, їх атипичних форм, раптових, гострих та невідкладних станів, диференціального діагнозу, аналізу результатів диспансеризації, формування здорового способу життя, проводити санітарно-просвітницьку роботу тощо. Такий підхід до навчання з щоденним аналізом та оцінкою професійних компетентностей майбутніх стоматологів мотивує до постійного їх удосконалення. Клінічні розгляди хворих, клінічні конференції дозволяють якісно проаналізувати усі етапи курації пацієнта, оцінити дії студента - куратора, надати рекомендації щодо поліпшення лікування стоматологічного пацієнта, етики спілкування з хворим. Під час навчального процесу увага студентів акцентується на етіологічному підході до лікування з урахуванням усіх вимог персоніфікованої медицини. Формування для кожного пацієнта індивідуального плану обстеження та лікування вимагає знань не тільки алгоритмів діагностики, лікування та профілактики стоматологічних хвороб, а й розвитку клінічного мислення. Саме таким є спрямування усіх зусиль викладачів кафедри терапевтичної стоматології.

Важливим моментом навчання на кафедрі є також постійна увага до правильного ведення студентами медичної документації. Аналіз заповнення медичних карт стоматологічних пацієнтів є не тільки етапом курації на занятті хворих, а й обов'язковою складовою підсумкового модульного контролю по завершенню вивчення модуля 3 «Хвороби пародонта», державних іспитів.

Висновки

Проведений аналіз наявних методів послідо-

Реферат

ТРАДИЦИИ КОМПЕТЕНТНОСТНОГО ОБУЧЕНИЯ НА КАФЕДРЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ ПГМУ

Бублий Т.Д., Петрушанко Т.А., Костиренко А.П., Дубова Л.И.

Ключевые слова: компетентность, компетенция, студенты, терапевтическая стоматология.

Организация и реализация учебного процесса для соискателей высшего образования, формирование у них необходимых компетентностей предусматривает применение нового подхода к процессу проектирования учебных занятий, обоснование и подбор образовательных инструментов формирования компетентностей и критериев их оценки. Цель статьи – обсудить значимость и соотношение профессиональных знаний, навыков и профессиональных компетенций, формируемых в процессе обучения стоматологов в вузе. На кафедре терапевтической стоматологии имеется определенный многолетний опыт формирования компетентности у студентов. Он позволяет производить освоение четырех типов опыта: познавательной деятельности (получение знаний), осуществление известных способов деятельности (умений), творческой деятельности (умение принимать эффективные решения в проблемных ситуациях), осуществление эмоционально-ценностных отношений общества. У студентов в процессе обучения и освоения образовательного компонента «Терапевтическая стоматология» формируются общекультурные, общепрофессиональные и профессиональные компетенции. Проведенный анализ имеющихся методов последовательной реализации компетентностного подхода на кафедре терапевтической стоматологии подчеркивает накопленный целостный многолетний опыт выполнения, освоения и совершенствования профессиональных и социальных функций и компетенций, решения профессиональных и жизненных проблем.

вної реалізації компетентнісного підходу на кафедрі терапевтичної стоматології підкреслює накопичений цілісний багаторічний досвід щодо виконання, освоєння та вдосконалення професійних та соціальних функцій та компетенцій, вирішення професійних та життєвих проблем, розкриває необхідність та доцільність безперервного вдосконалення формування професійних та педагогічної професійної компетентності.

Перспективи подальших досліджень складаються в пошуку поєднання новітніх та традиційних методів навчання сучасних лікарів.

Література

1. Moshel TM, Popovych Iu, Bublil TD. Rol motyvatsiinoi skladovoi u protsesi stanovlennia osobystosti studentiv-stomatolohiv [The role of motivational storage in the process of becoming special students of dentistry] Materialy naukovo-praktychnoi konferentsiyi z mizhnarodnoiu uchastiu.- Poltava 22 bereznia 2018 169-170 (Ukrainian).
2. Petrushanko TO, Bublil TD, Dubovaia LI. Pojednannia tradytsiinykh ta innovatsiinykh metodiv navchannia na kafedri terapevtychnoi stomatolohii [Combination of traditional and innovative teaching methods at the Department of Therapeutic Dentistry] IV Mizhnarodna naukovo-praktychna konferentsiia «Aktualni pytannia lnhvistyky, profesiinoi lnhvo-dydaktyky, psykhologii i pedahohiky vyshchoi shkoly» 7-8 lystopada 2019 Poltava: 2019:317-320 (Ukrainian).
3. Petrushanko TO, Bublil TD, Dubovaia LI. Uprovadzhennia innovatsiinykh osvitnikh tekhnolohii navchannia ta vykladannia na kafedri terapevtychnoi stomatolohii UMSA [Introduction of innovative educational technologies of teaching and learning at the Department of Therapeutic Dentistry UMSA Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Visnyk UKRAYINS'KOI MEDYCHNOI stomatolohichnoyi akademii 2019;4(68):110-113. (Ukrainian).
4. Petrushanko TO, Bublil TD, Dubovaia LI. Osoblyvosti ta perspektyvy dystantsiinoho navchannia na kafedri terapevtychnoi stomatolohii [Features and prospects of distance learning at the Department of Therapeutic Dentistry]. Problemy bezpererвної medychnoi osvity ta nauky 2021; 1(41):14-16.(Ukrainian).
5. Pro zatverdzhennia standartu vyshchoi osvity za spetsialnistiu 221 «Stomatolohiia» dlia druho (mahisterskoho) rivnia vyshchoi osvity Nakaz MON № 879 vid 24.06.2019 roku Available from: http://ru.osvita.ua/legislation/Vishya_osvita/65042/
6. Khutorskyi AV. Tekhnolohiia proektuvannia kliuchovykh ta predmetnykh kompetentsii [Technology of designing key and subject competencies] Eidos: internet-zhurnal. 2005; 12 hrudnia Available from: <http://www.eidos.ru/journal/2005/1212.htm>
7. Zymova IA. Kompetentsiia i kompetentnist u konteksti kompetentsiinoho pidkhodu v osviti [Competence and competence in the context of the competence approach in education] Vcheni zapysky natsionalnoho suspilstva prykladnoi lnhvistyky. 2014; 4:16-31. (Ukrainian).

Summary

TRADITIONS OF COMPETENCY-BASED TRAINING AT THE DEPARTMENT OF THERAPEUTIC DENTISTRY OF POLTAVA STATE MEDICAL UNIVERSITY

Bubliy T.D., Petrushanko T.A., Kostyrenko O.P., Dubovaya L.I.

Key words: competency, competency-based training, students, therapeutic dentistry.

The organization the educational process in the higher education implies the formation of critical competencies in students that require the adoption of new approaches in terms of designing practical classes or sessions, the grounds for selecting teaching tools to develop competencies and elaborating criteria for their assessment. The purpose of this article is to discuss the significance and correlation of professional knowledge, skills and professional competencies formed in the process of teaching dentistry disciplines at the university. At the Department of Therapeutic Dentistry there is a high potential in fostering fine competencies in a wide range of dentistry manipulations. The students are taught to broaden their cognitive capacity (gaining knowledge); they are instructed on how to apply specific knowledge through the various kinds of profession-focused activities, i.e. to improve skills. Much attention is also paid to the creative aspect of dentistry education, and creative capacity is defined as the ability of dentists with sufficient standardized knowledge and competence to adapt effectively to different situations based on basic expertise. This is the reason why creative capacity should be viewed anew in the field of medical education. Moreover, the students have to learn the key core cultural issues as well as must be educated to avoid stereotyping, but to also be aware of normative cultural values that can affect their relationship with patients or colleagues. The analysis of the available methods aimed at the sustainable implementation of the competency-based approach at the Department of Therapeutic Dentistry has demonstrated the valuable experience of many years in holistic health-care professional training.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.153

УДК 377.36:61.016:579:331.546

Дерев'яно Т.В., Звягольська І.М., Полянська В.П.

ФОРМУВАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ МАЙБУТНІХ МЕДИЧНИХ СЕСТЕР ПРИ ВИКЛАДАННІ ОСВІТНЬОЇ КОМПОНЕНТИ «МІКРОБІОЛОГІЯ»

Полтавський державний медичний університет

Нині відмічається тенденція щодо постійного зростання ролі медичної сестри в системі надання медичних послуг. Проблема формування їх професійної компетентності перебуває у полі зору багатьох навчальних дисциплін, в тому числі й мікробіології, яка є обов'язковою освітньою компонентою формування професійних компетентностей медичних сестер. Тому, метою статті було розкрити особливості формування професійних компетентностей майбутніх медичних сестер у процесі вивчення навчальної дисципліни «Мікробіологія». Відповідно до вимог освітньо-професійної програми «Сестринська справа» першого (бакалаврського) рівня вищої освіти за спеціальністю 223 Медсестринство галузі знань 22 Охорона здоров'я навчальна дисципліна «Мікробіологія» вивчається здобувачами освіти в другому семестрі першого року навчання. З метою реалізації компетентнісного підходу розроблено та створено навчально-методичне забезпечення підготовки фахівців зі спеціальності «Медсестринство», постійно впроваджуються новітні технології викладу матеріалу, засвоєння знань, мотивації та активізації навчальної діяльності здобувачів освіти, удосконалюються форми і методи навчального процесу. Таким чином, навчальна дисципліна «Мікробіологія» спрямована та забезпечує професійну підготовку майбутніх висококваліфікованих фахівців сестринської справи, які оволодівають глибокими теоретичними знаннями та практичними вміннями й навичками, необхідних для їх професійної самореалізації.

Ключові слова: професійна компетентність, медична сестра, бакалавр сестринської справи, мікробіологія.

Вступ

На сьогодні, однією з провідних тенденцій розвитку вищої професійної освіти є посилення уваги до проблеми підготовки фахівців якісно нового рівня, готових до професійного росту, здатних до самоосвіти, самовдосконалення та самореалізації. На професійне становлення особистості впливає вища освіта, від якості якої безпосередньо залежить не лише успішність окремої людини, а й суспільства у цілому. Кожен випускник навчального закладу вищої освіти як майбутній фахівець повинен володіти фундаментальними знаннями, професійними вміннями та

навичками діяльності свого профілю, досвідом творчої й дослідницької роботи щодо вирішення нових проблем [1]. Але сучасний ринок праці вимагає від випускника не лише високої кваліфікації за своїм фахом, а й мобільності знань у різних сферах життя, сформованих умінь і навичок самостійного й творчого перенесення одержаних знань у соціально-економічну ситуацію, що змінюється, та забезпечення потреби в їх постійному оновленні. Перед системою вищої медичної освіти постійно постає питання про зміст, структуру й технології підготовки фахівців, які відповідатимуть вимогам сучасності.

Одним із шляхів оновлення змісту освіти і навчальних технологій, узгодження їх із сучасними потребами, інтеграції у світовий навчальний простір є орієнтація навчальних програм на компетентнісний підхід і створення ефективних механізмів його впровадження в навчальний процес. Як зазначають дослідники [1], професійна компетентність майбутнього фахівця є сукупністю здібностей, якостей та особливостей особистості, а також знань і досвіду, необхідних для успішної професійної діяльності у відповідній сфері. Формування професійної компетентності автором розглядається як процес, який розпочинається до початку трудової діяльності і продовжується протягом всього часу її виконання.

Свою особливість на різних етапах навчання (в блоках загальнокультурної, професійної і спеціальної підготовки) має формування професійної компетентності медичних працівників, що відбувається на основі вже сформованих на довузівському етапі ключових компетентностей і триває весь період активної професійної діяльності, трансформуючись у професіоналізм.

Серед працівників охорони здоров'я найчисленнішою категорією є медичні сестри. Вони постійно знаходяться поруч із пацієнтами, і, саме від них залежить не лише догляд за хворими, а в кінцевому результаті – їхнє одужання. Нині відмічається тенденція щодо постійного зростання ролі медичної сестри в системі надання медичних послуг, зокрема діагностичному та лікувально-профілактичному процесі, під час яких вона повинна вдало використовувати соціально-особистісні, загально-наукові, інструментальні, загально-професійні та спеціалізовані професійні компетенції. Професійна компетентність медичної сестри базується на загальних і спеціальних знаннях та вміннях, які є необхідними для здійснення її професійної діяльності [2].

Формування професійної компетентності бакалаврів сестринської справи вирішує питання їх самостійності в отриманні та аналізі інформації, вмінні знаходити шляхи раціонального вирішення проблем пацієнтів та своєчасно надавати фахову допомогу. Оскільки, від рівня освіченості та компетентності з різних питань медичної сестри також залежить кінцевий результат лікування [3]. Зростання вагомості інфекційних хвороб у загальній структурі захворюваності людей диктує потребу сьогодення щодо поліпшення відповідної підготовки медичних кадрів. Тому, проблема формування професійної компетентності фахівців сестринської справи постійно перебуває у полі зору багатьох навчальних дисциплін [4], в тому числі й мікробіології, яка є обов'язковою освітньою компонентою формування професійно-комунікативних компетентностей медичних сестер.

Мета роботи

Розкрити особливості формування професійних компетентностей майбутніх медичних сестер

у процесі вивчення навчальної дисципліни «Мікробіологія».

Виклад основного матеріалу

До структурних складових професійної компетентності бакалаврів сестринської справи належать усі знання, вміння та навички, які отримують здобувачі освіти у процесі теоретичного навчання та практичної діяльності з мікробіології: «знання» – формуються на етапі теоретичного навчання; «уміння» – у процесі вивчення навчальної дисципліни; «навички» – під час практичного заняття, тобто добре відпрацьовані і доведені до автоматизму уміння.

Відповідно до вимог освітньо-професійної програми «Сестринська справа» [5] першого (бакалаврського) рівня вищої освіти за спеціальністю 223 Медсестринство галузі знань 22 Охорона здоров'я навчальна дисципліна «Мікробіологія» вивчається здобувачами освіти в другому семестрі першого року навчання на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Полтавського державного медичного університету (ПДМУ) та спрямована на формування фахових, інтегральних і загальних компетентностей.

Інтегральна компетентність включає здатність вирішувати бакалаврами медсестринства практичні проблеми і задачі діяльності у галузі охорони здоров'я із застосуванням положень, теорій та методів фундаментальних, медичних і клінічних наук в умовах комплексності та невідомості.

На заняттях із мікробіології здобувачі освіти отримують наступні загальні компетентності:

- здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу;
- здатність застосовувати знання у практичних ситуаціях;
- знання та розуміння предметної області та розуміння професійної діяльності;
- навички використання інформаційних і комунікаційних технологій;
- здатність діяти на основі етичних міркувань.

До фахових компетентностей, які отримують здобувачі освіти при вивченні мікробіології належать:

- здатність ефективно застосовувати сукупність професійних навичок (вмінь), медичних засобів, втручань та дій при оцінці функціонального стану пацієнтів/клієнтів, підготовці їх до діагностичних досліджень та заборі біологічного матеріалу для лабораторних досліджень;
- збереження власного здоров'я фахівця при здійсненні догляду, виконанні маніпуляцій та процедур, при переміщенні і транспортуванні пацієнта/клієнта;
- профілактична діяльність медичної сестри, направлена на збереження і зміцнення здоров'я, попередження захворювань й інформування та навчання пацієнта або членів його родини;

- здатність виявляти зв'язок клінічних проявів захворювань із результатами додаткових методів дослідження.

Метою вивчення мікробіології є сформувати у здобувачів освіти систему знань про загальні закономірності будови, життєдіяльності та розповсюдження патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, їх основні патогенні властивості та значення як збудників інфекційних захворювань, основи сучасних методів ідентифікації мікроорганізмів і діагностики інфекційних захворювань, а також загальні принципи профілактики та лікування [6]. Основними завданнями вивчення дисципліни є:

- надати знання про біологічні властивості мікроорганізмів та закономірності їх взаємодії з макроорганізмом;
- навчити визначати джерела, механізми та шляхи передачі збудників інфекційних захворювань;
- навчити розкривати основні механізми формування імунної відповіді організму людини;
- навчити визначати методи мікробіологічної діагностики інфекційних хвороб;
- надати знання про сучасні фундаментально-наукові й прикладні аспекти основних профілактичних заходів у боротьбі з інфекційними захворюваннями;
- навчити ефективно формувати комунікаційну стратегію у професійній діяльності.

Структурований план навчальної дисципліни «Мікробіологія» для здобувачів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти галузі знань 22 Охорона здоров'я спеціальності 223 Медсестринство освітньо-професійної програми «Сестринська справа» складається з одного модуля в обсязі 90 год. (3 кредити ECTS), із яких 10 год. – лекції, 38 год. – практичні заняття, 42 год. – самостійна робота. Модуль «Загальна та спеціальна мікробіологія» включає в себе 7 змістових модулів (1. Вступ до мікробіології. Мікробіологія, фізіологія та генетика мікроорганізмів. 2. Мікробіологічні основи антимікробної терапії. 3. Вчення про інфекцію. 4. Вчення про імунітет. Імунопрофілактика та імунотерапія. Алергія. 5. Спеціальна бактеріологія. 6. Загальна та спеціальна вірусологія. 7. Клінічна та санітарна мікробіологія). Опанування змістових модулів освітньої компоненти передбачає засвоєння таких практичних навичок:

- проводити дезінфекцію рук, робочого місця, медичного інвентарю, патологічного матеріалу;
- виготовляти та мікроскопіювати мазки-препарати для мікроскопічного дослідження;
- фарбувати мазки-препарати простим і складними методами;
- визначити морфологічні та тинкторіальні властивості збудників під мікроскопом;
- аналізувати ріст мікроорганізмів на поживних середовищах;
- визначити чутливість мікроорганізмів до хі-

міотерапевтичних препаратів і антибіотиків (метод серійних розведень і диско-дифузійний метод);

- проводити облік оцінки результатів серологічних реакцій;
- здійснювати облік результатів реакцій, які виконуються у вірусології;
- визначати методи мікробіологічної діагностики, етіотропної терапії та профілактики інфекцій, викликаних патогенними мікроорганізмами.

Освітньо-професійною програмою «Сестринська справа» [5] передбачено, що після опанування мікробіології формуються наступні програмні результати навчання:

1. Належно виконувати медичні маніпуляції з метою проведення заходів щодо стабілізації функціонального стану організму, спираючись на загальні фізико-хімічні закономірності, що лежать на основі процесів життєдіяльності людини.

2. Виконувати медичні маніпуляції з метою забезпечення санітарно-протиепідемічного режиму (контролювати якість стерилізації; стерилізувати парюю під тиском у парових стерилізаторах; проводити поточну дезінфекцію в інфекційному стаціонарі; дотримуватися правил особистої медичної безпеки під час роботи з пацієнтом з інфекційним захворюванням, з медичними інструментами, обладнанням, кров'ю та іншими біологічними рідинами організму; дотримуватися правил санітарно-гігієнічного режиму в інфекційному стаціонарі; вміти приймати правильні рішення у випадку поранення під час виконання маніпуляцій та інше).

3. Вміти підготувати пацієнта, здійснити забір і скерування біологічного матеріалу на лабораторне та інструментальне дослідження. Зокрема, готувати пацієнта до різних видів лабораторних досліджень; проводити забір крові для серологічного та бактеріологічного дослідження; здійснювати постановку внутрішньошкірної алергійної проби та обліковувати її результати; брати мазки та змиви з носоглотки на вірусологічне дослідження; брати мазки з мигдаликів, зіву і носа для бактеріологічного дослідження; проводити забір харкотиння для лабораторного дослідження; проводити забір калу, сечі, біологічного матеріалу з кон'юнктиви для бактеріологічного дослідження; проводити забір біологічного матеріалу від пацієнтів з підозрою на особливо небезпечні інфекції. Відповідно стандартів [5], майбутній фахівець на заняттях з мікробіології навчається наступним вмінням і навикам, які може реалізувати в умовах закладу охорони здоров'я та домашніх умовах:

- вміти готувати пацієнта до інструментальних обстежень;
- доставляти біологічний матеріал в лабораторію;
- відбирати проби продуктів для скерування на лабораторні дослідження (у разі розслідування випадків харчових отруєнь та інших невідкладних випадків).

– оцінювати правильність забору матеріалу на бактеріоскопію та бактеріологічне дослідження.

4. Планувати і проводити профілактичні та протиепідемічні заходи щодо інфекційних хвороб. Як зазначено в освітньо-професійній програмі [5], з метою профілактики поширення інфекційних, заразних шкірних та венеричних хвороб, використовуючи чинні накази, інструкції, методичні вказівки МОЗ України, дезінфекційні засоби, в умовах лікувально-профілактичних закладів, удома, в громаді, майбутній фахівець повинен уміти:

виявляти інфекційного хворого;

визначати строки нагляду та ізоляції за контактними в осередку заразних шкірних, інфекційних захворювань;

проводити обстеження, спостереження та ізолювання осіб, які контактували з хворими на заразні шкірні, венеричні та інфекційні захворювання і термінову профілактику інфекційних хвороб;

складати план протиепідемічних заходів в осередках інфекції;

забезпечувати особисту безпеку під час роботи з хворими та інфікованим матеріалом;

розробляти заходи щодо збирання, видалення та знешкодження відходів із закладу охорони здоров'я;

застосовувати індивідуальні засоби захисту медичних працівників;

застосовувати алгоритм дій медичного працівника в разі виявлення пацієнта з підозрою на карантинну інфекцію;

проводити профілактичну, поточну, заключну дезінфекцію в разі інфекційних захворювань, заразних шкірних і венеричних захворювань.

З метою реалізації компетентнісного підходу колективом кафедри мікробіології, вірусології та імунології ПДМУ розроблено та створено навчально-методичне забезпечення підготовки фахівців зі спеціальності «Медсестринство», постійно впроваджуються новітні технології викладу матеріалу, засвоєння знань, мотивації та активізації навчальної діяльності здобувачів освіти, удосконалюються форми і методи навчального процесу, матеріально-технічна база кафедри [7, 8, 9]. Під час викладання дисципліни переважають продуктивні активно-творчі методи навчання, які передбачають самостійну творчу діяльність проблемно-практичного спрямування. Викладання мікробіології як однієї із фундаментальних дисциплін у підготовці висококваліфікованої медсестри досягається створенням міждисциплінарного простору і залученням до нього здобувачів освіти. Реалізація компетентнісного підходу під час викладання мікробіології здійснюється шляхом застосування у навчальному процесі активних та інтерактивних методів:

– репродуктивний або творчо-репродуктивний метод (вирішення ситуаційних завдань з актуальних питань курсу; написання та захист протоколів за результатами виконаної прак-

тичної роботи та ін.);

– метод «малих груп» (розвиток навичок самостійної роботи студентів і вміння працювати у колективі, самооцінки отриманих результатів);

– метод «рольових ігор» (максимально наближають здобувачів освіти до їхньої професійної діяльності, кожен з яких має можливість ознайомитися як з теоретичною частиною, так і самостійно опанувати практичні навички);

– інформаційно-рецептивний метод (використання наочних засобів – мікропрепарати, демонстраційні посіви, фотознімки результатів молекулярно-генетичних, серологічних досліджень та ін.);

– самостійна робота з виконання завдань дослідницької роботи під керівництвом та контролем викладача;

– випереджаюче навчання (ознайомлення з новими методами діагностики; одержання лікарських препаратів; сучасними імунологічними препаратами, що застосовуються для специфічного лікування та профілактики інфекційних захворювань).

При використанні даних методів з'являється пізнавально-спонукаюча мотивація [9], яка перетворюється на фактор активізації навчального процесу та підвищення ефективності навчання. Пізнавальна мотивація ініціює здобувачів освіти до розкриття їх можливостей і істотно впливає на формування особистості майбутньої медичної сестри.

Висновки

Навчальна дисципліна «Мікробіологія» спрямована та забезпечує професійну підготовку майбутніх висококваліфікованих фахівців сестринської справи, які оволодівають глибокими теоретичними знаннями та практичними вміннями й навичками, необхідних для їх професійної самореалізації.

Література

1. Khomenko KP. Formuvannya profesijnoyi kompetentnosti maybutnix likariv [Formation of professional competence of future physicians]. Humanitarny visnyk Pereyaslav-Khmel'nyts'koho derzhavnogo pedahohichnoho universytetu im. Hryhoriya Skovorody. 2015; dod.1 do Vyp.36, II(62):321–330 (Ukrainian).
2. Malanchuk LM, Lisina OV, Malanchuk SL, et al. Formuvannya profesijnoyi kompetentnosti medychnoyi sestry z pytan' pidhotovky podruzhnykh par do partners'kykh polohiv [Formation of professional nurses competences in preparing married couples for the partner childbirth]. Medsestrinstvo. 2021;3:27–29 (Ukrainian).
3. Lytvynova AE. Formuvannya kompetentnosti medychnykh sester [Management of the process of formation of communicative competence of nursing personnel]. Medsestrinstvo. 2017;4:16–18 (Ukrainian).
4. Lukashchuk IM. Osoblyvosti pidhotovky maybutnix medychnykh sester na osnovi mizhpredmetnykh zv'yazkiv pry vyvchenni khimiko-biologichnykh dystsyplin [Features of Preparing Future Nurses on the Base of Interdisciplinary Connections in Teaching Chemical and Biological Disciplines]. Pedahohika formuvannya tvorchoyi osobystosti u vyshchiiy i zahal'noosvitniy shkolakh. 2015;40(93):200–208 (Ukrainian).
5. Osvitn'o-profesiyina prohrama Sestryns'ka sprava pershoho (bakalavrs'koho) rivnya vyshchoyi osvity za spetsial'nisty 223 Medsestrinstvo haluzi znan' 22 Okhorona zdorov'ya osviti'nyi kvalifikatsiyi bakalavr medsestrinstva [Internet]. PDMU; 2021;33s. Available from: <https://www.pdmu.edu.ua/n-process/department->

- npr/opp/jun-bakalavr/opp-sestrinska-sprava-department-npr-opp-jun-bakalavr-duvg
- Zvyahol's'ka IM, Derev'yanko TV, Loban' HA. Metodichni aspekty vykladannya navchal'noyi dystsypliny «Mikrobiologiya z profilaktykoju infektsiy» dlya maybutnikh fakhivtsiv-paramedykiv [Methodological aspects of teaching the discipline «Microbiology with infection prevention» for future specialists-paramedics]. Medychna osvita. 2021;2 (dodatok):30–35 (Ukrainian).
 - Derev'yanko TV, Zvyahol's'ka IM. Formuvannya osobystosti maybutn'oho likarya v konteksti pozaaudytornoyi roboty na kafedri mikrobiologiyi, virusologiyi ta imunologiyi: dosvid i perspektvyvy [Formation of the personality of a future doctor through extracurricular activities at the department of microbiology, virology and immunology: experience and perspectives]. Medychna osvita. 2020;1:5–10 (Ukrainian).
 - Zvyahol's'ka IM, Polyans'ka VP, Derev'yanko TV. Shlyakhy pidvyshchennya navchal'no-piznaval'noyi diyal'nosti studentiv pry vyvchenni dystsypliny «Mikrobiologiya, virusologiya ta imunologiya» u vyshchomu medychnomu zakladi [Ways of increase of educational-cognitive activity of students at the study of discipline «Microbiology, virology and immunology»]. Aktual'ni pytannya lnhvistyky, profesiynoyi lnhvodydaktyky, psykholohiyi i pedahohiky vyshchoyi shkoly: materialy IU Mizhnarodnoyi naukovopraktychnoyi konferentsiyi. Poltava; 2019. p.125-130 (Ukrainian).
 - Derevianko TV, Zviahol'ska, IM. Motyvatsiya yak chynnyk uspishnoho formuvannya navchal'noyi diyalnosti zdobuvachiv medychnoyi osvity v umovakh modernizovanoho osvitnioho seredovyscha kafedry mikrobiologiyi, virusologiyi ta imunologiyi [Motivation as a factor of successful formation of educational activity of medical education seekers in the conditions of modernized educational environment of the department of microbiology, virology and immunology]. Metodyka navchannya pryrodnychkykh dystsyplin u seredniy ta vyshchyi shkoli (XXVIII Karyshynski chytannya): materialy Mizhnarodnoyi naukovopraktychnshchy konferentsiyi. Poltava, 27-28 travnya 2021 g.; Poltava: PNP; 2021. p.130–131 (Ukrainian).

Реферат

ФОРМИРОВАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ БУДУЩИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР ВО ВРЕМЯ ПРЕПОДАВАНИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ КОМПОНЕНТЫ «МИКРОБИОЛОГИЯ»

Деревянко Т.В., Звягольская И.Н., Полянская В.П.

Ключевые слова: профессиональная компетентность, медсестра, бакалавр сестринского дела, микробиология.

В настоящее время отмечается тенденция постоянного роста роли медицинской сестры в системе предоставления медицинских услуг. Проблема формирования их профессиональной компетентности находится в поле зрения многих учебных дисциплин, в том числе микробиологии, которая является обязательным образовательным компонентом формирования профессиональных компетентностей медицинских сестер. Поэтому целью статьи было раскрыть особенности формирования профессиональных компетентностей будущих медицинских сестер в процессе изучения учебной дисциплины «Микробиология». Согласно требованиям образовательно-профессиональной программы «Сестринское дело» первого (бакалаврского) уровня высшего образования по специальности 223 Медсестринство отрасли знаний 22 Здравоохранение учебная дисциплина «Микробиология» изучается соискателями образования во втором семестре первого года обучения. С целью реализации компетентностного подхода разработано и создано учебно-методическое обеспечение подготовки специалистов специальности «Медсестринство», постоянно внедряются новейшие технологии изложения материала, усвоения знаний, мотивации и активизации учебной деятельности соискателей образования, совершенствуются формы и методы учебного процесса. Таким образом, учебная дисциплина «Микробиология» направлена и обеспечивает профессиональную подготовку будущих высококвалифицированных специалистов сестринского дела, которые овладевают глубокими теоретическими знаниями и практическими умениями и навыками, необходимыми для их профессиональной самореализации.

Summary

FORMATION OF PROFESSIONAL COMPETENCY OF FUTURE NURSES OVER THE COURSE OF MICROBIOLOGY

Derevianko T.V., Zvyagolska I.N., Polyanska V.P.

Key words: professional competency, nursing, bachelor of nursing, microbiology.

Currently there is a trend of constant growth in the role of nurses in the healthcare system. The issues of the formation of their professional competencies are in the focus of many academic disciplines, including microbiology, which is an obligatory educational component in the nursing program. Therefore, the purpose of this article is to highlight the formation of professional competencies of future nurses over the studying the academic discipline "Microbiology". According to the requirements of the educational and professional program "Nursing" of the first (bachelor's) level of higher education in the specialty 223 Nursing (22 Health care), the discipline "Microbiology" is taught over the second semester of the first year of study. In order to implement the competency-based approach, we have designed educational and methodological support for training specialists in the specialty "Nursing" using the latest technologies for presenting material; as well as have elaborated the tasks of different types and levels helping master knowledge and motivate students; various forms and methods of the educational process are being improved. Thus, the academic discipline "Microbiology" is aimed providing sound background for further study of theoretical and clinical disciplines during the Bachelor of Nursing program.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.158

УДК: 378. 147: 611. 314

Єрошенко Г.А., Лисаченко О.Д., Пелипенко Л.Б., Шевченко К.В., Волошина О.В.

ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ОСВІТНЬОГО ПРОЦЕСУ У ЗДОБУВАЧІВ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ З НОРМАТИВНИМ ТЕРМІНОМ НАВЧАННЯ

Полтавський державний медичний університет

Здобувачі вищої освіти, які приходять на навчання в медичні вузи, зазвичай, володіють високорозвиненим логічним і абстрактним мисленням та здатністю керувати власними розумовими процесами. Однак, деякі з них, через не повністю сформовані певні риси особистості (готовність до навчання, здатність самостійно вчитися, вміння контролювати себе й свої емоції та правильно розподіляти навчальний і вільний час) не завжди успішно опановують нові знання та вміння. Здобувачі освіти, які мають диплом молодшого спеціаліста та вступають в медичні університети на спеціальність «стоматологія», навчаються на рік менше за рахунок перезарахування частини вивчених в медичних коледжах предметів. Адаптаційні процеси у здобувачів зі скороченим нормативним терміном навчання в порівнянні з першокурсниками, що вступають у вузи відразу після отримання середньої освіти, проходять швидше та більш злагожено. Здобувачі вузів, які закінчили медичні коледжі, мають базовий запас початкових професійних знань, що полегшує процес їх адаптації до навчання. На кожній кафедрі університету навчально-методичні матеріали знаходяться на сайтах кафедр і використовуються в навчальному процесі для аудиторної, самостійної та індивідуальної роботи здобувачів. В залежності від напрямку спеціалізації кафедр, здобувачам надаються відповідні знання, вміння та навички. На кафедрах морфологічного профілю здобувачі вищої освіти навчаються досліджувати різні рівні організації живого, біологічні явища і процеси, вивчають будову та функції окремих органів, систем і організму людини в нормі та при розвитку патологічних процесів, навчаються використовувати набуті знання в подальшому навчанні та у майбутній практичній діяльності. В процесі навчання багато уваги приділяється вивченню здобувачами-стоматологами органів ротової порожнини, великих слинних залоз, джерел розвитку тканин зуба та виникненню можливих порушень при цьому, особливостям макро- та мікроскопічної будови структур зуба, функціям, термінам прорізування, профілактиці захворювань та лікуванню зубів. Метою навчання на клінічних кафедрах є поглиблення рівня теоретичної підготовки, опанування практичними навичками діагностики, лікування і профілактика зубощелепних захворювань та підготовка здобувачів освіти до самостійної професійної діяльності. Організація навчального процесу у здобувачів стоматологічного факультету з нормативним терміном навчання в медичних університетах направлена на реалізацію принципів компетентнісного підходу та орієнтується на кінцеві цілі освітнього процесу – підготовку до професійної діяльності майбутнього лікаря-стоматолога.

Ключові слова: здобувачі вищої медичної освіти, нормативний термін навчання.

Для вступу до медичних університетів та отримання кваліфікації «магістр стоматології» на основі диплома молодшого спеціаліста за спеціальностями «стоматологія» і «стоматологія ортопедична», абітурієнтам слід скласти ЗНО мінімум на 100 балів з: 1) української мови або української мови та літератури (на вибір); 2) хімії, фізики, математики, географії, біології, іноземної мови або історії України (на вибір); 3) фахового іспиту, який містить завдання з анатомії людини та основ гігієни і профілактики стоматологічних захворювань. Полтавський державний медичний університет (ПДМУ) проводить щорічну вступну кампанію на другий курс (зі скороченим нормативним терміном навчання) для абітурієнтів, які виявили бажання здобувати вищу медичну освіту за спеціальністю «стоматологія». Перевагами для здобувачів освіти, які вступають в медичні університети на основі дипломів молодших спеціалістів є зменшений термін навчання за рахунок перезарахування деяких дисциплін, що вивчались в медичних коледжах. Замість визначених п'яти років для здобуття вищої медичної освіти за спеціальністю «стоматологія» для вступників на базі середньої освіти, здобувачі з нормативним терміном навчаються чотири.

Мета дослідження - визначення переваг та виявлення проблем, пов'язаних з освітнім процесом у здобувачів з нормативним терміном навчання, які навчаються по спеціальності «стоматологія».

Між системами середньої і вищої освіти існують суттєві відмінності, які вимагають якісних перебудов звичок та психологічних умінь першокурсників. Відомо, що адаптація здобувачів вищої освіти першого курсу навчання займає важливе місце в навчально-виховному процесі вузу. Здобувачі освіти зустрічаються з новими умовами життя, труднощами засвоєння навчальних норм, критеріями оцінювання знань та прийомами самостійної роботи. Від якості та успішності процесу адаптації залежить особистісно-професійний розвиток майбутнього професіонала. Висока ефективність адаптації першокурсників забезпечує важливий рівень навчальної мотивації, результативність навчальної діяльності та психологічний комфорт. Перший рік навчання виявляє здобувачів освіти, які не вміють самостійно працювати і раціонально розподіляти робочий та вільний час, дехто не встигає конспектувати лекції, готуватись до занять, що часто призводить до хронічного невстигання у навчанні [1].

Здобувачі вищої освіти, які приходять на навчання до університетів після закінчення медичних коледжів, мають частково виражену самостійність та комунікацію, демонструють вмотивоване прагнення до навчання. Спостереження за здобувачами з нормативним терміном навчання вказує на менш травматичну адаптацію їх в порівнянні з випускниками закладів середньої освіти, що пов'язано з більш раннім початком самостійного життя. Навіть відношення до навчання у них різне - чим старші здобувачі, тим відповідальніше ставлення до освітнього процесу [2]. Розглянемо, як приклад, дистанційне навчання, яке проходило в усіх закладах освіти під час карантину. Дистанційне навчання для учнів середньої школи - чергова пригода. Більшість школярів скептично та по-дитячому відносилися до навчання, а дехто сприймав карантин, як чергові канікули та додатковий час для дозвілля і відпочинку. Здобувачі освіти вищих навчальних закладів більш відповідально віднеслись до навчання в умовах карантину. При анонімному опитуванні студентів Української медичної стоматологічної академії виявлено, що 64% респондентів вважали дистанційне навчання основним джерелом надходження навчальної інформації, 28% - додатковим джерелом отримання знань [3, 4]. Дана статистика вказує, що сприйняття умов навчання, мотиваційна складова, готовність здобувати освіту за будь-яких умов, адаптація та пристосування до змін умов життя і навчання, все ж таки залежать від віку здобувачів, їх бажання навчатися і певного освітнього досвіду. Здобувачі вищої медичної освіти, які приходять до університетів на другий курс навчання (здобувачі з нормативним терміном навчання) є більш адаптованими до освітнього процесу, в порівнянні зі здобувачами, які стають першокурсниками після отримання загальної середньої освіти.

Анкетування здобувачів освіти з нормативним терміном навчання (36 осіб), які навчаються на другому курсі ПДМУ по спеціальності «стоматологія» показало, що 44,5% з них (16 осіб) мали проблеми з адаптацією, у 55,5% (20 осіб) проблем з пристосуванням до умов навчання не виникало. На питання «Чи допомогло Вам при адаптації в університеті навчання в медичному коледжі?» всі 100% респондентів відповіли «так». Дані проведеного опитування вказують на те, що у більшості здобувачів освіти, які мають дипломи молодших спеціалістів, проблем з адаптацією або не виникало, або вони не були суттєвими, що пов'язано з наявністю досвіду їх навчання та навиків самостійної роботи, набутих під час навчання в медичному коледжі [5].

Для здобувачів освіти з нормативним скороченим терміном навчання в університеті створені робочі навчальні плани та силабуси з необхідною для проведення навчального процесу інформацією. Силабуси містять тематичні плани лекцій та практичних занять, опис самостійної та

індивідуальної роботи, критерії оцінювання знань, завдання для складання модулів та іспиту, список рекомендованої літератури, перелік інформаційних ресурсів та ін. На кожній з кафедр вузу створені навчально-методичні матеріали, необхідні для якісного засвоєння знань, умінь і навичок майбутніх лікарів, які знаходяться у вільному доступі на сайтах кафедр та використовуються для аудиторної і позааудиторної роботи здобувачів. Система організації процесу здобуття вищої медичної освіти студентами з нормативним терміном навчання на сучасному етапі вимагає інтенсифікації й оптимізації навчально-виховного процесу у вищій школі. Від професіоналізму й наполегливості науково-педагогічних працівників залежить використання інноваційних технологій в навчанні та якість контролю освітнього процесу, що вимагає ефективних перебудов організаційних та методичних аспектів навчально-виховного процесу [6].

Слід звернути увагу на те, що здобувачі, які прийшли на навчання в університет після закінчення медичних коледжів, мають певний багаж знань. Обов'язкові компоненти освітньої програми, вивчені в коледжі, розподілені на три цикли: дисципліни гуманітарної та соціально-економічної підготовки, природничо-наукової підготовки, професійної та практичної підготовки. Під час навчання акцент робився на формування та розвиток професійних компетентностей у медичній сфері з урахуванням специфіки роботи лікувально-профілактичних закладів. В циклі природничо-наукової підготовки вивчалась дисципліна «Анатомія та фізіологія з елементами біомеханіки жувального апарату людини». Згідно навчальної програми значна роль приділялась вивченню органів ротової порожнини. Цикл дисциплін професійної та практичної підготовки медичних коледжів направлений на підготовку зубного техника, здатного виготовляти коронки, мостоподібні конструкції, протези та інші ортопедичні і ортодонтичні конструкції та надання просвітницької інформації щодо стоматологічної, ортопедичної допомоги населенню.

Під час навчання в університеті особлива увага приділяється підготовці здобувачів освіти до складання іспитів «Крок 1» та «Крок 2». На кафедрах, які вивчають включені до ліцензійних іспитів дисципліни, створені необхідні умови для підготовки до них [7]. Науково-педагогічними колективами створені бази з тестовими завданнями та комп'ютерні програми, направлені на засвоєння здобувачами ситуаційних задач та збережені на проведення тренувань по їх складанню. Тестові завдання розглядаються на кожному практичному занятті, згідно тем, що вивчаються.

Організація навчального процесу у здобувачів з нормативним терміном навчання на теоретичних та профільних стоматологічних кафедрах університету направлена на реалізацію принципів компетентнісного підходу та орієнтується на

кінцеві цілі освітнього процесу – підготовку висококваліфікованих, конкурентоспроможних фахівців, здатних розв'язувати складні задачі і проблеми у сфері стоматології, охорони здоров'я та якісно виконувати професійну діяльність лікаря-стоматолога.

Висновки

Майбутні стоматологи прагнуть стати компетентними фахівцями, затребуваними не лише в своїй країні, а й за кордоном. В останні роки спостерігається тенденція до виїзду наших спеціалістів на роботу в Європу та інші країни світу. Попит на українських медиків зростає, вони користуються повагою серед іноземних колег. Популярність наших фахівців є стимулом для отримання ними якісних знань, умінь і навичок під час навчання в медичних університетах та здобуття кваліфікації «стоматолог».

