МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 261 (додаток 12) від 06.03.2015 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 1 (78)
(січень - березень)

Одеса 2018

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор А. І. Гоженко

О. М. Ігнатьєв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Є. П. Белобров, О. І. Верба, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, В. М. Євстафьєв, Т. П. Опаріна, Б. В. Панов, Н. Ф. Петренко, С. А. Праник, Е. М. Псядло, В. Г. Руденко, В. В. Шухтін, Л. М. Шафран, К. А. Ярмула

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Ю. І. Бажора (Одеса), Х. С. Бозов (Болгарія), А. М. Войтенко (Одеса), С. А. Гуляр (Київ), Денисенко І. В. (МАММ), В. М. Запорожан (Одеса), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), О. О. Коваль (Київ), М. О. Корж (Харьків), І. Ф. Костюк (Харків), О. М. Кочет (Київ), Т. Л. Лєбєдєва (Одеса), С. М. Мороз (Дніпро), Н. Ніколіч (Хорватія), В. В. Поворознюк (Київ), А. М. Пономаренко (Київ), М. Г. Проданчук (Київ), А. М. Сердюк (Київ), В. П. Сіденко (Одеса), Ю. Б. Чайковский (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63
e-mail *nymba.od@gmail.com*
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 27.03.2018 р.. Підписано до друку 29.03.2018 р Формат 70×108/16
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 0049-6804

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

IMHA Board Meeting 65, February, 24th/25th, 2018, Antwerp, Belgium

65 th Board meting of the International Maritime Health Association was held in IMHA Officepremises in Antwerp, Belgium.

Whole IMHA Board was present: Dr. Ilona Denisenko, President, Prof Eilif Dahl, Dr. Lucas Viruly, Dr. Nebojša Nikolić, Dr. Klaus Seidenstucker – secretary and Dr. Rob Verbist. Extensive agenda was discussed, mainly dealing with IMHA way forward and closing the open items from the past. As IMHA is soon celebrating its 20 years possible Anniversary publication was proposed. Past IMHA Presidents and ISMH Presidents, Odessa among them, will be invited to contribute to this valuable memento to IMHA history and achievements.

One of the main topics on agenda was organization of future HIV/AIDS meeting in Odessa. Dr. Nebojša Nikolić has been given the mandate to explore the format and subjects of such a meeting. Title subject of "Current State of Preventive Approaches on HIV is Shipping Industry" was proposed.

Subject of the next organizer of International Symposium on Maritime Health was resolved and by voting, IMHA trust was given to Greece and Athens.

For a several years IMHA with support of TK, IMHA leaded IMHA Quality project which is now ended, and its results will be made public, to be used free of charge on IMHA website which is under reconstruction and will be launches soon in more appropriate and contemporary format.

Usual items of the agenda like state of communication with major maritime stakeholders report on meetings and events attended and financial report and status were discussed and future projects proposed, among them "Offshore Racing/telemedicine Workshop", Mental Health Workshop. Cooperation with IMO on fishery, model courses, telemedicine, PEME criteria and network for abandoned seafarers was evaluated and cooperation with ILO , WHO, ITF and ISWAN was discussed.

Several major meetings are planned in 2018 where the voice of maritime medical community must be heard, and IMHA will actively participate in the process of achieving international consensus and documents on various initiatives.Among them certainly the most important one is Third Meeting of the Special Tripartite on MLC2006 in April in Genève.

N. Nikolich, Board Member

УДК 656.61(061.1)+613.68(477)
DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1239884

Е. П. Белобров

МЕЖДУНАРОДНАЯ МОРСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕДИЦИНА МОРСКОГО ТРАНСПОРТА УКРАИНЫ

Центр «Медицинская безопасность технологий морской фумигации и перевозки опасных грузов» ГП «УкрНИИ медицины транспорта МЗ Украины, Одесса

Summary. Belobrov E. P. **INTERNATIONAL MARITIME ORGANIZATION AND MEDICINE OF MARITIME TRANSPORT OF UKRAINE. –** *Centre "Medical safety of technologies for maritime fumigation and transportation of dangerous cargoes" at SE "Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport", Odessa; e-mail: nymba.od@gmail.com.* The paper addresses a number of problems related to the implementation of the IMO Conventions, in particular on the transport of dangerous goods, fumigation of goods and medical care for seafarers. The role of SE "UkrNII MT" in the solution of this issue is shown, a number of documents performed by the Institute specialists are considered. their role in improving the safety of navigation, improving the quality of life and preserving the health of seamen is specified.

Key words: International Maritime Organization (IMO), safety of navigation, International Labour Organization (ILO), medicine of maritime transport, dangerous fumigated cargoes, maritime fumigation, implemintation of IMO conventions in Ukraine.

Реферат. Белобров Е. П. **МЕЖДУНАРОДНАЯ МОРСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕДИЦИНА МОРСКОГО ТРАНСПОРТА УКРАИНЫ.** В работе рассматривается ряд проблем, связанных с имплементаций Конвенций ММО, в частности по перевозке опасных грузов, фумигации грузов и медицинскому обслуживанию моряков. Показано роль ГП «УкрНИИ МТ» в решении данного вопроса, рассмотрен ряд документов, выполненных специалистами института. отмечена их роль в повышении безопасности судоходства, улучшения качества жизни и сохранения здоровья моряков.

Ключевые слова: Международная морская организация (IMO), безопасность судоходства, Международная организация труда, медицина морского транспорта, опасные фумигированные грузы, морская фумигация, имплементация конвенций IMO в Украине.

Реферат. Бєлобров Є. П. **МІЖНАРОДНА МОРСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ ТА МЕДИЦИНА МОРСЬКОГО ТРАНСПОРТУ УКРАЇНИ.** В роботі розглядається ряд проблем, пов'язаних з імплементацій Конвенцій ММО, зокрема з перевезення небезпечних вантажів, фумігації вантажів і медичного обслуговування моряків. Показано роль ДП «УкрНДІ МТ» у вирішенні даного питання, розглянуто низку документів, виконаних фахівцями інституту. відзначена їх роль в підвищенні безпеки судноплавства, покращення якості життя і збереження здоров'я моряків.

Ключові слова: Міжнародна морська організація (IMO), безпека судноплавства, Міжнародна організація праці, медицина морського транспорту, небезпечні фуміговані вантажі, морська фумігація, імплементація конвенцій IMO в Україні.

© Белобров Е. П.

Всемирное сообщество морского торгового судоходства отметило в 2018 году 80-летний юбилей Международной Морской Организации (IMO) при Организации Объеденных Наций. Начиная от рядовых членов экипажей маломерных судов и включая моряков огромных океанских суперсудов пассажирского, танкерного нефтеналивного, газовозного, сухогрузного, балкерного и контейнерного флота – в настоящее время с благодарностью и почтением обращают свои взоры в сторону могущественной IMO, которая на базе Международной Морской Консультационной Организации (IMCO) в 1948 году превратилась в современный мощный общественный научно- практический Центр по обеспечению безопасности, оказанию производственной оперативной помощи и обеспечения благополучия морских служителей всего мира [1].

Знаменательная дата IMO не осталась без внимания и среди специалистов морской медицинской общественности Украины, занятых в сфере медико-санитарного обеспечения безопасности транспортировки опасных и фумигированных грузов, предупреждения морских аварий и отравлений моряков, сохранения жизни, здоровья и окружающей морской среды. Украина, как независимое государство, постановлением Верховной Рады от 04.02.1994 года № 3938-XII «О принятии Конвенции о Международной морской организации 1948 года в редакции 1982 года» приняла Конвенцию IMO и состоит в ней как равноправный член [2].

Основная задача деятельности IMO направлена на дискриминационные действия, затрагивающие международное торговое судоходство, а также принятие норм и стандартов по обеспечению безопасности на море. IMO, действуя в качестве специализированного учреждения ООН, выполняет основные функции, направленные на облегчение взаимодействия правительств стран- участниц IMO, включая Украину, по техническим вопросам для достижения высочайших стандартов в области безопасности на море, а также принимает и совершенствует обязательные (после Конвенции IMO ODI A.1070 (28) с 01.01.2016 г.) к исполнению международные конвенции, кодексы, резолюции, протоколы, циркуляры и рекомендации.

Стройная, испытанная годами и морскими штормами, система законов, кодексов, конвенций и рекомендаций IMO по безопасности судоходства и транспортировки опасных и фумигированных грузов на судах в рейсах базируется на основе «святая святых» морского сообщества - Своде законов IMO SOILAS –74/78 «Международной Конвенции по охране человеческой жизни на море 1974 года» (СОЛАС-74/78). Именно здесь заложены основные, жизненно важные, требования документов, непосредственно связанные с научной и производственной деятельностью Украинского НИИ медицины транспорта Минздрава Украины по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия, эколого-гигиенической и медицинской безопасности моряков и, особенно тех из них, кто тесно связан с работой по перевозке на судах опасных и фумигированных, т.е. чрезвычайно опасными ядовитыми парами и газами, грузов в трюмах в обычных эксплуатационных условиях и аварийных морских происшествиях (авариях) на судах в пути следования [3].

Если Конвенции IMO определяют организационные, конструктивные, технико-технологические, эксплуатационные требования к судам и судоходству, то Конвенции и Рекомендации Международной организации труда МОТ (ILO) обращены в сторону труженика моря и определяют нормы и правила медицинской и социальной защиты моряков.

Специальные требования стандартов IMO и МОТ предъявляются специалистам медицины морского транспорта гигиенического, санитарно-эпидемиологического и медико-санитарного профиля. Они изложенные в «Конвенции 2006 года о труде в морском судоходстве» КТМС-2006 (MLC-2006). Опираясь на Закон Украины «Об общегосударственной программе адаптации законодательства Украины к законодательству Европейского Союза» № 1629 – IV от 18.03.2004 г., законодательство IMO и её Стандарты и Правила Кодекса, Конвенции о труде в морском судоходстве определяют цели и задачи медицины морского транспорта в рамках IMO и MLC-2006 в разделах:

- минимальные требования в отношении труда моряков на борту судна;
- условия труда и отдыха моряков, жилищные помещения, питание и столовое обслуживание;
- предупреждение несчастных случаев, охрана здоровья, медицинское обслуживание, социально-бытовое обслуживание и др.

В работах Л. А. Позолотина (2003) и Т. В. Демидовой (2007) подробно изложены основные, действующие и в настоящее время, положения не только Международных нормативных документов по охране жизни и здоровья моряков (IMO, MLC-2006), но и представлен перечень международных Конвенций по медицинскому обеспечению безопасности судоходства. Например, Конвенция МОТ (№ 164) «О здравоохранении и медицинском обслуживании моряков» (1987) вступила в силу 11 января 1991 г.

Конвенция обязывает принять меры по охране здоровья и медицинскому обслуживанию моряков на борту судна. Конвенция требует наличия общесудовой аптеки, состав которой определяется в «Перечне основных лекарственных средств» издаваемых Всемирной организацией здравоохранения (WHO), а также согласно требований Кодекса IMO IMDG CODE по обеспечению безопасности морской перевозки опасных грузов – специальной аптечки под конкретный на момент перевозки опасного и обработанного в рейсе ядовитыми фумигантами груза. Каждое судно должно быть обеспечено необходимым набором лекарственных средств за счет судовладельца и иметь «Международное медицинское руководство для судов» (International Medical Guide for Ships, IMGS), а также «Руководство по оказанию первой медицинской помощи при несчастных случаях, связанных с опасными веществами» (MFAG) [4,5].

Важные требования к медицинской подготовке командного состава штурманской службы судна изложены в Разделе A-VI/1-3 и Разделе A-VI/4, «О медицинской подготовке моряков» основанных на требованиях ст. 9 Конвенции МОТ, а также положений MLC-2006.

В последнее десятилетие особые требования документов IMO, предъявляемых к медицине морского транспорта Украины связаны не столько с перевозкой опасных грузов, как с резким увеличением экспорта украинского зерна (в 2017 году более 44 млн. тонн) фумигированного чрезвычайно опасным ядохимикатами в трюмах океанских судов в рейсе, что нередко приводило к авариям и отравлениям моряков фосфином на борту судов под иностранными флагами. Сегодня зарегистрировано более 50 отравлений моряков, 9 из которых окончились фатально [6].