Література

1. Lysachenko OD, Yeroshenko GA, Pelypenko LB, et al. Adaptatsiia pershokursnykiv do navchannia v Ukrainii medychnii stomatolohichnii akademii ta rol motyvatsiinoi skladovoi v tomu protsesi [Adaptation of first-year students to study at the Ukrainian Medical Dental Academy and the role of the motivational component in this process]: materialy III mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii «Adaptatsiini mozhlyvosti ditei i molodi». Odesa, 10-11 veresnya 2020 g; 103-106. (Ukrainian).
2. Yeroshenko GA, Lysachenko OD, Bilash VP, et al. Osoblyvosti vstupu ta pidhotovky mahistriv za spetsialnistu «meditsyna» na osnovi diploma molodshoho spetsialista. [Features of admission and training of masters in the specialty "Medicine" on the basis of

- a diploma of a junior specialist]. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2021; 3(161): 195-199. (Ukrainian).
3. Yeroshenko GA, Lysachenko OD, Reshta VM, et al. Vidnoshennia zdobuvachiv serednoi ta vyshchoi osvity do navchannia v umovakh karantynu. [The attitude of students for secondary and higher education to study in quarantine]: materialy I mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii «Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives». Vilnius, 12 bereznya 2021 g; 105-107. (Ukrainian).
4. Yeroshenko GA, Lysachenko OD, Klymach TM, Shevchenko KV. Dystantsiine navchannia v umovakh karantynu - ochyma studentiv – medykyv. [Distance learning in quarantine - through the eyes of medical students]. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2021; 1(159): 163-168. (Ukrainian).
5. Yeroshenko GA, Lysachenko OD, Bilash VP. Porivnyalna kharakterystyka adaptatsiyni zdobuvachiv osvity stomatolohichnoho fakultetu, yaki vstupyly do universtyetu na bazi serednoi osvity ta na osnovi diploma molodshoho spetsialista. [Comparative characteristics of the adaptation of students of the Faculty of Dentistry who entered the university on the basis of secondary education and an associate's degree]: materialy VI mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii «Modern directions of scientific research development». Chikago, 24-26 lystopada 2021 g; 449-453. (Ukrainian).
6. Kapustianska AA, Moisieieva NV, Lutsenko RV. Optymizatsiia vprovadzhennia innovatsiinykh tekhnolohii u navchannia studentiv iz normatyvnyim terminom navchannia z klinichnoi farmakolohii z pozytsii suchasnoi medychnoi osvity. [Optimization of the introduction of innovative technologies in the education of students with a standard term of study in clinical pharmacology from the standpoint of modern medical education]: materialy Vseukrainskoi navchalno-naukovoii konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu u «Suchasna medychna osvita: metodolohiia, teoriia, praktyka». Poltava, 19 bereznya 2020 g; 102-103. (Ukrainian).
7. Lysachenko OD, Shepitko VI, Mishchenko AV. Poshuk metodiv pokrashchennia pidhotovky studentky stomatolohicheskoho fakulteta do napysannya litsenziynoho isputu «Krok 1» [Search for methods to improve the preparation of a student of the Faculty of Dentistry to write a licensed exam "Step 1"]. Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayinskoyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademii. 2012; 12 (3): 183-184. (Ukrainian).

Реферат

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У СОИСКАТЕЛЕЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА С НОРМАТИВНЫМ СРОКОМ ОБУЧЕНИЯ

Ерошенко Г.А., Лисаченко О.Д., Пелипенко Л.Б., Шевченко К.В., Волошина А.В.

Ключевые слова: соискатели высшего медицинского образования, нормативный срок обучения.

Соискатели высшего образования, приходящие на обучение в медицинские вузы, обычно обладают высокоразвитым логическим и абстрактным мышлением. Однако, некоторые из них из-за не полностью сформированных особенностей личности (готовности к обучению, способности самостоятельно учиться, умения контролировать себя и свои эмоции, правильного распределения учебного и свободного времени) не всегда успешно овладевают новыми знаниями и умениями. Соискатели образования, имеющие диплом младшего специалиста и поступающие в медицинские университеты на специальность «стоматология», учатся на год меньше за счет перезачисления части изученных в медицинских колледжах предметов. Адаптационные процессы у соискателей с сокращенным нормативным сроком обучения по сравнению с первокурсниками, поступающими в вузы после получения среднего образования, проходят быстрее и более слаженно. Соискатели вузов, окончившие медицинские колледжи, имеют базовый запас начальных профессиональных знаний, что облегчает процесс их адаптации к учебе. На каждой кафедре университета учебно-методические материалы находятся на сайтах кафедр и используются в учебном процессе для аудиторной, самостоятельной и индивидуальной работы соискателей. В зависимости от направления специализации кафедр соискателям предоставляются соответствующие знания, умения и навыки. На кафедрах морфологического профиля соискатели высшего образования учатся исследовать разные уровни организации живого, биологические явления и процессы, изучают строение и функции отдельных органов, систем и организма человека в норме и при развитии патологических процессов, учатся использовать полученные знания в дальнейшем обучении и в будущей практической деятельности. В процессе обучения много внимания уделяется изучению соискателями-стоматологами органов полости рта, больших слюнных желез, источников развития тканей зуба и возникновению возможных нарушений при этом, особенностям макро- и микроскопического строения структур зуба, функциям, срокам прорезывания, профилактике заболеваний и лечению зубов. Целью обучения на клинических кафедрах является углубление уровня теоретической подготовки, овладение практическими навыками диагностики, лечение и профилактика зубочелюстных заболеваний и подготовка соискателей к самостоятельной профессиональной деятельности. Организация учебного процесса у соискателей стоматологического факультета с нормативным сроком обучения в медицинских университетах направлена на реализацию принципов компетентного подхода и ориентируется на конечные цели образовательного процесса – подготовку к профессиональной деятельности будущего врача-стоматолога.

Summary

PROBLEMS AND PROSPECTS OF THE EDUCATIONAL PROCESS FOR DENTAL STUDENTS (STATUTORY TERM OF TRAINING)
Yeroshenko G.A., Lysachenko O.D., Pelipenko L.B., Shevchenko K.V., Voloshina O.V.

Key words: students, higher medical education, statutory term of training.

Applicants for higher medical education usually demonstrate a highly developed logical and abstract thinking and the ability to control their own mental processes effectively. However, some of them, due to not fully formed certain personality traits (willingness to learn, ability to learn independently, the ability to control themselves and their emotions and properly distribute learning and free time) do not always successfully master new knowledge and skills. The training course of students who have got a diploma of a junior specialist and then enter medical universities in the specialty "Dentistry", lasts four years, a shorter term compared with applicants applying after high schools because a range of disciplines delivered at medical colleges should no be retaken. Students with statutory term of training demonstrate better and faster adaptation to university routine compared with freshmen who enter universities after the school graduation. Students who have graduated from medical colleges have a background including basic professional knowledge, which facilitates the process of their adaptation to learning. At each department of the university, educational materials essential for the high quality training are available on the websites of the departments and are used for classroom activities, students' independent and individual work. Depending on the direction of specialization of the departments, students are provided with relevant knowledge, skills and abilities. At the departments of morphological profile, the students learn different levels of living organization, biological phenomena and processes, the structure and functions of individual organs, systems and the human body in health and in the development of pathological processes; they are trained to apply acquired knowledge in further learning and future practice. Much attention is paid to the study of the fundamentals of histology and embryology of the head, neck, and oral cavity, the emergence of possible disorders, macro- and microscopic structure of tooth structures, functions, timing of eruption, disease prevention and treatment. The purpose of training at clinical departments is to apply theoretical knowledge for mastering practical skills of diagnosis, treatment and prevention of dental diseases and preparation of students for independent professional activity. The organization of the educational process for students at the Faculty of Dentistry with a statutory term of training in medical universities is aimed at implementing the principles of the competency approach and focuses on the ultimate goals of the educational process, consisting in the preparation for professional activities in dental care settings.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.162

УДК: 378.147:378.016:616.31

Остафійчук М.О., Батіг В.М., Бамбуляк А.В., Лопушняк Л.Я.

ЗАСТОСУВАННЯ ПЕДАГОГІЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ПІДГОТОВЦІ МАЙБУТНІХ СТОМАТОЛОГІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

На сучасному етапі розвитку сфери охорони здоров'я все більше уваги приділяється безпеці пацієнтів, етичним питанням, збільшенню відповідальності медичних працівників, високому рівню необхідної професійної кваліфікації та швидкій еволюції процедур та методів. Вищезазначене вимагає адаптування навчальних програм та використання усіх наявних освітніх інструментів і технологій при професійній підготовці майбутніх медичних фахівців. Метою дослідження було провести теоретичний аналіз наукових психолого-педагогічних, методичних та медичних публікацій, методичної роботи кафедр щодо застосування педагогічних технологій в процесі професійної підготовки майбутніх стоматологів. Матеріал та методи дослідження. Аналіз психолого-педагогічної, методичної літератури, матеріалів навчально-методичних конференцій, методичної роботи кафедри. Для досягнення мети, уточнення сутності та особливостей використання сучасних педагогічних технологій в освітньому процесі застосовано теоретичні методи (аналіз, синтез, узагальнення, порівняння, систематизація, педагогічне моделювання, теоретичне прогнозування). Використання сучасних педагогічних технологій, зокрема технологій симуляційного навчання та кейс-технології, в процесі професійної підготовки майбутніх стоматологів виконує кілька важливих функцій: контролюючу, оскільки виявляє знання, уміння та навички студентів; навчальну, тому що вимагає досягнення студентами певного рівня навчання; виховну, оскільки відбувається формування особистісних якостей майбутніх лікарів. Ефективно організовуючи самостійну й аудиторну діяльність студента, викладач сприяє розвитку клінічного мислення, що неодмінно стає основою формування кваліфікованих та успішних лікарів. Технології симуляційного навчання та кейс-технології сприяють формуванню професійної компетентності майбутніх фахівців, умінь та навичок, розвитку особистості, здатності до самонавчання, зміні парадигми мислення, вмінню переробляти значні об'єми інформації, а також розвитку вимог щодо якості фахівця, який повинен володіти оптимальною поведінкою в різних ситуаціях, відрізнятися системністю та ефективністю дій. Технології симуляційного навчання дозволяють багаторазово та точно відтворювати важливі клінічні сценарії та надають можливість адаптувати навчальну ситуацію для кожного студента.

Ключові слова: педагогічні технології, навчання, викладач, студент, стоматологія.

Вступ

На сучасному етапі перед медичною освітою поставлено низку завдань, серед яких чи не основним є зміна стилю навчання та необхідність зменшення розриву між теоретичними знаннями і клінічною практикою. Все більше уваги приділяється безпеці пацієнтів, етичним питанням, збільшенню відповідальності медичних працівників, високому рівню необхідної професійної кваліфікації та швидкій еволюції процедур та методів. Вищезазначене вимагає адаптування навчальних програм та використання усіх наявних освітніх інструментів [1]. Найважливішим завданням реформування освіти в Україні є підготовка освіченої, творчої особистості, готової у професійній діяльності забезпечувати потреби суспільства як на національному, так і на міжнародному рівнях. Впровадження у сучасну вищу освіту компетентнісного підходу та формування професійної компетентності майбутніх фахівців є найвищим показником якості отриманої освіти [2]. Однією з основних умов формування майбутнього медичного фахівця учені розглядають розробку та використання сучасних педагогічних технологій, а їхнє впровадження є виконанням одного з найважливіших завдань сучасної освіти – управління процесом навчання [3]. Суворі вимоги сьогодення вимагають від вищих навчальних закладів досягнення якісно нового рівня по-

дання навчального матеріалу, тому, окрім традиційних, широко використовуються сучасні педагогічні технології.

Мета дослідження: провести теоретичний аналіз наукових психолого-педагогічних, методичних та медичних публікацій, методичної роботи кафедри щодо застосування педагогічних технологій в процесі професійної підготовки майбутніх стоматологів.

Матеріал та методи дослідження

Аналіз психолого-педагогічної, методичної літератури, матеріалів навчально-методичних конференцій, методичної роботи кафедри. Для досягнення мети, уточнення сутності та особливостей використання сучасних педагогічних технологій в освітньому процесі застосовано теоретичні методи (аналіз, синтез, узагальнення, порівняння, систематизація, педагогічне моделювання, теоретичне прогнозування).

Результати та їхнє обговорення

Реформування вищої школи й вимоги ринку праці, що висуваються перед випускниками, спонукають замість усталеної авторитарної педагогіки переходити на рівень від накопичення знань до уміння ефективно ними оперувати, від колективної організації навчання до індивідуальної. Це обумовлює оновлення фахової підготовки та тісно пов'язано із кардинальними змі-

нами освіти у контексті компетентнісного підходу, що відбуваються у більшості країн світу [4]. Сучасний викладач все більше відчуває потребу у впровадженні педагогічних технологій, які б допомогли реалізації особистісного підходу до студента, оскільки саме це є важливою складовою розвитку професійної компетентності майбутніх фахівців. Тенденції розвитку сучасної фахової підготовки актуалізують подальші дослідження щодо упровадження у галузеву освіту, зокрема медичну, новітніх педагогічних технологій. В освітньому процесі професійної підготовки майбутніх стоматологів перед викладачами поставлено завдання не тільки сформувати у студентів глибокі та міцні знання предмету, а й навчити їх пов'язувати теоретичні знання з потребами практики, що сприяє розвитку клінічного мислення та базується на фундаментальних знаннях та уміннях мислити взагалі.

Метою освітньої програми «Стоматологія» є забезпечення підготовки висококваліфікованого спеціаліста, спираючись на академічну підготовку з фундаментальних та клінічних біомедичних наук та підготовку випускників до професійної діяльності лікаря на відповідній первинній посаді шляхом набуття загальних та спеціальних компетентностей, сфера застосування яких щонайменше описується визначеними переліками синдромів та симптомів захворювань, невідкладних станів, фізіологічних станів та захворювань, що потребують особливої тактики ведення пацієнтів; лабораторних та інструментальних досліджень, медичних маніпуляцій; питань трудової експертизи тощо. У процесі навчання майбутні стоматологи мають оволодіти інтегральними, загальними та фаховими компетентностями, які відображаються у програмних результатах навчання: володіти загальними та спеціальними фундаментальними та професійно-орієнтованими знаннями, уміннями, навичками, необхідними для виконання типових професійних завдань, пов'язаних з діяльністю в медичній галузі на відповідній посаді; володіти знаннями щодо психофізіологічних особливостей людини, здоров'я людини, підтримки здоров'я, профілактики захворювань, методів лікування; застосовувати набуті знання, навички та розуміння для вирішення типових задач діяльності лікаря, сфера застосування яких передбачена переліками синдромів та симптомів, захворювань, невідкладних станів, встановлювати попередній клінічний діагноз захворювання, визначати характер, принципи лікування захворювань.

Формування компетентностей у процесі професійної підготовки майбутніх стоматологів здійснюється під час вивчення значної кількості нормативних та вибіркових дисциплін. Вивчення навчальної дисципліни «Терапевтична стоматологія» посідає вагомe місце у фаховій підготовці майбутніх стоматологів. Дисципліна викладається протягом чотирьох років навчання впродовж 2-3-4-5 курсів. Завдання вивчення навчальної

дисципліни «Терапевтична стоматологія», визначаються переліком компетентностей (академічні, професійні, соціально-особистісні), які викладені в навчальній програмі з дисципліни для підготовки майбутніх спеціалістів.

Аналіз процесу професійної підготовки майбутніх лікарів за освітньою програмою «Стоматологія», аналіз робочої програми навчальної дисципліни «Терапевтична стоматологія», а також власний педагогічний досвід дозволяють стверджувати, що провідним серед завдань, які стоять перед майбутніми лікарями в процесі професійної підготовки є формування та розвиток клінічного мислення майбутнього спеціаліста, що дозволить йому зайняти активну пізнавальну позицію, генерувати ідеї, обирати рішення. Клінічне мислення формується як здатність студента-медика виділяти головне, узагальнювати, визначати розбіжності, синтезувати інформацію, яку він отримав самостійно, що, безперечно, допоможе в майбутній професійній діяльності [5]. Процес вивчення навчальної дисципліни не може полягати тільки в накопиченні теоретичних та практичних знань, він повинен мати важливу мотиваційну складову, тому що мотивація є ключем до свідомого оволодіння мистецтвом лікування.

Таким чином, для реалізації зазначених завдань та формування професійних компетентностей майбутніх стоматологів під час викладання навчальної дисципліни «Терапевтична стоматологія» доречно застосовувати педагогічні технології, що сприяють розвитку у студентів клінічного мислення та сприяють міцному засвоєнню знань. Серед таких технологій, на нашу думку, слід виділити технології симуляційного навчання та кейс-технології. Застосування технологій симуляційного навчання є одним із основних напрямків практичної підготовки медичних фахівців в розвинених країнах світу. Відпрацювання навичок на симуляторах та у віртуальних операційних має доведену ефективність. У системі медичної освіти симуляційні технології лежать в основі ряду методик, які допомагають відтворювати клінічні ситуації відповідно до мети навчання, повторення, оцінки та дослідження. Симуляційне навчання – обов'язковий компонент у професійній підготовці, що використовує модель професійної діяльності з метою надання можливості кожному студенту виконати професійну діяльність або її елемент відповідно до професійних стандартів та/або правил надання медичної допомоги [6].

Симуляція може бути представлена як людиною, так і пристроєм або комплексом умов, які допомагають відтворити актуальну проблему. Студент повинен відреагувати на ситуацію, що виникла, у такий самий спосіб, як він зробив би це в реальному житті. За іншим визначенням симуляція – це техніка, яка дозволяє замістити або збагатити практичний досвід того, хто навчається, за допомогою штучно створеної ситу-

ації, яка відображає і відтворює проблеми, що мають місце в реальному світі, в повністю інтерактивній манері. Симуляція – це освітня методика, яка передбачає інтерактивний вид діяльності «занурення в середовище» шляхом відтворення реальної клінічної картини повністю або частково без супутнього ризику для пацієнта [7]. Симулятори варіюють від простих фізичних моделей анатомічних структур (наприклад, модель кісток черепа або тренажери для відпрацювання окремих умінь) до складних пристроїв і манекенів з високою механічною реальністю та комп'ютерним управлінням. Метою навчання з використанням симуляційних сценаріїв є набуття та засвоєння навичок (технічних, когнітивних, поведінкових), що складає компетентність майбутнього фахівця. Все частіше симуляційні технології допомагають опрацювати практичні навички у внутрішній медицині, хірургії, акушерстві, гінекології, педіатрії, інтенсивній терапії та невідкладній медицині, кардіології, офтальмології, оториноларингології та багатьох інших. Вагоме значення симуляційного навчання має для відпрацювання навичок при рідкісних чи критичних станах.

Безумовно, симуляційні технології не зможуть замінити досвід, набутий біля ліжка хворого, проте симуляційний тренінг має ряд переваг:

- відсутність ризику для пацієнта завдяки клінічному досвіду, набутому у віртуальному середовищі;
- об'єктивізація оцінки досягнутого рівня майстерності;
- необмежена кількість повторів для відпрацювання навичок;
- відпрацювання дій при рідкісних патологіях та таких, що загрожують життю пацієнта;
- частину функцій викладача бере на себе віртуальний тренажер, що підвищує доступність освіти;
- зменшення стресу під час перших самостійних маніпуляцій;
- розвиток індивідуальних умінь та навичок;
- розвиток клінічного мислення;
- розвиток логічного мислення;
- розвиток мислення, заснованого на принципах доказової медицини.

У медичній освіті широко використовуються різні типи симуляторів, серед яких: *комп'ютеризовані манекени*, *екранні симулятори*, які дозволяють імітувати відповідну реакцію; *анатомічні моделі* – використовуються для навчання та відпрацювання окремих практичних навичок; *фантом* – модель тіла людини або його частини, що замінює оригінал та сприяє формуванню умінь і навичок; *манекен* – фігура, на якій можна відпрацьовувати взаємопов'язані уміння і навички; *тренажер* – пристрій для штучного створення (імітації) різних ситуацій або об'єктів, що дозволяє формувати окремі навички та вміння; *стандартизовані пацієнти*; *система ситуативних завдань*; *навчальні ігри клінічного*

типу, що розвивають клінічне мислення; *навчальні ігри організаційно-діяльностного типу*, що сприяють формуванню професійних умінь і навичок організаційного характеру [8].

Видатний психолог та лікар К. Платонов писав про особливості навчання фахівців з використанням тренажерів: «тренажер – це навчальний посібник, що дозволяє формувати навички, необхідні в реальних умовах праці». У цьому відмінність тренажера від наочних посібників, які лише «полегшують» формування навичок за допомогою знань. Навчання за допомогою комп'ютерних симуляційних програм передбачає розвиток клінічного мислення у будь-якій медичній спеціальності. Комп'ютерні програми, які імітують різноманітні патологічні стани та їхню прогресію допомагають зіставити певні порушення з тією чи іншою патологією. Реалістична комп'ютерна симуляція допомагає придбати певні навички при меншому ризику та вартості. Крім того, симуляція забезпечує об'єктивну оцінку результатів навчання, провести сертифікацію. Сучасні засоби віртуальної реальності розглядаються, як джерело технологічних можливостей в освіті та медицині, доповнюють набір традиційних підходів у навчанні. Стрімке здешевлення обчислювальних потужностей та елементної бази комп'ютерів, різке зростання ринку мобільних пристроїв і додатків сприяють масовому поширенню технологій віртуальної реальності та дозволяють різко знизити витрати на засоби навчання. Використання віртуальної реальності в практиці професійної підготовки майбутніх стоматологів радикально перетворює принцип наочного змісту освіти, і повністю відповідає світовому тренду у викладанні дисциплін, що складається в доповненні традиційних підходів сучасними прийомами передачі інформації: розширення доступності електронних бібліотек, анатомічних баз даних, поява досконалих симуляторів, що моделюють структури тіла людини по системному та топографічному принципу з можливістю побудови площинних проєкцій і об'ємних тривимірних моделей тіла. Віртуальна ідентичність реальних об'єктів, їхня універсальність і багатофункціональність може дати майбутньому лікарю більший життєвий досвід в сприйнятті, в здійсненні дій. Висока ефективність впровадження, використання коштів віртуальної реальності в якості повноцінного навчального обладнання, що конкурує з традиційними підходами, передбачає наявність навчальних програм, що мають сценарій, жорсткий алгоритм дій, що дозволяє їм виступати в ролі освітньої технології. За їх відсутності тільки викладач може транслювати знання студенту. Як спосіб передачі та засвоєння знань існуючі засоби віртуальної реальності висувають високі вимоги щодо викладацького складу, активна компетентна позиція якого дозволить впровадити нові технології. Упровадження засобів віртуальної реальності розширює межі принципів наочності та доступ-

ності. Разом з тим, недостатнє опрацювання спеціалізованого контенту та відсутність закладених навчальних технологій може викликати складності в широкому впровадженні даних засобів навчання з боку педагогів. Випереджальна робота в даному сегменті полягає в поєднанні зі створенням спеціалізованих навчальних програм професійної підготовки викладачів та має стати актуальним напрямком по впровадженню технологій віртуальної реальності в практику викладання медичних дисциплін.

Задля формування у майбутніх лікарів клінічного мислення в освітньому процесі паралельно з удосконаленням традиційних упроваджуються кейс-технології (case-study). Кейс-метод, або метод ситуаційних вправ, – це метод навчання, який дає змогу наблизити процес навчання до реальної практичної діяльності спеціалістів. Він сприяє розвитку винахідливості, вмінню вирішувати проблеми, розвиває здібності проводити аналіз та діагностику проблем. Цей педагогічний інструмент допомагає глибше зрозуміти тему, розвинути уяву, практично перевірити теорію, дослідження ідей, виявити закономірності, взаємозв'язки, формулювання гіпотез, збільшити мотивацію, заохотити мислення та дискусію, отримати додаткову інформацію, поглибити знання, переконатися у поглядах, застосувати аналітичне мислення, вміння вирішувати проблеми і робити раціональні висновки, розвинути комунікаційні навички, поєднати теоретичні знання з практичним вирішенням проблемних завдань, перетворити абстрактні знання на навички та вміння. В галузі медичної педагогіки ця методика дозволяє розвивати клінічне мислення, засноване на принципах доказової медицини, покращити практичні навички. Вказана методика з успіхом застосовується в усьому світі при викладанні медичних наук. Ця педагогічна технологія може реалізовуватися різними шляхами. Це може бути формат роботи в малих групах, метод ділової рольової гри, метод дискусій, стандартизовані пацієнти тощо [9]. Проте одним з важливих способів реалізації кейс-методики навчання є застосування інформаційно-освітніх веб-технологій, що робить процес навчання інтерактивним, ефективним та дозволяє масштабувати навчальні матеріали одночасно на значну аудиторію. За допомогою застосування інформаційно-освітніх веб-технологій розкриваються можливості щодо більш широкого кола клінічних випадків, у тому числі досить рідкісних, до якісної візуалізації додаткових методів дослідження, що неможливо при традиційному форматі навчання. Доступ до інтерактивних клінічних випадків відкритий та реалізується за допомогою доступу до Інтернет. Важливою перевагою кейс-методу навчання є те, що цей досвід можна повторювати при необхідності та освоювати за індивідуальною траєкторією навчання у зручному темпі за допомогою доступу в Інтернет. Інтерактивні кейси широко представлені на сайтах деяких меди-

чних навчальних установ і в інтернет-версіях медичних журналів, світових товариств лікарів різних спеціальностей. Кейси являють собою ілюстровані матеріали, які у певній послідовності демонструються користувачу. Користувач отримує інформацію щодо пацієнта з використанням відео, графічних зображень, схем та іншого, а через деякий час отримує можливість обрати ту чи іншу дію, припустити діагноз, провести диференційну діагностику, призначити обстеження, лікування. Цікавим закордонним проектом є система OpenLabyrinth, де за допомогою спеціальної платформи для створення та перегляду кейсів реалізується кейс-метод навчання. В Україні вивчення медичних дисциплін із застосуванням кейс-методу розпочалося нещодавно та потребує розробки та втілення в практику підготовки сучасних фахівців. Кейс-технологія – це складний та ефективний інструмент інноваційної технології навчання, що одночасно не тільки відображає практичну проблему, а й актуалізує певний комплекс знань, який необхідно засвоїти для її розв'язання, а також вдало комбінує навчальну, аналітичну і виховну діяльність, що підвищує ефективність виконання сучасних завдань освіти [10]. Суть кейс-технології полягає в тому, що студентам пропонують реальну клінічну ситуацію, опис якої одночасно відображає не лише будь-яку практичну проблему, а й актуалізує певний комплекс знань, який необхідно засвоїти для осмислення конкретного завдання. Дотепер ще немає певного стандарту представлення кейсів із медичних дисциплін [11]. Зазвичай кейси представляють у друкованому вигляді або на електронних носіях, мультимедіа-презентаціях, включають у текст фотографій, діаграм, таблиць, що робить їх більш наочними для студентів. Кейс-технологія являє собою активний проблемно-ситуаційний аналіз, що базується на навчанні шляхом вирішення групою студентів конкретних задач – ситуацій (кейсів). Спільними зусиллями необхідно проаналізувати симптоми, можливі причини його виникнення, знайти практичне вирішення, дати оцінку запропонованих варіантів вирішення й обрати найбільш оптимальний. Кейси для самостійної роботи більш розширені та містять більше інформації [12]. Застосування кейс-технології під час вивчення навчальної дисципліни «Терапевтична стоматологія» допомагає студентам краще запам'ятовувати складні теми, розвивати та тренувати клінічне мислення, оволодіти навичками диференційної діагностики різних патологій, чітко і лаконічно формулювати свої думки; розвиває вміння слухати, тим самим стимулює зацікавленість освітою.

Організація освітнього процесу професійної підготовки майбутніх лікарів з використанням кейсів дає можливість максимально підготувати фахівців до складання іспиту «КРОК», під час якого здобувачі освіти мають показати свою здатність застосовувати набуті знання, уміння та

навички у реальних клінічних ситуаціях, давати оцінку діям, приймати власні обґрунтовані рішення. Кейси з реальними клінічними ситуаційними задачами поживляють практичні заняття, науковий дискурс сприяє розвитку зацікавленості знаннями, викликає прагнення до поглиблення знань, полегшує сприйняття інформації з клінічних дисциплін.

Висновки

Таким чином, використання сучасних педагогічних технологій, зокрема технологій симуляційного навчання та кейс-технології, в процесі професійної підготовки майбутніх стоматологів виконує кілька важливих функцій: контролюючи, оскільки виявляє знання, уміння та навички студентів; навчальну, тому що вимагає досягнення студентами певного рівня навчання; виховну, оскільки відбувається формування особистісних якостей майбутніх лікарів. Ефективно організуючи самостійну й аудиторну діяльність студента, викладач сприяє розвитку клінічного мислення, що неодмінно стає основою формування кваліфікованих та успішних лікарів.

Під час вивчення навчальної дисципліни «Терапевтична стоматологія» доречно використовувати технології симуляційного навчання та кейс-технологію, оскільки вони сприяють формуванню професійної компетентності майбутніх фахівців, умінь та навичок, розвитку особистості, здатності до самонавчання, зміні парадигми мислення, вмінню переробляти значні об'єми інформації; а також розвитку вимог щодо якості фахівця, який повинен володіти оптимальною поведінкою в різних ситуаціях, відрізнитися системністю та ефективністю дій. Технології симуляційного навчання дозволяють багаторазово та точно відтворити важливі клінічні сценарії та надають можливість адаптувати навчальну ситуацію для кожного студента.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується експериментально перевірити ефективність використання сучасних педагогічних технологій при викладанні навчальної дисципліни «Терапевтична стоматологія».

Література

1. Mushnikov DL, Svechina AV, Gruzdeva AA, Kozlov VA. Professional'naya i deontologicheskaya kompetentnost'

meditsinskogo personala [Professional and deontological competence of medical staff]. Elektronnyy nauchno-obrazovatel'nyy Vestnik "Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke" 2016;19(1):25-31. (Russian).

2. Zahrychuk HYA, Martsenyuk VP, Mysula IR. Pidhotovka fakhivtsiv u vyshchyykh navchalnykh zakladakh Ukrainy v suchasnykh umovakh na osnovi kompetentnogo pidkhodu [Training of specialists in higher educational institutions of Ukraine in modern conditions based on competency approach]. Medychna osvita. 2013;1:8-11. (Ukrainian).

3. Sysojeva SO, editor. Interaktyvni tekhnologii navchannia doroslykh: navchalno-metodychni posibnyk [Interactive technologies of adult learning: a textbook]. Kyiv; 2011. 324 p. (Ukrainian).

4. Dychkivska IM, editor. Innovatsiini pedahohichni tekhnologii: navchalni posibnyk [Innovative pedagogical technologies: a textbook]. Kyiv; 2004. 350 p. (Ukrainian).

5. Tomilka GS, editor. Rol' simulyatsionnykh tekhnologiy v medicinskom obrazovanii: Materialy Uchebno-metodicheskoy konferentsii dlya prepodavatelej vysshej shkoly, 28 maya 2014 g. [The Role of Simulation Technologies in Medical Education: Proceedings of the Educational and Methodological Conference for Higher School Teachers, May 28, 2014]. Habarovsk; 2014. 67 p. (Russian).

6. Ohienko OI, editor. Innovatsiini pedahohichni tekhnologii: posibnyk [Innovative pedagogical technologies: a guide]. Kyiv; 2015. 314 p. (Ukrainian).

7. Shapran O, Shapran V. Innovatsiini tekhnologii v pedahohitsi ta psykholohii: yikh sutnist ta riznovydy [Innovative technologies in pedagogy and psychology: their essence and varieties]. Visnyk Instytutu rozvytku dytyny: zb. nauk. pr. Filosofiia, pedahohika, psykholohiia. Kyiv: vyd-vo Natsionalnoho pedahohichnoho universytetu. 2010;12:147-153. (Ukrainian).

8. Zhuravlova LV, Lopina NA. Praktychno-orientovani keis-metod navchannia v systemi bezperervnoi medychnoi osvity na osnovi informatsiino-osvitnikh veb-tekhnologii yak sposib symuliatyinoho navchannia: navchalno-metodychni posibnyk dlia vykladachiv medychnykh osvitnikh zakladiv [Practical-oriented case-method of teaching in the system of continuing medical education on the basis of information-educational web technologies as a method of simulation training: a training manual for teachers of medical educational institutions]. Kharkiv; 2019. 76 p. (Ukrainian).

9. Pavlyshyn HA, Bihuniak TV, Savaryn TV. Keis-metod navchannia u medychnii osviti [Case study method in medical education]. Medychna osvita. 2015;3:67-69. (Ukrainian).

10. Skrypnik IM, Sorokina SI, Shevchenko TI, Kudria IP, Shaposhnyk OA. Keis-metod yak pryklad interaktyvnoho navchannia studentiv-medykiv klinichnym dystsyplinam [Case method as an example of interactive teaching of medical students in clinical disciplines]. Vyshcha osvita Ukrainy. Tematychnyi vypusk «Mizhnarodni Chelpanivski psykholoho-pedahohichni chyttannia» 2012; 1(1, dod. 3):372-7. (Ukrainian).

11. Korda MM, Shulhai AH, Hudyma AA, Zaporozhan SY. Rozvytok praktychno-orientovanoho ta symuliatyinoho navchannia v Ternopil'skomu derzhavnomu medychnomu universyteni imeni I.Ya. Horbachevskoho [Development of practice-oriented and simulation training at I. Horbachevsky Ternopil state medical university]. Medychna osvita. 2016; 2:54-7. (Ukrainian).

12. Avramenko MO, Furyk OO, Pavlenko AS. Dosvid vprovadzhennia problemno-orientovanoho navchannia z vykorystanniam virtualnykh patsientiv u ramkakh realizatsii proektu TAME: «Navchannia na medychnykh pomykakh» [Experience of implementation of problem-oriented training with the use of virtual patients in the framework of the TAME project: «Training on medical errors»]. In: Kolesnyk YuM, editor. Aktualni pytannia dystantsiinoi osvity ta telemedytsyny 2018 [Current issues of distance education and telemedicine 2018]: materialy vseukrainskoi naukovo-metodychnoi videokonferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu Ukrainian, Zaporizhzhia, 25-26 kvit. 2018 g.; Zaporizhzhia; 2018. p. 82-83. (Ukrainian).

Реферат

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕДАГОГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ПОДГОТОВКЕ БУДУЩИХ СТОМАТОЛОГОВ

Остафийчук М.А., Батиг В.М., Бамбуляк А.В., Лопушняк Л.Я.

Ключевые слова: педагогические технологии, обучение, преподаватель, студент, стоматология.

На современном этапе развития медицины все большее внимание уделяется безопасности пациентов, этическим вопросам, увеличению ответственности медицинских работников, высокому уровню необходимой профессиональной квалификации и быстрой эволюции процедур и методов. Вышеупомянутое требует адаптации учебных программ и использования всех имеющихся образовательных инструментов и технологий при профессиональной подготовке будущих специалистов здравоохранения. Целью исследования было провести теоретический анализ научных психолого-педагогических, методических и медицинских публикаций, методической работы кафедры о применении педагогических технологий в процессе профессиональной подготовки будущих стоматологов. Материал и способы исследования. Анализ психолого-педагогической, методической литературы, мате-

риалов учебно-методических конференций, методической работы кафедры. Для достижения целей, уточнения сущности и особенностей использования современных педагогических технологий в образовательном процессе применены теоретические методы (анализ, синтез, обобщение, сравнение, систематизация, педагогическое моделирование, теоретическое прогнозирование). Использование современных педагогических технологий, в частности, технологий симуляционного обучения и кейс-технологии, в процессе профессиональной подготовки будущих стоматологов выполняет несколько важных функций: контролирующую, поскольку выявляет знания, умения и навыки студентов; обучающую, потому что требует достижения студентами определенного уровня обучения; воспитательную, поскольку происходит формирование личностных качеств будущих врачей. Эффективно организуя самостоятельную и аудиторную деятельность студента, преподаватель способствует развитию клинического мышления, что непременно становится основой для формирования квалифицированных и успешных врачей. Технологии симуляционного обучения и кейс-технологии способствуют формированию профессиональной компетентности будущих специалистов, умениям и навыкам, развитию личности, способности к самообучению, изменению парадигмы мышления, умению перерабатывать значительные объемы информации; а также развития требований качества специалиста, который должен обладать способностью оптимального поведения в различных ситуациях, отличаться системностью и эффективностью действий. Технологии симуляционного обучения позволяют многократно и точно воспроизвести важные клинические сценарии и позволяют адаптировать обучающую ситуацию для каждого студента.

Summary

USE OF PEDAGOGICAL TECHNOLOGIES IN FUTURE DENTISTS' TRAINING COURSE

Ostafiichuk M.O., Batig V.M., Bambuliak A.V., Lopushniak L.Ya.

Key words: pedagogical technologies, training, teacher, student, dentistry.

At the current stage of health care development, more and more attention is being paid to patient safety, ethical issues, increasing the responsibility and professional skills of health professionals, and the rapid evolution of procedures and methods. All mentioned above requires the adaptation of training programs AND syllabi and the use of all available educational tools and technologies in the training of future medical professionals. The aim of the study is to conduct a theoretical analysis of scientific psychological and pedagogical, methodological and medical publications, methodological works of our department regarding the use of pedagogical technologies in the training of future dentists. Materials and methods. Analysis of psychological, pedagogical, and methodical literature, methodological materials, and conference proceedings published at our department. Theoretical methods (analysis, synthesis, generalization, comparison, systematization, pedagogical modelling, and theoretical forecasting) were used to achieve the goal and clarify the nature and features of applying particular modern pedagogical technologies in the educational process. The use of modern pedagogical technologies, and, in particular, stimulation learning technologies and case technologies, in the process of professional training of future dentists perform several important functions including controlling one by assessing the knowledge, skills and abilities of students; educational by prompting students to achieve a certain level of education and fostering personal qualities of future doctors. By effectively organizing independent and classroom activities of the student, the teachers promote the development of clinical thinking, which inevitably becomes the basis for qualified and successful professional growth. Simulation training and case technologies contribute to the formation of professional competence of future professionals, skills and abilities of their mental activity, personality development, ability for self-studying, changing the paradigm of thinking, the ability to process large amounts of information, as well as the development of quality requirements for a specialist who is able to respond adequately and professionally in different situations, and be effective. Simulation learning technologies allow you to repeatedly and accurately reproduce important clinical scenarios and provide an opportunity to adapt the learning situation for each student.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.168

УДК:615.281.9:579.8

Ананьєва М.М., Фаустова М.О., Лобань Г.А., Чумак Ю.В.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ КОМІТЕТУ EUCAST ДО ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ ЗБУДНИКІВ ОДОНТОГЕННИХ ІНФЕКЦІЙ ДО АНТИБІОТИКІВ

Полтавський державний медичний університет

Наказ Міністерства охорони здоров'я «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» від 05.04.2007 року № 167 був визнаний таким, що втратив чинність тому, що результати, внесені до вищезазначеного документу, суттєво відрізнялися як від американських стандартів чутливості CLSI 2021 року, так і європейських цьогорічних стандартів EUCAST. Це створило передумови до перегляду нормативної бази у цій галузі та дій щодо її оновлення та приведення у відповідність до світових стандартів. Метою роботи було визначити та систематизувати сучасні підходи до визначення чутливості основних збудників одонтогенних інфекцій до антибіотиків відповідно до діючих таблиць контролю якості EUCAST. Результати. Мікробіота пацієнтів у відділеннях щелепно-лицевої хірургії представлена, як правило, обмеженим переліком умовно-патогенних мікро-організмів. Домінуючими серед них вважають Staphylococcus spp., Enterococcus spp., Streptococcus spp., Klebsiella spp. та Candida spp. Однак, не дивлячись на сталій якісний склад мікробіоти одонтогенних вогнищ інфекції, їх чутливість до антибактеріальних препаратів зазнає суттєвих змін і потребує ретельного перегляду та постійного моніторингу. В першу чергу, комітет EUCAST з 2019 року змінив визначення категорій чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, згідно яких поняття «помірно-чутливий» був замінений терміном «чутливий при підвищеній експозиції», також введено поняття скринінгових тестів на чутливість. Висновки. Отже, сучасні підходи до визначення чутливості основних збудників одонтогенних інфекцій до антибіотиків базуються на глибоких наукових дослідженнях та ретельному аналізі клінічних випадків. Саме враховуючи постійну зміну спектру домінуючих збудників інфекцій та їх біологічних властивостей стандарти визначення чутливості до протимікробних препаратів зазнали суттєвих змін в Україні та всьому світі в цілому.

Ключові слова: комітет EUCAST, визначення чутливості, антибіотики, одонтогенні інфекції.

Ця робота виконана у рамках НДР "Вивчення ролі умовно-патогенних та патогенних інфекційних агентів з різною чутливістю до антимікробних протівірусних препаратів у патології людини" (№ ДР 0118u004456).

Стойкість до протимікробних препаратів - на сьогоднішній день глобальна проблема, яка стосується всіх країн світу і їх жителів зокрема, не залежно від статусу та фінансового забезпечення. Саме тому, ми залучені до масштабної світової війни людства проти антибіотикорезистентності, метою якої є стримання і контроль стійкості мікроорганізмів до протимікробних препаратів [1].

Так, за даними американського центру контролю та профілактики хвороб близько 40% населення отримували антибактеріальні препарати протягом останніх 12 місяців, при чому половина з них не потребували їх призначення. Нераціональне використання антибіотиків поряд з відсутністю нових класів протимікробних препаратів протягом останніх 40 років призвело до невиправних наслідків. За даними цього ж центру, у США щороку фіксують 23000 смертей, пов'язаних з антибіотикорезистентними мікроорганізмами. У Європі ця цифра сягає 33000 осіб [2, 3].

Здавалося б, що неадекватне призначення антибактеріальних препаратів, недотримання

доз та режиму їх прийому пацієнтом, - це виключно проблема самого пацієнта, яка впливає на результат його лікування. Проте, проблема, яка дійсно починається з пацієнтів та лікарів, має значно більші наслідки. Так, крім побічної дії на організм самого пацієнта, нераціональне використання антибіотиків сприяє розвитку антибіотикорезистентності мікроорганізмів. Це в свою чергу, утруднює лікування, збільшує його тривалість. У США зафіксовано додаткових 8 млн. ліжокднів у рік у зв'язку з подовження перебування пацієнтів у лікувальних закладах через антибіотикорезистентність. Безперечно, це вимагає зміни антибіотика на препарат нового покоління, що зазвичай є більш дороговартісним. Крім цього інші лікувальні препарати та перебування у лікувальному закладі наносить збитки самому пацієнту в першу чергу, якщо він сплачує за лікування і державі в цілому. Статистика знову ж таки демонструє цифри збитків США за рік понад 34 млрд. доларів, в Європі - більше 1 млрд. €. Тому, боротьба з цією проблемою, хоч і починається з пацієнтів та лікарів, але має загальнодержавне та глобальне значення. Тому важливим

є залучення державних органів управління для координації та регулювання дій [2,3,4].

До недавнього часу, основним нормативним документом, що регулював методи визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків та містив референтні значення, щодо яких відбувалося порівняння і визначення штамів як резистентних, був Наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» від 05.04.2007 року № 167 [5]. Проте, якщо порівняти контрольні значення щодо медично важливих збудників інфекцій, то результати, внесені до вищезазначеного документу, суттєво відрізнялися як від американських стандартів чутливості CLSI 2021 року, так і європейських щорічних стандартів EUCAST [6, 7]. Це створило передумови до перегляду нормативної бази у цій галузі та дій щодо її оновлення та приведення у відповідність до світових стандартів.

Саме тому, МОЗ України був створений Наказ від 26.09.2019 № 1752, відповідно до якого перелік джерел клінічних настанов доповнювався матеріалами Всесвітньої організації охорони здоров'я та Європейського комітету з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) [8]. Поряд з цим, у 2019 році Кабінетом Міністрів України був затверджений Національний план дій боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів. Задля його реалізації Наказом МОЗ від 03.11.21 р. № 2415 низка нормативних документів, в тому числі Наказ № 167, були визнані такими, що втратили чинність [9, 10]. Виходячи з цього, на сьогоднішній день, визначення чутливості до протимікробних препаратів у закладах охорони здоров'я України базується на даних контролю якості (КЯ) комітету EUCAST.

Метою було визначити та систематизувати сучасні підходи до визначення чутливості основних збудників одонтогенних інфекцій до антибіотиків відповідно до діючих таблиць КЯ EUCAST.

За даними літератури відомо, що мікробіота пацієнтів у відділеннях щелепно-лицевої хірургії представлена, як правило, обмеженим переліком умовно-патогенних мікро-організмів. Домінуючими серед них визначають *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella spp.* та *Candida spp.* [11,12,13]. Однак, не дивлячись на сталий якісний склад мікробіоти одонтогенних вогнищ інфекції, адже спектр патогенів майже не змінювався остання 30 років, їх чутливість до антибактеріальних препаратів знає суттєвих змін і потребує ретельного перегляду та постійного моніторингу [14, 15].

В першу чергу, комітет EUCAST з 2019 року змінив визначення категорій чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, згідно яких поняття «помірно-чутливий» був замінений терміном «чутливий при підвищеній експозиції» (I-категорія). Мікроорганізм може бути віднесений до I-категорії за умови зниження його чутливості

до певного протимікробного препарату, але при цьому без повної її втрата. Тобто, при збільшенні дози, концентрації препарату, інтервалу та часу інфузії визначають пригнічення росту мікроорганізму. В свою чергу, це тягне за собою зміну поняття «чутливий». Відповідно до нових рекомендацій комітету EUCAST доцільніше застосувати для цієї категорії мікроорганізмів «чутливий у стандартній дозі» (S-категорія) [7].

Аналізуючи референтні показники КЯ комітету EUCAST при визначенні чутливості *Staphylococcus spp.* до пеніцилінів варто враховувати показники щодо бензилпеніциліну, ампіциліну та оксациліну (Табл. 1). При чому, контрольні значення чутливості стафілококів до зазначених антибіотиків пеніцилінового ряду не передбачають віднесення збудника до I-категорії. З метою встановлення чутливості представників роду *Staphylococcus* до пеніцилів також використовують результати чутливості до цефалоспоринової цефокситину. Ізоляти, які демонструють чутливість до бензилпеніциліну та цефокситину автоматично можуть вважатися чутливими до всіх пеніцилінів. І навпаки, при виявленні резистентності стафілококу до цефоксину ізолят визначають як резистентний до всіх антибіотиків пеніцилінового ряду. У випадку чутливості ізоляту лише до цефокситину та резистентності до бензилпеніциліну – варто зробити висновок про чутливість мікроорганізму до пеніцилінів, що стійкі до бета-лактамаз (оксацилін, клоксацилін, нафцилін та ін.) [7].

В свою чергу, ізоляти *S. saprophyticus*, які чутливі до ампіциліну вважають чутливими до амоксициліну та піперациліну, оскільки не несуть ген *tesA* відповідальний за розвиток метицилін-резистентності серед стафілококів.

Чутливість *Staphylococcus spp.* до цефалоспоринової оцінюється за їх чутливість до цефокситину у всіх випадках, окрім визначення чутливості до цефіксиму, цефтазідиму та цефібутену, які не мають референтних значень і не повинні використовуватися для стафілококових інфекцій. Подібна тенденція прослідковується при визначенні чутливості представників роду *Staphylococcus* до карбапенемів, чутливість до яких також оцінюється за чутливістю до цифокситину (Табл. 1).

Серед фторхінолонів відповідно до КЯ комітету EUCAST чутливість стафілококів як золотистого, так і коагулазо-негативних ізолятів визначають лише до цiproфлораксацину, левофлораксацину, моксіфлораксацину та норфлораксацину з можливістю визначенням S-, I, та R-категорій. Для скринінгу чутливості *Staphylococcus spp.* до фторхінолонів визначають чутливість мікроорганізмів до норфлораксацину. При чутливості до нього культура відноситься до S-категорії чутливості до моксіфлораксацину, I-категорії чутливості до цiproфлораксацину, левофлораксацину та офлораксацину. Ізоляти, що виявляються резистентними до норфлораксацину, повинні бути протестовані

щодо чутливості до всіх вищезазначених препаратів (Табл. 1).

Згідно КЯ комітету EUCAST представники роду *Staphylococcus* коагулазонегативні види проявляють більшу чутливість до аміноглікози-

дів порівняно з *S. aureus* про що свідчать менші референтні значення зон затримки росту останнього у присутності антибіотиків цієї групи (Табл. 1).

Таблиця 1
Перелік антибіотиків, рекомендованих для визначення чутливості грампозитивних коків

| | Staphylococcus spp. | Streptococcus spp. | Enterococcus spp. | |
|-------------------------------|---------------------------|--|---------------------------|---------------|
| Penicillins | Benzylpenicillin | Benzylpenicillin | Ampicillin | |
| | Ampicillin | Ampicillin | | |
| | Oxacillin | | | |
| Cephalosporins | Cefoxitin | Cefepime ¹ | | |
| | Ceftaroline | Cefotaxime ¹ | | |
| | Ceftobiprole | Ceftriaxone ¹ | | |
| | | Cefuroxime ¹ | | |
| Carbapenems | | | | Imipenem |
| Fluoroquinolones | Ciprofloxacin | Levofloxacin ² Moxifloxacin ² | | Ciprofloxacin |
| | Levofloxacin | | | Levofloxacin |
| | Moxifloxacin | | | |
| | Norfloxacin | | Norfloxacin | |
| Aminoglycosides | Amicacin | - | - | |
| | Gentamicin | - | - | |
| | Tobramycin | - | - | |
| Macrolides, lincosamides | Erythromycin | Erythromycin | Quinupristin-dalfopristin | |
| | Clindamycin | Clindamycin | | |
| | Quinupristin-dalfopristin | Telithromycin | | |
| Tetracyclines | Eravacycline | Eravacycline | Eravacycline | |
| | Minocycline | Minocycline | Tigecycline | |
| | Tetracycline | Tetracycline | | |
| | Tigecycline | Tigecycline | | |
| Oxazolidinones | Linezolid | Linezolid | Linezolid | |
| | Tedizolid | Tedizolid | Tedizolid | |
| Miscellaneous | Chloramphenicol | Chloramphenicol ³ | - | |
| | Fusidic acid | Nitrofurantoin ³ | - | |
| | Lefamulin | | - | |
| | Nitrofurantoin | | - | |
| | Rifampicin | Rifampicin ³ | - | |
| | Trimethoprim | Trimethoprim-sulfamethoxazole ³ | - | |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | - | | | |
| Glycopeptides | - | Teicoplanin | Vancomycin | |
| | - | Vancomycin | | |

Примітка: ¹ Тільки для групи *Viridans*

² Тільки для *Streptococcus spp.* груп А, В, С та G

³ Тільки для *Streptococcus spp.* груп А, В, С та G

Серед рекомендованих для використання є амікацин, гебнтаміцин та тобраміцин, при чому межі чутливості стафілококів до них не відрізняються і виключають можливість віднесення ізолятів до I-категорії чутливості. Крім цього, чутливість до амікацину достовірно визначається тестуванням чутливості до канаміцину, тобто при стійкості до нього мікроорганізм визначається стійким до амікацину. Варто зауважити, що для лікування системних інфекцій амноглікозиди призначають у комбінації з іншими ефективними до ідентифікованого збудника агентами з метою посилення їх активності та розширення спектру дії [7].

Через велику молярну масу чутливість мікроорганізмів до глікопептидів не можна визначати диско-дифузійним методом, використовуючи лише метод подвійних серійних розведень згідно

стандарту ISO 20776-1. В свою чергу, нечутливі до ванкомицину ізоляти *Staphylococcus spp.* зустрічаються досить рідко, тому ідентифікація та результат визначення чутливості таких штамів має бути надісланий для підтвердження до референтної лабораторії. Визначення чутливості стафілококів до глікопептидів рекомендовано у присутності полісорбату-80 (0,002% у поживному бульйоні для методу серійних розведень). Чутливі до ванкомицину золяти *S. aureus* автоматично вважають чутливими до оритавацину та далбавацину, а метицилін-резистентні (MRSA) штамми золотистого стафілококу при чутливості до ванкомицину автоматично є чутливими до телавацину [6].

Серед макролідів для дослідження чутливості *Staphylococcus spp.* використовують еритроміцин, за результатами якого визначають чутли-

вість до інших антибіотиків цього ряду. Так, чутливі ізоляти до еритроміцину вважають чутливими до азитроміцину, кларитроміцину та роксітроміцину. Останнім часом прослідковується тенденція щодо відсутності перехресної резистентності між макролідами та лінкозамідами. Так, при резистентності ізолятів *Staphylococcus spp.* до еритроміцину можливе збереження чутливості мікроорганізму до кліндаміцину. Це явище називають індукцією кліндаміцинової резистентності, яка визначається за допомогою подвійного диско-дифузійного методу (D-тест) шляхом нанесення дисків з еритроміцином та кліндаміцином край до краю.

Чутливі до тетрацикліну ізоляти роду *Staphylococcus* автоматично вважають чутливими до доксицикліну та міноцикліну. Проте, деякі резистентні до тетрацикліну мікроорганізми можуть бути чутливими до доксицикліну та/або міноцикліну. В такому випадку чутливість до доксицикліну варто визначати за допомогою методу серійних розведень у рідкому поживному середовищі [6].

Серед оксазолідонів чутливість стафілококів визначають лише щодо лінезоліду, результат якого співвідноситься з чутливістю до тедізоліду.

Чутливість стафілококів до хлорамфеніколу, фузидину та рифампіцину може бути визначена за рекомендаціями комітету EUCAST, проте збудник не може бути віднесений до I-категорії чутливості щодо перших двох. Тобто, збільшення експозиції антибіотика не призводить до пригнічення росту мікроорганізмів [7].

Для *Streptococcus spp.* груп A, B, C та G чутливість до пеніцилінів, цефалоспоринів та карбапенемів оцінюють за чутливістю до бензилпеніциліну (Табл. 1). В цьому випадку мікроорганізм може бути лише чутливим у стандартній дозі антибіотика чи резистентним до нього, віднесення до I-категорії чутливості не можливе. В свою чергу, для визначення чутливості стрептококів цих груп до фторхінолону III покоління делфлаквасину диско-дифузійний метод не використовується, тому варто застосовувати метод подвійних серійних розведень у рідкому поживному середовищі. Для скринінгу чутливості *Streptococcus spp.* груп A, B, C та G до фторхінолонів використовують диско-дифузійний метод визначення їх чутливості до норфлораксацину. Ізоляти, віднесені до S-категорії чутливості до норфлораксацину визначають як чутливі до моксіфлораксацину і чутливі при підвищеній експозиції до левофлораксацину. В разі виявлення стійкого до норфлораксацину збудника має бути досліджена його чутливість щодо кожного антибіотика цієї групи окремо.

Чутливість *Streptococcus spp.* груп A, B, C та G до ванкоміцину визначають за допомогою методу дисків, при чому проміжного результату чутливості при підвищеній експозиції за рекомендацією комітету EUCAST виявлено бути не може. Тобто, мікроорганізми даних груп визнача-

ють як резистентні чи чутливі у стандартній дозі до ванкоміцину. Подібно до стафілококів, чутливість стрептококів груп A, B, C та G до макролідів азитроміцину, кліндаміцину та роксітроміцину визначають за чутливістю до еритроміцину. При виявленні індукційної кліндаміцинової резистентності серед стрептококів варто рекомендувати антибіотик лише для короткотривалої терапії неускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин, враховуючи ризик розвитку конститутивної резистентності. Чутливість *Streptococcus spp.* груп A, B, C та G до тетрациклінів визначається подібно до представників роду *Staphylococcus*. Крім цього чутливість стрептококів груп A, B, C та G до хлорамфеніколу та нітрофурантоїну у випадку тестування *S. agalactiae* може бути застосований диско-дифузійний метод з визначенням лише категорій резистентних та чутливих при стандартній експозиції.

Для скринінгу бета-лактамною резистентності viridans стрептококів використовують тест на чутливість до бензилпеніциліну. Штами, визначені такими, що не продукують бета-лактамазу вважають чутливими до всіх бета-лактамних агентів. В свою чергу, ізоляти, що виявляли стійкість до бензилпеніциліну варто тестувати щодо чутливості до кожного антибіотика окремо.

Серед фторхінолонів, моксіфлораксацин може бути використаний для лікування інфекційних ендокардитів, викликаних ротовими представниками viridans *Streptococcus spp.* Для визначення їх чутливості до моксіфлораксацину та скринінгу механізмів резистентності застосовують метод серійних розведень. У випадку негативного результату скринінгу резистентності збудника до даного антибіотика, ізолят називають «диким» чи «таким, що позбавлений механізмів резистентності до фторхінолонів», однак не чутливим до моксіфлораксацину.

Viridans стрептококи є резистентними до аміноглікозидів, тому аміноглікозидна монотерапія при лікуванні інфекцій викликаних ними є не ефективною. Однак, можливе їх поєднання з пеніцилінами чи глікопептидами для стрептококів без набутої високої резистентності до аміноглікозидів. В свою чергу, для скринінгу цієї набутої резистентності використовують тест на чутливість до гентаміцину методом серійних розведень. У разі визначення мінімальної інгібуючої концентрації гентаміцину нижче 128 мг/мл ізолят є диким для гентаміцину з низьким рівнем набутої резистентності і навпаки.

Нечутливі до ванкоміцину штами viridans *Streptococcus spp.* визначають у край рідко і у випадку виявлення такого ізоляту має бути досліджений додатково та надісланий до референтної лабораторії. Дані стрептококи не є мішенню для макролідів та тетрациклінів, тому тестування чутливості до них не проводять.

Подібно до моксіфлораксацину, рифампіцин не має референтних значень чутливості для диско-дифузійного методу і може застосовуватися для

лікування ендокардитів, викликаних *viridans Streptococcus spp.* після скрінінгу механізмів резистентності у методі серійних розведень. Знову ж таки, при негативному результаті скрінінгу на резистентність штаму до рифампіцину ізолят називають «позбавленим рифампіцинової резистентності», проте не чутливим до нього (Табл. 1).

Таблиця 2
Перелік антибіотиків, рекомендованих для визначення чутливості представників родини *Enterobacteriaceae*

| | Родина <i>Enterobacteriaceae</i> |
|------------------|----------------------------------|
| Penicillins | Ampicillin |
| | Ampicillin-sulbactam |
| | Amoxicillin-clavulanic acid |
| | Temocillin |
| | Ticarcillin |
| | Mecillinam oral |
| | Piperacillin-tazobactam |
| | Piperacillin |
| Cephalosporins | Cefoxitin |
| | Ceftaroline |
| | Ceftobiprole |
| | Cfalexin |
| | Cefazolin |
| | Cefepime |
| | Cefexime |
| | Cefpodoxime |
| | Cefotaxime |
| | Ceftazidime |
| | Ceftibuten |
| | Ceftriaxone |
| | Cefuroxime |
| | Cefadroxil |
| Carbapenems | Doripenem |
| | Ertapenem |
| | Meropenem |
| | Imipenem |
| Fluoroquinolones | Ciprofloxacin |
| | Levofloxacin |
| | Moxifloxacin |
| | Pefloxacin |
| | Oxfloxacin |
| | Norfloxacin |
| Aminoglycosides | Amicacin |
| | Gentamicin |
| | Tobramycin |
| Tetracyclines | Eravacycline |
| | Tigecycline |
| Miscellaneous | Chloramphenicol |
| | Fosfomicin |
| | Nitroxoline |
| | Nitrofurantoin |
| | Trimethoprim |
| Monobactams | Trimethoprim-sulfamethoxazole |
| | Aztreonam |

Рекомендації комітету EUCAST щодо визначення чутливості *Enterococcus spp.* до антибіотиків суттєво відрізняються від інших грам-позитивних коків. Так, бензилпеніцилін не рекомендований для тестування взагалі, як і всі антибіотики цефалоспоринового ряду. Серед пеніцилінів визначають чутливість ентерококів виключно до ампіциліну, за результатами яких оцінюють чутливість до амоксициліну та піперациліну. Загалом, резистентність до ампіциліну у *E. faecalis* зустрічається дуже рідко, проте штами *E.*

faecium часто набувають до нього стійкості. Поряд з цим, черед карбапенесів рекомендовано визначати чутливість представників роду *Enterococcus* лише до іміпенему, при чому додавання бета-лактамазних інгібіторів не посилює протимікробних властивостей діючої речовини (Табл. 1).

Скрінінг чутливості ентерококів до фторхінолонів проводять шляхом визначення чутливості мікроорганізмів до норфлораксацину, за результатами якого роблять висновок про чутливість до ципрофлоксацину і левофлоксацину. Подібно до стрептококів, *Enterococcus spp.* можна використовувати при лікуванні ендокардитів, викликаних представниками цього роду, за умови негативного скрінінгу на резистентність до фторхінолонів. В такому випадку ізолят не відносять до чутливих, а лише до таких, що уникли фторхінолонової резистентності. Принципові позиції визначення чутливості *Enterococcus spp.* до аміноглікозидів співпадають з описаними вище для *viridans Streptococcus spp.* Чутливість ентерококів до ванкомицину варто оцінювати не раніше 24 год. Інкубації. Ванкомицин чутливі ізоляти демонструють зону затримки росту з чіткими краями без будь-якого росту в середині самої зони. Якщо краї зони затримки росту стають нечіткими з наявністю колоній у самій зоні визначити результат стає важко, тому рекомендовано додаткове дослідження ПЛР для підтвердження, навіть якщо діаметр зони затримки росту відповідає референтним значенням. Макроліди та лінкозаміди не рекомендовані для тестування чутливості *Enterococcus spp.* (Табл. 1).

Серед тетрациклінів на сьогодні не визначають чутливість ентерококів до міноцикліну, тетрацикліну та доксицикліну. Згідно КЯ комітету EUCAST досліджують лише еравациклін та тігециклін. Визначаючи чутливість до лінезоліду, варто зауважити відсутність I-категорії чутливості ентерококів до даного антибіотика.

У *Enterococcus spp.* не визначають чутливість до хлорамфеніколу, фосфоміцину, метронідазолу, стрептоміцину та рифампіцину. Лише у випадку неуспадненої інфекції сечо-статевої інфекції викликаній *E. faecalis*, збудник тестують щодо чутливості до нітрофурантоїну без можливості віднесення ізоляту до I-категорії чутливості.

Перелік пеніцилінів, чутливість до яких комітет EUCAST рекомендує визначати серед грам-негативних бактерій родини *Enterobacteriaceae*, дещо ширших порівняно з грам-позитивними коками. Так, варто проводити тестування чутливості ентеробактерій до ампіциліну, за результатами якого встановлюють чутливість до ампіциліну власне та амоксициліну. Варто відмітити, що віднесення ізолятів до I-категорії чутливості не можливе. Крім цього, використовують захищені пеніциліни: ампіцилін-сульбактам та амоксицилін-клавулат (Табл. 2) [7].

Деякі штами родини ентеробактерій продукують бета-лактамазу, проте можуть зберігати

чутливість до цефалоспоринових 3-4 покоління. З цього випливає, що присутність чи наявність бета-лактамази не впливає на категоризацію мікроорганізму за чутливістю до цефалоспоринових. Визначення цього ферменту у *Enterobacteriaceae spp.* має значення лише для громадського здоров'я та інфекційного контролю. Тому варто визначати чутливість до усіх антибіотиків цефалоспоринового ряду. Ізоляти, що проявляють чутливість до цефалексину та/чи цефадроксилу вважають відносять до I-категорії чутливості до цефазоліну.

Знову ж таки, здатність продукувати карбапенемазу не визначає резистентність енетробактерій до карбапенемів. Тому чутливість представників цієї родини визначають до всіх карбапенемів. З метою визначення наявності карбапенемази застосовують меропенемовий скринінг. Цікаво, що серед енетробактерій *Proteus spp.*, *Providencia spp.* та *Morganella spp.* проявляють знижену чутливість до іміпенему, тому потребують збільшення експозиції препарату. Деякі бета-лактамазпродукуючі *Enterobacteriaceae spp.* є чутливими до азтреонаму (Табл. 2).

Серед фторхінолонів визначення чутливості грамнегативних енетробактерій варто починати з ципрофлоксацину за виключенням *Salmonella spp.* Клінічно доведено, що навіть при відсутності резистентності ципрофлоксацин має низьку ефективність при системних інфекціях, викликаних цими збудниками. Це стосується переважно лікуванні черевного тифу, проте останнім часом з'являється все більше подібних клінічних випадків, пов'язаних з іншими представниками роду *Salmonella*. В свою чергу з метою скринінгу чутливості енетробактерій до фторхінолонів варто визначати їх чутливість до пefлоксацину з його вмістом у диску 5 мг (Табл. 2).

Згідно КЯ комітету EUCAST енетробактерії можна віднести лише до S- та R-категорій чутливості до аміноглікозидів, тобто не передбачається визначення I-категорії з підвищеною експозицією антибіотика. Проте, навіть при відсутності резистентності енетробактерій до амікацину, гентаміцину та тобраміцину варто враховувати, що аміноглікозиди в такому випадку призначають у комбінації з іншими агентами з метою посилення їх дії чи розширення протимікробного спектру.

Крім цього допускається визначення чутливості енетробактерій до хлорамфеніколу, нітросоліну, нітрофурантоїну та фосфоміцину з колістіном. Однак, при дослідженні впливу двох останніх рекомендовано використовувати метод подвійних серійних розведень у рідкому поживному середовищі.

Отже, сучасні підходи до визначення чутливості основних збудників одонтогенних інфекцій до антибіотиків базуються на глибоких наукових дослідженнях та ретельному аналізі клінічних випадків. Саме враховуючи постійну зміну спектру домінуючих збудників інфекцій та їх біологіч-

них властивостей стандарти визначення чутливості до протимікробних препаратів зазнали суттєвих змін в Україні та всьому світі в цілому.

Література

1. World Health Organization. Antibiotic resistance: multi-country public awareness survey, 2015. [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/194460>
2. ACDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. [Internet]. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ant-threats-report-508.pdf>
3. ECDC. Antimicrobial Resistance: Tackling the Burden in the European Union. Briefing note for EU/EEA countries, 2019. [Internet]. Available from: <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf>
4. WHO Regional Office for Europe and European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2020 data. Executive Summary. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021: 1-5
5. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy "Pro zatverdzhennia metodichnykh vkazivok "Vyznachennia chutlivosti mikroorganizmiv do antybakterial'nykh preparativ" vid 05.04.2007 r. №167 [Order №167 of the Ministry of Public Health of Ukraine on "On Approval of Training Guidance "Assessment of sensitivity of microorganisms to antibiotics", April, 5, 2007]. Retrieved from: <http://www.moz.gov.ua> (Ukrainian).
6. CLSI. ISO/TC 212 Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems. 2021. Available from: <https://clsi.org/standards/products/iso-documents/documents/iso16256-ed2e/>
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. European antimicrobial breakpoints. Basel: EUCAST, 2021. Available from: https://eucast.org/clinical_breakpoints/
8. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy "Pro vnesennia zmin do dodatka 4 do metodyky rozrobky ta vprovadzhennia medychnykh standartiv medychnoi dopomohy na zasadakh dokazovoi medytsyny" vid 26.09.2018. № 1752 [Order №1752 of the Ministry of Public Health of Ukraine on "On modification of appendix 4 to the Methodology of development and implementation of medical standards of medical care on the basis of evidence-based medicine", September, 26, 2018. Retrieved from: <http://www.moz.gov.ua> (Ukrainian).
9. Rozporiadzhennia Kabinetu Ministriv Ukrainy "Pro zatverdzhennia natsionalnogo planu dii shchodo borot'by zi stiikistiu do protymikrobnykh preparativ" vid 06.03.2019 r. № 116-p. [Order №116-p of the Cabinet of Ministers of Ukraine "On approval of the National Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance", March, 6, 2019. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/116-2019-%D1%80#Text> (Ukrainian).
10. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy "Pro vnesennia zminy do Metodichnykh vkazivok z mikrobiologichnoi diagnostyky meningokokovoi infektsii ta kh bakterial'nykh meningitiv i vyznannya takymy, shcho vratyly chynnist', deiakykh nakaziv Ministerstva okhorony zdorovia" vid 03.11.21 r. № 2415 [Order №2415 "On Amendments to the Guidelines for Microbiological Diagnosis of Meningococcal Infection and Purulent Bacterial Meningitis and Recognition of Certain Orders of the Ministry of Health of Ukraine as Repealed", November, 3, 2021. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-03112021-2415-pro-vnesennja-zmini-do-metodichnih-vkazivok-z-mikrobiologichnoi-diaagnostiki-meningokokovoi-infektsii-ta-gnijnih-bakterialnih-meningitiv-i-viznannja-takimi-scho-vratylichinnist-dejakih> (Ukrainian)
11. Kounq VV, Avetikov DS, Kravchenko SB. Sovremennyy vzglyad na etiologiyu i patogenez odontogennykh absstessov i flegmon chelyustno-litsevoy oblasti. [Modern view on the etiology and pathogenesis of odontogenic abscesses and phlegmon of the maxillofacial region]. Visnyk problem biologii i medytsyny. 2014; 2:79-83.
12. Lokes KP. Analiz prychny nezadovolnykh rezultativ likuvannia khvorykh iz hniino-zapalnymy protsesamy shchhelepno-lytsevoi dilianky [Analysis of the causes of unsatisfactory results of treatment of patients with purulent-inflammatory processes of the maxillofacial area]. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2014; 4 (48): 20-23. (Ukrainian)
13. Dobrovolska O, Dobrovolskyi O, Dvornik V. Kharakteristika mikrobiotsenoza polosti rta u patsientov s polnym otsutstviem zubov do lechenia I poslie vnutrikostnoi implantatsii [Characteristic of Microbiocenosis of the Oral Cavity in Patients with a Total Absence of Dentals Before Treatment and After Dental Implantation]. Science Review; 2019; 10(27): 26. (Russian)
14. Faustova MO, Nazarchuk OA, Ananieva MM, Protystreptokokova aktyvni antybytykiv i antyseptykiv [Antistreptococcal activate antibiotics and antiseptics]. Aktual'ni problemy suchasnoyi

medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2017; 2 (58):58. (Ukrainian)

15. Faustova MO, Ananieva MM, Basarab Ya O. Baktericidna ta fungicidna aktivnist yekstraktu proteflazidu shodo muzejnih shtamiv mikroorganizmiv Staphylococcus aureus ATCC 25923, Staphylococcus epidermidis ATCC 14990, Escherchia coli ATCC25922, Streptococcus faecalis ATCC 29212, Micrococcus luteus ATCC 4698, Candida albicans ATCC 10231 [Bactericidal and fungicidal activity of proteflazide extract against museum

strains of microorganisms Staphylococcus aureus ATCC 25923, Staphylococcus epidermidis ATCC 14990, Escherchia coli ATCC25922, Streptococcus faecalis ATCC 29212, Micrococcus luteus ATCC 4698, Candida albicans ATCC 10231]. Aktualni problemi suchasnoyi medicini: Visnik Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi – Topical issues of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy. 2016; 4 (56, 3): 72–74. (Ukrainian)

Реферат

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ КОМИТЕТА EUCAST К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОДОНТОГЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ К АНТИБИОТИКАМ

Ананьева М.М., Фаустова М.А., Лобань Г.А., Чумак Ю.В.

Ключевые слова: комитет EUCAST, определение чувствительности, антибиотики, одонтогенные инфекции.

Введение. Приказ Министерства здравоохранения «Об утверждении методических указаний «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» от 05.04.2007 года № 167 был признан утратившим силу потому, что результаты, внесенные в вышеуказанный документ, существенно отличались как от американских стандартов чувствительности CLSI 2021 года, так и европейских стандартов EUCAST. Это создало предпосылки для пересмотра нормативной базы в этой области и действий по ее обновлению и приведению в соответствие с мировыми стандартами. Целью работы было определить и систематизировать современные подходы к определению чувствительности основных возбудителей одонтогенных инфекций к антибиотикам в соответствии с действующими таблицами контроля качества EUCAST. **Результаты.** Микробиота пациентов в отделениях челюстно-лицевой хирургии представлена, как правило, ограниченным перечнем условно-патогенных микроорганизмов. Доминирующими среди них определяют *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella spp.* и *Candida spp.* Однако, несмотря на устойчивый качественный состав микробиоты одонтогенных очагов инфекции их чувствительность к антибактериальным препаратам претерпевает существенные изменения и требует тщательного просмотра и постоянного мониторинга. В первую очередь комитет EUCAST с 2019 года изменил определение категорий чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, согласно которым понятие «умеренно-чувствительный» был заменен термином «чувствительный при повышенной экспозиции», также введено понятие скрининговых тестов на чувствительность. **Выводы.** Современные подходы к определению чувствительности основных возбудителей одонтогенных инфекций к антибиотикам базируются на глубоких научных исследованиях и тщательном анализе клинических случаев. Именно учитывая постоянное изменение спектра доминирующих возбудителей инфекций и их биологических свойств стандарты определения чувствительности к противомикробным препаратам претерпели существенные изменения в Украине и во всем мире в целом.

Summary

CURRENT APPROACHES OF EUCAST COMMITTEE TO DETERMINING SUSCEPTIBILITY OF ODONTOGENIC INFECTIONS TO ANTIBIOTICS

Ananieva M.M., Faustova M.O., Loban' G.A., Chumak Yu.V.

Key words: EUCAST committee, susceptibility testing, antibiotics, odontogenic infections.

Introduction. Order of the Ministry of Health "On approval of guidelines "Determination of susceptibility of microorganisms to antibacterial drugs", dated 05.04.2007, № 167, was cancelled because the results included in the above document differed significantly from the American standards of sensitivity CLSI 2021, and European standards EUCAST of the same year. This created the preconditions for the revision of the regulatory framework in this area, its updating and bringing in line with international standards. The aim of this work is to identify and systematize modern approaches to determining the susceptibility of the main pathogens of odontogenic infections to antibiotics in accordance with current EUCAST quality control tables. **Results.** The microbiota of patients in the departments of maxillofacial surgery is usually represented by a limited list of opportunistic pathogens including *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella spp.* and *Candida spp.* However, despite the stable quality of microbiota in odontogenic foci of infection, their sensitivity to antibacterials is subject to significant changes and requires careful review and constant monitoring. First of all, since 2019, the EUCAST Committee has changed the definition of categories of susceptibility of microorganisms to antibiotics, according to which the term "moderately sensitive" has been replaced by the term "sensitive to high exposure", and introduced the concept of screening for susceptibility testing. **Conclusion.** Thus, modern approaches to determining the susceptibility of major pathogens of odontogenic infections to antibiotics are based on in-depth research and careful analysis of clinical cases. Given the constant change in the spectrum of dominant pathogens and their biological properties, the standards for determining the sensitivity to antimicrobial drugs have undergone significant changes in Ukraine and around the world.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.175

УДК 616.61-002:616.831

Дельва І.І.

ХРОНІЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ НИРОК ТА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНА ПАТОЛОГІЯ

Полтавський державний медичний університет

Актуальність. Хронічне захворювання нирок – збірне поняття, що включає ушкодження нирок або зниження їх функції протягом більше 3 місяців. За різними оцінками хронічне захворювання нирок уражає 8-16% усієї популяції земної кулі, і цей показник неупинно зростає. Етіологічними факторами хронічного захворювання нирок найчастіше виступають діабетична нефропатія, гломерулонефрит, гіпертензивна нефропатія, тубулоінтерстиціальні захворювання нирок, полікістозна дегенерація нирок тощо. Серед маркерів хронічного захворювання нирок, що зумовлюють ступінь важкості захворювання виділяють швидкість клубочкової фільтрації та альбумінурію. **Мета:** огляд та систематизація результатів світових досліджень хронічного захворювання нирок як фактора ризику цереброваскулярної патології та чинника, що визначає вираженість інсульту та ступінь постінсультних наслідків. **Результати огляду літератури:** Зниження швидкості клубочкової фільтрації є незалежним фактором ризику цереброваскулярної патології. Існує незалежний зв'язок між протеїнурією та ризиком інсульту. Хронічне захворювання нирок асоціюється з клінічною важкістю інсультів та з вираженістю постінсультних наслідків. Хронічне захворювання нирок має достовірні асоціації з вираженістю нейровізуалізаційних маркерів церебральної мікроангіопатії. Дотепер не з'ясовані механізми розвитку цереброваскулярної патології у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок, але вважається, що вони є комплексними, із залученням різноманітних чинників, одним із яких є артеріальна гіпертензія. Певне значення у розвитку цереброваскулярної патології при хронічному захворюванні нирок має порушення гематоенцефалічного бар'єру. Хронічне захворювання нирок – незалежний фактор ризику атеросклеротичного ураження церебральних артерій. Значна увага приділяється генетичному фактору в системі «хронічне захворювання нирок – цереброваскулярна патологія». Певні моногенні мутації одночасно можуть мати негативний вплив на розвиток ниркової патології та цереброваскулярної патології. Відмічена роль гемодіалізу як чиннику, що опосередковує зв'язок між хронічним захворюванням нирок та цереброваскулярною патологією. **Висновок:** Хронічне захворювання нирок та цереброваскулярна патологія мають багато спільних патофізіологічних механізмів. Розуміння взаємодії між нирковими пошкодженнями та порушеннями кровопостачання мозку та, відповідно, тісна співпраця неврологів та нефрологів є важливим для мінімізації цереброваскулярних ускладнень у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок.

Ключові слова: нефропатія, цереброваскулярна патологія, клубочкова фільтрація, альбумінурія, артеріальна гіпертензія.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР «Вплив комплексної фізичної (медичної) реабілітації на моторні, когнітивні й психоемоційні порушення при гострій цереброваскулярній патології: оптимізація діагностики, прогнозування та лікування з обґрунтуванням диференційованого підходу» (№ державної реєстрації 0120U105395).

Хронічне захворювання нирок (ХЗН) – збірне поняття, що включає ушкодження нирок або зниження їх функції протягом більш ніж 3 місяці. Серед етіологічних факторів ХЗН найчастіше зустрічаються діабетична нефропатія, гломерулонефрит, гіпертензивна нефропатія, тубулоінтерстиціальні захворювання нирок, полікістозна дегенерація нирок тощо. За різними оцінками ХЗН уражає 8-16% усієї популяції земної кулі, і цей показник неупинно зростає [1].

Останнім часом велика увага серед науковців та клініцистів приділяється ХЗН як фактору ризику цереброваскулярних захворювань, а також чиннику, що визначає вираженість інсульту та ступінь постінсультних наслідків [2].

Серед маркерів ХЗН, що зумовлюють ступінь важкості захворювання, насамперед, виділяють швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та альбумінурію.

Зниження ШКФ є незалежним фактором ризику цереброваскулярних подій. Мета-аналіз результатів 33 проспективних досліджень показав, що у пацієнтів з показниками ШКФ <60 мл/хв/1,73м² виявлявся підвищений на 43% ризик розвитку інсульту, навіть після врахування

основних васкулярних факторів ризику [3]. Більше того, в мета-аналізі, що охоплював результати 83 досліджень (із залученням більш ніж 2 млн учасників) виявлена зворотна лінійна асоціація між показниками ШКФ та ризиком інсульту, як загалом, так і окремих його підтипів зокрема, незалежно від провідних васкулярних факторів ризику (артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), тютюнопаління): зниження ШКФ на кожні 10 мл/хв/1,73м² асоціювалось зі збільшення ризику інсульту на 7% [4].

Існує також незалежний зв'язок між протеїнурією та ризиком інсульту. В мета-аналізі результатів 10 когортних досліджень (більше 140 тисяч учасників) наявність протеїнурії асоціювалась зі збільшенням на 71% ймовірності інсульту, і ця закономірність залишалася на достовірному рівні навіть після включення в статистичний аналіз інших факторів ризику інсульту [5]. В іншому мета-аналізі пацієнти з макроальбумінурією мали достовірно вищий ризик інсульту, порівняно з особами з мікроальбумінурією [6].

Більше того, ХЗН асоціюється з клінічною важкістю інсультів та з вираженістю постінсультних наслідків. У багатоцентровому дослідженні

Fukuoka Stroke Registry, серед майже 4 тисяч випадків первинного ішемічного інсульту, показники шкали NIHSS були значно вищими при наявності у пацієнтів ХЗН. Більше того, після коригування інших факторів, що зумовлюють важкість інсульту (вік, показники шкали NIHSS при госпіталізації, кардіоемболічний підтип інсульту, значення артеріального тиску (АТ), АГ та ЦД в анамнезі, факт проведення системної тромболітичної терапії, наявність інфекційних ускладнень в постінсультному періоді), пацієнти з ХЗН мали достовірно вищий ризик раннього неврологічного погіршення (збільшення показників шкали NIHSS на 2 бали та більше), достовірно вищий ризик госпітальної смертності та достовірно вищий ризик розвитку «вираженого» постінсультного функціонального дефекту (за модифікованого шкалою Ренкіна ≥ 2 балів) [7]. Ступінь постінсультних функціональних наслідків та показники госпітальної смертності прямо асоціюються зі стадією ХЗН за даними ШКФ: у когортному дослідженні більш ніж 232 тисяч пацієнтів значення ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м² асоціювалися зі збільшенням в 2,5 рази ризику госпітальної смертності у пацієнтів з ішемічним інсультом, порівняно з особами, що мали нормальну функцію нирок (ШКФ > 90 мл/хв/1,73 м²), навіть після врахування супутніх захворювань та значень шкали NIHSS при госпіталізації; пацієнти з ХЗН мали достовірно гірші показники функціональної незалежності на момент виписки [8]. ХЗН асоціюється також і з достовірно вищими показниками смертності при інтракраніальних геморагіях (ІКГ) [9].

ХЗН має достовірні асоціації з вираженістю нейровізуалізаційних маркерів церебральної мікроангіопатії (ЦМА). За даними магнітної резонансної томографії (МРТ) головного мозку у пацієнтів з ішемічним інсультом ризик наявності різних фенотипових проявів ЦМА (перенесених лакунарних інфарктів, лейкоареозу, церебральних мікрокрововиливів (ЦМК)) достовірно обернено асоціювався з показниками ШКФ, навіть після включення в мультифакторний аналіз віку пацієнтів та інших факторів ризику ЦМА [10]. У пацієнтів з ХЗН стратифікований мета-аналіз виявив майже втричі підвищений ризик «німих» лакунарних інфарктів та ЦМК в групі найнижчих показників ШКФ, порівняно з групою нормальних значень останньої [11]. При ХЗН значення показників ШКФ обернено пропорційно асоціювалися з ризиком наявності 3-го ступеня лейкоареозу за шкалою Фазекас [12]. Більше того, існує припущення, що ХЗН пов'язана з певним специфічним паттерном ураження білої речовини мозку: у пацієнтів з ішемічними інсультами наявність ХЗН незалежно асоціювалася зі ступенем перивентрикулярного лейкоареозу, тоді як для субкортикального лейкоареозу подібної закономірності не виявлено [12]. Необхідно зауважити, що асоціації між ХЗН та ЦМА властиві тільки для певної вікової категорії: в дослідженні Oxford Vascular Study

у пацієнтів з транзиторними ішемічними атаками та ішемічним інсультом, після включення в мультифакторний аналіз віку, статі, АГ, ЦД, середнього систолічного АТ, наявність ХЗН достовірно асоціювалася зі ступенем ЦМА за даними нейровізуалізації лише в осіб молодше 60 років [13]. Вважається, що зв'язки між ХЗН і когнітивними порушеннями опосередковуються переважно через ступінь ЦМА: у пацієнтів з ХЗН достовірно збільшений ризик когнітивної дисфункції, власливої саме для ЦМА (дефіцит виконавчих функцій, уваги, планування та швидкості обробки інформації) [14, 15].

Дотепер не з'ясовані механізми розвитку цереброваскулярної патології (ЦВП) у пацієнтів з ХЗН, але вважається, що вони є комплексними, із залученням різноманітних чинників.

Одним з основних чинників розвитку ЦВЗ при ХЗН є АГ. В загальній популяції серцево-судинна смертність подвоюється зі збільшенням систолічного АТ на кожні 20 мм.рт.ст. та діастолічного АТ на кожні 10 мм.рт.ст. [16]. Разом з тим, АГ зустрічається у 67–92% пацієнтів з ХЗН [17], а одна третина пацієнтів із ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м² має резистентну АГ [18].

Артеріальні системи нирок та мозку мають унікальні і дещо подібні анатомічні та фізіологічні особливості. Завдяки процесам ауторегуляції вони забезпечують безперервне підтримання сталих і порівняно значних показників перфузійного тиску, незалежно від коливань системного АТ [19].