В Украине до сих пор отсутствует законодательная база, регламентирующая безопасность перевозки фумигированных грузов на судах. Поэтому судовладельцы, фрахтователи, грузоотправители (зернотрейдеры), грузоперевозчики (капитаны судов), грузополучатели и работники действуют на свой риск при решении вопросов безопасности международных морских перевозок, сохранения товарных качеств перевозимых зерновых грузов, предупреждения нотификации эффективности фумигации грузополучателями, а также случаев аварий и отравлений моряков в рейсе на иностранных судах, хотя они должны руководствоваться следующими документами IMO:

1. Кодекс IMSBC CODE с Дополнением Комитета Безопасности Судоходства IMO MSC. 1/Circ. 1264, 27.05.2008 с Изменениями DSC 14/8, MSC 1358, MSC 1396, 2009, 2011 г.г. «Рекомендации IMO по безопасному использованию пестицидов на судах, которые применяются при фумигации грузовых трюмов».

2. Кодекс IMDG CODE с Дополнением Комитета Безопасности Судоходства IMO MSC. 1/Circ. 1265, 09.06.2008 с Изменениями DSC 14/8, MSC 1358, MSC 87/10/2 2019, 2010 г.г. «Рекомендации IMO по безопасному использованию пестицидов на судах, которые применяются при фумигации грузовых транспортных единиц (контейнеров).

3. Кодекс ISPS –2002 (ОСПС-2002) по охране судов и портовых сооружений.

4. Кодекс ОДИ-2013 (А.1070 (28)) по осуществлению документов IMO, который требует обязательного исполнения всех рекомендаций, положений, протоколов и циркуляров, принимающих с 01.01.2016 года законодательную силу.

При этом на работников санитарно-эпидемиологических учреждений на водном транспорте, как специалистов профилактической медицины возлагается особая государственная ответственность по выполнению названных документов IMO в обеспечении безопасности перевозки опасных и фумигированных грузов, предупреждению отравлений, сохранению жизни и здоровья моряков и фумигаторов морских грузов.

IMO настоятельно требует от всех участников (грузоотправители, грузоперевозчики, грузополучатели, фумигаторы морских грузов) транспортного процесса перевозки фумигированных грузов в трюмах судов в среде чрезвычайно опасных ядовитых газов на судах, а по нашему убеждению, в равной мере и работников санитарных и экологических служб, уделить внимание квалификационной подготовке по обучению персонала правилам

и нормам морской фумигации грузов. Например, пункт 6.3.1. MSC. 1/Circ. 1358, 30.06.2010 гласит, что «операции по фумиигции грузов должны выполняться только квалифицированными операторами», а пункты 3.2.5.1. и 5.5.2.2. MSC. 1/Circ. 1361, 27.05.2010, а также пункты 3.2.2.6 и 5.5.2.2. MSC. 1/Circ. 87/10/ от 15.10.2010 требуют, что «лица, которые занимаются фумигацией грузовых транспортных средств (грузов), должны быть обучены пропорционально их обязанностям» [6].

Большая ответственность ложится на специалистов медицины морского транспорта Украины, особенно работников санитарно-профилактических учреждений (СКО) на водном транспорте, как при проведении специальных работ по ликвидации аварий с опасными и фумигированнными грузами на судах, так и при проведении поставарийных восстановительных судовых работ и при проведении расследований аварийных морских происшествий в рамках требований Резолюции А.1075 (28) от 04.12.2013 года «Руководство по оказанию помощи лицам, проводящим расследование, в осуществлении Кодекса IMO расследования аварий (Резолюция MSC. 255 (84).

Специалисты медицины морского транспорта Государственного предприятия «Украинский НИИ медицины транспорта Минздрава Украины» исходя из этих требований, а также руководствуясь Законом Украины «Об Общегосударственной программе адаптации законодательства Украины к законодательству Европейского Союза» № 1629 – IV от 18.03.2004 г., «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення № 4004- XII от 24.02.1994 г.», решением ВР Украины от 22 марта 2017 года «О ратификации Международной конвенции IMO о спасении на море, 1989 », Постановой Кабмина Украины от 30.11.2011 г. № 1232 “Порядок проведення розслідування та ведення обліку нещасних випадків професійних захворювань і аварій на виробництві”, Приказа МЗ Украины № 190 от 23.05.2002 “Про надання позачергових повідомлень” (Додаток 7. Повідомлення про гострі професійні отруєння), координирует свою научно-исследовательскую, практическую и общественно - популярную деятельность в рамках требований IMO. В частности, специалистами медицины морского транспорта Центра «Медицинская безопасность технологий морской фумигации и перевозки опасных грузов» для нужд моряков и фумигаторов морских грузов разработали, издали и внедрили учебные пособия, учебные программы, положения, инструкции и извещения:

- Белобров Е.П., Наврозова Ю.А. Первая медицинская помощь на судах. Одесса-2017. 189 с. (требования IMO STCW-95, IMO MFAG, IMGS)/

- Белобров Е.П., Шафран Л.М., Мордкович Я.Б., Курбанов В.М. Морская фумигация: Словарь –справочник по обеззараживанию грузов на судах и в портах/ Одесса, 2012. 334 с. (требования SOLAS, IMO IMDG CODE MSC. 1/Circ. 1265, IMSBC CODE MSC. 1/Circ. 1264, MLC-2006)/

- Положение по организации, технологии и безопасности транзитной морской фумигации грузов на иностранных судах. Белобров Е.П. соват.Киев-Одесса-2016. 72 . (требования MSC. 1/Circ. 1265, MSC. 1/Circ. 1264, MSC. 1/Circ. 1358, MLC-2006).

- Извещения по морской фумигации судоводителям, тнспекторам портнадзора и фумигаторам. / Под ред. Белоброва Е.П. Вып. № 044 (011-022) – 2012 .Киев-Одесса –2012. 16 с. (требования IMO STCW-95 MSC. 1/Circ. 1265, MSC. 1/Circ. 1264, MSC. 1/Circ. 1358, MLC-2006).

- Извещения по морской фумигации судовым фумигаторам, инспекторам портового контроля и судоводителям./ Под ред. Белоброва Е.П. Вып. № 07 (063-067) –2015. Киев-Одесса 2015. 16 с. (требования IMO STCW-95 MSC. 1/Circ. 1265, MSC. 1/Circ. 1264, MSC. 1/Circ. 1358, MLC-2006).

- Инструкция по оказанию доврачебной помощи с использованием перечня лекарственных средств специальной аптечки при отравлении фосфином на борту судна / Под ред. Белоброва Е.П. – Одесса ,- 2014 , 17 с. (требования IMO STCW-95, IMO MFAG, IMGS).

- Белобров Е.П. Морская фумигация грузов. Библиографическое реферативное издание. Одесса. 2018. 169 с. (требования IMO MSC. 1/Circ. 1265, MSC. 1/Circ. 1264, MSC. 1/Circ. 1358, MLC-2006).

Обращаясь к Закону Украины о действии международных договоров на территории Украины следует отметить, что ратифицированные международные соглашения, в данном случае кодексы IMO, стали неотъемлемой частью национального законодательств, что

подтверждено «Декларацией о государственном суверенитете Украины», в которой ***провозглашен приоритет норм международного права перед нормами внутригосударственного права.*** Однако, несмотря на все усилия ГП «Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины » многие Конвенции IMO, в частности, IMO MSC.1/ Circ. 1264, 2008, MSC .1/ Circ. 1265, 2008 с Изменениями 2009, 2010, 2011 г.г. «Рекомендации по безопасному использованию пестицидов на судах, которые применяются при фумигации грузов в трюмах и грузовых транспортных единицах» до сих пор не имплементированы в законодательство Украины [7].

В заключение от имени всех специалистов медицины морского транспорта Украины поздравляем всех моряков, всех служителей морской профессии и лично Генерального секретаря Международной морской организации господина Китака Лима со славным юбилеем - 80-летием образования IMO и желаем всем крепкого здоровья и семь футов чистой воды под килем в дальних морских и океанских плаваниях.

Литература

1. Международная морская организация (IMO, ИМО, ММО) // www.imo.org,xn-h1ahbli/com/ua/info/45-imo-international-maritime-organization.

2. Постановление Верховной Рады Украины от 04.02.1994 г. № 3938- XII «О принятии Конвенции о Международной морской организации 1948 года в редакции 1982 года».

3. Белобров Е.П. Особенности морской перевозки опасных грузов (на примере фумигированных грузов) в соответствии с требованиями ИМО и МОТ // Матер. Междунар. науч.– практич. конф. «Безопасность мореплавания и вопросы морского права в свете новых требований ИМО и МОТ», 16 окт. 2015 г., Одесса. – С. 171 – 182.

4. Позолотин Л. А. Международные нормативные документы по охране жизни и здоровья моряков // Матер-лы 1-го Всеукраинского межотраслевого семинара-практикума «Ответственность судовладельца и работодателя ха охрану здоровья и жизни людей на борту судна», !6.09.2003. - Одесса, 2003.- С. 23-39.

5. Демидова Т. В. Международное законодательство по медицинскому обеспечению безопасности судоходства // Вісник морської медицини.- 2007.- № 2-3 (36). - С. 18- 24.

6. Белобров Е. П. Профессиональный заслон смертоносной фумигации на судах: обучаются вместе - специалисты фумотрядов, инспекций надзора портов, санэпидемстанций и карантина растений // Морской информационный бюллетень. – 2010. - № 3.- С. 30-33.

7. Белобров Е. П. К вопросу об имплементации в Украине IMO MSC.1/ Circ. 1264, 2008, MSC .1/ Circ. 1265, 2008 с Изменениями 2009, 2010, 2011 г.г. «Рекомендации по безопасному использованию пестицидов на судах, которые применяются при фумигации грузов в трюмах и грузовых транспортных единицах» // Вісник морської медицини.- 2015.- № 4 (69). – С. 101 – 111.

References

1. International Maritime Organization (IMO, IMO, IMO) // www.imo.org, xn-h1ahbli / com / ua / info / 45-imo-international-maritime-organization.

2. Decree of the Verkhovna Rada of Ukraine of 04.02.1994 No. 3938-XII "On the adoption of the Convention on the International Maritime Organization in 1948 in the wording of 1982".

3. Belobrov, E.P. Features of the sea transportation of dangerous goods (exemplified by fumigated cargo) in accordance with the requirements of IMO and ILO / / Mater. Intern. scientific-practical. Conf. "Safety of navigation and issues of the law of the sea in the light of the new requirements of IMO and ILO", 16 October. 2015, Odessa. - P. 171 - 182.

4. Pozolotin LA International regulations for the protection of life and health of seafarers / / Materials of the 1-st All-Ukrainian interindustry workshop "Responsibility of the shipowner and employer to protect the health and life of people on board",! 6.09.2003. - Odessa, 2003.- P. 23-39.

5. Demidova, T. V. International legislation on the medical security of navigation // News of the Ministry of Maritime Medicine. 2007.-№ 2-3 (36). - P. 18-24.

6. Belobrov EP Professional barrier of deadly fumigation on ships: trained together - specialists of fumotryads, inspections of ports, sanitary epidemiological stations and plant quarantine // Marine newsletter. - 2010. - No. 3.- P. 30-33.

7. Belobrov EP To the question of implementation in Ukraine IMO MSC.1 / Circ. 1264, 2008, MSC .1 / Circ. 1265, 2008 with the Changes of 2009, 2010, 2011 "Recommendations on the Safe Use of Pesticides on Ships Used for Fumigation of Goods in Holds and Freight Transport Units" // Visnyk sredskoi meditsini- 2015.- No. 4 (69). - P. 101 - 111.

Работа поступила в редакцию 02.03.2018 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616-053.2-07:378.147
DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240475

О. В. Федоренко, О. В. Павленко, О. А. Герасименко, В. О. Майчук

ПРОБЛЕМНО-ОРІЄНТОВАНЕ НАВЧАННЯ ЯК ОДИН З ІНТЕРАКТИВНИХ МЕТОДІВ У ВИВЧЕННІ ПРОПЕДЕВТИКИ ПЕДІАТРІЇ

Одеський національний медичний університет

Summary. Fedorenko O. V., Pavlenko O. V., Gerasymanko O. A., Maychuk V. O. **PROBLEM-ORIENTED EDUCATION AS ONE OF INTERACTIVE METHODS IN THE STUDY OF PROPAEDEUTICS OF PEDIATRICS. –** Odessa National Medical University, e-mail: odmu.edu@ukr.net. Successful training of doctors in higher medical schools is associated with the searching for new effective forms of learning, one of which is problem-oriented learning. The purpose of the work was to improve the teaching methods in the study of propaedeutics of pediatrics on the basis of problem-oriented learning methods. According to the aim, the following tasks were solved: to implement interactive methods in the educational process; to intensify the creative activity of teachers and students in optimizing the educational process. Materials of the study were 2 groups of students: in the 1st group (28 students) used traditional methods of teaching, in the 2nd (also 28 students) - problem-oriented methods: method of situational learning, business game with problematic issues. The conducted research has led to the conclusion that problem-oriented learning leads to the formation of self-organization skills, self-study and self-control, that is, it increases the level of conscious attitude to the acquisition of professional knowledge, skills and personal qualities of the future doctor. This problem-oriented training is an important factor in the process of becoming a student as a specialist.