У нирці юкстамедулярні артеріоли є невеликими короткими судинами з резистивною функцією, які завдяки підтриманню високого судинного тонузу забезпечують значний градієнт тиску на невеликій відстані [20]. При АГ розвивається гіаліноз юкстамедулярних артеріол із заміщенням гладком'язових клітин, що робить ауторегуляцію ниркового кровотоку неможливою, і перфузійний тиск у ниркових клубочках стає прямо залежним від системного АТ, кінцевим наслідком чого є гломерулярна гіпертензія та нефросклероз, прогресування ниркової недостатності та подальше обтяження АГ [21].

Перфорантні артерії грають роль резистивних судин в головному мозку. За рахунок підтримання високого судинного тонузу вони забезпечують значний градієнт тиску від магістральних інтракраніальних артерій до артеріол [22]. В результаті хронічної гіпертензії, по аналогії з гіаліновим артеріолосклерозом нирок, в перфорантних артеріях мозку виникають явища ліпогіалінозу з порушенням церебральної ауторегуляції та зниженням регіонального мозкового кровотоку, з виникненням лакунарних інсультів та лейкоареозу [23, 24].

Певне значення у розвитку ЦВП при ХЗН грають порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ). У тварин на моделях ХЗН з уремією продемонстровано ушкодження ГЕБ з втратою його цілісності [25, 26]. У пацієнтів з ХЗН виявлено

проникнення гадолінію в спинномозкову рідину при проведенні нейровізуалізаційних досліджень з контрастуванням як наслідок порушеної функції ГЕБ [27].

Пацієнти з ХЗН мають підвищений ризик фібриляції передсердь (ФП). Дослідження Stockholm Creatinine Measurements project показало, що у 12% пацієнтів із ХЗН протягом майже 4-х річного періоду спостереження розвинулась ФП. Важливо, що ризик ФП збільшувався пропорційно зниженню показників ШКФ [28].

ХЗН – незалежний фактор ризику атеросклеротичного ураження церебральних артерій. В багатофакторному аналізі виявлено, що функція нирок є достовірним, незалежним від інших судинних факторів ризику (АГ та дисліпідемії), предиктором потовщення комплексу «інтимамедія» загальної сонної артерії (маркер субклінічного атеросклерозу) [29]. При порівнянні морфологічних особливостей стенозуючих атеросклеротичних бляшок після каротидної ендартеректомії у пацієнтів з ХЗН виявлено достовірною вищою відсоток кальцифікованих бляшок, «нестабільних» бляшок (з великим ліпідним ядром та з тонкою покришкою) та бляшок із звиразкованою поверхнею, а також значно менший вміст в бляшках колагенових волокон [30, 31].

Вважається, що в основі прискорених механізмів атерогенезу при ХЗН лежать хронічний прозапальний стан, дія уремічних токсинів та вторинна дисліпідемія. Дисліпідемія при ХЗН має комплексну природу. Втрата білку внаслідок протейнурії викликає активізацію 3-гідрокси-3-метилглутарил КоА-редуктази та порушення процесів транспортування ліпопротеїнів, результатом чого є підвищення рівнів тригліцеридів, ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності та зниження рівнів ліпопротеїдів високої щільності в сироватці крові [32, 33]. Цей феномен особливо яскраво виражений у пацієнтів з ЦД 1 типу, у яких усі показники ліпідограми прогресивно погіршуються із збільшенням альбумінурії [34]. Крім того, втрата з сечею ферменту лецитинхолестерин ацилтрансферази призводять до низького рівня ліпопротеїдів високої щільності [35].

В певній мірі ХЗН та ЦВП опосередковуються ЦД. Поширеність ХЗН при ЦД на 36% вища, ніж у загальній популяції [36]. Приблизно 20-30% хворих на ЦД мають альбумінурію [37, 38]. Наявність мікроальбумінурії у пацієнтів з ЦД незалежно асоціюється з підвищеним ризиком ішемічного інсульту, а макроальбумінурія – з підвищеним ризиком ішемічного інсульту та ІКГ [39].

Певне значення в генезі ЦВП у пацієнтів з ХЗН має підвищений рівень сечовини. Високий рівень сечовини може збільшувати ризик інсульту у пацієнтів з ХЗН через реакцію карбамілювання, в результаті якої сечовина дисоціює з утворенням ціанату, який, у свою чергу, необоротно реагує з білками та вільними амінокислотами і викликає ендотеліальну дисфункцію [40]. У мишей підвищений рівень сечовини через ка-

рбамілювання білків викликає порушення ендотелій-залежної ацетилхолін-індукованої вазорелаксації [41].

Мікробіом кишечника також є потенційним джерелом інтоксикації при ХЗН [42]. На тваринних моделях продемонстровано порушення кишкового епітеліального бар'єру при ХЗН через значне зменшення кількості білків щільного з'єднання (клаудин-1, оклюдин, ZO-1) в слизовій оболонці товстої кишки [43, 44], що може сприяти проникненню бактеріальних токсинів в системний кровообіг [45]. Припускається, що потрапляння кишкових токсинів в системний кровообіг сприяє процесам системного запалення та призводить до васкулярних ускладнень. Пацієнти з ХЗН мають різні паттерни мікробіому кишечника та різні його біохімічні похідні, в тому числі і токсичні з утворення крезолу сульфату, індоксилсульфату, триметиламін-N-оксиду тощо. Доведено, що підвищений рівень циркуляції токсичних похідних мікробіому кишечника пов'язаний з більш високим ризиком серцево-судинної захворюваності і смертності у пацієнтів з ХЗН [46].

Дисфункція тромбоцитів та системи плазмоземостазу у пацієнтів з ХЗН також може посилювати ризик інсультів. Зокрема, при ХЗН виявлений дисбаланс між агоністами (аденозиндифосфат, серотонін) та інгібіторами (циклічний аденозинмонофосфат) тромбоцитів, а також дефіцит білків цитоскелету тромбоцитів, що веде до порушення тромбоцитарно-ендотеліальної взаємодії [47]. Пацієнти з ХЗН мають більш високий рівень гемостатичних факторів, зокрема фактора VIII та фактора фон Віллебранда, що підвищує ризик тромботичних явищ [48].

ХЗН супроводжується збільшенням прооксидантної активності. Нирки є одним з найважливіших джерел антиоксидантних ферментів (зокрема, глутатіонпероксидази). У пацієнтів з ХЗН наявність серцево-судинних захворювань асоціюється зі значним підвищенням рівня малонового діальдегіду – біомаркеру окисного стресу [49]. Терапія залізом, яка часто застосовується для лікування важких ступенів анемії при ХЗН, також може сприяти окисному стресу: в ряді випадків внутрішньовенне введення препаратів заліза супроводжується перенасиченням залізом деяких білків (трансферин, феритин тощо) та підвищенням рівня вільного заліза, що має вражені прооксидантні властивості [50].

ХЗН супроводжується збільшенням концентрації фосфатів в крові внаслідок зниження їх екскреції із сечею та розвитку вторинного гіперпаратиреозу [51]. При ХЗН частота серцево-судинних подій асоціюється з рівнем фосфатів та паратиреоїдного гормону в сироватці крові [52]. Вважається, що гіперфосфатемія сприяє кальцифікації медіальної оболонки артерій з втратою еластичності, що сприяє розвитку атеросклеротичного процесу та АГ [53].

Припускають, що певне значення у розвитку ЦВП має підвищений рівень сечової кислоти в

крові. За нормальних умов дві третини сечової кислоти з організму виводяться з сечею [54]. При ХЗН гіперурікемія виникає і як наслідок порушеного виведення сечової кислоти, і внаслідок метаболічних розладів при використанні діуретиків та при інсулінорезистентності [55]. Результати мета-аналізу 15 досліджень вказують, що гіперурікемія може підвищувати ризик як захворюваності на інсульт, так і показників смертності при інсультах [56]. В дослідженні Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study вихідний рівень сечової кислоти в сироватці крові достовірно асоціювався з ризиком серцево-судинних подій, а при прийомі лозартану зменшення частоти серцево-судинних ускладнень супроводжується в тому числі і зниженням рівнів сечової кислоти [57].

Останнім часом значна увага приділяється генетичному фактору в системі «ХЗН – ЦВП». Існує генетично обумовлена різниця в кількості нефронів у двониркових осіб [58], що може бути фактором ризику ЦВП [59]. Зменшена кількість нефронів супроводжується гіпертрофією клубочків, що, в кінцевому результаті, протягом життя веде до АГ.

Певні моногенні мутації одночасно можуть мати негативний вплив на розвиток ниркової патології та ЦВП. Мутації гену COL4A1 лежать в основі аутосомно-домінантних вроджених аномалій нирок і сечовивідних шляхів, і в той же час ці ж мутації ідентифіковані як моногенна причина ЦМА та інсультів [60, 61]. Алелі $\epsilon 2$ і $\epsilon 4$ аполіпопротеїну E є незалежними факторами ризику розвитку як ІКГ лобарної локалізації, так і чинником прогресування ХЗН [62].

Насамкінець, необхідно відмітити роль гемодіалізу як чиннику, що опосередковує зв'язок між ХЗН та ЦВП. Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі, мають значні порушення з боку вегетативної нервової системи, в тому числі значно нижчі показники барорефлекторної чутливості [63], і менш здатні переносити перепади АТ під час процедури гемодіалізу [64]. Підвищена інтрадіалітична гемодинамічна нестабільність (за даними варіабельності АТ) була прямо пов'язана з вираженістю ішемічних змін білої речовини за даними нейровізуалізації [65]. Під час гемодіалізу зниження середнього АТ на кожні 10 мм рт.ст. було пов'язано з підвищенням на 3% ризику транзиторних епізодів церебральної ішемії (за даними церебральної оксиметрії), а при значеннях середнього АТ нижче 60 мм рт.ст. частота епізодів церебральної ішемії збільшувалася в геометричній прогресії [66].

За допомогою транскраніальної доплерографії виявлено значне зменшення середньої швидкості кровотоку в мозкових артеріях під час процедур гемодіалізу, яке прямо корелювало з інтрадіалітичним зниженням когнітивних функцій. Більше того, ступінь зниження середньої швидкості кровотоку в мозкових артеріях під час гемодіалізу достовірно корелювала з прогресу-

ванням нейровізуалізаційних маркерів ЦМА протягом наступного року [67].

Таким чином, підсумовуючи усе вищесказане, можна зробити заключення, що ХЗН та ЦВП мають багато спільних патофізіологічних механізмів. Розуміння взаємодії між нирковими пошкодженнями та порушеннями кровопостачанням мозку та, відповідно, тісна співпраця неврологів та нефрологів є важливим для мінімізації цереброваскулярних ускладнень у пацієнтів з ХЗН.

Література

- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382:260–72.
- Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *The Lancet Neurology* 2014;13:823–33.
- Lee M, Saver JL, Chang K-H, et al. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4249.
- Masson P, Webster AC, Hong M, et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015;30:1162–9.
- Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, et al. Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis* 2009;53:417–25.
- Lee M, Saver JL, Chang K-H, et al. Level of albuminuria and risk of stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovascular Diseases* 2010;30:464–9.
- Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, et al. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology* 2012;78:1909–15.
- El Husseini N, Fonarow GC, Smith EE, et al. Renal dysfunction is associated with poststroke discharge disposition and in-hospital mortality: findings from get with the Guidelines-Stroke. *Stroke* 2017;48:327–34.
- Ovbiagele B, Schwamm LH, Smith EE, et al. Hospitalized hemorrhagic stroke patients with renal insufficiency: clinical characteristics, care patterns, and outcomes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2014;23:2265–73.
- Jeon JW, Jeong HS, Choi DE, et al. Prognostic relationships between microbleed, lacunar infarction, white matter lesion, and renal dysfunction in acute ischemic stroke survivors. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2017;26:385–92.
- Liu Y, Lv P, Jin H, et al. Association between low estimated glomerular filtration rate and risk of cerebral small-vessel diseases: a meta-analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2016;25:710–6.
- Zong L, Yao M, Ni J, et al. Kidney function is associated with severity of white matter hyperintensity in patients with acute ischemic stroke/TIA. *BMC Neurol* 2016;16:193.
- Liu B, Lau KK, Li L, et al. Age-Specific associations of renal impairment with magnetic resonance imaging markers of cerebral small vessel disease in transient ischemic attack and stroke. *Stroke* 2018;49:899–904.
- Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM, et al. Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. *Neurology* 2013;80:471–80.
- Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 2006;67:216–23.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-Specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
- Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis* 2010;55:441–51.
- Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1583–90.
- O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney. *Hypertension* 2005;46:200–4.
- Azar S, Tobian L, Johnson MA. Glomerular, efferent arteriolar, peritubular capillary, and tubular pressures in hypertension. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 1974;227:1045–50.
- Inscho EW, Cook AK, Murzynowski JB, et al. Elevated arterial pressure impairs autoregulation independently of AT1 receptor activation. *J Hypertens* 2004;22:811–8.
- Greenberg SM. Small vessels, big problems. *The New England journal of medicine* 2006;354:1451–3.
- Bernbaum M, Menon BK, Fick G, et al. Reduced blood flow in normal white matter predicts development of leukoaraiosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35:1610–5.

24. Deramecourt V, Slade JY, Oakley AE, et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology* 2012;78:1043–50.
25. Jeppsson B, Freund HR, Gimmon Z, et al. Blood-brain barrier derangement in uremic encephalopathy. *Surgery* 1982;92(1):30-5.
26. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(7):1360-70.
27. Rai AT, Hogg JP. Persistence of gadolinium in CSF: a diagnostic pitfall in patients with end-stage renal disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(7):1357-61.
28. Carrero JJ, Trevisan M, Sood MM, et al. Incident Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke in Adults with Chronic Kidney Disease: The Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) Project. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(9):1314-20.
29. Desbien AM, Chonchol M, Gnahn H, et al. Kidney function and progression of carotid intima-media thickness in a community study. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(4):584-93.
30. Pelisek J, Assadian A, Sarkar O, et al. Carotid plaque composition in chronic kidney disease: a retrospective analysis of patients undergoing carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39(1):11-6.
31. Pelisek J, Hahntow IN, Eckstein HH, et al. Impact of chronic kidney disease on carotid plaque vulnerability. *J Vasc Surg*. 2011;54(6):1643-9.
32. Vaziri ND. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney international* 2003;63(5):1964-76.
33. Vaziri ND, Sato T, Liang K. Molecular mechanisms of altered cholesterol metabolism in rats with spontaneous focal glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2003;63(5):1756-63.
34. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2003;64(3):817-28.
35. Vaziri ND, Liang K, Parks JS. Acquired lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency in nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280(5):F823-8.
36. System USRD. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2018:A4.
37. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990;39(9):1116-24.
38. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63(1):225-32.
39. Hagg S, Thorn LM, Putaala J, et al. Incidence of stroke according to presence of diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2013;36(12):4140-6.
40. Kalim S, Karumanchi SA, Thadhani RI, et al. Protein carbamylation in kidney disease: pathogenesis and clinical implications. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(5):793-803.
41. Apostolov EO, Ok E, Burns S, et al. Carbamylated-oxidized LDL: proatherosclerotic effects on endothelial cells and macrophages. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(12):878-92.
42. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(4):657-70.
43. Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, et al. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7):2686-93.
44. Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The Gut as a Source of Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Nephron* 2015;130(2):92-8.
45. Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, et al. Endotoxemia is related to systemic inflammation and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):431-6.
46. Shafi T, Meyer TW, Hostetter TH, et al. Free Levels of Selected Organic Solutes and Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hemodialysis Patients: Results from the Retained Organic Solutes and Clinical Outcomes (ROSCO) Investigators. *PloS one* 2015;10(5):e0126048.
47. Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2006;19(4):317-22.
48. Huang MJ, Wei RB, Wang Y, et al. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study. *BMJ open* 2017;7(5):e014294.
49. Boaz M, Matas Z, Biro A, et al. Serum malondialdehyde and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. *Kidney Int*. 1999;56(3):1078-83.
50. Zager RA. Parenteral iron compounds: potent oxidants but mainstays of anemia management in chronic renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1 Suppl 1:S24-31.
51. Hruska KA, Mathew S, Lund R, et al. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74(2):148-57.
52. Covic A, Kothawala P, Bernal M, et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1506-23.
53. Jono S, McKee MD, Murry CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*. 2000;87(7):E10-7.
54. Hyndman D, Liu S, Miner JN. Urate Handling in the Human Body. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(6):34. doi: 10.1007/s11926-016-0587-7.
55. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, et al. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1):134-46.
56. Li M, Hou W, Zhang X, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2014;232(2):265-70.
57. Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004;65(3):1041-9.
58. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens*. 1988;1(4 Pt 1):335-47.
59. Wang X, Garrett MR. Nephron number, hypertension, and CKD: physiological and genetic insight from humans and animal models. *Physiol Genomics*. 2017;49(3):180-92.
60. Lanfranconi S, Markus HS. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review. *Stroke* 2010;41(8):e513-8.
61. Malik R, Rannikmae K, Traylor M, et al. Genome-Wide Meta-analysis identifies three novel loci associated with stroke. *Ann Neurol*. 2018; 2: 145-9.
62. Hsu CC, Kao WH, Coresh J, et al. Apolipoprotein E and progression of chronic kidney disease. *JAMA*. 2005;293(23):2892-9.
63. Chesterton LJ, Sigrist MK, Bennett T, et al. Reduced baroreflex sensitivity is associated with increased vascular calcification and arterial stiffness. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(6):1140-7.
64. Chesterton LJ, Selby NM, Burton JO, et al. Categorization of the hemodynamic response to hemodialysis: the importance of baroreflex sensitivity. *Hemodial Int*. 2010;14(1):18-28.
65. Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(4):957-65.
66. MacEwen C, Sutherland S, Daly J, et al. Relationship between Hypotension and Cerebral Ischemia during Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2511-20.
67. Findlay MD, Dawson J, Dickie DA, et al. Investigating the Relationship between Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(1):147-58.

Реферат

ХРОНИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПОЧЕК И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Дельва И.И.

Ключевые слова: нефропатия, цереброваскулярная патология, клубочковая фильтрация, альбуминурия, артериальная гипертензия.

Актуальность. Хроническое заболевание почек – собирательное понятие, включающее повреждение почек или снижение их функции в течение более 3 месяцев. По разным оценкам хроническое заболевание почек поражает 8-16% всей популяции земного шара, и этот показатель постоянно растет. Этиологическими факторами хронического заболевания почек чаще всего выступают диабетическая нефропатия, гломерулонефрит, гипертензивная нефропатия, тубулоинтерстициальные заболевания почек, поликистозная дегенерация почек и т.д. Среди маркеров хронического заболевания почек, обуславливающих степень тяжести заболевания, выделяют скорость клубочковой фильтрации и альбуминурию. Цель: обзор и систематизация результатов мировых исследований хронического заболева-

ния почек как фактора риска цереброваскулярной патологии и фактора, определяющего выраженность инсульта и степень постинсультных последствий. Результаты обзора литературы: Снижение скорости клубочковой фильтрации является независимым фактором риска цереброваскулярной патологии. Существует независимая связь между протеинурией и риском инсульта. Хроническое заболевание почек ассоциируется с клинической тяжестью инсультов и с выраженностью постинсультных последствий. Хроническое заболевание почек имеет достоверные ассоциации с выраженностью нейровизуализационных маркеров церебральной микроангиопатии. До сих пор не выяснены механизмы развития цереброваскулярной патологии у пациентов с хроническим заболеванием почек, но считается, что они комплексные, с привлечением разнообразных факторов, одним из которых является артериальная гипертензия. Определенное значение в развитии цереброваскулярной патологии при хроническом заболевании почек имеет нарушение гематоэнцефалического барьера. Хроническое заболевание почек – независимый фактор риска атеросклеротического поражения церебральных артерий. Значительное внимание уделяется генетическому фактору в системе «хроническое заболевание почек – цереброваскулярная патология». Некоторые моногенные мутации одновременно могут оказать негативное влияние на развитие почечной патологии и цереброваскулярной патологии. Отмечена роль гемодиализа как фактора, опосредующего связь между хроническим заболеванием почек и цереброваскулярной патологией. Вывод: Хроническое заболевание почек и цереброваскулярная патология имеют много общих патофизиологических механизмов. Понимание взаимодействия между почечными повреждениями и нарушениями кровоснабжения мозга и, соответственно, тесное сотрудничество неврологов и нефрологов важно для минимизации цереброваскулярных осложнений у пациентов с хроническим заболеванием почек.

Summary

CHRONIC RENAL DISEASE AND CEREBROVASCULAR PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

Delva I.I.

Key words: nephropathy, cerebrovascular pathology, glomerular filtration, albuminuria, arterial hypertension.

Introduction. Chronic renal disease is an umbrella term including kidney impairment or impaired renal function for more than 3 months. According to various estimates, chronic renal disease affects 8-16% of the world's population, and this figure is growing steadily. The etiological factors of chronic renal disease the most commonly include diabetic nephropathy, glomerulonephritis, hypertensive nephropathy, tubulointerstitial kidney disease, and polycystic kidney disease. Glomerular filtration rate and albuminuria are the most valuable markers of chronic renal disease that determine the severity of the disease. The objectives of this article is to review and systematize the results of global studies of chronic renal disease as a risk factor for cerebrovascular pathology and a factor, which determines the severity of stroke as well as post-stroke consequences. **Results.** Decreased glomerular filtration rate is an independent risk factor for chronic renal disease. There is an independent link between proteinuria and the risk of stroke. Chronic renal disease is associated with the clinical severity of strokes and the severity of post-stroke sequelae. Chronic renal disease has significant associations with the severity of neuroimaging markers of cerebral microangiopathy. The mechanisms of the development of cerebrovascular pathology in patients with chronic kidney disease have not been clearly understood, but are thought to be complex, involving a variety of factors, including arterial hypertension, impaired lipid metabolism, diabetes mellitus, and some others. Haemo-cerebral barrier disruptions due to chronic renal disease may contribute to the development of chronic renal disease. Moreover, chronic renal disease is an independent risk factor for atherosclerotic lesions of cerebral arteries. Considerable attention is paid to the genetic factors in the axis "chronic renal disease - cerebrovascular pathology". Certain monogenic mutations can simultaneously have a negative impact on the development of chronic renal disease and cerebrovascular pathology. Recently the role of haemodialysis as a factor that mediates the relationship between chronic kidney disease and cerebrovascular pathology has been found out. **Conclusion.** Chronic renal disease and cerebrovascular pathology have many common pathophysiological mechanisms. Understanding the interaction between renal damage and impaired cerebral blood supply as well as close collaboration between neurologists and nephrologists are important issues to manage cerebrovascular complications effectively in patients with chronic renal disease.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.181

UDC 616-092-097; 612.112.94; 577.112IC

Zamanova U. N.**THE INTERLEUKIN-17 FAMILY IN PNEUMONIA**

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

In this review, we described the biological functions of IL-17, including IL-17-mediated responses to signal transmission pathways, and the clinical significance of this cytokine in pneumonia. The key role of pro-inflammatory cytokines of the interleukin-17 family in the pathophysiology of the immune response in inflammatory processes, including pneumonia caused by pathogens of bacterial and viral origin, has been analyzed. Signalling pathways that induce the involvement of neutrophils, macrophage-monocyte cells in the inflammatory process, the production of interleukins involved in the elimination of pathogens are described. The significance of the imbalance of the cytokine profile of the interleukin-17 family for the prognosis of pneumonia in children is discussed. Over the past two decades, information has expanded about the IL-17 cytokine family as a pleiotropic group of molecules that act in a wide range, both in protective and pathological processes occurring mainly in the mucous membranes. The protective effects of IL-17 expression are especially important for the lungs, where there are many foreign agents. IL-17 plays an important role in protecting against extracellular bacteria and fungi as well as viruses that infect the cells of the mucous membranes. IL-17 helps activate epithelial cells to recruit neutrophils; effective removal of pathogens by neutrophils can limit the development of pneumonia caused by bacteria and fungi. However, in the case of persistent infections or chronic viral infections, prolonged release of IL-17 can have negative consequences, contributing to the constant attraction of neutrophils and eosinophils, degranulation and destruction of tissues. Identification of IL-17 responses is crucial for protection against pneumococcal infection, which has led to significant efforts to develop effective vaccines to enhance these responses.

Key words: IL-17, pneumonia, Th-17, immune responses.

This work is a part of ongoing PhD dissertation project in medicine "The role of cytokines in pneumonia in young children with risk factors."

Introduction

Pneumonia in children in the XXI century is remaining an urgent health problem in all countries over the world, as it is still the most common nosological group in the paediatric population and the structure of mortality from respiratory diseases. One of the leading causes of severe and atypical pneumonia is currently considered to be a change in the body immunological responses. At the present stage of understanding the pathogenesis of pneumonia, the state of immunity and the importance of immune disorders in the clinical picture, diagnosis and prognosis of the course of the disease are not completely clear. The study of the role of proinflammatory cytokines in the immune and inflammatory response is an important area of modern immunology [1, 2].

It has recently been shown that Th17 cells characterized by the production of IL-17, play an important role in the pathogenesis of inflammatory processes and protect the body from infectious diseases [3].

The IL17 family includes 6 cytokines: IL17A, IL17B, IL17C, IL17D, IL17E (IL25) and IL17F. The most powerful "pro-inflammatory" activity is IL17A (as well as IL17F), which is a "marker" cytokine of Th17 cells. IL17B, IL17C and IL17D are also classified as "pro-inflammatory" cytokines, while IL17E (also known as IL25), on the contrary, participate in the generation of Th2 cells and inhibit the activation of Th17 cells. The IL17 receptor family (IL17R) is a unique type of receptor consisting of 5 subunits (IL17RA → IL17RE) that share a common transmembrane domain. Binding of IL17 to the corresponding receptor induces the

activation of transcription factors - NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), C/EBP (CCAT/enhancer-binding proteins) and AP1 (activation protein-1), etc., thus regulating the function of genes of many "pro-inflammatory" cytokines [4, 5]. In this review, we describe the biological functions of IL-17, including IL-17-mediated responses to signal transmission pathways, and the clinical significance of this cytokine in pneumonia course.

Biological functions of IL-17 and its pathophysiological significance in inflammatory processes

The first identified member of the IL-17 family was cloned in 1993 and was originally called cytotoxic T-lymphocytic antigen 8 [6]. The IL-17 binding receptor (IL-17RA) was identified later in 1995. Screening of homologous genes caused the discovery of five other highly conservative members of the IL-17 family (from IL-17A to IL-17F) [7]. The biological effects of IL-17B, IL-17D remain poorly understood. On the contrary, the pro-inflammatory properties of IL-17A and IL-17F are well characterized. Despite the high homology of IL-17A and IL-17F, thirteen different amino acid residues were found in the area of contact with the receptor [8].

IL-17 is produced mainly by a special class of CD4+ lymphocytes - T-helper-17, which play an important role in various immunosuppression reactions. In inflammatory diseases, the development of Th-17 cells, including clonal expansion and stabilization of the IL-17A phenotype, depends on IL-23. IL-23 increases the population of Th17 cells and is recognized as a

powerful inducer of IL-17A. Recent studies show that the so-called "IL-17/IL-23 axis" is a key element of inflammation and is involved in immune responses to fungal and bacterial infections and in the pathogenesis of autoimmune diseases. IL-17A-mediated inflammation is necessary to protect the body from various infections [9]. At the same time, IL-17A, being involved in immunopathological processes, can also aggravate inflammatory reactions of the fetus. The level of IL-17A increases in various inflammatory conditions, including pneumonia, sepsis and systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis [5].

IL-17 can be produced by a wide range of cell populations, including Th17 cells, $\gamma\delta$ T cells, NKT cells, group 3 congenital lymphoid cells (ILC3S), CD8+ cells (Tc17), neutrophils, microglia and mast cells. IL-23 and ROR γ t are necessary for all types of cells producing IL-17 [10]. Th17 cells produce a variety of inflammatory cytokines, including granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), IL-21 and IL-22. Th17-induced responses are involved in protecting the body from infections, inflammatory and autoimmune disorders. Other major sources of IL-17 include myeloid cells (e.g., kidneys and lungs) and Paneth cells in intestinal crypts [11]. In response to stress proteins, pathogen-associated molecular structures (RAMPS) or microbial metabolites, antigen presenting cells (APC) produce IL-23 and IL-1 β to accelerate the release of IL-17. IL-17 levels depend on specific conditions, including pathogenicity, localization, and severity of infection [12].

IL-17 binds to five cytokine receptors (from IL-17RA to IL-17RE) on target cells to control their biological action. IL-17R is expressed in various cell populations, including keratinocytes, fibroblasts, mesothelial cells, epithelial cells and leukocytes [13]. All these receptors share a common SEFIR domain in the intracellular domain. IL-17RA is a common receptor for different isoforms of IL-17. IL-17 cytokines can trigger signals through the IL-17RA receptor complex. IL-17RB and IL-17RE serve as specific receptors for IL-17B and the heterodimeric IL-17RA/IL-17RB complex, respectively. IL-17A and IL-17F act through the same IL-17RA/IL-17RC receptor complex. IL-17A/IL-17C interacts with IL-17R to stimulate inflammatory reactions by activating mitogen-activated protein kinase (MARK), nuclear factor – kappa B (NF-KB) [14]. IL-17A can also transmit signals via the TOLL-IL-1 receptor (TIR).

IL-17A is the most well-studied member of the IL-17 family and interacts with several mediators (for example, GM-CSF, IFN- γ , IL-24, TNF- α), exerting its pro-inflammatory effect [9]. In general, IL-17A mediated downstream pathways induce the production of inflammatory molecules, chemokines, antimicrobial peptides (AMPS) and remodelling proteins. IL-17A has a decisive influence on the protective functions of the body, cell transport, immune modulation and tissue repair, playing a key

role in the induction of innate immune defence. IL-17A stimulates non-hematopoietic cells (epithelial cells), and then acts independently or synergistically with additional pro-inflammatory mediators, contributing to the production of chemokines, granulocyte-colony stimulating factor, thereby attracting myeloid cells to areas of inflammation [15]. IL-17A also stimulates the release of IL-2 from Th17 cells, which in turn increases the number of regulatory T cells. IL-17A promotes the secretion of AMP (β -defensins, calgranulin, S100A8 lipocalin-2) from macrophages and neutrophils in response to acute invasion of pathogens. Moreover, IL-17A can induce nitric oxide synthase (iNOS) and cyclooxygenase-2 (CoA-2). According to a number of authors, IL-17A is crucial for maintaining the integrity and function of the mucosal barrier by increasing tight contacts and induction of acute phase proteins. IL-17A helps to control the remodelling of the airway vessels through the responses of Th17 cells in lung inflammation [11].

In addition, IL-17A plays a key role in the repair and remodelling of other tissues (heart, bone). IL-17B was initially identified as an anti-inflammatory mediator that accelerates the recruitment and migration of neutrophils. IL-17B suppresses the transmission of signals through IL-25 and weakens inflammation of the mucous membrane. IL-17C can be produced by different types of non-immune cells (epithelial, keratinocytes), providing protective functions of the intestine, skin and nervous system. IL-17C released from epithelial cells maintains the integrity of barriers after epithelial damage [8]. IL-17D is the least studied cytokine in the IL-17 family. Like other isoforms, IL-17D triggers the secretion of various inflammatory cytokines - IL-6, IL-8 and GM-CSF. A marked increase in IL-17D levels in viral infections has been shown.

Like IL-17A, IL-17E acts as a "mucosal barrier" molecule that provides immunity against parasitic infections [11]. Epithelial cells of the thymus contribute to the production of IL-17E and the protection of the body through the development of the T-cell receptor of congenital lymphoid cells type 2 (iNKT-2). IL-17E differs from other members of the IL-17 family. IL-17E controls stromal cells, type 2 T helper cells (Th2), epithelial cells and ILC2 [8]. It also accelerates the synthesis of thymus lymphopoietin (TSLP), IL-13, IL-5, IL-4 and IL-13 and reduces the levels of IL-23, IL-6 and IL-1. IL-17E is involved in the pathogenesis of parasitic and fungal infections, allergies and autoimmune diseases. In addition, IL-17E-mediated responses depend on the epithelium of the respiratory tract, mast cells, eosinophils and Th2 cells, thereby contributing to the immunopathogenesis of asthma [16].

IL-17F and IL-17A have similarities in receptors, signalling, functions, and cellular sources. Like IL-17A, IL-17F plays a crucial role in inflammatory reactions and maintenance of the mucosal barrier

[7].

The role of IL-17 in protecting the lungs from bacterial and viral pathogens

Cytokines play an important role in maintaining normal tissue homeostasis in the lungs and regulate interactions between cells during inflammation in lung tissue. Phagocytes, in particular macrophages and neutrophils, are the main components of inflammatory and immunological reactions [1]. The development of inflammation in the lower respiratory tract involves the coordinated expression of pro- and anti-inflammatory cytokines. After recognizing the antigens of 32 microbes, TLR-mediated signal transmission leads to the production of IL-1 β and TNF- α . Along with the above cytokines, IL-17 plays a significant role in the immunopathological processes responsible for the development and features of the course of pneumonia, the synthesis of which, as mentioned above, is induced by IL-17 and IL-23 [17]. Being a powerful proinflammatory cytokine, IL-17, interacting with the IL-17R receptor, promotes the release of C-X-C chemokines that cause the attraction of neutrophils into the lung tissue and their activation. The IL-17 family and related cytokines perform important endogenous functions on the surface of the mucous membranes, and the expression of these cytokines provides protection against a variety of extracellular pathogens. Mice with IL-17 deficiency are more susceptible to various respiratory pathogens, including *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae* and *P. aeruginosa* [18]. Pulmonary-associated bacterial load was higher in mice with IL-17 deficiency and the corresponding receptor, and mice with IL-17 gene knockout were characterized by an excessive inflammatory response and severity of the disease. Mice infected with *S. pneumoniae* with a deficiency of IL-23, which is a regulator of IL-17 production, were unable to produce IL-17 and IL-6 and had a higher bacterial load both in the lungs and in the blood. The transfer of neutrophils to the lesion was also disrupted in mice with IL-23 deficiency. This suggests that the deficiency of this cytokine was the cause of increased susceptibility to *S. pneumoniae* [19]. Similarly, IL-17R $-/-$ mice were extremely sensitive to *K. pneumoniae* and could not involve innate immune cells, such as neutrophils and macrophages in the inflammatory process, due to a decrease in the production of G-CSF and macrophage inflammatory protein (MIP-2). IL-17A levels are positively associated with tissue bacterial load in mice infected with *Klebsiella pneumoniae*.

Interestingly, infection of *P. aeruginosa* mice caused the expression of another member of the IL-17 (IL-17C) family, IL-17A indirectly [13]. It is known that IL-17C is secreted by epithelial cells in response to stimulation of a Toll-like receptor by bacterial pathogens, transmitting an autocrine signal, which further enhances the expression of neutrophils, involvement of chemokines CXC CXCL1 and CXCL2 (KC and MIP-2) in the

inflammatory process, facilitating bacterial clearance. It has recently been shown that the cellular source of IL-17 production, necessary for the protection and destruction of bacteria varies from pathogen to pathogen. It has been shown that IL-23-controlled expression of IL-17 from $\gamma\delta$ T cells plays an important role in the elimination of *K. pneumoniae* [18]. Similarly, it has been shown that IL-17 produced from ILC3 cells is important for the elimination of *K. pneumoniae* TNF- α indirectly. It is believed that for purification from *Pseudomonas*, the predominant sources of IL-17 are ILC3, TH17 T cells and $\gamma\delta$ T cells [20]. It is not yet clear how IL-17, produced by different cell types, can differ in its sensitivity to different pathogens. However, it is believed that IL-17 from any of these sources can stimulate epithelial cells to create chemokine gradients to attract immune cells such as neutrophils, which play an important role in cleansing the body of bacteria.

In the initial stage of acute *pseudomonas* infection, the main sources of IL 17 are Th17 cells, T lymphocytes and type 3 congenital pulmonary lymphoid cells (type 3 pulmonary innate lymphoid cells – pILC3) [21]. It was demonstrated [22] that 6 hours after the introduction of endotoxin into the respiratory tract, the level of IL-17 in the bronchoalveolar fluid increases, and anti-IL-17 antibodies completely inhibit the recruitment of neutrophil granulocytes into the respiratory tract. Xilin Xu and co-authors [23] indicate that IL-17 mRNA expression is significantly increased during acute pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. An increase in the concentration of IL-17 is observed in the bronchoalveolar fluid, but not in the blood serum of infected individuals. In mice with lipopolysaccharide induced acute respiratory syndrome (ARDS), IL-17A levels were also elevated in plasma, lung tissue lysate, and bronchoalveolar lavage fluid [24]. Accordingly, patients with ARDS caused by sepsis retain high levels of IL-17A, which makes it possible to use IL-17A as a biomarker for assessing the severity and prognosis of the disease. Moreover, activation of IL-23/IL-17 signalling has a negative effect on lung inflammation caused by sepsis.

Along with IL-8 when the lung tissue is infected with *pseudomonas* infection, IL-17 promotes the production of IL-17, MIP-2 and G-CSF involved in the recruitment of neutrophils [23]. The level of IL-17 correlates with the degree of infiltration of the affected tissue by neutrophils, the effectiveness of bacterial clearance and the survival of infected individuals. It is assumed that IL-17 functions primarily as a component of the mechanisms of the local immune response of pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. In IL-17A and IL-17RA knockout mice, there is an increased incidence of infections induced by *Pseudomonas aeruginosa*, reduced bacterial clearance and a high risk of chronization of the process. Considering the negative effect of IL-17RA receptor deficiency on

the course of *Pseudomonas aeruginosa* infection, it is believed that the resistance of the macroorganism to *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by both IL-17A and IL-17F, which implements its action through IL-17RA. Patricia J. Dubin and Jay K. Kolls [25] showed that although the neutralization of IL-17 leads to a decrease in the concentration of proinflammatory cytokines, neutrophil granulocytes in infiltrated lung tissue and a decrease in bacterial load, it is accompanied at the same time by a lighter clinical course and a decrease in the risk of developing morphologically significant lung damage. Hyperproduction of IL-17 contributes to an increase in the levels of chemokines responsible for the massive influx of neutrophil granulocytes, which can lead to the destruction of lung tissue. Of interest is the fact that, unlike other pro-inflammatory cytokines, in particular IFN- γ , whose high concentration is characteristic only in acute infection, the level of IL-17A remains high in the chronic inflammatory process induced by *Pseudomonas aeruginosa* [26]. Thus, IL-17 increases the activity of bacterial clearance and survival in *pseudomonas* infection by increasing the recruitment of neutrophil granulocytes into the lesion and plays a protective role in the early stage of acute *pseudomonas* infection of the lungs. A number of studies have shown that IL-17 contributes to the development of host immunity against the influenza virus [5]. In mice infected with the influenza virus, IL-17 deficiency was associated with increased mortality. In addition, IL-17A is involved in the immunopathogenesis of acute lung injury caused by the influenza A (H1 N1) virus. Mice with IL-17 deficiency after influenza are also more susceptible to the development of bacterial pneumonia caused by *S. aureus* and *S. pneumoniae* [27]. It has been shown that the influenza A virus significantly suppresses IL-1 β signals, which reduces the expression of IL-17, which is critically necessary for the clearance of *S. Aureus*. Similarly, mice with IL-1 receptor deficiency had a significantly higher bacterial load, and subsequently developed more severe pneumonia after infection with the influenza virus. Interestingly, a specific micro-RNA, MIR-155, is predominantly induced by influenza infection, reducing the expression of IL-23 and IL-17, which leads to a decrease in bacterial clearance and an increase in the severity of bacterial *S. aureus* pneumonia. In addition, mice with a deficiency of IL-22, which is a regulator of IL-17, showed increased damage to epithelial cells and fibrosis after infection with the influenza virus. Mice deficient in IL-22/- were also more susceptible to post-influenza bacterial pneumonia caused by *S. pneumoniae*, which led to a more severe IFN γ response and increased mortality. The IL-17A-mediated response correlates with the severity of the disease after infection with Epstein-Barr virus (EBV), Herpes simplex virus (HSV), respiratory syncytial virus (RSV), smallpox vaccine virus and hepatitis virus.

Depletion of IL-17R mitigates inflammation and reduces the influx of neutrophils, preventing infection with influenza [28]. The protective or pathological role of IL-17 in viral infections remains controversial.

Thus, IL-17A forms part of the alarm signal of the "watchdog" cells to stimulate the host's defence. There is increasing evidence that IL-17A is involved in the pathogenesis of pneumonia in relation to the regulation of inflammatory and immune responses. On the one hand, IL-17A interacts with various mediators (for example, TNF- α , IL-1, IL-6) to activate neutrophils infiltrating tissue to eliminate invading pathogens. On the other hand, IL-17A, when interacting with other pro-inflammatory cytokines, causing a cascade of immune reactions, leads to hyperinflammation with harmful consequences for the host organism. Accordingly, the increased level of IL-17A seems to be associated with the severity of the disease in pneumonia. Accordingly, IL-17A can be either protective or pathogenic, depending on the specific circumstances. Further studies are necessary for in-depth study of the pathogenic mechanisms of IL-17A's effect on different immune responses in pneumonia in different clinical situations.

The role of cytokines in Th17 and Treg pathways

The human immune system is a tightly regulated network that protects the body from various diseases. An important aspect in maintaining immune homeostasis is the balance between pro-inflammatory Th17 cells and anti-inflammatory T-regulatory (Treg) cells. An imbalance between Treg and Th17 cells can lead to serious pathology in many organs and tissues [29].

Experimental studies have shown that the differentiation of Treg and Th17 from naive (who had no contact with the antigen) CD4+ T cells is regulated reciprocally. Th17 cells differentiate in the presence of IL-6 and TGF- β . Although IL-23 was initially thought to be a key component of the Th17 differentiation pathway, recent studies have shown that this cytokine is crucial for the growth, survival, and stability of this subgroup of T helper cells. These cytokines control the signal converter and activator of the transcription pathway, which is important for the differentiation of Th17 cells. After differentiation, these cells express a unique transcription factor and secrete a characteristic cytokine profile, including IL-17A, IL-17F, IL-21, TNF- α and IL-22 [30]. The role of cytokines in the modulation of the Th17/Treg pathway has been confirmed by many studies [27]. It is known that although Th17 cells have pathogenic properties, not all actions of Th17 cells are harmful; they have also been shown to provide protection against infections caused by extracellular bacteria such as *Streptococcus pneumoniae*.