Key words: problem-oriented teaching, student, propaedeutics of pediatrics.

Реферат. Федоренко О. В., Павленко А. В., Герасименко А. А., Майчук В. А. **ПРОБЛЕМНО-ОРИЕНТИРОВАННОЕ ОБУЧЕНИЕ КАК ОДИН ИЗ ИНТЕРАКТИВНЫХ МЕТОДОВ В ИЗУЧЕНИИ ПРОПЕДЕВТИКИ ПЕДИАТРИИ.** Успешная подготовка врачей в высших медицинских школах связана с поиском новых эффективных форм обучения, одним из которых является проблемно-ориентированное обучение. Цель работы: усовершенствовать методики обучения при изучении пропедевтики педиатрии на основе методов проблемно-ориентированного обучения. Согласно поставленной цели решали такие задачи: внедрить интерактивные методы в учебный процесс; активизировать творческую деятельность педагогов и студентов в оптимизации учебного процесса. Материалом исследования были 2 группы студентов: в 1-й группе (n = 28) использовали традиционные методы обучения, во 2-й (n =28) - проблемно-ориентированные методы: метод ситуационного обучения, деловая игра с проблемными вопросами. Проведенное исследование позволило сделать вывод, что проблемно-ориентированное обучение приводит к формированию навыков самоорганизации,

© Федоренко О. В., Павленко О. В., Герасименко О. А., Майчук В. О.

самообучению и самоконтроля, то есть повышает уровень сознательного отношения к приобретению профессиональных знаний, умений и личностных качеств будущего врача. Именно проблемно-ориентированное обучение является важным фактором в процессе становления студента в качестве специалиста.

Ключевые слова: проблемно-ориентированное обучение, студент, пропедевтика педиатрии

Реферат. Федоренко О. В., Павленко О. В., Герасименко О. А., Майчук В. О. **ПРОБЛЕМНО-ОРІЄНТОВАНЕ НАВЧАННЯ ЯК ОДИН З ІНТЕРАКТИВНИХ МЕТОДІВ У ВИВЧЕННІ ПРОПЕДЕВТИКИ ПЕДІАТРІЇ.** Успішна підготовка лікарів у вищих медичних школах пов'язана з пошуком нових ефективних форм навчання, одним з яких є проблемно-орієнтоване навчання. Метою роботи було удосконалення методик навчання при вивченні пропедевтики педіатрії на основі методів проблемно-орієнтованого навчання. Відповідно до поставленої мети вирішувалисья такі завдання: впровадити інтерактивні методи в навчальний процесс; активізувати творчу діяльність педагогів та студентів в оптимізації навчального процесу. Матеріалом дослідження були 2 групи студентів: в 1-й групі (n = 28) використовували традиційні методи навчання, в 2-й (n = 28) – проблемно-орієнтовані методи: метод ситуаційного навчання, ділова гра з проблемними питаннями. Проведене дослідження дозволило дійти висновку, що проблемно-орієнтоване навчання призводить до формування навичок самоорганізації, самонавчання і самоконтролю, тобто підвищує рівень свідомого ставлення до придбання професійних знань, умінь і особистісних якостей майбутнього лікаря. Саме проблемно-орієнтоване навчання є важливим фактором у процесі становлення студента в якості спеціаліста.

Ключові слова: проблемно-орієнтоване навчання, студент, пропедевтика педіатрії.

Вступ. Інтерактивні методи навчання з великим успіхом використовуються в медичній освіті. Їх суть лежить в розвитку комунікативних навичок та активної взаємодії не тільки викладача зі студентами, а й більшою мірою - студентів між собою [1, 2, 3].

Інтерактивне навчання також сприяє розвитку розумової діяльності, інтелектуальних здібностей студентів, творчого й наукового підходу у вирішенні проблеми, самостійного пошуку [9, 10].

Знання, професійні вміння і навички, отримані в ході інтерактивного заняття, засвоюються набагато швидше, глибше, міцно закріплюються і легко застосовуються в подальшій професійній діяльності [8].

На відміну від активних методів, інтерактивні методи навчання орієнтовані, перш за все, на взаємодію студентів один з одним. Викладач будує заняття таким чином, щоб провідна роль в обговоренні теми відводилася студентам. Місце викладача в інтерактивному навчанні зводиться до напрямку студентів на досягнення поставленої мети [2, 3].

Таким чином, в процесі інтерактивного навчання студенти не тільки вчаться самі, але вчать один одного за принципом - один вчить всіх, а всі вчать кожного.

Інтерактивні підходи до навчання не є абсолютно новими для української школи, наприклад, вони реалізувалися і були поширеними в дидактиці української школи у 20-ті роки XX століття. Елементи інтерактивного навчання також наявні в методиці навчання В. Сухомлинського, методиках учителів-новаторів 70-80-х років - Ш. Амонашвілі, В. Шаталова, Є. Ільїна, С. Лисенкової та інших, у теорії розвивального навчання.

Мета. Удосконалити методик навчання при вивченні пропедевтики педіатрії на основі методів проблемно-орієнтованого навчання. **Завдання.** Впровадити інтерактивні методи в навчальний процесс. Активізувати творчу діяльність педагогів та студентів в оптимізації навчального процесу.

Матеріал і методи. Матеріалом дослідження були 2 групи студентів: в 1-й групі (28 осіб) використовували традиційні методи навчання, в 2-й (також 28 осіб) – проблемно-орієнтовані методи: метод ситуаційного навчання, ділова гра з проблемними питаннями.

Результати. Для створення проблемної ситуації дотримувались таких умов:

1. Проблема, яку ставив викладач, повинна була зажадати від студентів пошуку нових знань, засвоєння яких передбачено темою заняття. У той же час, проблема повинна була ґрунтуватися на раніше отриманих знаннях, тільки тоді вона викликала інтерес у

студентів, бажання пошуку нового, відсутнього.

2. В якості проблемних завдань використовувались ситуаційні завдання, ділові ігри з проблемним питанням. Так, при вивченні семіотики захворювань систем органів на практичному занятті студенти 2-ї групи розподілялись на пари («Лікар» - «Пацієнт»). Кожен отримував індивідуальне завдання. «Пацієнт» отримував нозологію захворювання, симптоми якого він повинен був відобразити. «Лікар» (який не знав захворювання) повинен був опитати, оглянути та обстежити за допомогою пальпації, перкусії, аускультації «Пацієнта» і встановити уражену систему органів і захворювання, а також призначити додаткові лабораторно-інструментальні методи обстеження.

Якщо у студентів виникали питання на проблемне питання, яке поставив перед ними викладач, то вважали, що мета проблемного заняття наполовину досягнута: питання викладача змусило думати, аналізувати, використовуючи знання пройденого матеріалу.

3. У разі якщо студенти не могли вирішити поставлену перед ними задачу, не зрозуміли її суті, проблеми, викладач повинен був роз'яснити проблемну ситуацію і надати додатковий матеріал, який б допоміг студентам розібратися з проблемою.

4 Якщо проблемне завдання було надто важким і навіть після роз'яснень студенти не могли його виконати, викладач розділяв його на декілька простіших питань, завдань. Можливо, що рішення простих завдань могло бути імпульсом для вирішення заданого спочатку проблемного завдання.

5. У рішенні проблемного завдання брав участь кожен студент групи. Вирішуючи проблемне завдання, кожен учасник проявляв ініціативу, висловлюючі свою точку зору. Завданням викладача було підтримання ініціативи, підбадьорення студента, активізування його прагнення до нових знань, створення доброзичливої атмосфери, що спонукає студентів не боятися висловлюватися.

Таким чином, завдяки проблемній ситуації, студенти розуміли, що раніше отримані знання недостатні для виконання завдання, усвідомлюючі потребу в нових знаннях.

Обговорення. Відповідно до сучасних вимог можна виділити найбільш перспективні шляхи підготовки студентів-медиків, які поєднують принципи проблемності і моделювання професійної діяльності, і, відповідно, нові педагогічні технології:

- проблемно-орієнтоване навчання (PBL),
- командно- орієнтоване навчання (TBL),
- навчання на основі клінічного випадку (CBL),
- інтегроване навчання,
- інформаційно-комунікаційні та комп'ютерні технології,
- навчання, засноване на імітаційних технологіях,
- проектно-орієнтоване навчання - дослідницькі технології.

В основі цих методів лежить групове навчання з обговоренням теоретичного матеріалу, представленого у формі проблеми, наближеною до життєвої ситуації, що сприяють кращому освоєнню навчального матеріалу, розвитку і вдосконалення поведінкових і професійних навичок.

Проблемно-орієнтоване навчання (анг. PBL - problem based learning) - метод організації навчального процесу, спрямований на самостійне активне вирішення проблемної ситуації, заданої викладачем, в результаті чого відбувається творче оволодіння професійними знаннями, навичками і вміннями і розвиток інтелектуально-творчих і розумових здібностей [3, 4].

Інакше кажучи, створюємо «проблему» і шукаємо шляхи виходу з неї, застосовуючи знання, досвід, навички та вміння.

Вперше проблемно-орієнтоване навчання стало застосовуватися в університетах Канади і Австралії. Трохи пізніше - в Нідерландах [4]. Найбільшого успіху PBL отримало в медичній освіті.

Саме постановка проблеми або проблемної задачі, наближеної до життєвої ситуації, дозволяє студентам швидко і легко включитися в реальну професійну середу. Самостійне виправлення призводить до формування навичок самоорганізації, самонавчання і самоконтролю [3], таким чином, підвищуючи відповідальність майбутнього лікаря. Сама методика PBL сприяє розвитку свідомого, мотиваційного підходу до навчання.

Проблема, яку викладач поставив перед студентами, вимагає пошуку нових, відсутніх знань для вирішення проблеми.

Проблемне навчання, перш за все, спрямоване на активізацію пізнавальної діяльності студентів, формування логічного мислення, розвиток творчих якостей кожного студента за допомогою заданої викладачем проблеми [5].

Мета проблемного навчання - в пошуку; розвитку розумової активності студентів.

Перевага проблемного навчання - в чіткому викладі проблеми, на яку студент повинен дати чітку відповідь з чітким формулюванням і доказовістю своєї відповіді, в закріпленні раніше отриманих знань і умінь, співробітництво студентів в групі, колективному формуванні вирішення проблеми.

Таким чином, проблема як принцип навчання не тільки вимагає особливої організації знання, а й диктує особливу методику засвоєння матеріалу - через розумові дії студента з пошуку цього змісту.

Проблемна задача - дидактичне поняття, яке позначає навчальну проблему. Викладач ставить перед студентами питання (завдання) в формі проблеми з чіткими умовами.

При цьому викладач не пропонує інструкцій і правил, дотримуючись яких студенти могли б виконати завдання. Суть навчальної проблеми у вирішенні завдання на основі протиріччя між відомим, раніше отриманим знанням і пошуком нового, невідомого. Рішення завдання, пошук відповіді на поставлене запитання вимагає від студентів пошуку відсутніх знань, міркувань, логічного мислення, ведучи студентів, таким чином, до нових «відкриттів» і висновків. Такий підхід до вирішення проблеми змушує студентів самостійно шукати рішення, знаходити відсутні знання, використовуючи раніше придбані на суміжних кафедрах, що зажадає від них розумової діяльності, висновків, умовиводів.

Рішення проблемного завдання вимагає наявності у студентів початкового об'єму знань, без яких вирішення проблеми буде неможливо.

Рішення будь-якої проблемної ситуації починається з її аналізу, виявлення зв'язків, відносин, визначення завдань для її вирішення, пошуку відповідей і висунення гіпотез, синтезу і порівняння найбільш цінних і значущих думок шляхом проб і помилок, і, далі, узагальнення та вибору вірного рішення з подальшим розбором і перевіркою правильності рішення (рис. 1):

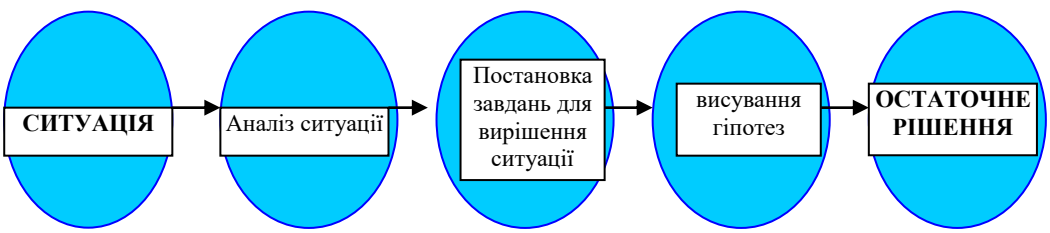


Рис. 1. Рішення проблемної ситуації

Важливим компонентом PBL є компетентність викладача. Від вмілого ведення заняття, вміння, як не підказуючи, дати правильну пораду і потрібний напрямок вирішення проблемної задачи, залежить ефективність роботи студентів і правильне прийняття рішення.

Саме викладач повинен організувати самостійну роботу студентів в малих групах. При необхідності він допомагає розібратися з вмістом завдання, спрямовує студентів у виборі шляху вирішення завдання. Студенти повинні на занятті самостійно вивчити питання (можливо суміжних дисциплін), які заздалегідь отримали від викладача.

Поточний контроль рівня знань і умінь студентів з пропедевтики педіатрії проводиться у вигляді тестування. Тестування включає оцінку наступних критеріїв: збір анамнезу, фізикальний огляд, комунікативні навички, професійна етика, клінічне мислення, організованість/ефективність, загальна клінічна компетентність.

Враховуючи основні завдання проблемно-орієнтованого навчання такі як самостійне оволодіння знаннями з доступних джерел; вміння вести діалог; формування комунікативних навичок студентів медичного вузу, можна дійти наступного **висновку**: проблемно-орієнтоване навчання призводить до формування навичок самоорганізації, самонавчання і самоконтролю, тобто підвищує рівень свідомого ставлення до придбання професійних знань, умінь і особистісних якостей майбутнього лікаря.

Таким чином, проблемно-орієнтоване навчання є важливим фактором у процесі становлення студента в якості спеціаліста.

Література:

1. Артюхина А. И., Чумаков В. И. Интерактивные методы обучения в медицинском вузе. Учебное пособие. Волгоград: ВолгГМУ, 2012. 134 с.

2. Приезжева Е. М. Интерактивные формы и методы обучения студентов в туристском вузе. *Вестник РМАТ*. 2011. № 3. С. 137-141.

3. Педагогический процесс в медицинском образовании. Монография / Досмагамбетова Р. С., Калиева Ш. С., Кемелова Г. С. и др. Караганда, 2012. 172 с.

4. Соловьева-Гоголева Л. В. Активизация познавательной деятельности студентов в процессе обучения графическим дисциплинам в профессионально-педагогическом вузе. Автореферат на соиск. уч. степени канд. пед. наук. Екатеринбург, 2001. 17 с.

5. Курьянов М. А., Половцев В. С. Активные методы обучения. Учебно-методическое пособие. Тамбов: ФГБОУ ВПО «ТГТУ», 2011. 80 с.

6. Эффективные методы преподавания в медицинском вузе – Методические рекомендации. Изд. 1 / А. О. Абдрахманова, М. А. Калиева, А. А. Сыздыкова и др. Астана, 2015. 55 с.

7. Analyzing the use of interactive technology to implement interactive teaching / Kennewell S., Tanner H., Jones S., Beauchamp. *J. Comp. Assist. Learn*. 2007. Vol. 24, № 1. P. 61-73.

8. Buch A.C., Chandanwale S.S., Bamnikar S.A. Interactive teaching: Understanding perspectives of II MBBS students in Pathology. *Med. J. DY Patil Univ.* 2014. Vol. 7. P. 693-695.

9. Kumar S. An Innovative methods to enhance interaction during lecture sessions. *Advanc. in Physiol. Educat.* 2003. Vol. 27, № 1-4. P. 20-25

10. Role of interactive teaching in medical education / D. Kaur, J. Singh, Seema et al. *Intern. J. Basic Appl. Med. Sci*. 2011. Vol. 1, № 1. P. 54-60.

References:

1. Artyuhina A. I., Chumakov V. I. (2012). Interaktivnyie metodyi obucheniya v meditsinskom vuze. Uchebnoe posobie [Interactive methods of training in a medical college. Teaching aid]. Volgograd: VolGMU [in Russian].

2. Priezzheva E. M. (2011). Interaktivnyie formyi i metodyi obucheniya studentov v turistskom vuze [Interactive forms and methods of teaching students in a tourist university]. *Vestnik RMAT*. 3. 137-141. [in Russian].

3. Pedagogicheskiy protsess v meditsinskom obrazovanii (2012). Monografiya [Pedagogical process in medical education. Monograph] / Dosmagambetova R. S., Kalieva Sh. S., Kemelova G. S. et al. Karaganda [in Russian].

4. Soloveva-Gogoleva L. V. (2001). Aktivizatsiya poznavatelnoy deyatelnosti studentov v protsesse obucheniya graficheskim distsiplinam v professionalno-pedagogicheskom vuze [Activation of cognitive activity of students in the process of teaching graphic disciplines in a vocational and pedagogical university]. *Extended abstract of candidate's thesis*. Ekaterinburg [in Russian].

5. Kuryanov M. A., Polovtsev V. S. (2011). Aktivnyie metodyi obucheniya. Uchebno-metodicheskoe posobie [Active methods of teaching. Teaching aid]. Tambov: FGBOU VPO «TGTU» [in Russian].

6. Effektivnyie metodyi prepodavaniya v meditsinskom vuze – Metodicheskie rekomendatsii [Effective methods of teaching in a medical school - Methodological recommendations] (2015). Izd. 1 / A.O. Abdrahmanova, M. A. Kalieva, A. A. Syizdyikova et al. Astana. [in Russian].

8. Buch A.C., Chandanwale S.S., Bamnikar S.A. Interactive teaching: Understanding perspectives of II MBBS students in Pathology. *Med. J. DY Patil Univ.* 2014. Vol. 7. P. 693-695.

9. Kumar S. An Innovative methods to enhance interaction during lecture sessions. *Advanc. in Physiol. Educat.* 2003. Vol. 27, № 1-4. P. 20-25

10. Role of interactive teaching in medical education / D. Kaur, J. Singh, Seema et al. *Intern. J. Basic Appl. Med. Sci*. 2011. Vol. 1, № 1. P. 54-60.

Работа поступила в редакцию 27.12.2017 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.2-053.2 : 577.112 : 575.174.015.3
DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240483

С. Г. Магеррамова

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

Институт генетических ресурсов Национальной академии наук Азербайджана, г. Баку

Summary. Magerramova S. G. **GENETIC POLYMORPHISM OF CYTOKINES AT THE DEVELOPMENT OF RESPIRATORY ORGANS IN CHILDREN.** – *Institute of Genetic Resources of Azerbadzeanial National Academy of Sciences, Baku. – e-mail: pyralievaeugana@mail.ru*. The incidence of allergic bronchitis (AB) increases, which is due to the influence of environmental factors and the genetic predisposition of the body. An unfavorable genetic background is manifested in the formation of a pathological phenotype. Intercellular cooperative relationships of immunocompetent cells determine cytokines having their own genetic marker, interleukins determine a different type of Th1-bTh2-immune response and the formation of various variants of AB. Analysis of the regulation of cytokine activity is of great importance for understanding the molecular basis of the pathogenesis of bronchopulmonary diseases. The subject of the study is infants with locally infectious and inflammatory diseases (LIID) and infants with sepsis. Analysis of polymorphism of gene cytokines in children showed that genotypes CT IL-4 (C-589T, 54.05%), GA IL-10 (G-1082A, 70.27%) are most often found. In children with generalized CMI with complete clinical symptoms and generalized HSI, there was a decrease in the content of IFN-α and IFN-γ, IL-6 and displacement of the cytokine balance towards the production of anti-inflammatory cytokine IL-4, with CMV with incomplete clinical symptoms there is only a decrease in concentration IFN-α and an increase in IL-6. The level of IFN-γ <77.4 is an early marker of persistent maintenance of clinical symptoms by the end of the acute period of generalized CMV. The revealed correlation dependences between the indices of congenital and adaptive immunity reflect the inhibition of the early stages of the immune response and the violation of immune regulation in children under generalized CMVI and VPGI.

Key words: allergic bronchitis, unfavorable genetic background, pathological phenotype, cytokines, interleukins.

Реферат. Магеррамова С. Г. **ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ.** - *Институт генетических ресурсов Национальной академии наук Азербайджана, Баку*. Заболеваемость аллергическим бронхитом (АБ) увеличивается, что связано с воздействием факторов окружающей среды и генетической предрасположенностью организма. Неблагоприятный генетический фон проявляется в формировании патологического фенотипа. Межклеточные кооперативные взаимоотношения иммунокомпетентных клеток определяют цитокины, имеющие свой генетический маркер, интерлейкины определяют различный тип Th1- bTh2-иммунного реагирования и формирование различных вариантов АБ. Анализ регуляции активности цитокинов имеет существенное значение для понимания молекулярных основ патогенеза бронхолегочных заболеваний. Объект исследования - грудные дети с локально инфекционно - воспалительными заболеваниями (ЛИВЗ) и грудные детей с сепсисом. Анализ полиморфизма генных цитокинов у больных детей показал, что наиболее часто встречаются генотипы CT IL-4 (C-589T, 54,05%), GA IL-10 (G-1082A, 70.27 %). У детей при генерализованной ЦМВИ с полной клинической симптоматикой и генерализованной

© Магеррамова С. Г.

ВПГИ отмечается снижение содержания IFN-α и IFN-γ, IL-6 и смещение цитокинового баланса в сторону продукции противовоспалительного цитокина IL-4, при цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) с неполной клинической симптоматикой имеет место только снижение концентрации IFN- α и повышение IL-6. Уровень IFN-γ < 77,4 является ранним маркером стойкого сохранения клинической симптоматики к концу острого периода генерализованной ЦМВИ. Выявленные корреляционные зависимости между показателями врожденного и адаптивного иммунитета отражают угнетение ранних этапов иммунного ответа и нарушение иммунной регуляции у детей при генерализованной ЦМВИ и вирусе простого герпеса (ВПГИ).

Ключевые слова: аллергический бронхит, неблагоприятный генетический фон, патологический фенотип, цитокины, интерлейкины.

Реферат. Магеррамова С. Г. **ГЕНЕТИЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ЦИТОКІНІВ ПРИ РОЗВИТКУ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ДІТЕЙ.** - *Інститут генетичних ресурсів Національної академії наук Азербайджану, м. Баку.* Захворюваність на алергічний бронхіт (АБ) збільшується, що пов'язано з впливом факторів навколишнього середовища та генетичною схильністю організму. Несприятливий генетичний фон проявляється у формуванні патологічного фенотипу. Міжклітинні кооперативні взаємовідносини імунокомпетентних клітин визначають цитокіни, що мають свій генетичний маркер, інтерлейкіни визначають різний тип Th1- bTh2- імунного реагування і формування різних варіантів АБ. Аналіз регуляції активності цитокінів має суттєве значення для розуміння молекулярних основ патогенезу бронхолегеневих захворювань. Об'єкт дослідження - немовлята з локально інфекційно - запальними захворюваннями (ЛІЗЗ) і грудні діти з сепсисом. Аналіз поліморфізму генних цитокінів у хворих дітей показав, що найбільш часто зустрічаються генотипи CT IL-4 (C-589T, 54,05%), GA IL-10 (G-1082A, 70.27%). У дітей при генералізованої ЦМВІ з повною клінічною симптоматикою і генералізованной ВПГІ відзначається зниження вмісту IFN-α і IFN-γ, IL-6 і зміщення цитокінового балансу в бік продукції протизапального цитокіну IL-4, при ЦМВІ з неповною клінічною симптоматикою має місце тільки зниження концентрації IFN- α і підвищення IL-6. Рівень IFN-γ <77,4 є раннім маркером стійкого збереження клінічної симптоматики до кінця гострого періоду генералізованої цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ). Виявлені кореляційні залежності між показниками вродженого і адаптивного імунітету відображають пригнічення ранніх етапів імунної відповіді і порушення імунної регуляції у дітей при генералізованої ЦМВІ і вірусі звічайного герпесу (ВЗГІ.)