The gram-positive bacterium *S. pneumoniae* (pneumococcus) causes significant morbidity and mortality among children under five years of age

worldwide [31] due to a number of diseases, including meningitis, bacteremia and pneumonia. The importance of CD4+ Th17 cells in protecting the mucous membrane from pneumococcal infections is becoming increasingly obvious. Many studies confirm the key role of Th17 responses in preventing or reducing the carriage of pneumonia in mouse and human models. Th17 cells secrete the proinflammatory cytokine IL-17, which is important for the recruitment and activation of macrophages and neutrophils in the nasopharynx, which, in turn, is crucial for the elimination of this pathogen from the host body [32].

Colonization of the nasopharynx, which in most cases is asymptomatic, is the first step in the pathogenesis of the disease. It causes an inflammatory reaction that is not regulated, can lead to excessive damage to the mucous membrane with the spread of the process to the underlying parts of the respiratory system and facilitate the transmission of infection between people. Th17 mediated immunity is a key factor of protection against colonization and lung pathology, whereas the presence of serotype-specific IgG is a correlate of vaccine-induced protection against invasive diseases [33]. The importance of IL-17 secreting Th17 cells was highlighted by the discovery demonstrating that these cells organize the recruitment and activation of neutrophils, monocytes and macrophages in the foci of inflammation in the upper respiratory tract, which leads to the removal of pneumococci. Moreover, prior colonization induces both systemic IgG and lung response to IL-17A, which shortens the duration of subsequent carrier events and inhibits the development of invasive pneumococcal disease. Although systemic and mucosal antibodies also perform protective functions, the protection against lung infection provided by previous colonization is lost in the absence of CD4+ T cells or IL-17. It was found that the site of subsequent infection determines the basis for protection, Th17 responses are critical against lung infection, whereas antibodies are necessary against invasive infection [7]. However, IL-17-based protection against pneumococcal infection seems to be reduced or lost when it is preceded by an infection caused by the influenza virus [34]. The reasons for this are not fully understood; although this may be due to the inclusion of viral activation of interferon signalling, which in turn negatively regulates IL-17 responses to bacterial infections. Therefore, an important area of future research is how IL-17A responses can be modulated in the presence of viral infections, especially influenza or respiratory syncytial virus.

The protective role of IL-17 in humans is confirmed by the following original results: IL-17 is produced after *in vitro* stimulation of mononuclear cells of the tonsils and peripheral blood by pneumococcal antigens, such as pneumolysin and whole cell antigen. The protective effect of IL-17 is

mediated by enhanced opsonophagocytic destruction of pneumococci by human neutrophils in the absence of antibodies and complement and is cancelled in the absence of IL-17A receptors. Moreover, a number of studies indicate that high concentrations of IL-17 are associated with a low carrier density of pneumococci in the nasopharynx in mice and children. Recently, it was found that mucosal Treg isolated in children with pneumococcal carrier are more numerous than in children without pneumococcal carrier, and exhibit strong inhibitory effects on the proliferation of CD4+ T cells. Interestingly, compared to children who are not colonized, young children (<6 years old) colonized with pneumococcus have significantly more Treg with effector phenotype, memory phenotype, which suppress the reactions of pneumococcal T cells in their adenoids or tonsils. Stimulation by the whole-cell antigen of pneumococcus causes the proliferation of Treg and the production of IL-10, but not IL-17. These changes completely after the depletion of Treg, which leads to the secretion of IL-17. Moreover, the amounts of Th17 and Treg in the lymphoid tissue associated with the nose are negatively correlated; the amount of Th17 increases with age and becomes greater in individuals without a carrier [35]. In contrast, mice resistant to pneumococcal pneumonia have significantly more Treg in their lungs than mice with invasive pneumonia, and this is mediated by the transmission of TGF- β signals. These data suggest that maintaining Th17/Treg balance is critically important for controlling pneumococcal colonization. Additional studies are needed to confirm these effects in pneumococcal infection and human disease.

Identification of IL-17 responses is crucial for protection against pneumococcal infection, which has led to significant efforts to develop effective vaccines to enhance these responses [36].

Conclusion and prospects for further research

Over the past two decades, information has expanded about the IL-17 cytokine family as a pleiotropic group of molecules that act in a wide range, both in protective and pathological processes occurring mainly in the mucous membranes. The protective effects of IL-17 expression are especially important for the lungs, where there are many foreign agents. IL-17 plays an important role in protecting against both extracellular bacteria and fungi, as well as viruses that infect the cells of the mucous membranes. IL-17 helps activate epithelial cells to recruit neutrophils; effective removal of pathogens by neutrophils can limit the development of pneumonia caused by bacteria and fungi. However, in the case of persistent infections or chronic viral infections, prolonged release of IL-17 can have negative consequences.

The literature review confirms that IL-17 plays a central role in inflammatory processes and

therefore the regulation of its functioning is of great importance for the body. Single data on the role of predictors and features of the functioning of the IL-17 system in pneumonia in children are presented, which determines the relevance of further research.

References

1. Varjushina EA. Provospalitel'nye citokiny v reguljacii processov vospaleniya i reparacii [Proinflammatory cytokines in the regulation of inflammation and repair processes] Diss. Dr.Sci. (Med.). SPb; 2012. 256 p. (Russian)
2. Guculjak SA. Vnebol'nichnaja pnevmonija u detej [Proinflammatory cytokines in the regulation of inflammation and repair processes]. Uchebnoe posobie. Irkutsk: IGMU; 2020. 58 p. (Russian)
3. Hoe E, Anderson J, Nathanielsz J, Toh ZQ, Marimla R, Balloch A, et al. The contrasting roles of Th17 immunity in human health and disease. *Microbiol Immunol.* 2017;61:49-56.
4. Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. Inhibitory IL23/IL17 pri immunovospalitel'nyh revmaticscheskih zabolovanijah: novye gorizonty [IL23/IL17 inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new horizons]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2019;57(4):400-406. (Russian).
5. Amatya N, Garg AV, Gaffen SL. IL-17 Signaling: The Yin and the Yang. *Trends Immunol.* 2017 May;38(5):310-322.
6. Rouvier E, Luciano MF, Mattei MG, Denizot F, Golstein P. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol.* 1993;150(12): 5445-56.
7. Chang SH, Dong C. A novel heterodimeric cytokine consisting of IL-17 and IL-17E regulates inflammatory responses. *Cell Res.* 2017;17:435-40.
8. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity.* 2019;50(4):892-906.
9. Kostareva OS, Gabdulkhakov AG, Kolyadenko IA, Garber MB, Tishchenko SV. Interleukin-17: Functional and Structural Features, Application as a Therapeutic Target. *Biochemistry (Mosc).* 2019;84(Suppl1):S193-S205.
10. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T-helper type-1 and 2 lineages. *Nature Immunol.* 2009;6:1123-1132.
11. Song X, Zhu S, Shi P, Liu Y, Shi Y, Levin SD, et al. IL-17RE is the functional receptor for IL-17C and mediates mucosal immunity to infection with intestinal pathogens. *Nat Immunol.* 2011;12:1151-8.
12. Albanesi C, Cavani A, Girolomoni G. IL-17 Is Produced by Nickel-Specific T Lymphocytes and Regulates ICAM-1 Expression and Chemokine Production in Human Keratinocytes: Synergistic or Antagonist Effects with IFN- γ and TNF- α . *J Immunol.* 1999;162(1):494-502.
13. Wolf L, Sapich S, Honecker A, Jungnickel C, Seiler F, Bischoff M, et al. IL-17A-mediated expression of epithelial IL-17C promotes inflammation during acute *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016;311:L1015-L1022.
14. Wul L, Chen X, Zhax J, Martin B, Zepp JA, Ko IS. A novel IL-17 signaling pathway controlling keratinocyte proliferation and tumorigenesis via the TRAF4-ERK5 axis. *J Exp Med.* 2016;212:1571-87.
15. Fossiez F, Djossion D, Chomarat P, Flores-Romo, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T-cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med.* 1996;183:2593-603.
16. Kleinschek MA, Owyang AM, Joyce-Shaikh B, Langrish CL, Chen Y, Gorman DM, et al. IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2007;204:161-70.
17. Gurczynski SJ, Moore BB. IL-17 in the lung: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018;314(1):L6-L16.
18. Murakami T, Hatano S, Yamada H, Iwakura Y, Yoshikai Y. Two types of interleukin 17A-producing $\gamma\delta$ T cells in protection against pulmonary infection with *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Dis.* 2016;214:1752-1761.
19. Kim B-J, Lee S, Berg RE, Simecka JW, Jones HP. Interleukin-23 (IL-23) deficiency disrupts Th17 and Th1-related defenses against *Streptococcus pneumoniae* infection. *Cytokine.* 2013;64:375-381.
20. Bayes HK, Ritchie ND, Evans TJ. Interleukin-17 is required for control of chronic lung infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun.* 2016;84:3507-3516.
21. François A, Gombault A, Villeret B, Alsaleh G, Fanny M, Gasse P, et al. B cell activating factor is central to bleomycin- and IL-17-mediated experimental pulmonary fibrosis. *J Autoimmun.* 2015 Jan;56:1-11.
22. Galati D, De Martino M, Trotta A, Rea G, Bruzzese D, Cicchitto G, et al. Peripheral depletion of NK cells and imbalance of the Treg/Th17 axis in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Cytokine.* 2014;66:119-126.
23. Xu X, Shao B, Wang R, Zhou S, Tang Z, Lu W, et al. Role of Interleukin-17 in defense against *Pseudomonas aeruginosa* infection in lungs. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(4):809-816.
24. Ding Q, Lin GQ, Zeng YY, Zhu JJ, Liu ZY, Zhang X. Role of IL-17 in LPS-induced acute lung injury: an vivo study. *Oncotarget.* 2017;8:987-94.
25. Dubin PJ, Kolls JK. IL-23 mediates inflammatory responses to mucoid *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292:L519-528.
26. Abaturov AE, Nikulina AA. Razvitiye immunnogo otveta pri pnevmonii, vyzvannoj *Pseudomonas aeruginosa* (chast' 2) [Development of the immune response in pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* (part 2)]. *Semejnaja medicina.* 2016;6(68):34-38. (Russian)
27. Samson M, Audia S, Janikashvili N, Ciudad M, Trad M, Fraszczak J, et al. Brief report: inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2499-503.
28. Ge Y, Yao MH. Biology of Interleukin-17 and Its Pathophysiological Significance in Sepsis. *Front Immunol.* 2020;11:1558.
29. Patel DD, Kuchroo VK. Th-17 cell pathway in human immunity: lessons from genetics and therapeutic interventions. *Immunity.* 2015;43:1040-54.
30. Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev.* 2014 Jun;13(6):668-77. doi: 10.1016/j.autrev.2013.12.004
31. Moffitt KL, Gierahn TM, Lu YJ, Gouveia P, Alderson M, Flechtner JB, et al. Th-17 based vaccine design for prevention of streptococcus pneumoniae colonization. *Cell Host Microbe.* 2011 Feb 17;9(2):158-65.
32. Malley R, Trzcinski K, Srivastava A, Thomson CM, Anderson PW, Lipsitch M. CD4+ T-cells mediate antibody-independent acquired immunity to pneumococcal colonization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Mar 29;102(13):4848-53.
33. Lu YJ, Gross J, Boqaert D, Finn A, Bagrade L, Zhang Q, et al. Interleukin -17A mediates acquired immunity to pneumococcal colonization. *PLoS Pathog.* 2008 Sep 19;4(9):e1000159.
34. Robinson KM, Choi SM, McHugh KJ, Mandalapu S, Enelow RI, Kolls JK, et al. Influenza A exacerbates *Staphylococcus aureus* pneumonia by attenuating IL-1 production in mice. *J Immunol.* 2013;191:5153-5159.
35. Neill DR, Fernandes VE. T Regulatory Cells Control Susceptibility to Invasive Pneumococcal Pneumonia in Mice. *PLoS Pathog.* 2012;8:e1002660.
36. Mubarak A, Ahmed MS, Upile N, Vaughan C, Xie C, Sharma R, et al. A dynamic relationship between mucosal T helper type 17 and regulatory T-cell populations in nasopharynx evolves with age and associates with the clearance of pneumococcal carriage in humans. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Aug;22(8):736.e1-7.

Реферат

СІМЕЙСТВО ІНТЕРЛЕЙКІНА-17 ПРИ ПНЕВМОНІЇ

Заманова У. Н.

Ключові слова: IL-17, пневмонія, Th-17, імунні реакції.

У цьому огляді описані біологічні функції IL-17, включаючи опосередковані IL-17 відповіді на шляху передачі сигналу, клінічну значимість зазначеного цитокіна при пневмонії. Проаналізовано ключову роль прозапальних цитокінів сімейства інтерлейкінів 17 у патофізіології імунної відповіді при запальних процесах, у тому числі при пневмонії, спричиненій збудниками бактеріального та вірусного походження. Описано сигнальні шляхи, що індукують залучення нейтрофілів, клітин макрофагально-моноцитарного ряду в запальний процес, продукцію інтерлейкінів, що беруть участь в елімінації збудників. Обговорюється значимість дисбалансу цитокінового профілю сімейства інтерлейкіна-17 для прогнозу перебігу пневмонії у дітей. За останні два десятиліття розширились відомості про сімейство

цитокінів IL-17 як про плейотропну групу молекул, що діє у широкому спектрі як у захисних, так і у патологічних процесах, що протікають, в основному, в слизових оболонках. Захисні ефекти експресії IL-17 особливо важливі для легень, де багато чужорідних агентів. IL-17 відіграє важливу роль у захисті від позаклітинних бактерій, грибів, а також від вірусів, що вражають клітини слизових оболонок. IL-17 допомагає активувати епітеліальні клітини для рекрутування нейтрофілів; ефективне видалення патогенів нейтрофілами може обмежити розвиток пневмонії, спричиненої бактеріями та грибами. IL-17 збільшує активність бактеріального кліренсу та виживаність при синьогнійній інфекції за рахунок збільшення рекрутування нейтрофільних гранулоцитів у вогнище ураження, та відіграє захисну роль на ранній стадії гострої синьогнійної інфекції легень. Однак у разі стійких інфекцій або при хронічних вірусних інфекціях тривале вивільнення IL-17 може мати негативні наслідки, сприяючи постійному залученню нейтрофілів та еозинофілів, дегрануляції та руйнуванню тканин. Ідентифікація відповідей IL-17 має вирішальне значення для захисту від пневмококкової інфекції, що призвело до значних зусиль розробки ефективних вакцин для посилення цих відповідей.

Реферат

СЕМЕЙСТВО ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 ПРИ ПНЕВМОНИИ

Заманова У. Н.

Ключевые слова: IL-17, пневмония, Th-17, иммунные реакции.

В настоящем обзоре описаны биологические функции IL-17, включая опосредованные IL-17 ответы на пути передачи сигнала, клиническую значимость указанного цитокина при пневмонии. Проанализирована ключевая роль провоспалительных цитокинов семейства интерлейкинов 17 в патофизиологии иммунного ответа при воспалительных процессах, в том числе при пневмонии, вызванной возбудителями бактериального и вирусного происхождения. Описаны сигнальные пути, индуцирующие вовлечение нейтрофилов, клеток макрофагально-моноцитарного ряда в воспалительный процесс, продукцию интерлейкинов, участвующих в элиминации возбудителей. Обсуждается значимость дисбаланса цитокинового профиля семейства интерлейкина-17 для прогноза течения пневмонии у детей.

За последние два десятилетия расширились сведения о семействе цитокинов IL-17 как о плейотропной группе молекул, которые действует в широком спектре, как в защитных, так и в патологических процессах, протекающих, в основном, в слизистых оболочках. Защитные эффекты экспрессии IL-17 особенно важны для легких, где много чужеродных агентов. IL-17 играет важную роль в защите как от внеклеточных бактерий, так и от грибов, а также от вирусов, поражающих клетки слизистых оболочек. IL-17 помогает активировать эпителиальные клетки для рекрутирования нейтрофилов; эффективное удаление патогенов нейтрофилами может ограничить развитие пневмонии, вызванной бактериями и грибами. IL-17 увеличивает активность бактериального клиренса и выживаемость при синегнойной инфекции за счет увеличения рекрутирования нейтрофильных гранулоцитов в очаг поражения и играет защитную роль на ранней стадии острой синегнойной инфекции легких.

Однако в случае стойких инфекций или при хронических вирусных инфекциях длительное высвобождение IL-17 может иметь отрицательные последствия, способствуя постоянному привлечению нейтрофилов и эозинофилов, дегрануляции и разрушению тканей. Идентификация ответов IL-17 имеет решающее значение для защиты от пневмококковой инфекции, что привело к значительным усилиям по разработке эффективных вакцин для усиления этих ответов.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.188

УДК 616 – 002. 3 - 08

Нємченко І.І., Ляховський В.І., Лисенко Р.Б., Люлька О.М., Краснов О.Г., Рябушко Р.М., Кизименко О.О., Городова – Андрєєва Т.В., Сидоренко А.В..**СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН**

Полтавський державний медичний університет

Хірургічна інфекція в сучасних умовах є однією із найбільш складних, трудних і актуальних проблем медицини, які набувають соціально-екологічного значення в масштабах держави. Збільшення числа гнійно-некротичних уражень, післяопераційних гнійних ускладнень, випадків генералізації інфекції та різноманітних токсико-алергічних реакцій значно ускладнює розвиток хірургії. Вагоме місце у загальній структурі хворих загально хірургічних стаціонарів складають пацієнти з гнійно-запальними процесами м'яких тканин частота яких сягає 35 – 40%. Результати лікування хворих гнійною хірургічною інфекцією залишаються незадовільними.. На фоні зниження загальної реактивності організму частота гнійних ускладнень після оперативних втручань зростає. Гнійно – запальні процеси клінічно проходять гостро і нерідко ведуть до генералізації інфекції, розвитку сепсису і навіть загибелі хворих. Так в загальній структурі летальності в хірургічних стаціонарах кількість смертних випадків у зв'язку з гострою хірургічною інфекцією становить від 40 до 60%.. Останнім часом все частіше спостерігається перехід гострих гнійних процесів в хронічні, що суттєво подовжує строки лікування хворих з даною патологією. Тривале стаціонарне лікування, недостатня ефективність існуючих методів лікування, значні економічні збитки на реабілітацію та відновлення їх працездатності, свідчить про невирішеність проблеми лікування гнійної інфекції в хірургії. Проведений аналіз літературних джерел показав що безсумнівно невід'ємною складовою у лікуванні гнійних осередків залишається його розкриття та хірургічна обробка. Крім того незважаючи на активне впровадження нових методів і способів лікування хворих з гнійними ранами, важливим залишається лікування «під пов'язкою», тому правильний підбір і впровадження в лікувальний процес сучасних ранових пов'язок різноманітних за хімічною основою і лікарськими препаратами з певним механізмом дії є одним із самих перспективних методів місцевого лікування гнійних ран що дає змогу суттєво підвищити ефективність лікування хворих з даною патологією.

Ключові слова : лікування, рана, пов'язка, хірургічна обробка, дренивання.

За даними вітчизняної і закордонної літератури, пацієнти хірургічного профілю з гнійно-запальними процесами складають 35–45 %, Частка ранової хірургічної інфекції після “чистих” оперативних втручань складає 1–6 %, у разі ургентних оперативних втручань до 16 % [17]. В Європейському Союзі реєструється щорічно 5 млн. випадків хірургічної інфекції, що становить 46-93 випадки на 1000 госпіталізацій, що призводить до 25 млн. додаткових ліжко-днів. [32].

В окремих випадках гнійні захворювання клінічно проходять гостро і нерідко ведуть до генералізації гнійного процесу, сепсису і навіть загибелі хворих. Летальність серед хворих з гострою хірургічною інфекцією за даними різних авторів становить від 19 до 70%. [8,32].

Хоча за останні десятиріччя відбулись певні досягнення в лікуванні гнійних ран, перш за все завдяки появі нових високотехнологічних методів діагностики, удосконаленню методів антибактеріальної терапії шляхом впровадження в лікувальний процес нових високоефективних лікарських препаратів, насамперед застосуванню антибіотиків нових поколінь, сульфамідів, ферментів, гормонів, також активному вдосконаленню і впровадженню сучасних ефективних методів і способів хірургічної обробки гнійно-запального осередку, кількість пацієнтів з гнійною хірургічною інфекцією залишається на високому рівні. [38].

Враховуючи зростання останнім часом кількості природних і техногенних катастроф, війсь-

кових дій, терористичних актів, негаразди соціального, економічного та екологічного стану в країні проблема профілактики і лікування хворих з хірургічною інфекцією в наш час набуває особливого значення і є однією з основних та найважливіших проблем хірургії і самою актуальною для практичної охорони здоров'я, оскільки від ефективності її вирішення залежить працездатність пацієнтів. Висока частота захворюваності та надзвичайно суттєві трудові і матеріальні затрати переводить проблему лікування хворих з гнійно – запальними процесами із розряду медичної в соціально – економічну [17, 33].

Як відомо рани будь-якого генезу загоюються за єдиним біологічним законом, а це зумовлює і спільність принципів їхнього лікування [15]. Тому ефективність лікування визначається чітким розумінням патогенезу, фазності ранового процесу, завдань, які необхідно вирішити в кожній із фаз ранового процесу етапами якого є: 1) активна хірургічна обробка (дебридмент); 2) дренивання рани; 3) загальна та місцева антибактеріальна терапія; 3) дезінтоксикаційна терапія; 4) імунотерапія; 5) створення сприятливих умов для загоєння рани [2,15, 17, 38, 40,45].

На сьогодні лікування ран є комплексним і диференційованим залежно від характеру походження рани та індивідуальних особливостей організму хворого. Арсенал сучасних лікувальних методик дозволяє зробити індивідуальний підхід до кожного з пацієнтів, враховуючи усі переваги та недоліки вибраного методу лікування.

Тому комплексне лікування ран включає як місцеві, так і загально терапевтичні заходи. Тобто лікування ран проводиться одночасно місцевими і загальними, або ж місцевими заходами на фоні загальної терапії.

Отже сучасні принципи ведення хворих з гнійно – запальним процесом, засновані на реалізації багатокомпонентної програми лікувальних заходів які включають в собі хірургічну санацію, місцеве лікування, а також загальне медикаментозне лікування. [32,35,40,45].

При цьому слід зазначити що хірургічне лікування і медикаментозна терапія гнійно – запальних процесів не є конкуруючими методами, а такими які доповнюють один одного в комплексній терапії гнійних ран.

Як відомо в патогенезі ранових інфекцій значну роль відіграють високівірулентні мікроорганізми, які викликають додаткові пошкодження тканин що суттєво сповільнює репарацію ран. [43].

Тому однією з важливих ланок консервативної терапії є антибактеріальна терапія. Стратегія останньої базується на урахуванні полімікробного характеру мікрофлори, з наявністю у вогнищі асоціацій грам-позитивних, грам-негативних та анаеробних мікроорганізмів. В комбінаціях використовуються антибактеріальні препарати пеніцилінового, цефалоспоринового, метронідазолу, фторхінолони, лінкозаміди, карбапеніми, монолактами та інші. Вибір препаратів та їх комбінації визначається на основі мікробіологічного дослідження ранового вмісту та чутливості виділеної мікрофлори до антибіотиків [21,24,32, 37,39,61].

В той же час застосування загальної антибактеріальної терапії для пригнічення мікрофлори в рані обмежено необхідністю введення значних доз антибіотиків, оскільки окрім дії на мікрофлору, вони негативно діють на весь організм хворого – знижують імунітет, викликають дисбактеріоз, грибові ураження. Враховуючи гемодинамічні та морфологічні зміни в патологічному осередку і в оточуючих його тканинах, навіть внутрішньовенне введення не забезпечує достатньої концентрації антибактеріальних препаратів в рані [9,19,33,47]. Також доведено що застосування антибактеріальних препаратів безпосередньо в гнійному осередку в умовах ацидозу та великої концентрації низько і середньо молекулярних продуктів розпаду є малоефективним [15,37,50], тому для підсилення ефекту використовують комбінацію антибіотиків і імунотимулаторів [44].

Оскільки в 1 і 2 фазі ранового процесу основні патологічні зміни в рані обумовлені рановою інфекцією і некрозами (інфекційної, судинної і змішаної етіології), не менш ефективним в місцевому лікуванні гнійних процесів є застосування антисептиків.

Оптимальними антисептиками на сучасному етапі є: йодоформ (1 % повідон – йод, вокадін,

бетадін), 0,01 % мірамистин, 0,02–0,05 % хлоргексидин, полігексанід і комбінація октенідіна дігідрохлориду з феноксиетанолом. Володіючи вираженою антибактеріальною дією дані препарати наносять тканинам мінімальну шкоду. [29,30,31, 35, 50,60].

Але враховуючи той факт що саме захисні властивості організму, його реактивність дають змогу створити оптимальні умови для життєдіяльності тканин в рані то вирішити проблему хірургічної інфекції лише шляхом застосування нових антибактеріальних чи антисептичних препаратів не можливо. [17, 47, 57].

Незважаючи на значні досягнення сучасної фармакології головна роль в лікуванні гнійних осередків належить хірургічному методу, який включає хірургічну обробку гнійної рани, або гнійно – запального осередку з розкриттям заплівів і карманів, яку на сучасному етапі можна провести як за допомогою скальпеля, так і за допомогою удосконалених методів таких як: ультразвукової кавітації, лазером, повітряноплазмовим потоком гідрохірургічним методом та інш. [15, 27,38, 52].

Отже метод активного лікування гнійних ран заснований на наступних принципах:

- хірургічна обробка гнійного вогнища головним завданням якого є максимально повне видалення усіх девіталізованих тканин, які містять в собі велику кількість високо вірулентних мікроорганізмів (тобто зменшення мікробного забруднення рани і дисемінації інфекційного агента), забезпечення контролю над перебігом місцевого патологічного процесу;

- обов'язкове ефективне пасивне або активне дренирування рани з послідовним промиванням антисептичними розчинами, яке спрямоване на створення умов несприятливих для розвитку інфекції в рані шляхом підтримки повноцінного відтоку ранового ексудату насиченого токсинами та продуктами розпаду тканин, що значно знижує загальну інтоксикацію організму, створює умови для зниження ацидозу та гіпергідратації, сприяє нормалізації метаболізму тканин що позитивно впливає на перебіг ранового процесу;

- використання додаткових фізичних методів активного впливу на рану, покликаних підвищити ефективність хірургічної обробки (ультрафіолетове випромінювання, УВЧ, ультразвукова кавітація, обробка пульсуючим струменем рідини, променями розфокусованого лазера, CO₂-лазера; лазерне опромінювання в поєднанні з використанням озонованих розчинів NaCl, фотодинамічна терапія;

- мікрорезонансна терапія, кріовплив, вакуумна обробка й вакуумна терапія, кероване абактеріальне середовище, гіпербарична оксигенація, застосування постійного струму низької напруги (електрофорез, електростимуляція), магнітотерапія, тощо);

- загальна і місцева терапія антибіотиками, або срібловмісними препаратами з урахуванням

аеробно-анаеробного інфікування рани;

-застосування імунних та ферментних препаратів згідно даних лабораторного мікробіологічного контролю та імунологічних показників;

-закриття рани за допомогою первинних, вторинних швів, місцевими тканинами, або методом аутодермопластики. [2, 14, 15, 17, 38, 45, 48].

Як відомо обов'язковою умовою завершення хірургічного втручання є дренивання гнійного осередку. В залежності від характеру рани, конфігурації ранового каналу, кількості ексудату застосовують різні способи дренивання а також різноманітні конструкції дренажів. Основними видами дренивання є: -пасивне;- активне;- приточно- промивне;- вакуумне. [14, 15, 38].

Пасивне дренивання застосовується при дрениванні підшкірної клітковини невеликих за глибиною гнійних ран. У цих випадках у рану вводяться трубчаті поліхлорвінілові ірригатори, які можуть бути одинарними, подвійними, множинними.[14]. Пасивне дренивання здійснюється за рахунок двох основних механізмів: перший – відтік ранового вмісту із порожнини рани за рахунок сили земного тяжіння; другий – заснований на капілярних властивостях гігроскопічного перев'язувального матеріалу, який поглинає ексудат. Тобто при пасивному дрениванні рани відтік гнійного вмісту здійснюється за принципом сполучених судин, тому дренаж повинен знаходитись в нижній частині рани а інший вільний його кінець нижче рани, щоб відтік здійснювався зверху до низу, під дією сили тяжіння. При цьому діаметр дренажних трубок повинен бути адекватно пропорційним розміру самої рани. Так для дренивання невеликих порожнин достатнім є діаметр дренажної трубки 4 – 5 мм, при великих порожнинах не менше 10 – 12 мм. [14].

Більшість хірургів на сучасному етапі все більше віддають перевагу активним методам дренивання ран, при якому відбувається примусове видалення вмісту з порожнини рани, ліквідація мертвих просторів, попереджується проникнення мікрофлори ззовні.

Активне дренивання показане при великих і глибоких ранах зі складною конфігурацією ранового каналу та наявністю замкнутих просторів. До активних методів відносять наступні види дренивання: аспіраційне; проточно – промивне; аспіраційно-програмоване. Ефективність даних методів досягається за рахунок постійної евакуації ранового ексудату шляхом приєднання до дренажних трубок вакуумної системи різноманітної конструкції [14, 15, 38].

Аспіраційне дренивання засноване на введенні в рану дренажних трубок і створенні в порожнині рани негативного тиску (від 80 до - 125 мм рт.ст). Розташування дренажу повинно забезпечити надходження ексудату знизу нагору, тобто проти сили тяжіння. Негативний тиск на периферійному кінці дренажної трубки може бути створений за допомогою приєднання спеціальної стислої пластикової груші (гармошки), спе-

ціального колектора, гумового балончика, які, розправляючись видаляють вміст з рани. В якості аспіраційного пристрою також може використовуватися водоструменевий аспіратор, апарат А. А. Боброва, електровідсмоктувач або інші спеціальні аспіратори які здатні створювати від'ємний тиск [38].

Приточно – промивне дренивання здійснюється аспіраційно-промивним методом При цьому в рану через всю її порожнину в зустрічному напрямку вводяться перфоровані трубчасті дренажі по одному з яких постійно протягом доби вводять антисептичний розчин, а по іншому здійснюється відтік з рани. При наявності глибоких порожнин використовується сліпе дренивання. Введення антисептичного розчину може бути струминним і краплинним, дробовим або постійним. Відтік може здійснюватися пасивним або активним способом. Перфузатом може бути будь-який стерильний розчин, який володіє помірною гіпертонічністю й антимікробною дією, і в той же час не володіє подразнюючою дією на тканини. Таким чином приточно – промивне дренивання здійснює механічне видалення ранового вмісту разом зі струменем промивної рідини. [62].

Даний спосіб дренивання вважається ефективним оскільки оберігає рану від вторинного інфікування, сприяє більш повному видаленню ексудату, суттєво зменшує мікробну забрудненість рани шляхом створення необхідної концентрації антибактеріальних препаратів за рахунок довготривалого їх введення, стимулює процеси репарації та регенерації і тим самим створює сприяє умови для прискорення процесу загоєння рани [14, 15].

Застосування методу приточно- промивного дренивання найбільш доцільно при ранах складної конфігурації з великими порожнинками, високим рівнем мікробної забрудненості, наявністю в рані анаеробної інфекції, при ранах з значними ділянками гнійно-некротичних уражень тканин, а також при лікуванні ран на фоні тяжкої супутньої патології. Крім ефективної санації рани, аспіраційні методи дренивання сприяють більш швидшому зменшенню розмірів порожнини рани за рахунок дії вакуума [12, 14, 38, 40].

Одним із сучасних перспективних методів місцевого лікування гнійних ран вважається метод аспіраційно – озонованого дренивання, основою якого є дозована перфузія порожнини гнійного осередку фізіологічним розчином насиченого в необхідній концентрації озоном [13, 62].

В той же час наряду з позитивними сторонами суттєвим недоліком усіх існуючих активних методів дренивання є втрата разом з ексудатом під час його видалення із ранової порожнини великої кількості електролітів, необхідних ферментів, білкових і клітинних елементів, а також факторів місцевого імунітету що може призвести до розвитку гнійно – септичних ускладнень. Варто також пам'ятати, що активне дренивання не мо-

жна застосовувати для евакуації наростаючих гематом. [14].

Отже повноцінне дренивання забезпечуючи достатній відтік ранового ексудату насиченого токсичними речовинами створює тим самим умови які прискорюють процес відторгнення некротичних тканин що сприяє найскорішому переходу ранового процесу в стадію регенерації. Необхідно також пам'ятати що для повноцінного дренивання має велике значення на сам перед характер дренажу, спосіб дренивання, підбір для промивання рани певних антисептичних розчинів (відповідно до чутливості мікрофлори), а також суворе дотримання правил асептики [14,21].

Способи подальшого місцевого лікування ран поділяють на дві групи: 1) відкритий спосіб: а) лікування під пов'язкою; б) безпов'язковий метод у керованому абактеріальному середовищі; 2) закритий спосіб – накладання первинного шва в умовах адекватного дренивання [10,34].

При цьому місцеве лікування повинно бути в суворій відповідності до фаз ранового процесу враховуючи їх патогенетичну різноспрямованість. У першій фазі лікування спрямоване на очищення рани, лізис некротичних тканин, дренивання ексудату, елімінацію інфекції. У другій і третій фазах ранового процесу лікування спрямовано, як правило, на попередження реінфікування, механічного та гіперосмотичного пошкодження рани [2,8,15,32,35,38,45].

Основним на сьогоднішній день в практиці місцевого лікування гнійних ран є метод лікування під пов'язкою, оскільки даний метод економічно вигідний і зручний в практичному застосуванні [2,6,40].

За своїми властивостями ранові пов'язки бувають: 1) захисні; 2) атравматичні; 3) сорбційні; 4) пов'язки, які містять в собі лікарські речовини.

Одним з основних сучасних принципів лікування ран є ведення їх у вологому середовищі, яке важливо підтримувати в рані оскільки оптимальне вологе середовище ранової поверхні необхідне для мітозу, прискорення росту фібробластів, синтезу судинного фактора, росту і дозрівання грануляційної тканини. Крім того, за рахунок вологого середовища забезпечується висока активність ранових протеаз, зменшується запальна реакція, попереджується висихання нервових закінчень що призводить до зменшення больового синдрому. Також доведено що дегідратація рани спричиняє втрату важливих білків, цитокінів, сповільнює міграцію клітин [1,2,6,12,53].

Тому однією із вимог до сучасних перев'язочних матеріалів, особливо при значних ранових дефектах, є їх здатність обмежувати випаровування ексудату. Швидкість сублімації рідини через пов'язку повинна бути більшою ніж через непошкоджену шкіру, але меншою ніж швидкість сублімації, через струп, тобто в межах 1400 г/м^2 за добу [1,42]. Досягається даний ефект при створенні сучасних перев'язувальних

матеріалів, які здатні завадити процесу сублімації ранового ексудату, шляхом нанесення на зовнішню поверхню покриття полімерної плівки з контрольованим газо і паро проникненням [6, 20, 38, 51].

Отже пов'язки які використовуються для лікування гнійних ран повинні володіти комплексною дією на рану виконуючи такі основні функції: 1) ефективно видаляти надлишок ранового ексудату і його токсичних компонентів поглинаючи рановий вміст; 2) забезпечити оптимальний і адекватний водо-, газо-, теплообмін між раною та зовнішнім середовищем; 3) попереджувати повторне інфікування рани ізолювавши рану від мікроорганізмів; 4) сприяти створенню оптимального вологого середовища ранової поверхні; 5) володіти антиадгезивними властивостями; 6) мати достатню механічну міцність і бути атравматичними.

Крім того при застосуванні для місцевого лікування ран, необхідно обов'язково враховувати ступінь цитотоксичної дії (індекс біосумісності) матеріалу пов'язок. [2,11,12,28,40].

Це потребувало розробки нових сучасних перев'язувальних матеріалів - інтерактивних покриттів, які будучи перспективними засоби доставки лікарських препаратів створюють оптимальне середовище для загоєння ран. Вони, добре аеруються, підтримують в рані вологе середовище, створюють бактеріальний бар'єр, запобігають травматизації рани [27,59]. За походженням вони поділяються на природні та синтетичні [5,6,7, 20, 41]. За цільовим призначенням на: протизапальні, антисептичні, гемостатичні, ензимні, сорбуючі, неадгезивні [12]. За своїми функціями поділяються на: атравматичні, захисні, сорбційні, активовані лікарськими засобами [2]. За структурними характеристиками ранові покриття можна класифікувати як: 1) гідрофібри; 2) гідроколоїдні; 3) колагенові; 4) альгірати; 5) гідрогелеві; 6) гідроцелюлярні; 7) плівкові; 8) комбіновані [5,6,7].

До таких сучасних ранових покриттів з новими властивостями які розроблені і впроваджені в клінічну практику останнім часом можна віднести:

- багатошарові мембрани з антибіотиками;
- біоелектричні пов'язки (Procellera); [18,49,56]
- біодеградуючі нанофіброзні, пов'язки на основі колагену;
- модифіковані гібридні пов'язки, вкриті нанодисперсією магнетиту і фітоантисептиків [18,48];
- лікарські форми збагачені бактеріофагами, з високоселективною бактеріцидною дією та здатністю руйнувати біоплівки [20,22,26].

Захисні пов'язки – ізолюють рану від проникнення мікроорганізмів за рахунок щільного контакту з раною, а також попереджують втрату вологи. Структурним матеріалом пов'язок є еластична полімерна плівка з наскрізними порами, що дає змогу забезпечити адекватний вологий газообмін в рані, в той же час, є непроникною

для бактерій забезпечуючи захист рани від повторного інфікування, і таким чином створюючи оптимальний мікроклімат в рані сприяє процесам проліферації [11,12, 54, 55].

Захисні пов'язки умовно поділяються на: - покриття які застосовуються уже в готовому вигляді, які в свою чергу поділяються на гідрофобні (поліетилен, поліпропілен, полісілоксани, полівінілхлорид, поліетилакрилат, силікон, та інш.) і гідрофільні (співполімери акрилакрилата з вінілацетатом і іншими мономерами, або плівки із полівінілового спирту і полівінілпіролідона) [42]; - покриття які утворюються безпосередньо в рані - в основному це аерозольні композиції при нанесенні яких на рану протягом 1 – 2 хвилин утворюється покриття у вигляді плівки. Інша не менш важлива властивість плівки її відносна прозорість що дає можливість спостерігати за станом ранової поверхні без видалення ранового покриття. [4,20,28,51].

Суттєвими недоліками пов'язок є їх властивість прилипати до рани тому під час перев'язки травмується здорова грануляційна тканина, а самі перев'язки стають болісними, в результаті чого багато позитивних властивостей перев'язочних матеріалів значно знижуються. [34].

Тому враховуючи цей недолік було розроблено принципово нові - **атравматичні пов'язки** - конструйовані неприлипаючі полімерні пов'язки, поверхня яких складається з целюлозного, або синтетичного матеріалу, який не клеюється з раною. За рахунок цього ефекту атравматичні пов'язки захищають грануляції і епітелій від пошкоджень, що попереджує утворення рубцевих контрактур. [1,5,7,12,25].

З метою підсилення лікувального ефекту останнім часом широко використовуються **пов'язки з лікарськими препаратами**. В результаті розроблених сучасних технологій фізичної і хімічної модифікації перев'язочних матеріалів з іммобілізацією на їх поверхні лікарських речовин різного механізму дії та за рахунок повільного їх вивільнення забезпечується довготривала лікувальна дія останніх.

В якості носіїв для лікарських речовин використовують неткані матеріали із полівінілспиртових волокон, активованих дихлорізоціануратом, або гідрогелеві матеріали та інш. [3,5,59]. В склад ранових покриттів можуть вводитись лікарські препарати в різних комбінаціях антисептиків з антиоксидантами, сульфаніламидами, антибіотиками, анестетиками, протеолітичними ферментами. Іммобілізація на полімерному покритті протеолітичних ферментів дає можливість не тільки подовжити термін їхньої дії, але і зменшити їх терапевтичну концентрацію, що обмежує всмоктування препарату в кров'яне русло. [1,4,6,18, 58,60].

Не менш ефективним в лікуванні гнійних ран є використання іммобілізованих форм сорбентів (**сорбційні пов'язки**), ефективність яких залежить від сорбційних властивостей (швидкості

всмоктування ексудату) і сорбційної ємності перев'язувального матеріалу. Класичним сорбентом який широко використовується в медичній практиці є целюлоза та її похідні. За коллоїдно-хімічним принципом функціонування сорбента сорбційні пов'язки поділяють на гідрофобні (кремнійорганічні (поліорганосилоксани), углеродні, поліуретанові, поліметилсілоксанові та інш.) і гідрофільні-похідні полівінілового спирту. В результаті швидкого видалення із патологічного вогнища ранового ексудату, за рахунок поглинання сорбентом рідини насиченої патогенними мікроорганізмами значно зменшується набряк, покращується мікроциркуляція, попереджується всмоктування в організм токсичних продуктів, а за рахунок елімінації іонів K⁺ та Na⁺, відбувається нормалізація осмотичного тиску, внаслідок чого знижується рівень деструкції тканин в рані. [16,36,46].

Також в результаті застосування сорбційного дренажу відбувається зменшення навантаження на лімфатичну систему, нормалізується місцевий імунітет за рахунок виділення разом з гранулами сорбенту при перев'язках некротизованих тканин, антигенів та білково-клітинних конгломератів. Враховуючи факт безперервного і пролонгованого введення лікарських препаратів в осередок запалення більш доцільно застосовувати форми сорбентів, поєднаних з антисептиками, протеолітичними ферментами, анестетиками [16,23,28].

Останнім часом з метою відновлення цілісності тканин надзвичайно перспективним і результативним напрямком місцевого лікування є впровадження в процес лікування ран генно-інженерних препаратів які містять фактори росту, фібробласти, кератиноцити людини, синтетичні елементи міжклітинного матриксу, застосування стовбурових клітин. [2,12,46].