Ключові слова: алергічний бронхіт, несприятливий генетичний фон, патологічний фенотип, цитокіни,

Число больных с аллергической патологией, в том числе аллергическим бронхитом (АБ) с каждым годом увеличивается. Заболеваемость АБ связана, в первую очередь, с воздействием факторов окружающей среды и генетической предрасположенностью организма [3, 4, 5, 7].

АБ относится к многофакторным заболеваниям, в развитии которых принимает участие множество генов. Неблагоприятный генетический фон реализуется при взаимодействии с факторами окружающей среды и проявляется в формировании патологического фенотипа [3, 5, 18].

Успехи молекулярной генетики позволяют реально выделить и изучить генетические маркеры у больных АБ. В настоящее время известно более 600 генетических маркеров, обуславливающих развитие аллергических заболеваний.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об ассоциации аллельных вариантов генов интерлейкинов (IL-4, IL-10, TNF-α) рецепторов (IgE receptor (MS4A2), IL-4 receptor (IL 4R) [2, 4, 6, 9, 13, 15, 17] в формировании различной патологии.

Цитокины определяют сложные межклеточные кооперативные взаимоотношения иммунокомпетентных клеток и при этом имеют свой генетический маркер [10,18]. В свою очередь, интерлейкины определяют различный тип Th1- bTh2- иммунного реагирования и формирование различных вариантов АБ [12]. Цитокины играют существенную роль в контроле всех стадий развития и поддержания аллергических реакций и воспаления,

поэтому анализ регуляции их активности имеет существенное значение для понимания молекулярных основ патогенеза бронхолегочных заболеваний [4, 5, 11, 13, 14, 16]. Разнообразие генетических факторов определяет клинический полиморфизм и гетерогенность патологии [1, 8, 18].

Полиморфизм по изучаемым генотипам может значительно отличаться в зависимости от этнической принадлежности и регионального фактора и определяет содержание цитокинов и общего IgE в сыворотке крови пациентов [13]. В настоящее время высказывается предположение о связи генетически детерминированной гипер- и гипопродукции цитокинов с качеством иммунного ответа, ассоциативности аллельных вариантов генов цитокинов с тяжестью и продолжительностью инфекционных заболеваний. Поэтому изучение генетического полиморфизма ведущих цитокинов IL-4, IL-10, TNF-α у больных АБ является актуальной проблемой.

Материалы и методы. Объект исследования - грудные дети с локально инфекционно - воспалительными заболеваниями (ЛИВЗ) и грудные детей с сепсисом.

Иммунометаболические параметры изучены также у 40 здоровых детей грудного и раннего возраста (контроль). Все дети были разделены на три возрастные группы.

Анализировали полиморфизм генов интерлейкинов IL-4 (C– 589T), IL-10 (G– 1082A) и TNF-α (G– 308A) с помощью тест систем ГосНИИ генетики (г. Москва) по программе, рекомендованной производителем набора. Все наборы для анализа полиморфизма генов системы врожденного иммунитета рассчитаны на 120 определений, включая контроль. Исследовали образцы периферической крови. Генотипы АБ по изучаемым маркерам интерлейкинов соответствовали нормальной гомозиготе, гетерозиготе и мутантной гомозиготе. У 100 пациентов с АБ изучен полиморфизм генов интерлейкинов IL-4 (C-589T), IL-10 (G-1082A) и TNF-α (H-308A) тест - системами методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (real - time.) Иммуногенетическое исследование проведено 111 грудным детям. Всего под наблюдением находился 271 ребенок с диагнозом АБ и 95 новорожденных. Наблюдаемые дети были распределены на три группы (I группа - дети с врожденной генерализованной ЦМВИ, которые затем были разделены на две подгруппы: подгруппа 1.1 - с типичной генерализованной формой с полной клинической симптоматикой: подгруппа 1.2 - с типичной генерализованной формой с неполной клинической симптоматикой; II группа - дети с врожденной генерализованной формой вируса простого герпеса (ВПГИ); контрольная группа - здоровые новорожденные, родившиеся у женщин с физиологическим течением беременности и родов. При оценке поражения ЦНС использовалась классификация перинатальных поражений нервной системы.

Полиморфизм генов определяет особенности патогенеза АБ. Генотипы гетерозиготы и мутантной гомозиготы по всем видам генов цитокинов являются предиктором тяжелого течения АБ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладной программы «Статистика - 6» и непараметрических статистических методов. При сравнении двух выборочных средних в пределах одной выборки использовали критерий Вилькоксона, при сравнении групп между собой – критерий Манна - Уитни.

Результаты и обсуждение: Анализ уровня IFN - α в сыворотке крови показал, что в раннем неонатальном периоде у детей с ЦМВИ в подгруппе 1.1 и 1.2 отмечено достоверное снижение его уровня по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). У детей с ВПГИ уровень IFN - α был в 1,7 раз ниже по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$).

Анализ уровня IFN-γ показал, что у детей с ЦМВИ подгруппы 1.1 его концентрация в раннем неонатальном периоде была в 2,4 раза ниже по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). У детей II группы с генерализованной ВПГИ уровень IFN - γ был в 2,2 раза ниже по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$).

В нашем исследовании как при цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в подгруппе 1.1 и 1.2, так и при ВПГИ во II группе содержание IL-6 достоверно превысило показатели контрольной группы ($p<0,05$). Данные изменения могут приводить к сдвигу дифференцировки Т-хелперов в направлении Th2, не обеспечивающих формирование эффективного противовирусного иммунного ответа.

У детей подгруппы 1.1 уровень IL-8 был в 2,7 раз выше по сравнению с контрольной группой ($p <0,05$) *И В* 1,8 раз *ВЫШЕ, ЧЕМ В* подгруппе 1.2 ($p <0,05$). Выявлена прямая

корреляционная зависимость между содержанием IL-8 и уровнем вирусной нагрузки (r=0,81, p<0,05). Снижение уровня IL-12 у новорожденных во II группе относительно контроля (p<0,05) приводит к нарушению формирования связи между механизмами неспецифической защиты и специфического иммунитета. Уровень IL-4 у детей подгруппы 1.1 и II группы был выше по сравнению с контрольной группой в 3,6 и 4,0 раза, соответственно (p<0,05), что отражает доминирование противовоспали -тельных цитокинов и ведет к снижению противоинфекционной защиты.

В динамике заболевания у детей с ЦМВИ в подгруппе 1.1 к 1 месяцу жизни по сравнению с ранним неонатальным периодом произошло сниже- ние IL-8 (p<0,05). Только к 3 месяцам жизни повысился уровень IFN- a, (p<0,05). Произошло снижение уровня IL-4, IL -6, (p<0,05). В подгруппе 1.2 уже к 1 мес. показатели IFN-**α** достоверно превышали его уровень по сравнению с ранним неонатальным периодом (p<0,05): имело место снижение продукции IL-8, IL-6. Показатели IFN -γ прогрессивно нарастали к 3 месяцам.

У детей с ВПГИ во II группе к 1 мес. жизни по сравнению с ранним неонатальным периодом произошло повышение IFN **-α,** IL-12, (p<0,05), IL -6, IL -4 (p<0,05).

Таблица 1

Средние значения содержания про- и противовоспалительных цитокинов (пг/ мл) в раннем неонатальном периоде (M ±)

Показатели	I группа		II группа	Контроль
	1.1.	1.2		
IFN –α	8,3±0,9*	10,7±1,1*	9,1 ±6,2*	15,9±2,1
IL-12	1,5+0,9	2,0±0,8	0,7±0,01 *	1,1 ±0,3
MCP-1	1083,2±258,4*	783,5±223,1	1187,2±342,4*	600,5±53,9
IL -6	25,8±5,2*	18,3±4,2*	33,6± 10,8*	9,0± 1,6
IL -8	71,3±5,8* ▲	40,7±11,3	30,1 ±8,2	26,3±7,7
IFN –γ	42,1 ±9,7* ▲	86,5±21,9	44,9±9,5*	100,8±27,4
İL **-4**	264,9±24,2* ▲	138,9±41,1	298,4±51,8*	74,1 ±24,8

* *-достоверность различий по сравнению с контролем (p<0,05)*

▲*- достоверность различий по сравнению с группой 1.2 (p<0,05)*

У грудных детей с АБ выявлена различная встречаемость генетического полиморфизма цитокинов. Наиболее часто встречался гетерозиготный генотип: CT IL-4 (C – 589T) у 54,05%, GA IL-10 (G – 1082A) у 70,27% пациентов (табл. 2). Реже наблюдался нормозиготный генотип по всем изучаемым видам цитокинов: в 1,35 раз IL-4, в 2,5 раза IL-10. При изучении генотипа TNF-α наблюдали другую тенденцию: нормозигота GG (G– 308A) встречалась в 5 раз чаще, чем гетерозигота GA (G– 308A) (табл. 2). Доля выявления мутантной гомозиготы для IL-4, IL-10 и TNFα была достоверна по всем видам цитокинов, хотя и встречалась реже по сравнению с другими ге -нотипами. Мутантная гомозигота выделена по IL-4 TT (C – 589T) всего у 6 (5,41%), по IL-10AA (G– 1082A) у 3 (2,70%) и по TNFα AA (G– 308A) у 3 (2,70%) больных детей. Данные были достоверно значимы при сравнении частоты встречаемости гетерозигот с мутантной зиготой и мутантной зиготой с нормозиготой по всем группам генов цитокинов, соответственно (p<0,05) (табл. 2).

Известно, что IL-4 является основным цитокином Th2 иммунного реагирования, определяя продукцию IgE-антител к этиотропным аллергенам. Таким образом, именно аллель гена CTIL-4 (C– 589T), возможно, является ведущей в развитии АБ.

Сочетание гетерозиготного и монозиготного генотипирования является прогностически неблагоприятным и определяет более тяжелое течение основного и

сопутствующих заболеваний, а нормозиготное, наоборот, - более благополучное, контролируемое.

Таблица 2

Частота встречаемости генотипов цитокинов IL-4, IL-10, TNFα при аллергическом бронхите у детей грудного возраста

Зиготы	IL-4 (C-589T)		IL-10 (G-1082A)		TNFα (G-308A)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальная гомозигота	45	40,54	30	27,03	90	81,08
Гетерозигота	60	54,05*	78	70,27	18	16,22
Мутантная гомозигота	6	5,41**	3	2,70**	3**	2,70
Всего	111	100	111	100	111	100

- * - *p<0,05 достоверность частоты встречаемости гетерозиготы и мутантной гомозиготы*
- ** - *p<0,05 – достоверность частоты встречаемости нормозиготы и мутантной гомозигот*

У 111 детей с АБ изучен полиморфизм генов интерлейкинов IL-4 (C–589 T),IL-10 (G–1082A)и TNF-L (G–308A) тест системами ГосНИИ генетики (г. Москва) методом ПЦР в режиме «real-time».

Наиболее часто встречается генотип CTIL-4 (C-589T, 54,05%), GAIL-10 (G – 1082A, 70,27%). Мутантная гомозигота выделена по IL-4 TT (C – 589T) всего у 6 (5,41%), по IL-10AA (G – 1082A) - у 3 (2,70%) и по TNFa AA (G – 308A) также у 3 (2,70%) больных. Полиморфизм генов определяет особенности патогенеза АБ. Генотипы гетерозиготы и мутантной гомозиготы по всем видам генов цитокинов являются предиктором тяжелого течения АБ.

Полученные данные открывают дополнительные возможности в оценке предикторов развития бронхолегочной патологии у детей. Они могут служить объективным критерием для формирования групп риска по заболеваниям легких у детей и разработки индивидуальных дифференцированных программ первичной и вторичной профилактики с учетом данных генотипирования [4].

Впервые проведено комплексное, с использованием современных молекулярно - биологических методов, исследование региональных особенностей молекулярно - генетической предрасположенности к развитию заболеваний органов дыхания у детей по 3-м полиморфизмам генов про- и противовоспалительных цитокинов. Проведен анализ ассоциаций риска возникновения и развития основных фенотипических признаков острых заболеваний легких с полиморфными маркерами, ранее не исследованными в Азербайджане. Установлено, что полиморфизм - 590 CT гена IL-4 ассоциирован с риском развития острой легочной патологии у детей в зависимости от возраста. Полиморфизмы - 308 G/A гена TNFα является протективным фактором в отношении АБ и пневмонии у детей грудного возраста. Полученные данные открывают дополнительные возможности в оценке предикторов развития бронхолегочной патологии у детей. Они могут служить объективным критерием для формирования групп риска по заболеваниям легких у детей и разработки индивидуальных дифференцированных программ первичной и вторичной профилактики с учетом данных гепотипирования.