Таким чином проведений нами аналіз літературних джерел показав що безсумнівно незважаючи на активне впровадження нових методів і способів лікування проблема лікування гнійно – запальних процесів і на сьогодні продовжує залишатися однією з найактуальніших і найважливіших проблем хірургії.

Невід'ємною складовою у лікуванні гнійних осередків залишається його розкриття та хірургічна обробка в поєднанні з медикаментозною терапією. Крім того наряду з корекцією системних розладів у хворих з гнійними ранами, важливим залишається лікування «під пов'язкою». Тому одним із самих перспективних методів місцевого лікування гнійних ран є впровадження в лікувальний процес сучасних ранових пов'язок, а правильний підбір тих чи інших сучасних ранових пов'язок різноманітних за хімічною основою і лікарськими препаратами з певним механізмом дії дає змогу суттєво підвищити ефективність лікування хворих з даною патологією.

Література

1. Abaev Yu. Perevyazochnyye materialy i sredstva v hirurgii [Bandaging materials and facilities are in surgery]. Vest. Surgery. 2004; 3: 83-87. (Russian)
2. Abaev YuK. Spravochnik hirurga. Ranyi i ranevaya infektsiya [Reference book of surgeon. Wounds and roun infection]. Rostov-na-Dony: Phoenix, 2006. 427 p. (Russian)
3. Abaev YuK. Hirurgicheskaya povyazka. [Surgical bandage]. Minsk: Belarus, 2005. 150 p. (Russian)
4. Adamyan AA, Dobyish SV, Kilimchuk LE. Biologicheskii aktivnyie perevyazochnyie sredstva v kompleksnom lechenii gnoyno-nekroticheskikh ran : metod. rekomendatsii [Bioactive bandaging facilities are in the holiatry of festering-necrotizing wounds : method. recommendations]. M., 2000. 40 p. (Russian)
5. Adamyan AA. Sovremennyye tendentsii v oblasti issledovaniya i razrabotki perevyazochnykh sredstv [Modern tendencies in area of research-and-development bandaging facilities]. Modern technologies and opportunities for reconstructive restoration and aesthetic surgery. II International Conference. Conference materials. M., 2010. P. 240-241. (Russian)
6. Andreev DYU, Paramonov BA, Mukhtarov AM. Sovremennyye ranevyye pokrytiya. Chast I [Modern tendencies in area of research-and-development bandaging facilities]. Bulletin of Surgery. 2009; 3: 98-102. (Russian)
7. Andreev DYU, Paramonov BA, Mukhtarov AM. Sovremennyye ranevyye pokrytiya. Chast II [Modern wound coatings. Part II]. Bulletin of Surgery. 2009; 4: 109-112.
8. Blatun LA. Mestnoe medikamentoznoe lechenie ran. [Local medicinal treatment of wounds.]. Khiryrgiya. 2011; 4: 51-59. (Russian)
9. Bereznyakov IG. Infektsii i antibiotiki [Infections and antibiotics]. Kharkov: Constanta, 2004. 249 p. (Russian)
10. Beschastnov VV. Sovershenstvovanie aktivnoy hirurgicheskoy taktiki lecheniya bolnykh s infitsirovannyimi ranami myagkikh tkaney : dis. ... doktora med. nauk : 14.01.17 : zaschislena 24.09.14 [Perfection of active surgical tactic of treatment of patients with the infected wounds of soft fabrics : dis. ... doctors are honey. sciences : 14.01.17 : 24.09.14 is protected]. N. Novgorod, 2014. 231 p. (Russian)
11. Fedorova BD, Chizhi IM, eds. Biologicheskii aktivnyie perevyazochnyie sredstva v kompleksnom lechenii gnoyno-nekroticheskikh ran : metod. rekomendatsii [Bioactive bandaging facilities are in the holiatry of festering-necrotizing wounds : method. Recommendations]. Zheleznogorsk, 2000. 36 p. (Russian)
12. Blednov AV. Perspektivnyie napravleniya v razrabotke novykh perevyazochnykh sredstv [Perspective directions are in development of new bandaging facilities]. News of Surgery. 2006; 1: 9-19. (Russian)
13. Bulynin VI, Ermakova AI, Gluhov AA i dr. Primenenie metoda gidroprivivnogo ozonovogo vozdeystviya pri lechenii gnoynnykh ran [The use of the method of hydropressive ozone effects in the treatment of purulent wounds / method. recommendations. Voronezh, 1996. 17 p. (Russian)
14. Vinnik YuS, Miller SV, Karapetyan GE i dr. Drenirovanie v hirurgii. [Draining is in surgery]. Krasnoyarsk, 2007. 184 p. (Russian)
15. Gostischev VK. Infektsii v hirurgii. Rukovodstvo dlya vrachey. [Infections are in surgery / Guidance for doctors]. M., GEOTAR-Media, 2007. 760 p. (Russian)
16. Gryaznov VN, Cherednyakov EF, Chernykh AV. Ispolzovanie gelevykh sorbentov v eksperimentalnoy i klinicheskoy hirurgii. [The use of gel sorbents is in experimental and clinical surgery]. Voronezh, 1990. 88 p. (Russian)
17. Datsenko BM. Patogeneticheskoe obosnovanie mestnogo lecheniya ochagov gnoynoy infektsii [Nosotropic ground of local treatment of hearths of festering infection]. Clinical surgery. 2007; 11-12: 19-21. (Russian)
18. Devyatov VA. Primenenie v hirurgii elektrohimicheskii aktivirovannykh vodnykh rastvorov i lekarstvennykh sredstv na ih osnove [Application in surgery of the electrochemically activated water solutions and medications on their basis]. Doctor. 2000; 5: 30-31. (Russian)
19. Dellindzher EP. Profilakticheskoe primeneniye antibiotikov v hirurgii [Prophylactic application of antibiotics is in surgery]. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2001; 3: 260-265. (Russian)
20. Dobyish SV, Vasilev AV, Shurupova OV. Sovremennyye perevyazochnyie sredstva dlya lecheniya ran vo vtoroy faze ranevogo protsesssa [Modern bandaging facilities for treatment of wounds in the second phase of the wound process] . Mater. International Conference. M., 2001. P. 115 (Russian)
21. Efimenko NA, Hrupkin VI, Hveschuk PF. Antibiotikoprofilaktika i antibiotikoterapiya osnovnykh form hirurgicheskikh infektsiy. Metod. rekomendatsii. [Antibiotic prophylaxis and antibiotic therapy of basic forms of surgical infections / Method. recommendations]. M.: GMU MO RF, 2002. GVMU MO RF, 2002. 50 p. (Russian)
22. Grigorian AYU, Bezhin AI, Pankrusheva TA et al. Imobilizirovannyye formy antiseptikov dlya lecheniya gnoynnykh ran v eksperimente [Immunodeficiency forms of antiseptics for treatment of running sore in an experiment]. Kursk scientific and practical messenger "Man and his health". 2011; 4: 24-32. (Russian)
23. Kabisova GS, Kopetskiy IS, Goncharova AV. Primeneniye dreniruyuschikh sorbentov v mestnom lechenii gnoynnykh ran litsa i shei [Application of draining sorbents is in local treatment of running sore of person and neck]. Medical Bulletin Bashkortostan. 2011; 3(6): 49-53 (Russian)
24. Krasnov OH. Antybakterialna terapiya u khvorykh z hniinonekrotychnymy urazhenniyami "diabetychnoi stupni" [Antibacterial therapy in patients with purulent microscopic lesions "diabetic feet"]. Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy. 2007; 1-2(7): 229-231. (Ukrainian)
25. Kuznetsov NA, Nikitin VG. Schadyaschie hirurgicheskii vmeshatelstva i interaktivnyie povyazki v lechenii infitsirovannykh ran [Sparing surgical interferences and interactive bandages are in treatment of the infected wounds]. Consilium Medicum. Surgery. 2006;2: 36-41. (Russian)
26. Lihonenko OV et al. Vykorystannya bakteriofahiv u kompleksi likuvannya khronichnykh ran [The use of bacteriophages is in the complex of treatment of chronic wounds]. Clinical surgery. 2011; 11: 29-32. (Ukrainian)
27. Vinnik YuS, Markelova NM, Solovoyov NS et al. Sovremennyye ranevyye pokrytiya v lechenii gnoynnykh ran [Modern wound coatings in the treatment of purulent wounds]. News of surgery. 2015; 5(23): 552-558. (Russian)
28. Nazarenko GI, Sugurova IYu, Glyantsev SP. Rana. Povyazka. Bolnoy. M., 2002. S. 117-118. (Russian)
29. Niemchenko II, Lyachovsky VI, Kovalev OP et al. Zastosuvannya antyseptychnoho preparatu "Povidon – yod" v kompleksnomu likuvanni hniino – zapalnykh protsesiv m'iakkykh tkany [Application of antiseptic preparation of "Povidon is an iodine" in a holiatry festering – inflammatory processes of soft fabrics]. The world of medicine and biology. 2012; 3: 110-112. (Ukrainian)
30. Niemchenko II. Efektyvyst vykorystannya preparatu "Vokadin" v kompleksnomu likuvanni hniino – zapalnykh protsesiv u khvorykh z sindromom diabetychnoi stopy [Efficiency of the use of preparation of "Vokadin" in a holiatry festering – inflammatory processes for patients with the syndrome of diabetic foot] The world of medicine and biology. 2014; 2(44): 40-43. (Ukrainian)
31. Novozhilov AA. Primeneniye biologicheskikh pokrytiy dlya stimulyatsii II i III faz ranevogo protsesssa pri lechenii obshirnykh ran razlichnoy etiologii [Application of biological coverages for stimulation II and the III phases of wound process at treatment of vast wounds of different etiology]. Infections in Surgery. 2007; 3(5): 29-32. (Russian)
32. Obolenskiy VN. Hronicheskaya rana: obzor sovremennykh metodov lecheniya [Chronic wound: review of modern methods of treatment]. RMG "Surgery". 2013; 5: 282-289. (Russian)
33. Panteleev VS. Antimikrobnaya fotodinamicheskaya terapiya i lazernaya aktivatsiya antibiotikov pri lechenii bolnykh s gnoyno-nekroticheskimi ranami [Antimicrobial photodynamic therapy and laser activating of antibiotics at treatment of patients with festering-necrotizing wounds]. Creative Surgery and Oncology. 2011; 1: 11-13. (Russian)
34. Paramonov BA. Sovremennyye aerosoli dlya lecheniya ran i ozhogov [Modern aerosols for treatment of wounds and burns]. Terra Medica. 2004; 1 (33): 23-26. (Russian)
35. Privolnev VV. Mestnoe lechenie ran i ranevoy infektsii [Local treatment of wounds and wound infection]. Wedge. Microbiol. and antimicrobial chemotherapy. 2011; 3(13): 204-213. (Russian)
36. Vinnik YuS et al. Primeneniye sorbtionnogo transmembranogo dializa v lechenii poverhnostnykh gnoynnykh ran [Application of sorbcion transmembrane dialysis is in treatment of the superficial running sore]. Krasnoyarsk: Verso, 2011. 24 p. (Russian)
37. Belyaeva OA, Rybyanets YuV, Pogrebnyak VV. Ratsionalnaya antimikrobnaya terapiya gnoyno-nekroticheskikh protsessov u patsientov pri sindrome diabetycheskoy stopy [Rational antimicrobial therapy of festering-necrotizing processes for patients at the syndrome of diabetic foot]. Clin. surgery. 2012; 11: 5. (Russian)
38. Svetuhin AM, Amiraslanov YuA. Gnoynaya hirurgiya: sovremennoe sostoyaniye problemyi. – 50 lektsiy po hirurgii [Festering surgery: modern state of problem. are 50 lectures on surgery]. M.: Media Medica. 2003. P. 335-344. (Russian)
39. Skorobogatyy Yul. Primeneniye sochetaniya tsiprofloksatsina s oksitotsinom na gidrofilnoy osnove pri lechenii gnoynnykh ran v eksperimente [Application of combination of ciprofloxacin with Oxytocinum on hydrophilic basis at treatment of running sore in an experiment]. Actual surgery issues. Chelyabinsk, 2008. P. 139 - 144. (Russian)
40. Lutskevich OE. Sovremennyye vzglyady na patofiziologiyu i lechenie gnoynnykh ran [Modern looks to the physiopathology and treatment of running sore]. Surgery. Journal them. N. I. Pirogova. 2011; 5: 72-77. (Russian)
41. Dibirov MD, Gadzhimuradov RW, Polyansky MV et al. Sovremennyye perevyazochnyie sredstva v lechenii gnoynnykh oslozhneniy sindroma diabetycheskoy stopy [Modern bandaging

- facilities are in treatment of festering complications of syndrome of diabetic foot]. Wounds and wound infections: I International Congress: Congre Materials. M., 2012. P. 98-99. (Russian)
42. Efimenko NA. Sovremennyye tendentsii v sozdaniy biologicheski aktivnykh materialov dlya lecheniya gnoynyyh ran [Modern tendencies in creation of bioactive materials for treatment of running sore]. Military-honey. Journal. 2002; 323: 48-52. (Russian)
 43. Fadeev SB, Buharin OV. Mikrobiologicheskie osobennosti hirur gicheskoy infektsii myagkih tkaney [Microbiological features of surgical infection of soft fabrics]. Microbiology, epidemiology and immunology. 1999; 5: 11-14. (Russian)
 44. Hmelevskaya IG. Analiz immunotropnoy aktivnosti antibiotikov i proteoliticheskikh fermentov na razlichnykh eksperimentalnykh modelyakh induksii immunodefitsitnogo sostoyaniya: [Analysis of immunotropnoy activity of antibiotics and proteolytic enzymes on the different experimental models of induction of the immunodeficient state]. Immunology. 2000; 4: 42-45. (Russian)
 45. Shablovskaya TA. Sovremennyye podhody k kompleksnomu lecheniyu gnoyno-nekroticheskikh zabolevaniy myagkih tkaney [Modern approaches to the complex treatment of purulent-necrotic diseases of soft tissues]. Bulletin of experimental and clinical surgery. 2013; 4: 498-507. (Russian)
 46. Shishatskaya EI. Poligidroksialkanoaty kak matriks v kletochnykh tehnologiyah [Polyhydroxyalkanoate as a matrice is in cellular technologies]. Cell transplantology and tissue engineering. 2010; 3: 55-56. (Russian)
 47. Shtanyuk EA. Etiologiya gnoyno-vospalitelnykh zabolevaniy, vyzvannykh uslovno-patogennymi mikroorganizmami v neinfektsionnoy bolnitse i chuvstvitelnost osnovnykh vzbuditeley k antibiotikam [Etiology of festering-inflammatory diseases, caused conditional-pathogenic microorganisms in an uninfected hospital and sensitiveness of basic excitors to the antibiotics]. Pharmacy. 2013; 25 (168): 73-77. (Russian)
 48. Anghel I. Modied wound dressing with phyto-nanostructured coating to prevent staphylococcal and pseudomonal biolm development. Nanoscale Research Letters. 2012; 7: 690-5.
 49. Hosan K, Makin I, Skiba J. Antibacterial efcacy testing of a bioelectric wound dressing against clinical wound pathogens. The Open Microbiology Journal. 2014; 8: 15-21.
 50. van der Does AM, Bogaards SJ, Ravensbergen B et al. Antimicrobial Peptide hLF1-11 directs granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-driven monocyte differentiation toward macrophages with enhanced recognition and clearance of pathogens. Antimicrob. Agents Chemother. 2010; 2(54): 811-816.
 51. Carter K. Hydropolymer dressings in the management of wound exudate. Br. J. Com. Nurs. 2003; 9: 10-16.
 52. Carter MJ, Fulling CP, Parnell LK. Use of platelet rich plasma gel on wound healing: a systematic review and meta-analysis. Eplasty. 2011; 11: e38.
 53. Junker JPE, Kamel RA, Caterson EJ. Clinical impact upon wound healing and inammation in moist, wet, and dry environments. Advances In Wound Care. 2013; 2 (7): 348-354.
 54. Markowicz MP, Steffens GC, Fuchs PC et al. Enhanced dermal regeneration using modified collagen scaffolds: experimental porcine study. Inf. J. Artif. Organs. 2006; 29: 1167-1173.
 55. Ennis WJ, Valdes W, Gainer M et al. Evaluation of clinical effectiveness of MIST ultrasound therapy for the healing of chronic wounds. Adv. Skin. Wound. Care. 2006; 8: 437-446.
 56. Han T, Wang H, Zang YQ. Combining platelet-rich plasma and extracellular matrix-derived peptides promote impaired cutaneous wound healing in vivo. J Craniofac Surg. 2012 Mar; 2: 439-47.
 57. Loke WK, Lau SK, Yong LL et al. Wound dressing with sustained anti-microbial capability. J. Biomed. Mater. Res. 2000; 1: 8-17.
 58. Martineau L, Shek PN. Evaluation of a bi-layer wound dressing for burn care. II. In vitro and in vivo bactericidal properties. Burns. 2006; 2: 172-179.
 59. Ajay VS et al. Nanomaterials: New generation therapeutics in wound healing and tissue repair. Curt Nanosci. 2010; 6: 577-86.
 60. Bugnicourt E et al. Polyhydroxyalkanoate (PHA): Review of synthesis, characteristics, processing and potential applications in packaging. eXPRESS Polymer Letters. 2014; 11: 791-808.
 61. Rao N, Lipsky BA. Optimising antimicrobial therapy in diabetic foot infection. Drugs. 2007; 2: 195-214.
 62. Witte MB, Kiyama T, Barbul A. Nitric oxide enhances experimental wound healing in diabetes. Br. J. Surg. 2002;12: 1594 - 16

Реферат

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН

Немченко И.И., Ляховский В.И., Лысенко Р.Б., Люлька А.Н., Краснов О.Г., Рябушко Р.Н., Кизименко А.А., Городова – Андреева Т.В., Сидоренко А.В..

Ключевые слова: лечение, рана, повязка, хирургическая обработка, дренирование.

Хирургическая инфекция в современных условиях является одной из наиболее сложных, трудных и актуальных проблем медицины, которая приобретает социально-экологическое значение в масштабах государства. Увеличение числа гнойно-некротических поражений, послеоперационных гнойных осложнений, случаев генерализации инфекции и разнообразных токсико-аллергических реакций значительно усложняет развитие хирургии.

Весомое место в общей структуре больных в структуре общих хирургических стационаров составляют пациенты из гнойно-воспалительными процессами мягких тканей частота которых достигает 35 – 40%. Результаты лечения больных гнойной хирургической инфекцией остаются неудовлетворительными. На фоне снижения общей реактивности организма частота гнойных осложнений после оперативных вмешательств растет Гнойный – воспалительные процессы клинически проходят остро и нередко ведут к генерализации инфекции, развитию сепсиса и даже гибели больного. Так в общей структуре летальности в хирургических стационарах количество смертельных случаев в связи с острой хирургической инфекцией составляет от 40 до 60%.

В последнее время все чаще наблюдается переход острых гнойных процессов в хронические, что существенно продлевает сроки лечения больных с данной патологией.

Длительное стационарное лечение, недостаточная эффективность существующих методов лечения, значительные экономические убытки, на реабилитацию и восстановление их работоспособности, свидетельствует о нерешенности проблемы лечения гнойной инфекции в хирургии.

Проведенный анализ литературных источников показал, что несомненно неотъемлемой составляющей в лечении гнойных очагов остается его раскрытие и хирургическая обработка. Кроме того несмотря на активное внедрение новых методов и способов лечения больных с гнойными ранами, важным остается лечения «под повязкой». Поэтому правильный подбор и внедрение в лечебный процесс современных раневых повязок различных по химической основе и лекарственными препаратами с определенным механизмом действия является одним из самых перспективных методов местного лечения гнойных ран, что позволяет существенно повысить эффективность лечения больных с данной патологией.

Summary

MODERN PRINCIPLES FOR LOCAL MANAGEMENT OF PURULENT WOUNDS

Niimtchenko I.I., Liakhovskiy V.I., Lisenko R.B., Liulka O.N., Krasnov O. G.,
Ryabushko R.M., Kizimenko O.O. Horodova-Andryeyeva T.V., Sydorenko A.V.

Key words: treatment, wound, bandage, debridement, drainage.

At present, surgical infection is one of the most thorny, difficult and urgent issues in clinical practice and is a great social and ecological importance globally. Growing number of suppurative and necrotizing lesions, postoperative suppurative complications, cases of generalized infection and various toxic and allergic reactions are among the challenges the surgeons have to encounter in daily practice. Patients with suppurative inflammatory lesions, which occurrence rate is reaching out 35 – 40% of soft tissue inflammatory cases, constitute a considerable share of all surgical patients. And sometimes the treatment outcomes of such conditions are unsatisfactory. Under the body immune response, the number of postoperative suppurative complications is demonstrates a tendency toward the growth. The clinical course of such suppurative processes is usually acute and often causes systemic infection, sepsis, and even lethal outcomes. In the total number of the lethal cases in surgical inpatient departments, the number of acute surgical infection ranges from 40 to 60%. Moreover, there has been an increase in a number of chronic cases resulted from acute ones that require more time and expenses to manage them. Long hospital staying, insufficient treatment efficacy of existing techniques, considerable economic losses for rehabilitation evidence the range of questions unsolved. The literary review has shown that early detection and proper management of purulent foci is among the leading factors of successful management of surgical wounds. Despite the active implementation of new approaches and techniques for the treatment of purulent wounds, so called "under the bandage" wound management is of considerable clinical importance, therefore the right selection of wound dressing materials, different by their chemical nature, dressings techniques, medications is one of the most promising ways on local treatment of suppurative wounds that can significantly increase the effectiveness of the treatment outcomes.

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.196

УДК 616.12-008.331.1

Овчаренко Л. К., Циганенко І. В., Заяць Ю. Б.

ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ: ПРИЧИНА ЧИ НАСЛІДОК

Полтавський державний медичний університет

Вперше синдром серцевої недостатності був признаним як нова епідемія близько 30 років тому. Враховуючи те, що на даний час показники старіння населення прогресивно збільшуються – збільшується і загальна кількість пацієнтів із серцевою недостатністю. Незважаючи на постійне вдосконалення діагностичних та терапевтичних алгоритмів – кількість пацієнтів з даним діагнозом невпинно зростає. Хронічна серцева недостатність є однією із основних причин як первинних, так і повторних госпіталізацій у людей різного віку, результатом яких є зростання частки національних витрат на систему охорони здоров'я. На поширеність серцевої недостатності впливають як специфічні та неспецифічні фактори ризику, так і коморбідність «сучасних» пацієнтів. Останні дослідження викладені у світових публікаціях свідчать про те, що кількість пацієнтів із серцевою недостатністю в країнах з низьким рівнем доходу значно більша, що пов'язано із поширеністю інфекційних захворювань та низьким соціокультурним рівнем. Збільшується тенденція діагностування хронічної серцевої недостатності у відносно молодих людей, що можна пов'язати із формуванням малоактивного способу життя, збільшенням випадків ожиріння серед населення та зменшенням кількості періодичних профілактичних оглядів. Вміння своєчасно діагностувати та, не менш важливо, прогнозувати ризик розвитку хронічної серцевої недостатності дозволить впливати саме на той чи інший механізм розвитку, який різниться у пацієнтів різного віку, географічного розташування, статті та наявної супутньої патології. На даний час відомо, що у пацієнтів молодого віку більш часто виявляють серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, але це не означає, що дана група пацієнтів не потребує належного діагностичного пошуку та терапевтичного підходу. Всі рекомендації Європейської асоціації кардіологів щодо ведення пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, в тому числі Рекомендації 2021 року ґрунтуються на доказовій медицині, головним посланням якої є комплексність та своєчасність надання медичних послуг. В даному огляді літератури розкрито структурний аналіз літературних джерел, який демонструє необхідність цілісності розуміння послідовних адаптивних змін в системах та окремих органах людського організму, які відбуваються при тих чи інших захворюваннях, та стають як причинами, так і наслідками хронічної серцевої недостатності.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, фракція викиду, міокард, реваскуляризація.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Роль запалення в патогенезі коронарних та некоронарних захворювань серця та розробка методів патогенетичної терапії», № державної реєстрації 0107U004808.

Щорічні статистичні дані щодо першості нозологій в захворюваності суспільства залишаються сталими – серцево-судинні захворювання (ССЗ) все так же займають перші місця в даних рейтингах. Саме цю групу захворювань виокремлюють як один з основних факторів інвалідизації населення не лише в Україні, а й в світі. Якщо декілька років назад ми спостерігали чіткий взаємозв'язок між рівнем доходу країни та показником ССЗ, а саме, чим вищий дохід, тим меншим ставав цей показник, то останнім часом ця тенденція втрачає доказовість. Цифри вражають, адже, якщо виявлення ССЗ у 90-х роках минулого століття становило 271 мільйон, то станом на 2021 рік цей показник зріс практично вдвічі, відповідно, смертність від ССЗ зросла у 0,8 разів.

До числа найбільш розповсюджених синдромів, які ускладнюють перебіг ССЗ відносять хронічну серцеву недостатність (ХСН), яка є своєрідним критерієм оцінки тяжкості загального стану пацієнта. Серед науковців різняться думки, щодо трактування даного поняття – це самостійна одиниця, чи синдром, який в комплексі з іншими визначає ту чи іншу патологію. Враховуючи всю вагомість контролю над ССЗ, поширеність серцевої недостатності (СН) продовжує зростати [1]. СН – це один з ключових синдромів, який не

лише сприяє погіршанню якості життя пацієнтів, з подальшою їх інвалідизацією, а й призводить до економічного перевантаження системи охорони здоров'я [2]. Серцеву недостатність визнають глобальною пандемією, яка охоплює близько 26 мільйонів людей у всьому світі, та невпинно поширюється. Прогностичні дані викликають занепокоєння, адже, прогнозують, що до 2030 року у понад 8 мільйонів людей по всьому світі СН буде складовою клінічного діагнозу [3]. Однозначно, вміння своєчасно діагностувати СН дуже важливе, але також важливим є вміння аналізувати симптоми та прогнозувати можливий розвиток цього стану, з метою своєчасного впливу на механізми розвитку.

Поширеність серцевої недостатності, відповідно до численних досліджень, поступово зростала у відсотковому співвідношенні починаючи з минулого століття. Якщо брати до уваги дані досліджень за останні десятиліття, то, наприклад, у Німеччині в 2006 році поширеність СН становила 1,6% у жінок і 1,8% у чоловіків [4], у Швеції в 2010 році поширеність СН становила 1,8 %, в країнах Азії та в країнах Далекого та Близького Сходу цей показник коливається від 1,3 % до 6,7 % [5, 6, 7]. Варто зауважити, що з віком показники поширеності зростають незалежно від тери-

торіальної приналежності [4, 8, 9]. Також, існують дані, щодо гендерних особливостей – серед чоловіків серцева недостатність зустрічається частіше, в порівнянні із жіночою статтю [4, 10].

Відповідно, на поширеність серцевої недостатності в популяції значно впливають ті, чи інші фактори ризику, які залежать як від економічної ситуації в країні, промислової забрудненості, так і від рівня фізичної активності, смакових вподобань, поширеності шкідливих звичок. Урбанізація призвела до неоднозначних наслідків: перехід на значно вищий технологічний рівень посприяв зниженню фізичної активності людей в цілому, що в свою чергу негативно відобразилося на рівні популяційного здоров'я. В 2015 році Організація Об'єднаних Націй (ООН) розробила Цілі сталого розвитку, які б мали сприяти вирішенню глобальних світових проблем [11]. Серед них, міцне здоров'я/здоровий спосіб життя/good health and well-being знаходиться на 3-му місці. Заходи, розроблені країнами-учасницями ООН повинні були сприяти зниженню показників захворюваності, в тому числі, зниженню поширеності серцевої недостатності, та покращенню рівня загального здоров'я. Однак, як свідчать вище вказані статистичні дані – поширеність СН невинно зростає. Фактори ризику, які сприяють виникненню та прогресуванню серцевої недостатності можна поділити на різні групи: J. Stamler у 1973 році запропонував один з найперших, але один з найбільш практичних варіантів поділу факторів ризику. Ця класифікація включила в себе біологічні фактори ризику, тобто, ті, на які не впливають зовнішні чинники, а саме вік та стать; ендогенні фактори – ті, які піддаються впливу екзогенним факторам, зокрема це артеріальна гіпертензія (АГ), частота серцевих скорочень (ЧСС), показники ліпідограми, індекс маси тіла (ІМТ) та інші. До класифікації J. Stamlera також увійшли спосіб життя та фактори навколишнього середовища (рівень пилового забруднення території, шкідливі звички, фізична активність, режим дня і т.інш.) і патологічні зміни, які відбуваються в самому організмі, дані про які ми отримуємо під час лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Патологія міокарда у 80% всіх випадків спричиняє розвиток серцевої недостатності, і лише від відповідності між наповнення двох інших груп факторів ризику буде залежати ступінь проявів симптоматичних порушень. Закономірно, що артеріальну гіпертензію, атеросклероз, цукровий діабет та ожиріння віднесли до тих факторів, які посилюють розвиток СН [12, 13].

У більшості факторів ризику спільний патофізіологічний шлях, який посилює негативний вплив на серцево-судинну систему. Як приклад, Фремінгемське дослідження щодо впливу неконтрольованої артеріальної гіпертензії на розвиток хронічної серцевої недостатності, яке відкрито демонструє, що саме неконтрольована АГ є основною причиною розвитку СН. Перелік факто-

рів сприяючих розвитку СН чималий, включаючи порушення серцевого ритму, прийом препаратів, фармакодинаміка яких знижує функціональні можливості серцевого м'яза, тим самим створюючи сприятливі умови для формування серцевої недостатності, анемії, інфекційні чинники та інші [14].

При ХСН, порушується інотропна функція серцевого м'яза, який недостатньо ефективно скорочується, щоб забезпечити підвищені вимоги, які виникли внаслідок дії факторів стресу на серцеву діяльність. У відповідь на негативний вплив, серце намагається адаптуватися до створених умов власним ремоделюванням, яке проявляється саме клітинною гіпертрофією та збільшенням маси міокарда шлуночка, а не проліферацією міоцитів, адже поділ кардіоміоцитів у дорослих є дещо сповільненим процесом [15]. Початковий адаптативний етап зі сторони міокарда у відповідь на негативний вплив включає чотири послідовних компенсаційних механізми. Першою ланкою виступає закон Франка Старлінга, який через збільшення переднавантаження збільшує здатність міокарда скорочуватися. Активізація симпатико-адреналової системи через збільшення синтезу катехоламінів сприяє підвищенню загального периферійного опору артеріальних судин, як наслідок, збільшується постнавантаження; венозна вазоконстрикція активує посилення венозного звороту крові до серця, тобто як і закон Старлінга проявляється збільшенням переднавантаження. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) також включається в адаптативний процес через збільшення синтезу ангіотензину II, альдостерону, у відповідь посилюється реабсорбція натрію та води в ниркових каналцях, зростає об'єм циркулюючої крові (ОЦК), що сприяє підвищенню навантаження на серце, наслідком чого є затримка натрію та води в організмі, що візуально проявляється симптоматичними кардіальними набряками [16, 17].

Антидіуретичний гормон (вазопресин) секретується в підвищеній кількості, що також сприяє реабсорбції натрію в ниркових каналцях під впливом альдостерону та зростанню ОЦК, артеріальної та венозної вазоконстрикції. Ендотеліальна функція порушується за рахунок збільшення синтезу вазопресорів (ендотеліну-1, ангіотензину II, тромбоксану), вазодилаторів синтезується на порядок менше. Як результат – міокард гіпертрофується, перевантажується об'ємом та опором та ушкоджується, результат – порушення скоротливої здатності серця. Послідовий каскад функціональних порушень міокарда розпочинається з ремоделювання серця, слідом за яким приєднується спершу діастолічна, а потім систолічна дисфункція серцевого м'яза, які в комплексі призводять до гіпоксії органів і тканин та розвитку набрякового синдрому. СН класифікують різними способами. Досить поширеною є практика використання функціональної класифі-

кації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), яка дозволяє оцінити тяжкість симптомів та рівень фізичної активності. Також, залежно від топічного ураження розрізняють ліво- та правосторонню СН, проте недостатність однієї з сторін у більшості випадків призводить до поєднаної недостатності – бівентрикулярної.

Орієнтиром для оцінки стану внутрішньосерцевої гемодинаміки є фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), яка є інтегральним показником систолічної функції серця та демонструє, яка саме частка кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка (ЛШ) викидається в аорту під час систоли. Залежно від величини ФВ ЛШ пацієнти із серцевою недостатністю поділяються на групу із низькою або зниженою фракцією викиду (ФВ <40%), на групу із збереженою фракцією викиду (ФВ >50%), та групу із проміжною, або середньою ФВ (ФВ 41–49%) [18]. СН зі зниженою ФВ прийнято вважати систолічною СН. Саме систолічна дисфункція проявляється у більшості випадків як гострої, так і хронічної СН. Патогенетично гемодинамічні зміни розпочинаються зниженням ударного об'єму (УО), хвилинного об'єму кровообігу (ХОК) та фракції викиду (ФВ). В подальшому приєднується дилатація лівого передсердя (ЛП), а саме відбувається збільшення кінцево-діастолічного розміру (КДР) >55 мм, що спричиняє підвищення кінцевого як діастолічного тиску (КДТ), так і кінцеводіастолічного об'єму (КДО), що в результаті призводить до застою крові в малому та великому колах кровообігу. Відповідно, СН зі збереженою ФВ називають діастолічною СН. Патогенетичні зміни при якій є відмінними від систолічної, та запускаються через раннє підвищення КДТ (тиску наповнення шлуночків). У відповідь формується застій крові у венозному руслі малого та великого кіл кровообігу. При цьому показники УО, ХОК можуть практично не змінюватися. Дилатація лівого передсердя не призводить до гемодинамічно значимої дилатації шлуночків (малозмінений КДО) – ФВ ЛШ > 45%. Ознаки порушення діастолічного наповнення діагностують під час доплерЕхоКГ. Досліджено, що до групи пацієнтів із збереженою ФВ частіше входять літні люди, жінки [19], які страждають ожирінням, та в анамнезі яких виявлено АГ та/або фібриляцію передсердь (ФП). Тоді, група пацієнтів зі зниженою ФВ частіше представлена ішемічною хворобою серця (ІХС) (інфаркт міокарда (ІМ)), набутими або вродженими вадами клапанів серця (аортальний/мітральний стеноз, регургітація на трикуспідальному клапані) або неконтрольованою гіпертензією [14]. Ці амнестичні дані необхідно обов'язково враховувати при виборі того чи іншого терапевтичного підходу. Адже лише при СН зі зниженою ФВ, терапія заснована на доказовій медицині забезпечує покращення симптомів і прогнозу. СН зі збереженою ФВ характеризується структурними та клітинними змінами (гіпертрофія міокарда, міжклітинний фіброз), які

порушують здатність ЛШ до функціонального розслаблення (патологічне розслаблення та запальний процес кардіоміоцитів) [20]. Як вже зазначалося, хронічні супутні захворювання частіше «супроводжують» СН зі збереженою ФВ. За приклад можна взяти артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу (ЦД2), ожиріння, хронічну ниркову недостатність (ХНН), захворювання, і як їх наслідок - недостатність функцій печінки, подагру. Так справді, не можна чітко вказувати на те, що одні супутні захворювання та фактори ризику притаманні лише СН зі збереженою, чи лише зі зниженою ФВ, однак виокремлюють ряд захворювань, які статистично частіше зустрічаються при тій чи іншій недостатності. Так, при систолічній СН (ФВ <40%) частіше серед супутніх нозологій виокремлюють ІХС, АГ, клапанну хворобу серця, спричинену об'ємним перевантаженням, аритмії, запальні захворювання, ідіопатичну та токсичну (алкогольну) кардіоміопатію. Цукровий діабет, клапанна хвороба серця, спричинена перевантаженням тиску, гіпертрофічна та рестриктивна кардіоміопатія, констриктивний перикардит, амілоїдоз – частіше створюють коморбідність з діастолічною СН (ФВ >50%). Тип серцевої недостатності, чи то систолічна, чи діастолічна дисфункція, безпосередньо впливає на клінічну картину загалом. Також відділ, який в ході патологічно-адаптивних змін був максимально задіяним (лівостороння, правостороння або бівентрикулярна серцева недостатність) доповнює як скарги пацієнта, так і об'єктивний статус. При дисфункції лівих відділів серця, зокрема лівого шлуночка, яка є наслідком перевантаження об'ємом або тиском, які в свою чергу збільшують тиск у легеневиких венах (зворотна недостатність) формуються застійні явища у малому колі кровообігу, які клінічно представлені задишкою та почастишенням дихальних рухів (тахіпноє). Симптоми мають пряму залежність від ступеню транссудації рідини у паренхіму легень, та їх структурні одиниці. Якщо серцева недостатність розвивається шляхом зниження периферійного кровообігу, то має місце розвиток функціональних порушень нирок [21], тонкого кишечника, з наступним приєднанням ознак серцевої кахексії. Якщо процес серцевої недостатності набуває хронічного перебігу, то постійна активація нейрогуморальних систем, які виступають компенсаторними механізмами, призводить до подальшого перевантаження об'ємом. Як наслідок, у пацієнта з даними порушеннями розвиваються патологічні зміни печінки, які виявляються під час об'єктивних, інструментальних та лабораторних методів дослідження. Візуально, перше, що привертає увагу медичного працівника – асцит, набряки, які локалізуються в ділянці гомілковостопних суглобів, є симетричними та мають тенденцію до висхідного «росту». Периферійна вазоконстрикція внаслідок перерозподілу об'єму циркулюючої крові розкривається через появу акроціанозу.

Наступними змінами, які виникають при прогресуванні серцевої недостатності є збільшення частоти серцевих скорочень у спокої та під час фізичного навантаження, що має компенсаторний характер, як внаслідок серцевої недостатності, так і анемії, яка розвивається паралельно і є наслідком останньої [22]. Порушення перфузії периферійних органів, зокрема легень та дихальних м'язів (діафрагми, периферійних м'язів) спричиняють їх втому, що також погіршує симптоми задишки. Перевантаження серця тиском та/або об'ємом призводить до збільшення розмірів самого серця, що веде за собою збільшення кардіоторакального індексу із одночасним зміщенням локалізації серцевого поштовху вліво. Однією з яскравих діагностичних ознак, що виникає здебільшого в ситуаціях перевантаження об'ємом – протодіастолічний ритм галопу (типовий 3-^й або 4-^й тон серця), відомий як «крик серця про допомогу».

Серцева недостатність не є ізольованим синдромом, а комплексно впливає практично на всі органи та системи організму, тим самим вимагає комплексного підходу в діагностиці та подальшому лікуванні. Серед найбільш поширених захворювань які формують поняття «коморбідності» разом із серцевою недостатністю виокремлюють анемію, хронічну хворобу нирок (ХХН) та порушення вуглеводного обміну, що розкривається через діагностування у даної категорії пацієнтів цукрового діабету. Гематологічні порушення – анемія, переважно легкого та середнього ступеню при концентрації гемоглобіну <120 г/л у жінок і <130 г/л у чоловіків часто виявляється у пацієнтів із серцевою недостатністю незалежно від фракції викиду [23]. Типовим є те, що стать (жіноча), вік (старше 50-ти років), та наявність супутніх захворювань, серед яких цукровий діабет та ниркова недостатність сприяють підвищенню показників захворюваності. Одночасно, виокремлюють ще одну групу факторів ризику, про яку вже згадували раніше – фактори, які сприяють появі та прогресуванню анемії. Серед них підвищений геморагічний ризик у пацієнтів, які приймають пероральні антикоагулянти, за наявності супутніх захворювань, таких як фібриляція/тріпотіння передсердь, венозні тромбози, інфекційні захворювання (Covid-19), або подвійну/потрійну антикоагулянтну терапію у пацієнтів з попереднім ілюїтинг-ендопротезуванням коронарних артерій та фібриляції передсердь, тривалість якої визначають згідно шкали PRECISE-DAPT, показники якої розраховується на основі аналізу даних про рівень гемоглобіну та лейкоцитів пацієнта, його віку, кліренсу креатиніну та наявності анамністичних крововтрат [24]. Не менш важливим є врахування показника рівня сироваткового заліза, яким часто зневажають під час діагностики серцевої недостатності, однак залізодефіцитна анемія часто зустрічається при серцевій недостатності та погіршує прогноз. Доведено, що внутрішньовенне вве-

дення карбоксимальтози заліза у пацієнтів із серцевою недостатністю як з анемією, так і без неї покращило не лише якість життя, а й клас NYHA [25, 26].

Серцева недостатність в поєднанні з хронічною хворобою нирок часто зустрічаються в клінічній практиці. Серед спільних факторів ризику цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, гіперліпідемія. ХХН встановлюється на основі наявності стійкого зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв на 1,73 м² або щонайменше 1 маркера ураження нирок протягом >3 місяців. До маркерів ураження нирок включено альбумінурію, аномалії осаду сечі, гістологічні або структурні аномалії. Артеріальне ремоделювання, яке відбувається у пацієнтів із ХХН характеризується зміцненням (ущільненням) артерій, підвищенням пульсового тиску, і як наслідок передчасним старінням та атеросклерозом артерій, які однаково часто зустрічається як при ХХН, так і при СН. Підвищена жорсткість аорти безпосередньо пов'язана не лише із дисфункцією лівого шлуночка, але і з маркерами дисфункції нирок [27], які комплексно підвищують серцево-судинний ризик у пацієнтів з ХХН. Досліджено, що ХХН значно погіршує прогноз у пацієнтів із серцевою недостатністю [28].

Порушення вуглеводного обміну, яке у більшості пацієнтів проявляється через встановлення діагнозу цукровий діабет у 70% зустрічаються при серцевій недостатності і погіршують функціональні можливості організму та подальший прогноз. Відсутність порушень вуглеводного обміну прирівнюють до позитивних результатів втручання, які проводять з метою зниження смертності і захворюваності у пацієнтів із серцевою недостатністю [29]. ЦД вважають важливим предиктором розвитку симптоматичної СН у пацієнтів з попередньо безсимптомною систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). Через проліферативні процеси та запалення судинних гладком'язових клітин гіперглікемія та гіперінсулінемія прискорюють розвиток атеросклерозу судин. Однак, ЦД також може викликати захворювання міокарда без встановленого діагнозу ішемічна хвороба серця. Термін «*діабетична кардіоміопатія*» був вперше введений у 1972 р. і характеризував наявність діастолічної або систолічної дисфункції у пацієнта з ЦД без інших очевидних причин кардіоміопатії. Таким чином можна зробити висновок про те, що до проблеми серцевої недостатності потрібно підходити комплексно на всіх етапах дослідження, беручи до уваги всі функціональні зміни організму, які можуть бути наслідками прогресування ХСН, так і її поєднання з іншими патологічними станами.

В практичній медицині завжди приділяли увагу своєчасній діагностиці захворювань: за умови якомога швидше встановленого діагнозу – більш сприятливий прогноз. Це безпосередньо стосується і діагностики хронічної серцевої недостатності.

Діагностичний пошук та формування цілісної клінічної картини при СН включає декілька параметрів. Першим прийнято вважати фізикальний огляд, який дозволяє визначити наявність тих чи інших клінічних симптомів та характерних ознак. Наступну важливу функцію виконують лабораторні методи обстеження, серед яких загальноприйняті, універсальні показники: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, розгорнутий біохімічний аналіз крові, ліпідний профіль натще, показники гормонального фону щитовидної залози, так і інші, специфічні, саме для СН, лабораторні тести. До останніх відносять визначення мозкового натрійуретичного пептиду (BNP), який на 70% чутливий і на 99% специфічний для СН, і *N*-термінального proBNP (NT-proBNP), чутливість якого дещо вища, і становить 99%, в поєднанні з 85% специфічністю [30]. BNP – це нейрогормон, який є активованою формою proBNP. У вигляді секреторних гранул він знаходиться в обох шлуночках і, меншою мірою, у передсердях. Відповідно, в результаті збільшення об'єму і переважання тиском proBNP активно секретується в шлуночки і розпадається на дві його розщеплені форми. NT-proBNP і BNP вважають специфічними маркерами з клінічним значенням як на етапі діагностики, так і при прогнозуванні результативності терапевтичних методів при СН [31]. Референсні значення різняться залежно від віку та лабораторії, де виконують визначення та розрахунок. Рівень BNP є одним з основних орієнтирів у прогнозуванні ризику смерті та серцево-судинних подій у пацієнтів, з діагностованою серцевою недостатністю або серцевою дисфункцією. Однак, існують клінічні ситуації, коли патологічні процеси в інших органах та системах також впливають на рівень BNP: ниркова недостатність, тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), легенева гіпертензія – підвищують цей показник при його визначенні, ожиріння/надмірна вага – сприяють діагностуванню дещо нижчих рівнів BNP, що потрібно враховувати при інтерпретації результатів. Біомаркери є активною ланкою патофізіологічних процесів, які дозволяють більш достовірно оцінювати тяжкість перебігу захворювання. Визначення NT-proBNP і BNP дають можливість встановити можливі основні причини СН, на які клініцистам потрібно зважати при виборі раціональної терапії, підтвердити або спростувати наявність синдрому СН, при цьому оцінити тяжкість СН та всі можливі ризики прогресування захворювання з врахуванням супутньої патології. Також виокремлюють біомаркери, які є не менш специфічними, однак не так часто використовуються в повсякденній практиці. Вони класифіковані відповідно до їх можливого функціонального впливу на кардіоміоцити та тих патофізіологічних змін, які виникають у пацієнтів із СН. До них належать біомаркери розтягування міоцитів, біомаркери системного запалення, біомаркери некрозу міоцитів, біомаркери оборо-

ту позаклітинного матриксу, біомаркери окисного стресу, нейрогормональні біомаркери та інші. Тобто, певний етап патофізіологічних змін веде за собою реакцію-відповідь певних субстанцій, які включені в формування системної відповіді організму.

Підтвердженням лабораторних результатів є проведення інструментальних методів дослідження. До найбільш розповсюджених та клінічно-значимих відносять рентгенографію грудної клітки, трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКс), комп'ютерну томографію (КТ) та магнітно-резонансну томографію (МРТ).

Рентгенографія грудної клітки найбільш розповсюджений та доступний метод діагностики, однак обмежений у кількісному співвідношенні профілю необхідних даних.

«Двовимірна ехокардіограма з доплером» рекомендована для первинної оцінки пацієнтів із СН. ЕхоКс дозволяє оцінити функціональну здатність шлуночків, їх розміри, товщину стінок, рух стінок та функції клапанів. Широкий спектр функціональних можливостей ЕхоКс допомагає оцінити механізм роботи клапанного апарату серця, функціональну спроможність легеневих вен, наявність інших патологічних елементів (тромбів, наростів), які можуть впливати на перебіг СН та погіршувати клінічний та реабілітаційний прогноз. За умови діагностики тих чи інших специфічних уражень як анатомічної будови серця, так і його функціональних порушень рекомендовано повторне проведення ЕхоКс через певний проміжок часу від початку специфічної терапії, з метою визначення її ефективності та забезпечення своєчасного коригування.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) – метод, який використовується не так часто у клінічній практиці через наявність певних показань та протипоказань у його проведенні. Однак, МРТ дає можливість оцінити об'єм ЛШ і ФВ, а також порівняти ці дані з ехокардіографією. Більш точна та достовірна інформація отримана під час магнітно-резонансного обстеження, зокрема щодо перфузії, життєздатності та фіброзу міокарда – сприяє визначенню етіологічного чинника для СН. Висока анатомічна роздільна здатність усіх структур серця, яку ми отримуємо під час проведення МРТ дослідження широко використовується при веденні пацієнтів з вродженими та набутими вадами серця. В той час, КТ серця спрямоване на більш прицільне обстеження структур та функцій серця, у тому числі коронарних артерій. Отже, кожний виокремлений нами метод дослідження має як свої переваги (більш достовірні дані по тому чи іншому показнику), так і недоліки, які потрібно враховувати при їх виборі.

Хронічна серцева недостатність – стан, який зустрічається у 70% всіх пацієнтів з патологією серцево-судинної системи. Прогнозоване старіння населення сприятиме поширенню СН вже найближчим часом. Відсутність належної терапії характеризується негативним прогнозом для да-

ної категорії пацієнтів [8]. Протягом багатьох останніх десятиліть смертність від СН є набагато вищою, ніж при більшості злоякісних новоутворень [32].

Висновки та перспективи подальших досліджень

Серцева недостатність є однією з основних проблем громадського здоров'я у всьому світі, поширеність якої невпинно зростає. У більшій половині пацієнтів кардіологічного профілю і не тільки – діагностовано даний патологічний стан. Серцева недостатність є причиною численних патологічних змін в організмі, які виникають та розвиваються під впливом численних серцево-судинних факторів ризику. В той же час, коморбідність пацієнтів, спричиняє дану патологію за відсутності першопричини зі сторони серцево-судинної системи. Ми можемо стверджувати, що серцева недостатність є як причиною, так і наслідком патологічних змін в організмі людини, відмінність лише у першопричині, яка запустила каскад реакцій.

Наукові дані останнього десятиліття свідчать, що незважаючи на виконання всіх рекомендацій щодо лікування та діагностики серцевої недостатності чисельність пацієнтів невпинно зростає. Лише за умови постійного вдосконалення діагностичних алгоритмів, поєднання різних методів візуалізації та інвазивної оцінки можна забезпечити більш точну та ранню діагностику, що своєчасно запобігатиме прогресуванню захворювання і матиме потенційно вищу користь.

Важливо індивідуально та комплексно підходити до призначення необхідної терапевтичної складової, з врахуванням останніх успішних досліджень зі сторони доказової медицини, які відкривають нові можливості у лікуванні пацієнтів із ХСН. Лише постійна взаємодія між практичною та науковою складовою медицини в цілому сприятимуть поліпшенню перебігу як СН, знижуючи ризик госпіталізації та покращення якості і тривалості життя, так і захворюваності загалом.

Література

1. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, et al. Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) Study. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(1):60-69.
2. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017 Apr;3(1):7-11.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:e38-e360.
4. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, et al. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:688-696.
5. Sakata Y, Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia. *Circ J.* 2013;77:2209-17.
6. Hu SS, Kong LZ, Gao RL, et al. Outline of the report on cardiovascular disease in China, 2010. *Biomed Environ Sci.* 2012;25:251-256.
7. Konishi M, Ishida A, Springer J, et al. Heart failure epidemiology and novel treatments in Japan: facts and numbers. *ESC Heart Failure.* 2016;3:145-151.

8. Azad N. Opportunities for care optimization and hospitalization reduction for older persons with heart failure. *Clin Med Insights Cardiol.* 2019;13:1179546819841597.
9. Buja A, Solinas G, Visca M, et al. Prevalence of heart failure and adherence to process indicators: which sociodemographic determinants are involved? *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13:238.
10. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, et al. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *Int J Cardiol.* 2011;151:40-45.
11. United Nations. (2020a). About the sustainable development goals. Retrieved 2020 Feb 20.
12. WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA CHF Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;128:e240-e327.
13. Mahmood SS, Wang TJ. The epidemiology of congestive heart failure: contributions from the Framingham Heart Study. *Global Heart.* 2013;8(1):77-82.
14. Visser FC. Congestive heart failure: pathophysiology and management with special reference to systemic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;18(suppl 4):S8-S11.
15. MacRae CA. The genetics of congestive heart failure. *Heart Fail Clin.* 2010;6(2):223-230.
16. Bakogiannis C, Theofilogiannakos E, Papadopoulos C, et al. A translational approach to the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *Ann Res Hosp.* 2019;3:1-11.
17. Pugliese NR, Masi S, Taddei S. The renin-angiotensin-aldosterone system: a crossroad from arterial hypertension to heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020;25(1):31-42.
18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
19. Lee DS, Gona P, Vasan RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: Insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 2009;119:3070-7.
20. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-3317.
21. Damman K, Valente MAE, Voors AA, et al. Renal impairment worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455-69.
22. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart failure. *Circulation* 2018;138:80-98.
23. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.
24. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics - 2019 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):e56-e528.
25. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* (2016) 18:891-975.
26. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Cardiol Clin.* 2011;29:447-459.
27. Damman K, Valente MAE, Voors AA, et al. Renal impairment worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35:455-69.
28. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet.* 2015;385:2107-17.
29. Dassanayaka S, Jones SP. Recent Developments in Heart Failure. *Circ Res.* 2015;117:e58-e63.
30. Heart Failure Society of America HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail.* 2010;16:e1-e194.
31. Salah K, Stienen S, Pinto YM, et al. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. *Heart.* 2019;105(15):1182-1189.
32. Askoxylakis V, Thieke C, Pleger ST, et al. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. *BMC Cancer.* 2010;10:105.

Реферат

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ПРИЧИНА ИЛИ ПОСЛЕДСТВИЕ

Овчаренко Л. К., Цыганенко И. В., Заяц Ю. Б.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, миокард, реваскуляризация.

Впервые синдром сердечной недостаточности был признан новой эпидемией около 30 лет назад. Учитывая, что в настоящее время показатели старения населения прогрессивно увеличиваются – увеличивается и общее количество пациентов с сердечной недостаточностью. Несмотря на постоянное усовершенствование диагностических и терапевтических алгоритмов – количество пациентов с данным диагнозом постоянно растет. Хроническая сердечная недостаточность является одной из основных причин как первичных, так и повторных госпитализаций у людей всех возрастов, результатом которых является рост доли национальных расходов на систему здравоохранения.

На распространенность сердечной недостаточности влияют как специфические и неспецифические факторы риска, так и коморбидность современных пациентов. Последние исследования, изложенные в мировых публикациях, свидетельствуют о том, что количество пациентов с сердечной недостаточностью в странах с низким уровнем дохода значительно больше, что связано с распространенностью инфекционных заболеваний и низким социокультурным уровнем. Увеличивается тенденция диагностирования хронической сердечной недостаточности относительно молодых людей, что можно связать с формированием малоактивного образа жизни, увеличением случаев ожирения среди населения и уменьшением количества периодических профилактических осмотров. Умение своевременно диагностировать и, не менее важно, прогнозировать риск развития хронической сердечной недостаточности позволит влиять именно на тот или иной механизм развития, который отличается у пациентов всех возрастов, географического расположения, статьи и сопутствующей патологии.

В настоящее время известно, что у пациентов молодого возраста более часто выявляют сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, но это не означает, что данная группа пациентов не нуждается в надлежащем диагностическом поиске и терапевтическом подходе. Все рекомендации Европейской ассоциации кардиологов по ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в том числе Рекомендации 2021 основаны на доказательной медицине, главным посланием которой является комплексность и своевременность предоставления медицинских услуг.

В данном обзоре литературы раскрыт структурный анализ литературных источников, демонстрирующий необходимость целостности понимания последовательных адаптивных изменений в системах и отдельных органах человеческого организма, которые происходят при тех или иных заболеваниях, и становятся как причинами, так и последствиями хронической сердечной недостаточности.

Summary

CHRONIC HEART FAILURE: CAUSE OR RESULT?

Ovcharenko L. K., Tsiganenko I. V., Zaiats Yu. B.

Key words: chronic heart failure, ejection fraction, myocardium, revascularization.

Heart failure syndrome was first recognized as a new epidemic about 30 years ago. Given that currently the aging of the population is progressively increasing, the total number of patients with heart failure is also increasing. Despite the constant improvement of diagnostic and therapeutic algorithms, the number of patients with this diagnosis is constantly growing. Chronic heart failure is one of the main causes of both primary and secondary hospitalizations in people of all ages, resulting in an increase in the share of national spending for the health care system. The prevalence of heart failure is influenced by both specific and non-specific risk factors and the number of comorbidity that patients may have. Recent national and international studies suggest that the number of patients with heart failure in low-income countries is much higher due to the prevalence of infectious diseases and low sociocultural status. There is a growing tendency to diagnose chronic heart failure in relatively young people that can be attributed to the pernicious impact of a sedentary lifestyle, an increase in obesity among the population and a decrease in the number of periodic preventive checkups. The ability to diagnose and, last but not least, to predict the risk of developing chronic heart failure will allow healthcare workers to influence one or another mechanism of the development different in patients of different ages, geographical location, sex and concomitant pathology. It has been already known that young patients are more likely to have heart failure with a preserved ejection fraction, but this does not mean that this group of patients does not need a proper diagnostic search and therapeutic approach. All the recommendations of the European Association of Cardiologists on the management of patients with chronic heart failure, including the Recommendations of 2021 are based on evidence-based medicine, the main message of which is the integrated approach and timeliness of medical services. This literature review reveals a structural analysis of literature sources, which demonstrate the need for a holistic understanding of the consistent adaptive changes in systems and individual organs of the human body that occur in certain diseases and become both causes and consequences of chronic heart failure.

ДИСКУСІЇ

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.203

УДК 616-00-06-07

Мінцер О.П., Потяженко М.М., Невоїт Г.В.

НЕІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ: КОНЦЕПЦІЯ ЗАГАЛЬНОГО КОНТИНУУМУ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЇ (ПЕРШЕ ПОВІДОМЛЕННЯ)

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Полтавський державний медичний університет

В статті з позицій системної медицини представлений новий погляд на системність і поступовість розвитку неінфекційних захворювань у межах загального континууму. Мета дослідження – поглибити знання етіопатогенезу неінфекційних захворювань шляхом концептуалізації моделі поступового розвитку й етапності прогресування коморбідності із визнанням системності у межах загального континууму. Матеріали і методи. Для виявлення, узагальнення питань виникнення і прогресування коморбідної патології при неінфекційних захворюваннях із наступним синтезом знань і концептуальною відбудовою у так званому загальному континууму неінфекційних захворювань застосовувались загальнонаукові та теоретичні методи, логічні методи та правила нормативного характеру. Результати. Наведено результати системного медичного аналізу, згідно чого пропонується новітній підхід із визнанням системності і поступовості розвитку неінфекційних захворювань у межах загального континууму, а також визначено новітній універсальний патогенетичний механізм їх виникнення і прогресування – мітохондріальна дисфункція, який органічно доповнює теорію серцево-судинного континууму. Висновки. 1) Мітохондріальна дисфункція є універсальним патогенетичним компонентом квантового рівню патогенезу неінфекційних захворювань, який органічно доповнює теорію серцево-судинного континууму. 2) З огляду на системність і поступовість розвитку патогенетичних механізмів неінфекційних захворювань для їх розгляду пропонується концепція моделі загального континууму, частиною якого виявляється серцево-судинний континуум. 3) При веденні хворих на неінфекційні захворювання оцінка всієї наявної коморбідної патології є важливою для визначення правильного, адекватного, індивідуального профілактично-лікувального підходу відповідно до вимог 4П-медицини.

Ключові слова: неінфекційні захворювання, коморбідність, серцево-судинні захворювання, загальний континуум, серцево-судинний континуум.

Робота являється фрагментом ініціативної науково-дослідної теми «Розробка алгоритмів і технологій запровадження здорового способу життя у хворих на неінфекційні захворювання на підставі вивчення функціонального статусу» (номер держреєстрації 0121U108237, УДК 613:616-056-06:616.1/9-03).

Вступ

Хронічні неінфекційні захворювання (НІЗ) - значна медико-соціальна проблема. Тому питання оптимізації ранньої діагностики, профілактики, лікування, удосконалення методології ведення пацієнтів із НІЗ та поглиблення знань їх етіопатогенезу залишаються актуальними [1,2,3].

До НІЗ відносять групу хронічних хвороб як правило із тривалим перебігом, що є результатом впливу комбінації генетичних, фізіологічних, екологічних і поведінкових факторів за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я. До основних типів НІЗ відносяться серцево-судинні захворювання (ССЗ), злоякісні новоутворення, хронічні респіраторні захворювання, цукровий діабет [1] НІЗ пов'язані загальними факторами ризику (поведінкові – тютюнопаління, гіподинамія, нездорове харчування, надмірне вживання алкоголю; метаболічні - гіпертонія, надлишкова маса тіла/ожиріння, гіперглікемія,

гіперхолестеринемія), глибинними детермінантами (інсулінорезистентність, системне субфебрильне запалення, ендотеліальна дисфункція, тощо) та можливостями для їх попередження (ЗСЖ, заходи на рівні національних систем) [4,5,6,7,8,9,10]. Із клінічної точки зору термін НІЗ має право на використання, оскільки дозволяє коротко узагальнити таку ключову особливість стану здоров'я сучасних терапевтичних хворих як коморбідність із поступовим прогресуванням ураженням органів і систем в ході розгортання катарнезу.

Загально визнано, що людський організм являється єдиною цілісною енергетично-інформаційною системою, яка безперечно має взаємозв'язок (нервовий, гуморальний, інформаційний, енергетичний, тощо) між усіма компонентами своєї структурної організації та процесами обміну речовин. Відповідно зрозуміло, що НІЗ є наслідком патологічних відхилень процесів обміну речовин організму та розвиваються поступово із взаємним обтяженням розладів функ-

ціонування органів і їх систем – тобто із прогресуванням коморбідності [8,10,11,12,13].

Зараз коморбідність є однією із центральних проблем внутрішньої медицини. Як демонструє практичний досвід пацієнти із патологічними відхиленнями лише в одному органі (тобто мономорбідні) є особами молодого віку й одиничними випадками у практичній діяльності лікарів внутрішньої медицини. Мультиморбідність і коморбідність давно визнано принциповими ознаками сучасного хворого XXI століття. На вивчення питань коморбідності останні десятиріччя націлені погляди всієї медичної спільноти. Досліджено особливості перебігу і поєднання різних захворювань між собою, але цілісна картина й механізми виникнення та прогресування коморбідності залишаються доки що не зведеними повністю до єдиної системи знань – вони продовжують залишатись фрагментованими і потребують узагальнення системного медичного підходу.

Коморбідність серцево-судинних захворювань (ССЗ) представляє найбільший практичний інтерес, оскільки ССЗ мають найвищі показники розповсюдженості і смертності, займають лідируюче місце серед НІЗ. Як доводить практичний досвід, такі ускладнення ССЗ як порушення мозкового кровообігу або інфаркт міокарду майже ніколи не виникають відразу. Їм передують поступовий розвиток патологічних змін із визнаною послідовністю можливих патологічних станів. Ця закономірність вперше була відмічена В. Дзау й Е. Браунвальдом і була описана ними як серцево-судинний континуум (ССК). Теорія ССК є визнаною у світі. Однак слід зауважити, що ССЗ також ніколи не виникають зненацька у здоровому організмі. Як правило основою для їх виникнення слугує поява під дією факторів ризику так званого метаболічного патерну (гіперхолестеринемія, дисліпідемія, інсулінорезистентність, тощо) та патологічних змін у тканинах (ендотеліальна дисфункція, атеросклероз, ішемічні наслідки). Зазначені патологічні зміни створюють патогенетичну платформу для розвитку ССЗ і можуть з'явитись в організмі лише за зміни функціонування ключових органів метаболізму, у першу чергу синтетично-метаболічної функції печінки і органів системи травлення. Тобто в патогенезі ССЗ і НІЗ завжди наявна доклінічна стадія захворювання, яка В. Дзау й Е. Браунвальдом була названа етапом формування факторів ризику виникнення ССК. Тобто під дією факторів ризику на доклінічному етапі ССЗ поступово виникають ендотеліальна дисфункція, атеросклероз. І лише із часом відбуваються ураження серця, судин, клінічна маніфестація ССЗ – тобто настає етап неускладненого ССК [14,15,16]. Далі під дією патогенетичних чинників, що зберігаються, патологія прогресує, має місце поступове залучення інших органів (нирок, нервової системи, тощо). Це створює картину коморбідності при НІЗ. Згодом в ході розгортання патологічних процесів виникають ускладнення з боку органів-

мішеней – це етап ускладненого ССК [14,15,16]. При цьому відбувається прогресування й збільшення ступеню коморбідності і якщо континуум хвороби не завершується внаслідок ССЗ, то причиною цього стануть ураження інших органів, наприклад, поява онкологічних захворювань. Зазначене стало підставою для подальшого розвитку нами ідей В. Дзау й Е. Браунвальду відносно концептуалізації моделі існування загального континууму НІЗ, у якому ССК є частиною подій прогресування патології.

Відповідно до зазначеної концепції НІЗ також можна описати як низку патологічних станів, що поєднуються, характеризуються поступовим прогресуванням, виникненням закономірної послідовності проявів захворювання, які поступово із часом змінюють і доповнюють наявні попередні патологічні розлади – тобто у вигляді загального континуума хвороби, який включає ССК як невід'ємну частину одного із своїх етапів. На сучасному етапі спроба схоластичного розгляду коморбідності при НІЗ як низки системних розладів у межах загального континууму виконується вперше.

Враховуючи зазначене, мета дослідження - поглибити знання етіопатогенезу НІЗ шляхом концептуалізації моделі поступового розвитку й етапності прогресування коморбідності із визнанням системності у межах загального континууму.

Матеріали і методи досліджень

Теоретичне дослідження виконувалось у міждисциплінарній консолідації кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Полтавського державного медичного університету (відповідальний виконавець – доц., к.мед.н. Г.В. Невоїт) та кафедри інформатики, інформаційних технологій та трансдисциплінарного навчання Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (координатор співпраці - завідувач кафедри, проф., д.мед.н. О.П. Мінцир). Об'єкт дослідження - виявлення, узагальнення питань виникнення і прогресування коморбідної патології при НІЗ із наступним синтезом знань - концептуальною відбудовою у так званих серцево-судинному та загальному континуумах НІЗ. Застосовувались загальнонаукові (розчленування і об'єднання елементів досліджуваної системи, уявний експеримент, логічне, історичне дослідження, аналіз, індукція, дедукція та синтез знань) та теоретичні – методи побудови теорії (сходження від абстрактного до конкретного, узагальнення та абстрагування, аксіоматичний, гіпотетико-дедуктивний), а також логічні методи і правила нормативного характеру.

Виклад основного матеріалу

Теорія ССК сьогодні не тільки стала загальноновизнаною, але, по суті, являє собою наріжний камінь, на якому ґрунтується розуміння процесів розвитку найважливіших ССЗ. ССК є безперерв-

ним ланцюгом взаємопов'язаних змін у серцево-судинній системі — від впливу факторів ризику та поступового виникнення і прогресування ССЗ до розвитку термінального ураження серця із смертельним результатом [17].

До теперішнього часу ССК розглядався окремо [14,15,16,18,19]. Ряд авторів робили спробу представляти патологію інших органів і систем в аспекті континууму, наприклад, нирковий континуум паралельно із ССК [17], континуум між первинною низькорениною артеріальною гіпертензією та первинним гіперальдостеронізмом [20]. З позицій підходів системної медицини, враховуючи вищевикладене, нами пропонується концепція загального континууму НІЗ, у якому ССК та інші являються складовими компонентами у безперервному ланцюзі взаємозалежних змін структури та функції одночасно кількох органів та систем організму у межах катамнезу НІЗ.

Безумовно розгляд НІЗ у вигляді моделі континууму передбачає наявність загальних патофізіологічних процесів, механізмів розвитку та прогресування органних ушкоджень, які повинні призводити до виникнення і підтримки прогресування патології. Саме знання цих патогенетичних процесів дозволяє лікарю терапевтичного профілю, зрозумівши, на якому етапі континууму знаходиться пацієнт, забезпечити можливість лікувального впливу на кожен із етапів континууму, тим самим гальмуючи або повністю зупиняючи процеси патоморфозу. Так, у свій час розуміння ролі у ССК ренін-ангіотензинової системи призвело до обґрунтованого застосування в комплексній терапії препаратів інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, атеросклерозу і дисліпідемії – статинів, ендотеліальної дисфункції – препаратів-донаторів оксиду азоту, тощо. Тобто виділення континууму НІЗ як такого, що буде включати ССК і об'єднувати всі коморбідні стани, повинно базуватись на наявності визнаного патогенетичного механізму, який запускає безперервний ланцюг взаємозалежних змін структури та функції одночасно кількох органів та систем організму і блокування якого повинно зупиняти/призупиняти процеси патоморфозу. Це власне і буде робити лікування і профілактику НІЗ ефективними.

Слід зауважити, що до теперішнього моменту погляди на механізми виникнення і прогресування ССК зводились до генетичних, гемодинамічних та нейрогуморальних факторів [21]. ССК описувався як єдиний механізм дизрегуляції, який включає всі патофізіологічні процеси, що призводять поступово від факторів ризику до розвитку хвороби та смерті за наступною схемою [14,15,16,17,21]: фактори ризику (дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, тютюнопаління, вісцеральне ожиріння) → атеросклероз, гіпертрофія міокарду лівого шлуночка → ішемічна хвороба серця → ішемія міокарду → коронарний тромбоз → інфаркт міокарду, нейро-

гормональна активація → аритмія → раптова смерть або ремоделювання міокарду лівого шлуночку → дилатація лівого шлуночку → хронічна серцева недостатність → смерть. При цьому кардіоваскулярний і ренальний патофізіологічний континуум описувався наступним чином [16,21]: фактори ризику → окислювальне і механічне стресове запалення → рання тканинна дисфункція → атеротромбоз і прогресування ССЗ → ушкодження тканин (інфаркт міокарду, гостре порушення мозкового кровообігу, хронічна ниркова недостатність, периферична артеріальна недостатність) → патологічне ремоделювання – ушкодження органів-мішеней → термінальна стадія органної недостатності (застійна серцева недостатність, термінальна стадія серцевої недостатності) → смерть. Однак коли саме здорова людина перестає бути здоровою і за рахунок яких саме механізмів починає відбуватись патоморфогенез продовжувало залишатись не до кінця зрозумілим. Зазначене стало основою гіпотези щодо наявного, але не врахованого у ССК, патогенетичного механізму ССЗ і НІЗ, який може обумовлювати системність розладів.

Саме дана гіпотеза була підтверджена нами у виконаному системно медичному теоретичному дослідженні. За результатами системного наукового аналізу було встановлено, що ключовим механізмом квантового рівня обміну речовин, розуміння участі якого здатне змінити погляд як на ССЗ, так і на НІЗ загалом та доповнити існуючу теорію ССК теорією загального континууму НІЗ, являється мітохондріальна дисфункція [22].

Основою переходу людини від стану здоров'я до стану нездоров'я є розлади енергетичного обміну на мікрорівні структурної організації його клітин – нанорівень і глибше (10^9 - 10^{45} см). Ці процеси на клітинному рівні пов'язані із розладом біогенезу і функціонування мітохондрій – із мітохондріальною дисфункцією [22,23,24,25,16,27]. Визнаним початком ССК (він співпадає із початком загального континууму НІЗ) є стадія формування факторів ризику виникнення захворювання внаслідок недотримання здорового способу життя, що може починатись із періоду дитинства.

Під впливом неадекватного, нераціонального харчування із постійним харчовим перевантаженням відбуваються розлади процесів біогенезу мітохондрій – а саме порушення щодобових циклів їх поділу і злиття. З одного боку за умов надлишку харчового субстрату мітохондрії все більше перебувають у дефрагментованому стані - у режимі зниженого біоенергетичного функціонування, спрямованого на надлишкове вироблення протонів. З іншого це призводить до поступової деградації мітохондріального пулу, оскільки клітинні процеси якісного відбору мітохондрій не спрацьовують адекватно внаслідок відсутності потреби мітохондрій у злитті - тобто клітина не може виявити мітохондрії із мутація-

ми й зміненими потенціалами мембран та знижити їх. З часом генетичне виродження мітохондрій збільшує енергетичну неефективність функціонування клітини і як наслідок вироблення енергії на рівні мітохондрій стає все більш неефективним [22, 24, 25, 27].

Гіподинамія стає другим патогенетичним чинником квантового патогенезу ССЗ і НІЗ, оскільки призводить до зниження витрат енергії у вигляді механічного руху, знижує загальні енергетичні потреби людського організму. Це відповідно запускає шляхи гіпоталамічно-вегетативної регуляції і поступово призводить до м'язової гіпотрофії, вегетативної дисфункції. Кожна клітина (за виключенням еритроцитів) містить мітохондрії для власного енергозабезпечення, але поперечно-смугаста мускулатура завдяки особливостям своєї структури й мітохондріального складу виробляє енергію для всього тіла. Доведено, що гіподинамія/імобілізація призводить до зменшення кількості мітохондрій у поперечно-смугастій мускулатурі, викликає мітохондріальну дисфункцію і енергодефіцитний стан у клітинах [22,23,28,29,30,31,32,33]. При цьому надлишки харчового субстрату, що не були перетворені на електромагнітну, електричну і механічну види енергії поступово починають накопичуватись у регіонарних жирових депо організму, змінюючи склад тіла і призводячи до передожиріння, вісцерального ожиріння, загального ожиріння. Зазначене було також ще раз підтверджено нами у клінічних фрагментах досліджень [34, 35].

Нераціональне харчування із хронічним дефіцитом нутрієнтів, важливих для відбудови мембран клітин, у тому числі і мітохондріальних, також поступово призводить до мітохондріальної дисфункції за рахунок виникнення мембранних морфофункціональних розладів [22,23,36,37,38].

При цьому вживання із водою, їжею, повітрям екзотоксичних компонентів із прооксидантною активністю (алкоголю, хімізованої їжі, компонентів тютюнового диму, тощо) може зумовлювати як пряме токсичне ушкодження, так і опосередковане ушкодження мітохондріальних мембран за рахунок патологічного підсилення перекісного окислення їх ліпідів і білків [22,39,40,41,42,43]. Це на рівні всього організму збільшує ризик і прискорює виникнення ССЗ і НІЗ.

Харчування впливає на мітохондрії не тільки як енергетичний субстрат і джерело компонентів їх будови, воно має вплив на мікрофлору кишечника, продукти життєдіяльності якої разом із рядом інших нутрієнтів стимулюють біогенез і функції мітохондрій. Доведені генетичні й епігенетичні зв'язки мітохондрій і мікробіоти [22,44,45,46,47,48,49,50,51]. Дисбіози негативно впливають на мітохондріальну функцію і загальний стан енергетичного метаболізму в організмі

людини.

У якості універсального патогенетичного механізму мітохондріальна дисфункція, що виникла, призводить до розладів тканинного дихання, тканинної біоенергетичної гіпоксії, цитоенергодефіциту, змін мембранного потенціалу клітин із формуванням дизрегуляторних ефектів у тканинах [22, 24,]. Зазначене породжує метаболічні наслідки клітинного цитоенергодефіциту, біоенергетичної гіпоксії, індукує патологічний внутрішньоклітинний сигналінг, що може бути причиною збільшення активності запальних процесів, запуску апоптозу та інших механізмів клітинного старіння і загибелі [22, 24, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60]. Це врешті решт запускає процес патоморфологічних змін у тканинах, що і є початком континууму НІЗ. Таким чином мітохондріальна дисфункція як доведений універсальний патогенетичний механізм органічно доповнює теорію ССК, пояснюючи квантові механізми патогенезу мікрорівня структурної організації обмінних речовин людського тіла.

На етапі наявного ССК мітохондріальна дисфункція також продовжує залишатись тим патогенетичним впливом, що зумовлює подальше прогресування і ускладнення патологічного процесу у вигляді коморбідності та дестабілізації атеросклеротичної бляшки, тощо Існує низка досліджень, що підтверджує цей факт [28, 61, 62, 63, 64, 64, 66, 67].

Недостатньо вивченим і таким, що продовжує вивчатись, залишається питання взаємного впливу коморбідних патологічних станів із боку органів і систем при НІЗ. Науково цінним є встановлений нами факт, що саме мітохондріальна дисфункція у різних формах і ступенях виразності як універсальний механізм може пояснити те, що відбувається у тканинах різних органів стосовно розладів їх енергозабезпечення під впливом порушень інших органів та систем організму. На системність і на шлях виникнення коморбідності при НІЗ за рахунок мітохондріальної патології вказує значна кількість наукових досліджень щодо доведеної патогенетичної ролі розладів функцій мітохондрій майже при всіх набутих захворюваннях внутрішніх органів: шлунково-кишкової [27, 39, 68, 69], дихальної [58, 70, 71], сечостатевої [72], серцево-судинної [28,61,62,63,64,65,66,67,73,74,75,76,77,78,79] систем, онкологічних процесах [60,80,81,82,83], ендокринних розладах [73,84,85,86], нейродегенеративних захворюваннях [52, 53, 54, 56, 87, 88, 89], в педіатрії [69, 90, 91]. Цілісна картина розуміння цього фундаментального питання ще не склалася в повній мірі у медичній науці сучасності.

Враховуючи вищевикладене, нами пропонується робоча перспективна схема загального континууму НІЗ, яка приведена на рисунку 3.

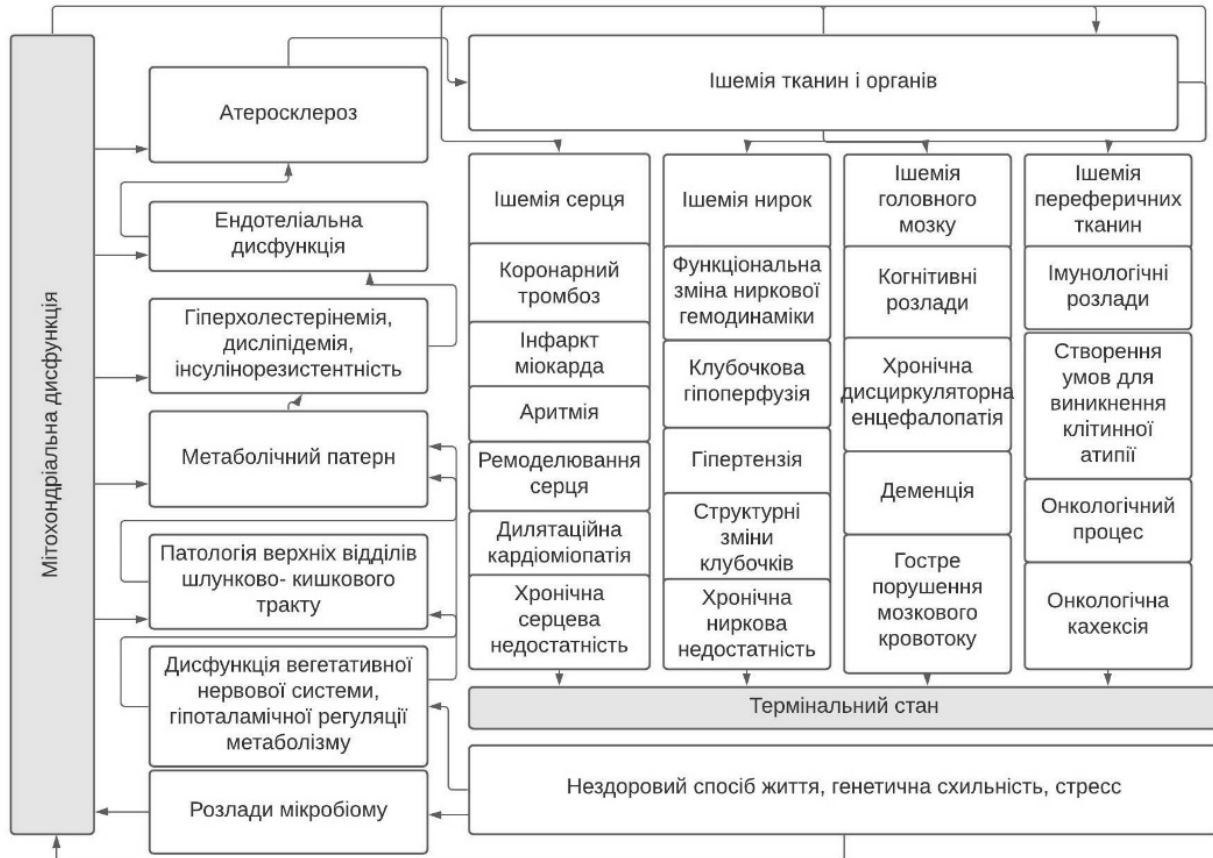


Рис. 3. Розроблена перспективна схема загального континууму НІЗ.

Для подальшого розвитку медицини важливим є саме системний підхід до розгляду проблеми захворювань із залученням пластів трансдисциплінарних знань. В зазначеному аспекті розгляду ССЗ і НІЗ потрібно розуміти, що загальний континуум НІЗ є більш широким представленням ССК. Якщо ССК не закінчився від ускладнення ССЗ, то альтернативним сценарієм летальних наслідків може стати, наприклад, онкологічна патологія, яка займає другу позицію як причина смерті при НІЗ (рис. 3). Як зазначалось раніше і підтверджено думкою інших авторів [19], лікарю терапевтичного профілю важливо знати, на якому етапі ССК і континууму НІЗ знаходиться пацієнт, оскільки це визначає доцільність і обсяг призначених йому профілактичних заходів. Саме тому схоластичний підхід до хворого із оцінкою всієї наявної в нього коморбідної патології є важливим із практичного погляду для визначення і розуміння етапу загального континууму НІЗ (і ССК як його складової) задля формування правильної, адекватної, індивідуальної профілактично-лікувальної тактики відповідно до вимог 4П-медицини при веденні хворих на НІЗ [92, 93].

Ми повністю згодні із [94], що у розумінні ролі мітохондрій існує низка прогалин, які необхідно усунути у майбутніх дослідженнях. Науці необ-

хідно повніше визначити механізми, які регулюють мітохондріальну динаміку та обіг мітохондрій, з'ясувати детальніше, як це впливає на клітинну функцію та метаболізм на квантових рівнях обміну енергії, уточнити фундаментальні питання впливу мітохондрій на процеси апоптозу і некроптозу на рівні мітохондріальних білків та органел – тобто необхідно продовжувати з позицій системної медицини продовжувати досліджувати питання ролі мітохондрій в квантовому патогенезі НІЗ.

Висновки

1) Мітохондріальна дисфункція є універсальним патогенетичним компонентом квантового рівню патогенезу НІЗ, який органічно доповнює теорію серцево-судинного континууму. 2) З огляду на системність і поступовість розвитку патогенетичних механізмів НІЗ для їх розгляду пропонується концепція моделі загального континууму, частиною якого виявляється ССК. 3) При веденні хворих на НІЗ оцінка всієї наявної коморбідної патології є важливою для визначення правильного, адекватного, індивідуального профілактично-лікувального підходу відповідно до вимог 4П-медицини.

Перспективним являється подальше удосконалення уявлень відносно загального континууму при НІЗ із уточненням нових універсальних

його патогенетичних механізмів, зокрема цілісної картини зв'язків між органами при виникненні і прогресуванні коморбідної патології.