Решающая роль в развитии воспалительной реакции бронхов принадлежит цитокиновой системе. Известно, что цитокины участвуют в передаче межклеточных сигналов между клетками иммунной системы и клетками других органов и тканей [1]. У детей грудного возраста с АБ выявлена различная встречаемость генетического полиморфизма цитокинов.

На основании анализа лабораторных данных установлено, что в развитии ЛИВЗ и сепсиса существенную роль играет степень выраженности аллергизации организма.

Выводы:

1. Генетические факторы играют важную роль в развитии аллергического бронхита. Анализ полиморфизма генных цитокинов у больных детей показал, что наиболее часто встречаются генотипы CT IL-4 (C-589T, 54,05%), GA IL-10 (G-1082A, 70.27 %).

2. У детей при генерализованной ЦМВИ с полной клинической симптоматикой и генерализосванной ВПГИ отмечается снижение содержания IFN-α и IFN-γ, IL-6 и смещение цитокинового баланса в сторону продукции противовоспалительного цитокина IL-4, при ЦМВИ с неполной клинической симптоматикой имеет место только снижение концентрации IFN- а и повышение IL-6. Уровень IFN-γ < 77,4 является ранним маркером стойкого сохранения клинической симптоматики к концу острого периода генерализованной ЦМВИ.

3. Выявленные корреляционные зависимости между показателями врожденного и адаптивного иммунитета отражают угнетение ранних этапов иммунного ответа и нарушение иммунной регуляции у детей при генерализованной ЦМВИ и ВПГИ.

Литература:

1. Андрейчикова Е. А., Пискунов А. А., Сенников С. В., Козлов В. А. Сравнительные аспекты аллельного полиморфизма гена ИЛ- 4 у коренных и пришлых жителей Хакасии, больных бронхиальной астмой // Бюллетень СО РАМН. – 2011. - Т.31, № 6. - С. 69-73.

2. Брагина Е. Ю., Фрейдин М. Б., Тен И. А., Огородова Л. М. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTT1, GSTM1, CYP2E1 и CYP2 C19 у больных атопической бронхиальной астмой // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – Т.117, № 3. - С.121-125.

3. Будчанов Ю. И. Генетика бронхиальной астмы // Практическая медицина. - 2010. - Т. 45, № 6. - С. 19-21.

4. Гречанина Е. Я., Безродная А. И., Ходош Э. М. Иммуногенетические характеристики бронхиальной астмы //Астма и аллергия. – 2011. -№ 3. – С. 23-26.

5. Локшина Э. Э., Зайцева О. В. Роль генетических маркеров в ранней диагностике атопических заболеваний // Педиатрия. – 2006. - №3. – С. 87 - 91.

6. Миронова Ж. А. Молекулярные механизмы стероидорезистентности при бронхиальной астме: роль интерлейкинов 4 и 13 // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 6. – С. 880-882.

7. Огородова Л. М., Петрова И. В., Иванчук И. И. Роль полиморфизма гена NO-синтетазы в формировании бронхиальной астмы у детей //Педиатрия. – 2007. – Т.86, №4. – С. 14 - 18.

8. Останкова Ю. В., Иващенко Т. Э., Келембет Н. А. Ассоциация полиморфизма промоторной области гена TNF+ с развитием атопической брон- хиальной астмы // Экологическая генетика. - 2005. – Т. III, №3. – С. 33 - 37.

9. Рамазанова Н. Н., Эткина Э. И., Хузина А. Х. Полиморфизм генов ИЛ4 (590 C>T) и ИЛ4R (Иле50Val) у детей, больных бронхиальной астмой, проживающих в республике Башкортостан // Казанский медицинский журнал. – 2007. = Т. 88, № 6. - С. 574 - 576.

10. Ризванова Ф. Ф., Пикуза О. И., Файзуллина Р. А. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов // Практическая медицина. – 2010. –Т.45, № 6.- С. 41 - 43.

11. Annunziato F., Romagnani S. The transient nature of the Th17 phenotype //Eur J Immunol. – 2010. - Vol. 40б. №12. - P. 3312 – 3316.

12. Damsker J. M., Hansen A. M., Caspi R. R. Th1 and Th17 cells //Ann NY Acad. Sci. – 2010. - Vol. 83, № 11. - P. 211 - 221.

13. Kabesch M., Tzotcheva I., Carr D. A complete screening of the IL4 gene: novel polymorphisms and their association with asthma and IgE in childhood // J Allergy Clin Immunol. – 2003. – Vol.112, № 5. - P. 893-898.

14. Kurschus F. C., Croxford A. L., Heinen A. P. Genetic proof for the transient nature of the Th17 phenotype// Eur. J. Immunol. – 2010. - Vol. 40. – P. 3336 - 3346.

15. Gervaziev Y. V., Kaznacheev V. A., Gervazieva V. B. Allelic polymorphisms in the interleukin-4 promoter regions and their association with bronchial asthma among the Russian Population // Int Arch Allergy Immunol. – 2006. - Vol. 1183. - P. 211 - 221.

16. Luger D., Silver P. B., Tang J. Either a Th17 or a Th1 effector response can drive autoimmunity: conditions of disease induction affect dominant effector category // J Exp Med. –

2008. -Vol. 205, №4. –P. 799 - 810 .

17. Melern E. Pershagen Pathophysiology of asthma: lessons from genetic research with particular focus on severe asthma // J Internal Med. – 2012. - Vol. 272, № 2 . –P. 108-120.

18. Szalai C., Ungvarri I., Pelyhe L., Tolgyesiand A. Falus Asthma from a phar -maco genomic point of view// Br J Pharmacol. – 2008. - Vol.153. – P. 1602-1614.

References:

1. Andreychikova EA, Piskunov AA, Sennikov SV, Kozlov VA Comparative aspects of the allelic polymorphism of the IL-4 gene in native and alien residents of Khakassia, patients with bronchial asthma // Bulletin SB RAMS. - 2011. - T.31, No. 6. - P. 69-73.

2. Bragina E. Yu., Freydin MB, Ten IA, Ogorodova LM Polymorphism of biotransformation genes of xenobiotics GSTT1, GSTM1, CYP2E1 and CYP2 C19 in patients with atopic bronchial asthma // Bulletin of the SB RAMS. - 2005. - T.117, No. 3. - P.121-125.

3. Budchanov Yu. I. Genetics of bronchial asthma // Practical medicine-na. - 2010. - T. 45, No. 6. - P. 19-21.

4. Grechanina E. Ya., Bezrodnaya AI, Khodosh E. M Immunogenetic characteristics of bronchial asthma // Asthma and allergy. - 2011.-No. 3. - P. 23-26.

5. Lokshina EE, Zaitseva OV Role of genetic markers in early diagnosis of atopic diseases // Pediatrics. - 2006. - №3. - P. 87 - 91.

6. Mironova Zh. A. Molecular mechanisms of steroid resistance in bronchial asthma: the role of interleukins 4 and 13 // Kazan Medical Journal. - 2011. - T. 92, № 6. - C. 880-882.

7. Ogorodova LM, Petrova IV, Ivanchuk II Role of NO synthetase gene polymorphism in the formation of bronchial asthma in children // Pediatrics. - 2007. - T.86, №4. - P. 14 - 18.

8. Ostankova Yu.V., Ivashchenko TE, Kelembet NA Association of poly-morphism of the promoter region of the TNF + gene with development of atopic bronchial asthma // Ecological genetics. - 2005. - T. III, №3. - P. 33-37.

9. Ramazanova NN, Etkina EI, Khuzina A. Kh. Polymorphism of IL4 (590 C> T) and IL4R (Ile50Val) genes in children with bronchial asthma living in the Republic of Bashkortostan // Kazan Medical Journal. - 2007. = T. 88, No. 6. - P. 574-576.

10. Rizvanova FF, Pikuza OI, Faizullina RA Genetic diagnostics: polymorphism of cytokine genes // Practical medicine. - 2010.-T.45, No. 6.- P. 41 - 43.

Работа поступила в редакцию 10.01.2018 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 612.12-008:616-08-039.71:616-005.6
DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1230274

А. В. Ляхоцька, В. З. Нетяженко, В. С. Мельник, О. М. Плєнова

ВПЛИВ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПРОГНОЗ РОЗВИТКУ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

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

Summary. Liakhotska A. V., Netiazhenko V. Z., Melnyk V. S., Plenova O. N. **INFLUENCE OF ANTIPLATELET THERAPY RESISTANCE ON PROGNOSIS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE.** - *Bogomolets National Medical University.* – e-mail: *a.liakhotska@gmail.com*. In recent years, the incidence of acute cardiovascular events associated with thrombosis in patients with coronary heart disease (CHD) has increased in Ukraine. According to the current international recommendations for prevention, the antithrombotic agents (prophylaxis of platelet aggregation and benign thrombotic formation): acetylsalicylicacid (ASA), thienopyridines (clopidogrel, ticagrelor, ticlopidine), etc., are widely used to influence the main pathogenesis of various forms of CHD. As a result of annual prospective monitoring, the role of antiplatelet resistance in the development of thrombotic complications in patients with st able and unstable forms of coronary heart disease and associated hypertension was determined, depending on genetic fact or sand thrombosis. The study included 167 patients with an average age of 67,09±9.08 years. Duration of observation is 1 year. The combine dend point included cases of non-fatal thrombotic complications: ischemic stroke, acute coronary syndrome and pulmonary embolism. Determination of antiplateletres istance was carried out with Aggredynetest, modern laser lights cattering technique that detects platelet aggregation induced by the arachidonic acidagon istandadenosinediphosphate when the whole blood is added to the test cartridge-AA / ADP. The resultis recorded by the platelet activity index (PAI). The prevalence and influence on the prediction of the mutation and polymorphism of gene ITGA2 C807T, also known as GPIa. It was found that the total frequency of thrombotic complications was 10.2%. The highest risk of thrombotic complications was observed in patients with varying degrees of non-sensitivity to antiplatelet therapy (OR 3.8; 95% CI 1.1 to 12). The effect on the prediction of genetic variants of ITGA2 T/CT was manifested in the presence of concomitantanti platelet resistance, which was observed in 82.3% of the examined patients with complications. According to this conclusions detection of resistance to antiplatelet therapy, as well as an accompanying determination of carriers of genotype T ITGA2, may be recommended to patients with CHD in order to clarify the risk of adverse cardiovascular events.

Key words: coronary heart disease, angina pectoris, antiplatelet therapy, resistance, prognosis

Реферат. Ляхоцкая А. В., Нетяженко В. З., Мельник В. С., Плєнова О. М. **ВЛИЯНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ НА ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОНЕНИЙ С ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.** За последние годы в Украине увеличилось частота возникновения острых сердечно-сосудистых событий, связанных с артериальным тромбозом у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Согласно современным международным рекомендациям с целью профилактики необходимо воздействовать на основные звенья патогенеза различных форм ИБС (профилактика агрегации тромбоцитов и пристеночного тромбообразования) путем применения антитромбоцитарных средств: ацетилсалициловой кислоты (АСК), тиенопиридинов (клоп идогрел, тикагрелор, тиклопидин) и др. В результате проведения годичного проспективного наблюдения были

© Ляхоцька А. В., Нетяженко В. З., Мельник В. С., Плєнова О. М.