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

- WHO. Noncommunicable diseases. 2021; [Elektronnyi resurs]. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- Kruglyy stil Verkhovnoyi Rady na temu «Peremogty smert: klyuchovi chynnyky, shcho vplyvayut na tryvalist zhyttya ukrayintyv» vid 10 chernyia 2019 roku [Round table of the Verkhovna Rada on "Overcoming death: key factors affecting the life expectancy of Ukrainians" of June 10, 2019] [Internet]. 2019 [tsytovano 2019 Ver 25]. URL: <https://rada.gov.ua/print/172805.html>. (Ukraine)
- Potyazhenko MM, Nevoit AV. Neynfektsionnye zabolevaniya: poysk alternatyvnykh reshenyy problemy s byofyzycheskykh pozytivy [Non-communicable diseases: search for alternative solutions to the problem from biophysical positions]. *Praktykuyuchiy likar*. 2019; 1:57-62. (Russian)
- STEPwise approach to surveillance (STEPS). 2021. [STEPS portal]. Geneva: World Health Organization URL: <https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/en> (English)
- OON. Novosti OON. Neinfektsionnye zabolevaniya sredi zhytelej Ukrainy: faktory riska [Noncommunicable diseases among residents of Ukraine: risk factors]. URL: <https://news.un.org/ru/story/2020/11/1390612> (Ukraine)
- Kumar A. The impact of obesity on cardiovascular disease risk factor. *Asian Journal of Medical Sciences*. 2019;10(1):1-12.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627-2642.
- Branca F, Lartey A, Oenema S, et al. Transforming the food system to fight non-communicable diseases. *BMJ*. 2019; 364: 1296.
- Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2019; 26:1534-1544.
- Kobyakova OS, Deev IA, Kulikov ES, et al. Hronicheskie neinfektsionnye zabolevaniya: efekty sochetannogo vliyaniya faktorov riska [Chronic non-communicable diseases: effects of the combined influence of risk factors.]. *Profilakticheskaya medicina*. 2019;22(2):45-50. (Russian)
- Baevskiy RM. Prognozirovanie sostoyaniya na grani norm i patologii [Forecasting the state on the verge of norms and pathology]. Moskva: Kniga po trebovaniyu, 2014. 295 s. (Russian)
- Peplow P, Adams J, Young T. Cardiovascular and Metabolic Disease: Scientific Discoveries and New Therapies. Royal Society of Chemistry, 2015. 376 p.
- Nesin AO. Khronichni neinfektsiini zakhvoriuvannia: aktsent na multimorbidni patolohichni stany ta kardiovaskuliarniy ryzyk [Chronic non-communicable diseases: focus on multimorbidity conditions and cardiovascular risk.]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*. 2019; [Internet]. URL: (Ukraine)
- Dzau VJ, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am. Heart J*. 1991;121:1244-1263.
- Bolezni serdca po Braunval'du [Heart disease according to Braunwald] T.1: rukovodstvo po serdechno-sosudistoy medicine. Logosfera, 2011. 624 c. (Russian)
- Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes. Part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors Through Stable Coronary Artery Disease). *Circulation*. 2006;114(25):2850-2870.
- Podzolkov VI, Osadchij KK. Serdechno-sosudistyj kontinuum: mogut li ingibitory APF razorvat' «porochnyj krug»? [Serdechno-sosudistyj kontinuum: mogut li ingibitory APF razorvat' «porochnyj krug»?] *RMZH*. 2008;17:1102. (Russian)
- Chopej IB, Rosul MM, Gechko MM, et al. Sercevo-sydinnij kontinuum: rol simejnogo likarya v profilaktiki sercevo-sydinnih zahvoryuvan [Cardiovascular continuum: the role of the family doctor in the prevention of cardiovascular disease]. *Wiadomości Lekarskie*. 2014; 2:243-247. (Ukraine)
- Katerenchuk IP. Sercevo-sydnyy kontinuum – faktory ryzyku ta endotelialna dysfunktsiya: zavdannia i mozhyvosti simejnogo likarya shchodo vplyvu na pervynni lanky [Cardiovascular continuum - risk factors and endothelial dysfunction: tasks and opportunities of the family doctor to influence the primary level]. *Praktychna anhiolohiia*. 2008;5(16):47-52. (Ukraine)
- Prejbisz A, Kolodziejczyk-Kruk S, Dobrowolski P, Januszewicz A. Diagnostyka i leczenie hiperaldosteronizmu pierwotnego. *Podsumowanie stanowiska European Society of Hypertension*. 2020. *Med. Prakt*. 2020;11:32-40.
- Zyryanov SK, Bajbulatova E.A. Medikamentoznaya korekciya modifitsirovannykh faktorov riska kak odna iz vedushchih strategij vedeniya pacientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. Medikamentoznaya korekciya modifitsirovannykh faktorov riska kak odna iz vedushchih strategij vedeniya pacientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami [Drug correction of modified risk factors as one of the leading strategies for managing patients with cardiovascular diseases. Drug correction of modified risk factors as one of the leading strategies for managing patients with cardiovascular diseases]. *Medicinskij Sovet*. 2019;(21):22-38. (Russian)
- Mintser OP, Potiazhenko MM, Nevoit GV. Mitokhondrialna dysfunktsiia u zahalnomu kontynuimi neinfektsiynykh zakhvoriuvan iz pozytivy systemnoi medytyny. chastyna I [Mitochondrial dysfunction in the general continuum of non-communicable diseases from the standpoint of systemic medicine. part I. Ukrainian medical journal]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2022;2. URL: <https://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/2022/02/5082.pdf?upload=> (Ukraine)
- Luis AV, Marimán A, Ramos B, et al. Standpoints in mitochondrial dysfunction: Underlying mechanisms in search of therapeutic strategies. *Mitochondrion*. 2022;63:9-22.
- Nibali L, Henderson B (Eds). *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*, 1th Edition. by John Wiley & Sons, 2016. 544p.
- Khan NA, Govindaraj P, Meena AK, Thangaraj K. Mitochondrial disorders: challenges in diagnosis & treatment. *Indian J. Med. Res*. 2015;141(1):13-26.
- Neis EPJG, Dejong CHC, Rensen SS. The Role of Microbial Amino Acid Metabolism in Host Metabolism. *Nutrients*. 2015;7(4):2930-2946.
- Picard M, Wallace DC, Burelle Y. The rise of mitochondria in medicine. *Mitochondrion*. 2016;30:105-116.
- Taddeo EP, Laker RC, Breen DS, et al. Opening of the mitochondrial permeability transition pore links mitochondrial dysfunction to insulin resistance in skeletal muscle. *Molecular Metabolism*. 2014;3:124-134.
- Korzeniewski B. Effects of OXPHOS complex deficiencies and ESA dysfunction in working intact skeletal muscle: implications for mitochondrial myopathies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Bioenergetics*. 2015;1847:1310-1319.
- Clark A, Mach N. Mitochondria, Microbiota, and Endurance Exercise compounds. *Gastroenterol. Res. Pract*. 2015; e398585.
- Chen Y-M, Wei Li, Chiu Y-Sh, et al. Lactobacillus plantarum TWK100 Supplementation Improves Exercise Performance and Increases Muscle Mass in Mice. *Nutrients*. 2016;8:205.
- Huertas JR, Casuso RA, Agustín PH, Cogliati S. Stay Fit, Stay Young: Mitochondria in Movement: The Role of Exercise in the New Mitochondrial Paradigm. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2019; eCollection 2019 Jun:7058350.
- Gremminger VL, Harrelsona EN, Crawforda TK, et al. Skeletal muscle specific mitochondrial dysfunction and altered energy metabolism in a murine model (oim/oim) of severe osteogenesis imperfecta. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2021;4(123):244-253.
- Nevoit GV. Bioimpedansna otsinka skladu tila yak dotsilnyi suchasnyi biofizychnyi instrumentalnyi metod ob'ektyvnoho obstezhennia patsientiv terapevtychnoho profilii u funktsionalno zdorovykh osob [Bioimpedance assessment of body composition as an appropriate modern biophysical instrumental method of objective examination of patients with therapeutic profile and functionally healthy individuals]. *Ukrainskyi zhurnal medytyny, biolohii ta sportu*. 2020;1(23):156-160. (Ukrainian)
- Nevoit GV. Otsinka klinichnoi efektyvnosti sposobu vyznachennia personifikovanoi korektsii stylii zhyttya patsientiv ta novi perspektyvni predyktory neinfektsiynykh zakhvoriuvan [Evaluation of clinical effectiveness of the method of determining personalized lifestyle correction of patients and new promising predictors of non-communicable diseases]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*. 2021;1:20-25. (Ukrainian)
- Borisova O. Mitochondrial'naya medicina. CHast' 2. Nauchnyy obzor [Mitochondrial medicine. Part 2. Scientific review] [Internet] URL:https://openlongevity.org/mitochondria_medicine_2 (Russian)
- Scherbakova E. Pitanie biohakera. Kak pitatsya, chtoby byt effektivnym i zamedlit starenie [Biohacker nutrition. How to eat to be effective and slow down aging]. Litres, 2020. 286 c. (Russian)
- Espin JC, Gonzalez-Sarrias A, Tomas-Barberan FA. The gut microbiota: A key factor in the therapeutic effects of (poly) phenols. *Biochem. Pharmacol*. 2017;139:82-93.
- Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol. Rev*. 2014;94(3):909-950.
- Boelsterli UA, Redinbo MR, Saitta KS. Multiple NSAID -induced hits injure the small intestine: underlying mechanisms and novel strategies. *Toxicol. Sci*. 2013;131(2):654-667.

41. Kalghatgi S, Spina CS, Costello JC, et al. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci. Transl. Med.* 2013;5:192ra85.
42. Bhonchal S, Nain CK, Prasad KK, et al. Functional and morphological alterations in small intestine mucosa of chronic alcoholics. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;23(2):278-285.
43. Moullan N, Mouchiroud L, Wang X, et al. Tetracyclines Disturb Mitochondrial Function across Eukaryotic Models: A Call for Caution in Biomedical Research. *Cell Reports.* 2015;10:1681-1691.
44. Rong Y, Urban L, Monica N, Jian Z. Regulation of Mammalian Mitochondrial Dynamics: Opportunities and Challenges. *Frontiers in Endocrinology.* 2020;11: 375-8.
45. Mach N, Fuster-Botella D. Endurance exercise and gut microbiota: A review. *J. Sport Health Science.* 2017;6:179-197.
46. Saint-Georges-Chaumet Y, Edeas M. Microbiota-mitochondria inter-talk: consequence for microbiota-host interaction. *Pathogens Dis.* 2016;74:ftv096.
47. Zorov DB, Plotnikov EY, Silachev DN, et al. Microbiota and Mitobiota. Putting an Equal Sign between Mitochondria and Bacteria. *Biochemistry-Moscow.* 2014;79(10):1017-1031.
48. Franco-Obregon A, Gilbert JA. The Microbiome-Mitochondrion connection: Common Ancestries, Common Mechanisms, Common Goals. *mSystems.* 2017;2(3):e00018-17.
49. Shenderov BA. The microbiota as an epigenetic control mechanism. in book: *The Human Microbiota and Chronic Disease*, 2016:179-197.
50. Sinha P, Islam MN, Bhattacharya S, Bhattacharya J. Intercellular mitochondrial transfer: bioenergetic crosstalk between cells. *Current Opinion in Genetics & Development.* 2016;38:97-101.
51. Wang Y, Wu Y, Wang Y, et al. Antioxidant Properties of Probiotic Bacteria. *Nutrients.* 2017;9:521.
52. Johnsona J, Mercado-Ayona E, Mercado-Ayonb Y, et al. Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2021;702:108698
53. Nunes C, Laranjinha J. Nitric oxide and dopamine metabolism converge via mitochondrial dysfunction in the mechanisms of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2021;15(704):108877.
54. Yanga Y, Liua Y, Zhua J, et al. Neuroinflammation-mediated mitochondrial dysregulation involved in postoperative cognitive dysfunction. *Free Radical. Biology and Medicine.* 2022;178:134-146.
55. Ramachandran A, Moellering DR, Ceaser E, et al. Inhibition of mitochondrial protein synthesis results in increased endothelial cell susceptibility to nitric oxide-induced apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002;99:6643-6648.
56. Angelova PR, Abramov AY. Role of mitochondrial ros in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Letters.* 2018;592:692-702.
57. Wallace DC, Chalkia D. Mitochondrial DNA genetics and the heteroplasmy conundrum in evolution and disease. *Cold Spring Harb Perspect. Biol.* 2013;5:a021220.
58. Larson-Casey JL, He C, Carter AB. Mitochondrial quality control in pulmonary fibrosis. *Redox Biology.* 2020;33:article 101426.
59. Picard M, McManus MJ, Gray JD, et al. Mitochondria functions modulate neuroendocrine, metabolic, inflammatory, and transcriptional responses to acute psychological stress. *PNAS.* 2015;116:6614-6623.
60. Senft D, Ronai ZA. Regulators of mitochondrial dynamics in cancer. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2016;39:43-52.
61. Postnov luV. The role of mitochondrial calcium overload and energy deficiency in pathogenesis of arterial hypertension. *Arkh. Patol.* 2001;63(3):3-10.
62. Yao PM, Tabas I. Free cholesterol loading of macrophages is associated with widespread mitochondrial dysfunction and activation of the mitochondrial apoptosis pathway. *J. Biol. Chem.* 2001;276(45):42468-42476.
63. Ballinger SW. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2005;38(10):1278-1295.
64. Pohjoismäki JL, Goffart S, Taylor RW, et al. Developmental and pathological changes in the human cardiac muscle mitochondrial DNA organization, replication and copy number. *PLoS One.* 2010;5(5):e10426.
65. Rudolph V, Rudolph TK, Schopfer FJ, et al. Endogenous generation and protective effects of nitro-fatty acids in a murine model of focal cardiac ischaemia and reperfusion. *Cardiovasc. Res.* 2010;85(1):155-166. (English)
66. Armstrong JS. Mitochondrial medicine: pharmacological targeting of mitochondria in disease. *Br. J. Pharmacol.* 2007;151(8):1154-1165. (English)
67. Luk TH, Dai YL, Siu CW, et al. Habitual physical activity is associated with endothelial function and endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2009;16(4):464-471.
68. Frye GJ, Rose S, Slattery J, MacFabe DF. Gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorder: the role of the mitochondria and the enteric microbiome. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015;26:27458.
69. Ivanova II, Gnusaev SF, Suhorukov VS, Goncharova OV, Kameldenova DB. Proyavleniya mitohondrialnoy disfunktsii u detey s displaziey soedinitelnoy tkani i hronicheskim gastroduodenitom [Manifestations of mitochondrial dysfunction in children with connective tissue dysplasia and chronic gastroduodenitis. *Ros. vestn. perinatol. i pediatrii*. *Ros. vestn. perinatol. i pediatrii.* 2019;64(5):84-90.
70. Yue L, Yao H. Mitochondrial dysfunction in inflammatory responses and cellular senescence: pathogenesis and pharmacological targets for chronic lung diseases. *British Journal of Pharmacology.* 2016;15(173):2305-2318.
71. Zhou W, Qu J, Xie S, Sun Y, Yao H. Mitochondrial Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases: Implications for the Pathogenesis and Potential Therapeutics. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2021: Article ID 5188306.
72. Pozdnyakova A.A., Volodina M.A., Rshuni S.D., et al. Mitohondrialnaya disfunktsiya kak odna iz vozmozhnykh prichin narusheniya follikulo i steroidogenezza pri prezhdnevremnoy nedostatocnosti yaichnikov [Mitochondrial dysfunction as one of the possible causes of follicle and steroidogenesis disorders in premature ovarian failure]. *Akusherstvo. Ginekologiya. Reproduktsiya.* 2015; 4:55-65. (Russian)
73. Walter H, Moos DV, Faller IP, et al. Pathogenic mitochondrial dysfunction and metabolic abnormalities. *Biochemical Pharmacology.* 2021;193:114809.
74. Knight-Lozano CA, Young CG, Burow DL, et al. Cigarette smoke exposure and hypercholesterolemia increase mitochondrial damage in cardiovascular tissues. *Circulation.* 2002;105:849-854.
75. Cudakov NP, Nikiforov SB, Konstantinov YuM, et al. Mitohondrialnaya disfunktsiya v mehanizmah aterogenezza [Mitochondrial dysfunction in the mechanisms of atherogenesis]. *Byulleten VSNTs SO RAMN.* 2007;2(54): 119-123. 2007;2(54): 119-123. (Russian)
76. Hayakawa K, Esposito E, Wang X, Terasaki Y, Liu Y, Xing C, Ji X, Lo EH. Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature.* 2016;535(7613) 551-555.
77. Egorova LA, Ezhov MV, Shiganova GM, Postnov AY. Vozmozhnaya rol mutatsiy mitohondrialnogo genoma pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Possible role of mitochondrial genome mutations in coronary heart disease.]. *Klinitsis* 2013;2:6-13. (Russian)
78. Wu C, Zhang Z, Zhang W, Liu X. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial therapies in heart failure. *Pharmacological Research.* 2022;175:106038.
79. Bisaccia G, Ricci F, Gallina S, Di Baldassarre A, Ghinassi B. Mitochondrial dysfunction and heart disease: Critical appraisal of an overlooked association. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(2):614.
80. Zorov DB, Isaev NK, Plotnikov EY, Silachev DN, Zorova LD, Pevzner IB, Morosanova MA, et al. Perspectives of Mitochondrial Medicine. *Biochemistry – Moscow.* 2013;78(9):979-990.
81. Bordi M, Nazio F, Campello S. The Close Interconnection between Mitochondrial Dynamics and Mitophagy in cancer. *Front Oncol.* 2017;7:1-9.
82. Birsoy K, Possemato R, Lorbeer FK, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to glucose limitation and biguanides. *Nature.* 2014;508:108-112.
83. Stewart JB, Alaei-Mahabadi B, Sabarinathan R, Samuelsson T, Gorodkin J, Gustafsson CM, Larsson E. Simultaneous DNA and RNA mapping of somatic mitochondrial mutations across diverse human cancers. *PLoS Genet.* 2015;11:e1005333.
84. Karaa A, Goldstein A. The spectrum of clinical presentation, diagnosis, and management of mitochondrial forms of diabetes. *Pediatr. Diabetes.* 2015;16(1):1-9.
85. Okovityiy SV. Mitohondrialnaya disfunktsiya pri metabolicheskom syndrome [Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome]. *Efektivnaya farmakoterapiya.* 2015; 16: 46-48. (Russian)
86. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Manneras-Holm L, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat. Med.* 2017;23(7):850-858.
87. Jin H, Kanthasamy A, Ghosh A, et al. Mitochondria-targeted antioxidants for treatment of Parkinson's disease: preclinical and clinical outcomes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1842:1282-1294.
88. Elfawy HA, Das B. Crosstalk between mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and age related neurodegenerative disease: etiologies and therapeutic strategies. *Life Sciences.* 2019;218:165-184.
89. Merlino E, Coleman MP, Loreto A. Mitochondrial dysfunction as a trigger of programmed axon death. *Elsevier.* 2022;45:53-63.
90. Nikolaeva EA. Mitohondrialnyie bolezni u detey: klinicheskie proyavleniya, vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya [Mitochondrial diseases in children: clinical manifestations, diagnostic and treatment options]. *Uchebnoe posobie.* Moskva, 2017. 88s (Russian)
91. Hrechanina YuB., Hrechanina Ola., Shkolnikova DV. Mitohondrialni khvoroby: henetychna epidemiologia, diahnostyka ta likuvannya [Mitochondrial diseases: genetic epidemiology,

- diagnosis and treatment], *Pediatrics*. 2020;4(55). Spetsializovanyi medychnyi portal [Internet]. URL: <https://health-ua.com/article/61887-mtohodraln-hvorobi-genetichna-epdemologya-dagnostika-talkuvannya> (Ukraine)
92. Mintser OP, Zaliskyi VM. Systemna biomedytyna. Tom 1 Kontseptualizatsiia [Systemic biomedicine. Volume 1 Conceptualization]. Kyiv: Interservis, 2019. 549 s. (Ukraine)
93. Mintser OP, Potiazhenko MM, Nevoit HV. Mahnitoelektrokhimichna teoriia obminu rechovyn. Tom 1 Kontseptualizatsiia [Magnetochemical theory of metabolism. Volume 1 Conceptualization]. Kyiv-Poltava: Interservis, 2021. 352 s. (Ukraine)
94. Murphy E, Ardehali H, Balaban RS, et al. American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Clinical Cardiology, and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Mitochondrial Function, Biology, and Role in Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Res*. 2016;118(12):1960-91.

Реферат

Неинфекционные заболевания: концепция общего континуума (первое сообщение)

Минцер О.П., Потяженко М.М., Невоит А.В.

Ключевые слова: неинфекционные заболевания, коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, общий континуум, сердечно-сосудистый континуум.

В статье с позиции системной медицины представлен новый взгляд на системность и постепенность развития неинфекционных заболеваний в пределах общего континуума.

Цель исследования – углубить знание этиопатогенеза неинфекционных заболеваний путем концептуализации модели постепенного развития и этапности прогрессирования коморбидности с признанием системности в рамках общего континуума.

Материалы и методы. Для выявления, обобщения вопросов возникновения и прогрессирования коморбидной патологии при неинфекционных заболеваниях с последующим синтезом знаний и концептуальным отображением в так называемом общем континууме неинфекционных заболеваний применялись общенаучные и теоретические методы, логические методы и правила нормативного характера. Результаты. Приведены результаты системного медицинского анализа, согласно которым предлагается новейший подход с признанием системности и постепенности развития неинфекционных заболеваний в пределах общего континуума, а также определен новейший универсальный патогенетический механизм их возникновения и прогрессирования – митохондриальная дисфункция, органически дополняющая теорию сердечно-сосудистого континуума. Выводы. 1) Митохондриальная дисфункция является универсальным патогенетическим компонентом квантового уровня патогенеза неинфекционных заболеваний, органично дополняющим теорию сердечно-сосудистого континуума. 2) Из-за системности и постепенности развития неинфекционных заболеваний для их рассмотрения предлагается концепция модели общего континуума, сердечно-сосудистый континуум является частью которого. 3) При ведении больных с неинфекционными заболеваниями оценка всей имеющейся коморбидной патологии важна для определения правильного, адекватного, индивидуального профилактически-лечебного подхода в соответствии с требованиями 4П-медицины.

Summary

NON-COMMUNICABLE DISEASES: THE CONCEPT OF A GENERAL CONTINUUM (FIRST REPORT)

Mintser O.P., Potiazhenko M.M., Nevoit G.V.

Key words: non-communicable diseases, comorbidity, cardiovascular diseases, general continuum, cardiovascular continuum.

A new look at the systematic and gradual development of non-communicable diseases within the general continuum is presented in the article from the perspective of systemic medicine. The purpose of the study was to deepen the knowledge of the etiopathogenesis of non-communicable diseases by conceptualizing a model of gradual development and staging of the progression of comorbidity with the recognition of systematicity within the general continuum. Materials and methods. General scientific and theoretical methods, logical methods and rules of a normative nature were used to identify, generalize the issues of the emergence and progression of comorbid pathology in non-communicable diseases. The synthesis of knowledge and the conceptual mapping of the results were then carried out in the so-called general continuum of non-communicable diseases. Results. The results of a systemic medical analysis, according to which a novel approach is proposed with the recognition of the systemic and gradual development of non-communicable diseases within a general continuum, were presented. The newest universal pathogenetic mechanism for the occurrence and progression of non-communicable diseases was also identified. This is mitochondrial dysfunction, which organically complements the theory of the cardiovascular continuum. Conclusion. 1) Mitochondrial dysfunction is a universal pathogenetic component of the quantum level of the pathogenesis of non-communicable diseases, which organically complements the theory of the cardiovascular continuum. 2) The concept of a common continuum model is proposed for their consideration of non-communicable diseases based on the systemic and gradual nature of their development. The cardiovascular continuum is a part of this general non-communicable disease continuum. 3) Evaluation of all existing comorbid pathology is important in the management of patients with non-communicable diseases in order to determine the correct, adequate, individual preventive and therapeutic approach in accordance with the requirements of 4P medicine.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.211

УДК: 616-001.4-002.3:[615.835+616-089.4:615.451.13:547.495.9]

Городова-Андрєєва Т. В., Ляховський В. І., Сидоренко А. В.

ЗАСТОСУВАННЯ РОЗЧИНУ ДОНАТОРУ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ВАКУУМ-ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ГНІЙНИХ РАН М'ЯКИХ ТКАНИН

Полтавський державний медичний університет МОЗ України

Останніми роками зростає частота гнійно-септичних захворювань м'яких тканин. З метою поліпшення результатів хірургічного лікування гнійних процесів м'яких тканин розроблено метод використання вакуумної терапії із інстиляціями донатору оксиду азоту – L-аргініном. Метод доповнює комплексне хірургічне лікування і дозволяє прискорити очищення ран, зменшує мікробну контамінацію, призводить до швидкого зменшення площі ранової поверхні, стимулює розвиток грануляційної тканини та прискорює процеси епітелізації. Наведений клінічний випадок успішного застосування вакуумної терапії з інстиляційним введенням розчину донатору оксиду азоту (L-аргініну) у хворої після розкриття флегмони правого стегна. Хворій проведений курс вакуум-інстиляційної терапії, який складався із триразової заміни губки та трубок після їх застосування протягом трьох діб. Після проведення курсу місцевої інстиляційної вакуум-терапії стан хворої значно покращився. Починаючи з 3 доби, відмічалось зниження кількості лейкоцитів та швидкості осідання еритроцитів в загальному аналізі периферійної крові і відповідно знижувалися показники лейкоцитарного індексу інтоксикації, а на 4 добу вже не спостерігалось гіперемії та набряку. При розкритті гнійника з рани висіяний *St. aureus*, а під час проведення вакуум-інстиляційної терапії розчином донатору оксиду азоту мікробної деконтамінації за результатами проміжних посівів не спостерігалось. Рана повністю очистилася, заповнилася біло-рожевими грануляціями, що дозволило на 10 добу накладати на рану вторинні шви, які були зняті на 7 добу в поліклініці після повного загоєння рани.

Ключові слова: гнійна рана, хірургічне лікування, L-аргінин, вакуум-інстиляційна терапія.

Матеріали даної статті є частиною науково-дослідної роботи "Розробка сучасних науково обґрунтованих принципів стратифікації, моніторингу і прогнозування перебігу хірургічних захворювань та травм" (№ держреєстрації 0120U101176).

Вступ

На сучасному етапі становлення хірургії проблема лікування гнійної хірургічної інфекції м'яких тканин залишається актуальною у зв'язку з підвищенням питомої ваги даних захворювань, яка становить близько 65 % усіх звернень [1]. Так, у теперішній час, 35-40 % пацієнтів хірургічних відділень мають гнійно-запальні захворювання м'яких тканин. Летальність при гнійній інфекції та її ускладненнях, особливо при сепсисі, протягом останніх 20-25 років практично не зменшується і становить від 45 до 60 % [2]. Постійно проводиться пошук ефективних методів впливу на ранову поверхню, які запобігають появі та/або нейтралізують збудників патологічного процесу, а у клінічну практику впроваджуються нові медичні технології та обладнання.

В останнє десятиліття відзначений широкий інтерес до лікування гострих та хронічних ран негативним тиском (Negative pressure wound treatment – NPWT). Принцип роботи методу ґрунтується на використанні закритої дренажної системи, яка підтримує контрольований негативний тиск у ділянці рани. У результаті застосування контрольованого негативного тиску в зоні пошкодження створюються сприятливі умови перебігу ранового процесу, що сприяє якнай-

швидшому очищенню ранового ложа, дозріванню «здорових» грануляцій з подальшим їх закриттям місцевими тканинами, шкірними клаптами чи трансплантатами [3].

За даними ряду авторів, вакуум-терапія покращує перебіг усіх стадій ранового процесу за рахунок зменшення локального набряку та посилення місцевого кровотоку [4]. На фоні застосування цієї технології зменшується ексудація у ділянці рани, підтримується вологе середовище, що є запорукою успішного загоєння дефекту м'яких тканин.

Для накладання вакуумної пов'язки частіше всього використовується гідрофільна поліуретанова губка із розміром пор від 400 до 2000 мікрометрів, герметизуюче плівкове адгезивне покриття, дренажна трубка та джерело вакууму з ємністю для збору рідини. У деяких випадках може бути використана полівінілова губка з розміром пор 700-1500 мікрометрів, зустрічаються згадки про полівінілову губку з розміром пор 60-270 мікрометрів [5]. Апарати для вакуумної терапії здатні створювати та підтримувати довгий час негативний тиск в рані в постійному або переривчастому режимі. Використовується негативний тиск в діапазоні від 50 до 200 мм.рт.ст., оптимальним вважається рівень

негативного тиску в рані на рівні 125 мм.рт.ст..

У дослідженнях *in vitro* доведено, що негативний тиск стимулює міграцію та проліферацію ендотеліоцитів та ангиогенез [6]. За рахунок видалення надлишку ранового ексудату зменшується мікробна контамінація ран. При вивченні різних режимів впливу негативного тиску на рану доведено, що чергування циклів спокою та вакуумування поліпшує еластичність тканин, сприяє виробленню факторів росту ендотелію судин (VEGF) та фібробластів (FGF-2) [7].

Виділяють наступні лікувальні ефекти впливу місцевого застосування негативного тиску на рановий процес:

1. Активне видалення надлишкового ранового вмісту, в тому числі речовин, які уповільнюють заживлення рани.

2. Збереження та підтримання вологого ранового середовища, що посилює ангиогенез та фібриноліз та сприяє нормальному функціонуванню факторів зростання та стимулювання крайової епітелізації.

3. Прискорення бактеріальної деконтамінації тканин рани. Активна аспірація під час вакуумної терапії ран створює потік рідини, яка спрямована з тканин, що сприяє елімінації мікробних тіл і токсинів, а також перешкоджає проникненню мікроорганізмів у глибокі тканини.

4. Посилення місцевого кровообігу в рані та зниження локального інтерстиціального набряку тканин.

5. Деформація тканинного ложа. Стінки відкритих пор губки прикріплюються до ранового ложа, в той час як внутрішня частина пор не входить у зіткнення з ранною. Таким чином, за рахунок локального негативного тиску відбувається розтягнення і деформація тканини ранового ложа. Це викликає деформацію клітин і стимулює міграцію і проліферацію клітин.

6. Зменшення площі рани. Прямий вплив негативного тиску на дно і краї рани в умовах зовнішньої ізоляції надає постійний ефект щодо країв рани, сприяючи її стягненню. Цей ефект безпосередньо знижує розміри рани, незалежно від інтенсивності клітинної проліферації. Вакуумна терапія за допомогою поліпшення якості грануляційної тканини підвищує шанси на успіх у закритті рани місцевими тканинами.

7. Ранова гіпоксія. Пряма дія вакууму на ранову поверхню призводить до локального зниження парціального тиску кисню в рані, проте це стимулює формування нових судин та подальше поліпшення якості грануляційної тканини. Тим самим, у підсумку, забезпечується посилення тканинної оксигенації.

8. Скорочення витрат. Вакуум-пов'язки накладаються на довгий термін, що дозволяє навіть в першій фазі ранового процесу обходитися без перев'язок, заощаджуючи перев'язувальні матеріали, препарати місцевої дії, а також сили і час медичного персоналу.

9. Профілактика внутрішньолікарняних інфе-

кцій. Довготривала відсутність перев'язок у стаціонарного хворого, а значить і контакту рани з інструментом та повітрям, руками медичного персоналу знижує ризик контамінації ранової поверхні госпітальними штамами мікроорганізмів.

10. Посилення ефекту медикаментозного лікування. Посилення місцевого крово-, лімфообігу та транскапілярного транспорту сприяє покращенню перфузії ранового ложа та підвищенню концентрації системно застосовуваних лікарських засобів у тканинах рани.

Наступним етапом розвитку даної методики є застосування вакуумно-інстиляційної терапії, що поєднує можливості класичної терапії негативним тиском із введенням різноманітних препаратів (Vacuum Instillation Therapy). На сьогоднішній день арсенал препаратів для вакуум-інстиляційної терапії дуже великий. Одним із таких препаратів є L-аргінін.

У низці експериментальних досліджень було встановлено, що вже в ранній період загоєння в ранах формується стійкий відносний дефіцит амінокислоти аргініну, в результаті чого загоєння ран у наступні дні може сповільнюватись. Завдяки цій причині, додаткове призначення аргініну нормалізує або прискорює загоєння ран та активізує процес реабілітації в цілому. В даний час встановлений ряд провідних механізмів, за допомогою яких аргінін позитивно впливає на загоєння ран.

Насамперед, аргінін інтенсивно метаболізується NO-синтазою до монооксиду азоту (NO). Будучи активним радикалом, NO взаємодіє з активними радикалами кисню та формує пероксинітрид (OONO-), який здійснює в рані протимікробну дію за рахунок прямої атаки та руйнування біомолекул бактерій. Крім того, NO розширює судини, покращуючи приплив крові до рани, а також відіграє важливу роль у всіх фазах загоєння рани. Аргінін метаболізується аргіназою з утворенням орнітину, який перетворюється на поліаміни, що необхідні для росту клітин, а також стає джерелом проліну та гідроксипроліну, необхідних для синтезу колагену. Таким чином, обидві групи ефектів аргініну сприяють відновленню клітин і міжклітинної речовини при загоєнні ран. Оксид азоту, будучи універсальним біологічним медіатором, має багатосторонній вплив на фізіологічні та патологічні процеси у різних органах та системах.

Отже, застосування NO-терапії є потужним стимулятором позитивного впливу на рановий процес, особливо в ускладнених ранах (гнійні, вогнепальні, трофічні та діабетичні виразки та інші). Впливаючи на всі фази єдиного запально-регенераторного процесу, вона нормалізує мікроциркуляцію, має виражений бактерицидний та бактеріостатичний ефект, посилює фагоцитоз, інгібує вільні радикали, стимулює секрецію цитокінів, посилює проліферацію фібробластів. Для підтвердження вищесказаного наводимо клінічних випадок.

Мета роботи

Презентувати ефективність застосування вакуумної терапії з інстиляціями L-аргініну на загоєння гнійної рани м'яких тканин.

Клінічний випадок

До хірургічного відділення №1 КП «2-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», у терміновому порядку, 04.11.2020 року була доставлена пацієнтка М., 26 років, зі скаргами на біль та набряк правого стегна, підвищення температури тіла до 38,5°C, слабкість, в'ялість, головний біль. З анамнезу відомо, що близько двох тижнів за праве стегно укусила домашня собака. Тварина щеплена відповідно календарю та знаходиться під спостереженням ветеринара. При цьому, хвора за медичною допомогою не зверталась, а виконувала перев'язки самостійно. Протягом останніх 5 днів відмічає збільшення набряку стегна та появу і прогресування вищенаведених скарг.

При огляді: праве стегно збільшене в розмірі на 4 см у порівнянні з лівим, визначається симптом «флюктуації» у підшкірній клітковині по зовнішній поверхні стегна, гіперемія шкіри та локальна гіпертермія. Встановлений діагноз: флегмона правого стегна. Хвора в ургентному порядку взята в операційну. Під внутрішньовенним знеболенням поздовжнім розрізом довжиною до 14 см розкритий гнійник, який локалізувався у підшкірній клітковині по зовнішній поверхні правого стегна. При цьому, одномоментно виділилось до 120 мл гнійного вмісту, який взято на бактеріальний посів та аналіз чутливості до антибіотиків. У подальшому виконана ревізія рани – затьоків не виявлено, активна кровотеча відсутня. Рана промита розчином антисептику та осушена насухо за допомогою марлевих серветок. У рану в першу добу встановлена серветка з 0,05% водним розчином хлоргексидину біглюконату. На наступну добу порожнина рани повторно промита антисептиком та осушена. Потім встановлена поліуританова губка 3,3 см товщиною, з діаметром пор 1600 мкм, яка повністю вповнила всю порожнину гнійної рани. Перед укладанням губку змочили розчином донатору оксиду азоту – L-аргініну («Тівортін»). Для герметизації рани зверху накладена самоклеїтка ультратонка поліпропіленова плівка Hydrofilm 15-20 см, яка виходила за межі країв рани щонайменше на 2 сантиметри. Перед герметизацією в центрі цієї плівки ножицями прорізували отвір діаметром до 3 сантиметрів. Попередньо в цей отвір перед встановленням заводили присоску, яка з'єднана за допомогою полівінілхлоридної жорсткої трубки з апаратом негативного тиску HEACO NP32. Вакуум-інстиляційну терапію розпочинали з постійного режиму з показником 105 мм.рт.ст., який на другу добу доводили до 125 мм.рт.ст., а на 3 добу встановлювали і продовжували терапію з показником 135 мм.рт.ст.. Процедура тривала 3 доби, після чого апарат

відключали і замінювали губку та полівінілхлоридну трубку. При цьому, проводили оцінку стану рани, виконували посів виділень на мікрофлору та чутливість її до антибіотиків, повторяли загальний аналіз крові та продовжували терапію ще на 3 доби з проведенням інстиляційної терапії, яку виконували наступним чином: кожні 24 години на відстані 3 сантиметрів від рани полівінілхлоридну трубку перетискали затискачем, і через перехідник вводили у її просвіт 10 мл розчину L-аргініну. В подальшому витримували експозицію протягом 2 годин, після чого поновлювали проведення вакуумної терапії з рекомендованим вищезгаданим показником тиску. Заливки L-аргініну продовжували виконувати до закінчення курсу вакуумної терапії. Даний спосіб лікування застосовувався триразово. Після проведення курсу вакуум-терапії стан хворої значно покращився. Починаючи з 3 доби, відмічалось зниження кількості лейкоцитів та ШОЕ в периферичній крові і відповідно знижувалися показники лейкоцитарного індексу гіперемії, а на 4 добу вже не спостерігалось гіперемії та набряку. При розкритті гнійника з рани висіяний *St. aureus*, а під час проведення вакуум-інстиляційної терапії розчином донатору оксиду азоту мікробної деконтамінації за результатами проміжних посівів не спостерігалась. Рана повністю очистилася, заповнилася блідо-рожевими грануляціями, що дозволило на 10 добу накладати на рану вторинні шви, які були зняті на 7 добу в поліклініці після повного загоєння рани.

Література

1. Shval'b PG, Kalinin RE, Pshennikov AS. Vozmozhnye puti stimuliacii vyrabotki oksida azota, kak osnovnogo induktora jendotelial'noj disfunkcii, kardiotropnymi lekarstvennymi sredstvami u bol'nyh obliterirujushhim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej [Possible ways of stimulation of nitric oxide production as the main inducer of endothelial dysfunction using cardiotropic drugs in patents with peripheral occlusive arterial disease]. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika IP Pavlova. 2011;19(2):8. (Russian).
2. Zemljanov VP, Singaevskij AB, Kozhevnikov VB. Morfologicheskij i funkcional'nyj monitoring ranevogo processa v ocnke jefektivnosti vakuum-terapii ran [Morphological and functional monitoring of the wound healing process in the evaluation of the vacuum therapy of wounds]. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. NI Pirogova. 2016;11(4):51-5. (Russian).
3. Kuznetsov MS, Nasrashvili GG, Panfilov DS, et al. Vlijanie kombinirovannogo metoda vozdušno-plazmennogo potokov i NO-terapii na pokazateli sistemy krovi pri lechenii infekcionnyh ranevnyh osloznenij v kardiohirurgii [Influence of the combined method of air-plasma flows and NO-therapy on the blood system parameters in treatment of infectious wound complications in cardiac surgery]. Wounds and wound infections. The Prof B. M. Kostyuchenok Journal. 2021;8(1):30-41. (Russian).
4. Chasnoits ACh, Zhilinski EV, Serabrakou AE, Leshchanka VT. Mehanizmy dejstvija vakuumnoj terapii ran [Action mechanisms of negative pressure wound treatment]. Медицинские новости. 2015;7(250):12-6. (Russian).
5. Cherkasov MF, Galashokjan KM, Starcev JuM, et al. Opyt lechenija ran razlichnoj jetiologii s primeneniem vakuum-terapii [Experience in the treatment of special etiology using vacuum therapy]. Sci. Eur. 2019;40-1(40):6-11. (Russian).
6. Razmahnin EV, Konovalova OG, Lobanov SL, Shangin VA. Ispol'zovanie vakuum-terapii pri lechenii gnojnyh ran [The use of vacuum therapy in the treatment of purulent wounds]. Zabajkal'skij medicinskij zhurnal. 2015;2:70-1. (Russian).
7. Savust'janenko AV. L-arginin uskorjaet zazhivlenie ran: novye mehanizmy i dannye klinicheskij issledovanij [L-arginine accelerates wound healing: new mechanisms and clinical evidence]. Travma. 2018;19(1):27-33. (Russian).

Реферат

ПРИМЕНЕНИЕ РАСТВОРА ДОНАТОРА ОКСИДА АЗОТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВАКУУМ-ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Городова-Андреева Т. В., Ляховский В. И., Сидоренко А. В.

Ключевые слова: гнойная рана, хирургическое лечение, L-аргинин, вакуум-инстиляционная терапия.

В последние годы растет частота гнойно-септических заболеваний мягких тканей. С целью улучшения результатов хирургического лечения гнойных процессов мягких тканей разработан метод использования вакуумной терапии с инстиляциями донатора оксида азота – L-аргинином. Метод дополняет комплексное хирургическое лечение и позволяет ускорить очищение ран, уменьшает микробную контаминацию, приводит к быстрому уменьшению площади раневой поверхности, стимулирует развитие грануляционной ткани и ускоряет процессы эпителизации. Приведен клинический случай успешного применения вакуумной терапии с инстиляционным введением раствора донатора оксида азота (L-аргинина) у больной после раскрытия флегмоны правого бедра. Больной проведен курс вакуум-инстиляционной терапии, который состоял из трехкратной замены губки и трубок после их применения на протяжении трех суток. После проведения курса местной инстиляционной вакуум-терапии состояние больной значительно улучшилось. Начиная с 3 суток, отмечалось снижение количества лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов в общем анализе периферической крови и, соответственно, снижались показатели лейкоцитарного индекса интоксикации, а на 4 сутки уже не наблюдалось гиперемии и отека. При раскрытии гнойника с раны высеян *St. aureus*, а во время проведения вакуум-инстиляционной терапии раствором донатора оксида азота микробной деконтаминации по результатам промежуточных посевов не наблюдалось. Рана полностью очистилась, заполнилась бледно-розовыми грануляциями, что позволило на 10 сутки наложить на рану вторичные швы, которые были сняты на 7 сутки в поликлинике после полного заживления ран.

Summary

USING NITRIC OXIDE DONOR SOLUTION WITH VACUUM THERAPY IN THE TREATMENT OF PURULENT WOUNDS OF SOFT TISSUES

Gorodova-Andreeva T. V., Liakhovskiy V. I., Sydorenko A. V.

Key words: purulent wound, surgical treatment, L-arginine, vacuum instillation therapy.

In recent years, the incidence of purulent septic soft tissue diseases has decreased insufficiently. In order to improve the results of surgical treatment of purulent soft tissue processes, vacuum therapy with instillations of L-arginine, a nitric oxide donor solution, has been developed. This method is complementary to the complex surgical treatment: it accelerates wound cleaning, reduces microbial contamination, and causes a wound surface decreasing, promotes the development of tissue granulation and epithelisation processes. This article presents the clinical case of successful application of vacuum therapy with the nitric oxide donor (L-arginine) installation in a patient after the drainage of phlegmon in the right thigh. The patient underwent a course of vacuum instillation therapy, which consisted of three changes of sponge and tubes after their use for three days. After a course of local instillation vacuum therapy, the patient's condition became better. Starting from day 3, there was a decrease in the number of leukocytes and erythrocyte sedimentation rate in the general blood test and, accordingly, decreased leukocyte intoxication index, and on day 4 there was no hyperaemia and oedema. When opening the phlegmon from the wound infected by *St. aureus*, and during vacuum instillation therapy with a solution of donor nitric oxide microbial decontamination the results of intermediate cultures were not observed. The wound was completely cleaned, filled with pale pink granulations, which allowed for 10 days to put secondary sutures on the wound, which were removed on the 7th day in the ambulatory after complete healing of the wound.