определены роль резистентности к антитромбоцитарной терапии в развитии тромботических осложнений у больных со стабильными и не стабильными формами ИБС и сопутствующей гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от генетических факторов тромбообразования. Суммарная частота тромботических осложнений составила 10,2%. Самый высокий риск развития тромботических осложнений наблюдался у больных, имевших различную ступень не чувствительности к антитромбоцитарному лечению (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,1 - 12). Влияние на прогноз генетических вариантов ITGA2 T / CT проявлялся при сопутствующей резистентности к антитромбоцитарной терапии, наблюдалось у 82,3% обследованных больных с осложнениями.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, антитромбоцитарная терапия, резистентность, прогноз

Реферат. Ляхоцька А. В., Нетяженко В. З., Мельник В. С., Плєнова О. М. **ВПЛИВ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПРОГНОЗ РОЗВИТКУ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ.** За останні роки в Україні збільшилась частота виникнення гострих серцево-судинних подій пов'язаних із артеріальним тромбозом у хворих з ішемічної хворобою серця (ІХС). Згідно сучасних міжнародних рекомендацій для профілактики, впливаючи на основні ланки патогенезу різних форм ІХС широко застосовують антитромбоцитарні засоби (профілактика агрегації тромбоцитів і пристінкового тромбоутворення): ацетилсаліцилову кислоту (АСК), тієнопіридини (клопідогрель, тікагрелор, тиклопідин) та ін. Внаслідокрічного проспективного спостереження було визначено роль резистентності до антитромбоцитарної терапії у розвитку тромботичних ускладнень у хворих зі стабільними та не стабільними формами ІХС та супутньою гіпертонічною хворобою (ГХ) в залежності від генетичних факторів до тромбоутворення. Було виявлено, що сумарна частота тромботичних ускладнень становила 10,2%. Найвищий ризик розвитку тромботичних ускладнень спостерігався у хворих, які мали різну ступінь не чутливості до антитромбоцитарного лікування (ВШ 3,8; 95% ДІ 1,1 – 12). Вплив на прогноз генетичних варіантів ITGA2 T/CT проявлявся за умови супутньої резистентності до антитромбоцитарної терапії, яка спостерігалась у 82,3% обстежених хворих з ускладненнями.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, стенокардія, антитромбоцитарна терапія, резистентність, прогноз

Вступ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ), обумовлені атеротромбозом, перш за все ішемічна хвороба серця (ІХС) та цереброваскулярне захворювання (ЦВЗ), є провідною причиною смертності та інвалідизації населення розвинених країн. Україна відноситься до однієї з країн дуже високого ризику смертності від ССЗ(смертність > 450/100 000 для чоловіків та> 350/100 000 для жінок) [1].

Згідно офіційної статистики МОЗ України в 2016 році зареєстровано 7 794 938 осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС) [2].

Незважаючи на широке впровадження у практику інтервенційних реваскуляризаційних методів, основою лікування хворих на ІХС залишається фармакотерапія [3]. З огляду на провідну роль тромбоцитарної ланки гемостазу у розвитку атеротромбозу, важливе значення в лікуванні різних форм ІХС належить антиагрегантній терапії [4].

Основна мета антитромбоцитарної терапії, що визначена клінічними рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства, полягає в досягненні максимального ефекту в запобіганні атеротромбозу при мінімальному ризику кровотеч [5].

Стандартні шкали (SCORE, PROCAM, PRIME та ін.) які враховують, як правило, тільки клінічні показники, не дозволяють повністю охарактеризувати ступінь ризику серцево-судинних ускладнень та виявити усіх осіб, які потребують активної профілактики [1]. Визначення генетичних поліморфізмів, які могли б бути пов'язані з виникненням атеротромбозу, безумовно, виявиться корисним для оцінки індивідуального ризику цього захворювання. В даний час активно вивчається прогностична значимість поліморфізму

генів, які кодують різні класи білків, що приймають участь у патогенезі атеросклерозу (аполіпопротеїни, кінезини, інтегрини, фактори запалення та ін.) [6,7]

До числа генів-кандидатів, наявність яких у генотипі пов'язана з ускладненим перебігом ІХС, входить ген ITGA2, що забезпечує синтез інтегринових рецепторів тромбоцитів при незворотній їх активації [8].

Мета дослідження. На основі результатів річного проспективного спостереження визначити роль резистентності до антитромбоцитарної терапії у розвитку тромботичних ускладнень у хворих зі стабільними та нестабільними формами ішемічної хвороби серця (ІХС) та супутньою гіпертонічною хворобою (ГХ) в залежності від поліморфізму С807Т гену ITGA2.

Матеріали і методи:

В дослідження були включені 167 пацієнтів, які знаходилися на лікуванні у відділенні гострої коронарної патології Клінічної Лікарні «Феофанія» та у відділенні кардіології Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2: 90 жінок (53,9%) та 77 чоловіків (46,1%), у віці від 37 до 87 років(середній вік67,09±9,08 років).Тривалість спостереження 1 рік. Комбінована кінцева точка включала випадки нефатальних тромботичних ускладнень: ішемічного інсульту, гострого коронарного синдрому (ГКС) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА).

Усі хворі отримували антитромбоцитарне лікування. АСК в дозі 75–100 мг приймали 76 пацієнтів (45,5%), 36 пацієнтів (21,6%) застосовуваликлопідогрель (див. таблицю 2) в дозі 75 мг, 55 осіб отримували подвійну антитромбоцитарну терапію АСК та клопідогрелем (32,9%). При обстеженні хворих використовувалась алгоритмізована стандартна тематична карта, яка включала розділи анамнезу, загального клінічного, інструментального та лабораторного дослідження.

Вивчення гемостатичних параметрів у венозній крові проводилось одразу при надходженні хворого у відділення. Вивчення функціональної активності тромбоцитів здійснювалось на лазерному агрегометрі BiolaAggregationAnalyser з комп`ютеризованим аналізом кривих світлопропускання та особливостей агрегатів тромбоцитів. При цьому вивчали наявність спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульовану агрегацію з індукторами: арахідонова кислота (АК), аденозиндифосфат (АДФ), колаген, адреналін. Концентрації індукторів обирались згідно рекомендованих стандартів, при цьому застосовувались найменші ефективні концентрації, які викликали агрегацію, що підвищувало чутливість даного методу у визначенні функціональної активності тромбоцитів.

Особливості змін функціональної активності тромбоцитів підтверджували за допомогою Aggredyne-тесту, що є сучасною методикою вивчення розсіювання лазерного світла, яка детектує рівень агрегації тромбоцитів, індуковану агоністом арахідонової кислоти та аденозином дифосфатом при додаванні цільної крові в тест-картридж-AA/ADP. Результат фіксується тромбоцитарним індексом активності (PAI).

Для молекулярно-генетичного аналізу використовували зразки ДНК пацієнтів, виділені з венозної крові сорбентним методом. Поліморфізм С807Т гена ITGA2 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням двопраймерної системи.

На основі результатів агрегаційної здатності, чутливості до антитромбоцитарної терапії, генотипування та відповідно до мети обстеження всі хворі були розподілені на дві групи: I група-особи із різним ступенем не чутливості до антитромбоцитарних препаратів (92 пацієнт), II група – чутливі до лікування (75 осіб). У кожній групі аналізувався поліморфізм гену ITGA2 та особливості функціональної активності тромбоцитів залежно від генотипу.

Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю із досліджуваними хворими.

Для вирішення поставлених задач при виконанні роботи застосовувались загальноклінічне та інструментальне обстеження хворих з наступною статистичною обробкою одержаних результатів. Статистичне оброблення даних виконане за допомогою методів варіаційної статистики, реалізованих у програмі IBM SPSS StatisticsBase v.22.3 метою аналізу відсоткових співвідношень використовували критерій хі-квадрат Пірсона (χ^2). При порівнянні середніх величин двох пов'язаних вибірок використовували парний критерій Ст'юдента. Порівняння між різними групами виконувались за аналізом ANOVA і

багатофакторним аналізом. Для визначення вірогідності несприятливих наслідків використовували метод відношення шансів (odds ratio).

Результати дослідження та їх обговорення. Ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів вірогідно відрізнявся між всіма групами дослідження: найвищі показники агрегації зареєстровані у хворих з нестабільними формами ІХС (1,96±0,10%), у хворих зі стабільними формами ІХС – був дещо нижчим (1,77±0,19%), а хворі контрольної групи очікувано продемонстрували найнижчі показники (0,88±0,05%) F=5,954; p=0,003.

Ступінь АДФ агрегації вірогідно відрізнявся між всіма групами дослідження: найвищі показники агрегації зареєстровані у хворих з нестабільними формами ІХС (35,58±0,69%), у хворих контрольної групи цей показник був дещо нижчим(34,75±0,95%), ау хворих зі стабільними формами ІХС цей показник склав 30,09±1,4%, F=6,411; p=0,002.

Ступінь АК-індукованої агрегації також мав вірогідну різницю між всіма групами: найвищі показники агрегації зареєстровані в контрольній групі, оскільки вони не отримували лікування ацетилсаліциловою кислотою (28,82±0,88%), у хворих з нестабільними формами ІХС були зареєстровані майже рівні з контрольною групою показники (28,61±0,77%), а у хворих зі стабільними формами ІХС цей показник становив 19,24 ±1,05 %, F=31,085; p=0,0001.

Водночас ступінь колаген-індукованої агрегації не виявив статистично значущих відмінностей між групами дослідження, хоча й наближався до достовірних показників, а різниця між ступенем адреналін-індукованої агрегації відмінностей не мала.

Таблиця 1

Функціональна активність тромбоцитів в обстежених хворих

		M	SD	95% ДІ		P
				Нижня межа	Верхня межа	
Ступінь спонтанної агрегації, %	стабільні форми ІХС	1,77	0,19	1,37	2,16	0,003
	нестабільні форми ІХС	1,96	0,10	1,74	2,18	
	контрольна група	0,88	0,05	0,77	1,00	
Ступінь АДФ індукованої агрегації, %	стабільні форми ІХС	30,09	1,4	27,30	32,87	0,002
	нестабільні форми ІХС	35,58	0,69	34,20	36,96	
	контрольна група	34,75	0,95	32,80	36,71	
Ступінь АК індукованої агрегації, %	стабільні форми ІХС	19,24	1,05	17,15	21,33	0,0001
	нестабільні форми ІХС	28,61	0,77	27,06	30,16	
	контрольна група	28,82	0,88	27,00	30,64	
Ступінь колаген індукованої агрегації, %	стабільні форми ІХС	24,77	1,32	22,13	27,41	0,061
	нестабільні форми ІХС	26,51	1,12	24,26	28,76	
	контрольна група	20,94	0,85	19,19	22,69	
Ступінь адреналін індукованої агрегації, %	стабільні форми ІХС	18,99	1,03	16,94	21,05	0,916
	нестабільні форми ІХС	19,20	0,73	17,73	20,67	
	контрольна група	18,41	1,66	15,01	21,81	

Оскільки у значної частини пацієнтів в основному з нестабільними формами ІХС показники АДФ та АК індукованої агрегації тромбоцитів не зважаючи на отримане лікування практично не відрізнялись від контрольної групи нами було зроблено висновок про недостатній ефект застосованих антитромботичних засобів. Для підтвердження цього факту було проведено визначення резистентності тромбоцитів до антитромбоцитарних препаратів за допомогою Aggredyne-тесту. Відповідний тест-картридж підбирали, враховуючи механізм дії препарату: у хворих, що приймали АСК, чутливість оцінювали із застосуванням АА-картриджів (оскільки дія АСК реалізується через вплив на метаболізм арахідонової кислоти), у хворих, що лікувалися клопідогрелем – за допомогою ADP-картриджів (зважаючи на вплив препарату на АДФ-рецептори тромбоцитарної мембрани). На різну ступінь резистентності до лікування при застосуванні методу вказували значення тромбоцитарного індексу вище 5 (табл. 2).

Таблиця 2

Результати визначення чутливості до антитромбоцитарного лікування за допомогою Aggredyne-тесту

Отримане лікування	Результат Aggredyne-тесту	
	1-5	>5
АСК (n=76)	47,4%	52,6%
Клопідогрель (n=36)	63,9%	36,1%
Подвійна терапія (n=55)	29,1%	70,9%

Виходячи з результатів, кількість пацієнтів, тромбоцити яких виявились недостатньо чутливими до лікування (тромбоцитарний індекс >5), становила 92 особи (55,1%); адекватно відповіли на лікування 75 осіб. Даний результат можна вважати частковим поясненням щодо відсутності очікуваних змін тромбоцитарної активності серед лікованих хворих.

Враховуючи отримані дані, було сформовано дві групи досліджуваних: до I увійшло 92 пацієнти, активність тромбоцитарного гемостазу яких свідчила про недостатню відповідь на антитромбоцитарну терапію (так звані "невідповідачі"), до II було віднесено 75 пацієнтів, у яких ступінь зниження тромбоцитарної активності свідчив про ефективність лікування ("відповідачі").

У вказаних групах було проведено подальший аналіз функціональної активності тромбоцитів та визначено поліморфізм гену ITGA 2.

Оскільки ген ITGA 2 відіграє важливу роль у синтезі ряду рецепторів родини інтегринів, що забезпечують реалізацію функції тромбоцитів при їх незворотній активації, було вирішено вивчити наявність впливу поліморфізму цього гену на адекватність відповіді пацієнта на антитромбоцитарне лікування.

У кожній із виділених груп досліджено розповсюдження можливих поліморфізмів гену ITGA 2 та отримано наступні дані (табл. 3).

Таблиця 3

Розподіл генотипів ITGA 2 у групах хворих «невідповідачів» та «відповідачів» на антитромбоцитарне лікування

Генотип	C\C	C\T	T\T	Всього
Невідповідачі, n(%)	15 (16,3)	31 (33,7)	46 (50)	92
Відповідачі, n(%)	34 (45,3)	30 (40)	11 (14,7)	75
Всього	49	61	57	167

При аналізі отриманих результатів звертало на себе увагу абсолютне переважання генотипу T/T серед хворих–«невідповідачів», у той час як переважна більшість хворих, тромбоцити яких відреагували на лікування, мала C/C генотип. Наявність Т-алелю в генотипі пацієнтів I групи спостерігалась у 83,7% осіб, отже ймовірність його впливу на чутливість до антитромбоцитарного лікування була досить високою.

Період подальшого спостереження за хворими становив 1 рік, на прикінці якого аналізувалась частота випадків виникнення не фатальних тромботичних ускладнень. Проведений аналіз показав, що зі 167 хворих з ІХС тромботичні ускладнення були зареєстровані у 17 осіб та були представлені у вигляді ГКС – 58,8% (10 осіб), інсульту – 35,3% (6 осіб) та ТЕЛА – 5,9% (1 особа).

Проводячи аналіз поширеності тромботичних ускладненьв залежності від поліморфізму гену C807T ITGA2 було встановлено, що у хворих з C/C генотипом ускладнень протягом року не спостерігалось, C/T генотипом – у 7 осіб, T/T генотипом – у 10 (рис.1).

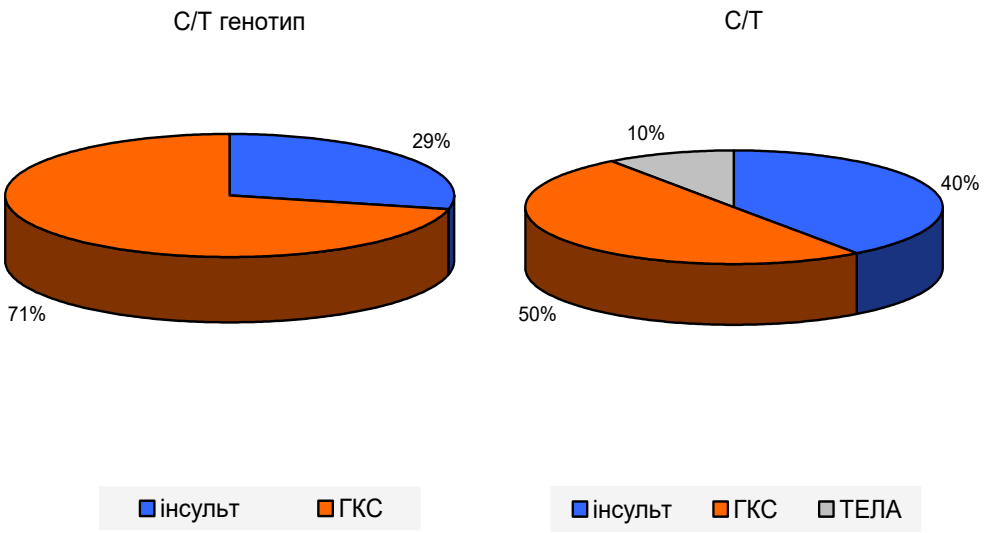


Рис.1. Поширеність тромботичних ускладнень в залежності від генотипу

Проводячи аналіз поширеності тромботичних ускладнень в залежності від ступеня чутливості до антитромбоцитарного лікування було встановлено, що з 17 осіб 14 виявились "невідповідачами" (у 5 хворих виник інсульт протягом року, 8 – ГКС, 1 – ТЕЛА) та 3 "відповідачами" (1 – інсульт, 2 - ГКС). Слід відмітити, що у пацієнтівспостерігалась тенденція до превалювання ГКС (табл.4).

Таблиця 4

Поширеність тромботичних ускладнень в залежності від чутливості до антитромбоцитарного лікування

Ускладнення	Невідповідачі	Відповідачі
інсульт	5	1
ГКС	8	2
ТЕЛА	1	-
Всього	14	3

Нами було проведено визначення відношення шансів розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ІХС та супутньою ГХ з урахування поліморфізму гену C807T ITGA2. Було встановлено, що генотип С/С вірогідно асоціюється зі зниженням ризику розвитку тромботичних ускладнень - відношення шансів (ВШ) 0,856 (95% CI 0,795-0,922; χ^2 =7,859; p=0,002). Наявність Т-алелю асоціювалась з підвищенням ризику тромботичних ускладнень, а хворі з гомозиготним варіантом – Т/Т мали вірогідновтричі вищий ризик розвитку тромбозів - ВШ 3,131 (95% CI 1,123 – 8,731; χ^2 =5,133; p= 0,025) рис.2

Під час аналізу тромботичних ускладнень серед хворих відповідачів та невідповідачів на антитромбоцитарне лікування було встановлено: серед 92 пацієнтів з різним ступенем не чутливості до антитромбоцитарного лікуваннятромботичніускладення зустрічались вірогідно частіше (у 15,2%), в той час як у відповідачів цей показник складав 3 % (χ^2=5,686; p=0,017). Відносний ризик розвитку тромботичних ускладнень у не відповідачів становив 3,8 (95% CI 1,1 – 12,7), а у відповідачів – 0,9 (95% CI 0,8 – 0,9) (рис.3)

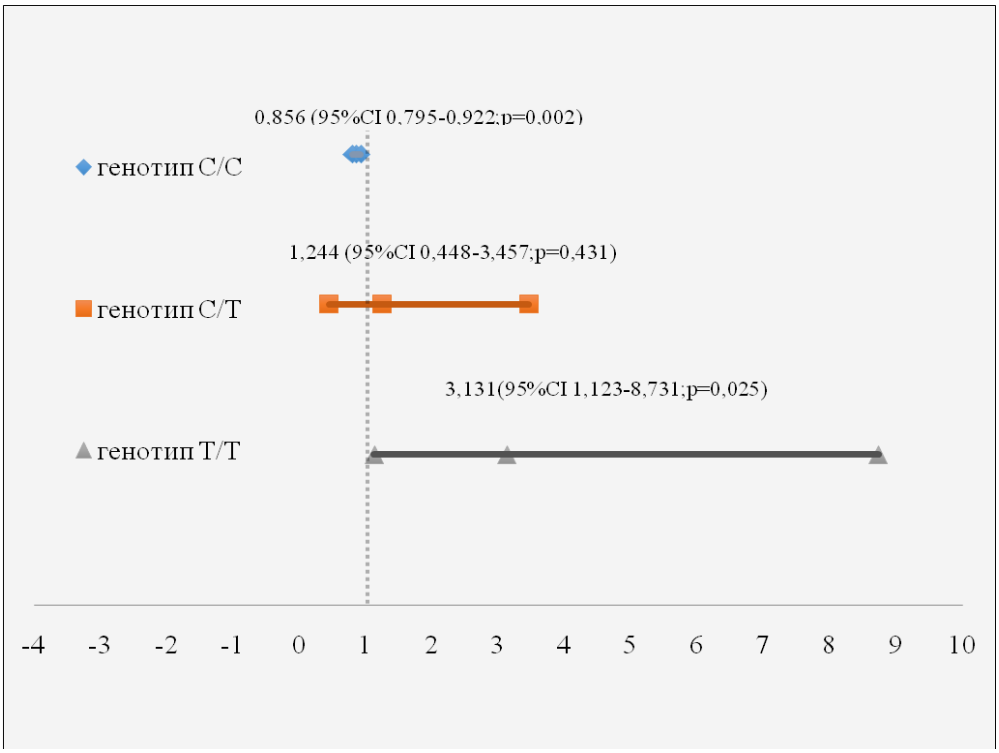


Рис.2. Відношення шансів розвитку тромботичних ускладнень з урахуванням поліморфізму гену C807T

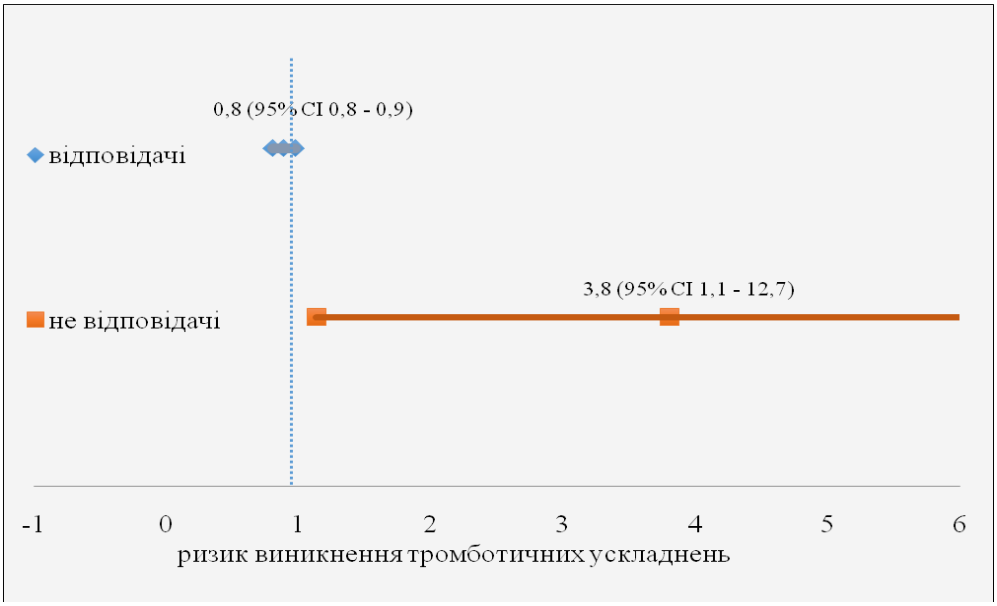


Рис. 3. Відношення шансів розвитку тромботичних ускладнень з урахуванням резистентності до антитромбоцитарного лікування

Висновки

1. Серед пацієнтів, які отримують антитромбоцитарне лікування недостатня чутливість до нього спостерігається у 55,1% обстежуваних, що підтверджується результатами визначення функціональної здатності тромбоцитів.

2. Недостатня відповідь тромбоцитів на лікування асоціюється із наявністю Т алелю гену ITGA2, як у вигляді моно (Т/Т) так і гетерозигот (С/Т) виявлення якого призводило до зниження чутливості у 83,7% обстежуваних.

3. Розвиток нефатальних тромботичних ускладнень протягом однорічного періоду спостереження частіше реєструється у пацієнтів із лабораторно підтвердженим зниженням чутливості до антитромбоцитарного лікування,при цьому найчастіше у цієї категорії хворих виникали випадки ГКС та інсульту, відносний ризик розвитку яких становив 3,8 (95% CI 1,1 – 12,7)

4. Наявність Т алелю гену ITGA2 у хворихна ІХС призводить до збільшення ризику розвитку тромботичних ускладнень в 3,13 разів (95% CI 1,123 – 8,731; χ^2 =5,133; p= 0,025).

Виявлення резистентності до антитромбоцитарної терапії, а також супутнє визначення носійства генотипу Т ITGA2 можуть бути рекомендовані хворим з ІХС з метою уточнення ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій.

Література:

1. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Europ Heart J. – 2016. – Vol. 37 (Iss 29). – P. 2315–2381, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106

2. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2016 р. - Міністерство охорони здоров'я України, ДЗ «Центр медичної статистики».

3. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J., Knudtson M., Dada M., Casperson P., Harris C.L., Chaitman B.R., Shaw L., Gosselin G., Nawaz S., Title L.M., Gau G., Blaustein A.S., Booth D.C., Bates E.R., Spertus J.A., Berman D.S., Mancini G.B., Weintraub W.S.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // N Engl J Med. – 2007(Apr 12). Vol. 356(15). – P. 1503-16. Epub 2007 Mar 26.

4. Міщенко О. Я. Антиагрегантна терапія ішемічної хвороби серця //Современная фармация. - http://modern-pharmacy.com.ua/antiagregantna-terapiya-ishemichnoyi-hvorobi-sertsya

5. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology / C. Patrono, F. Bachmann, C. Baigentetal // Europ Heart J. — 2004. — Vol. 25. — P. 166–181

6. Lotta L.A. Peyvandi F. Addresing the complexity of cardiovascular disease by design // Lancet. -2011.- Vol. 377. – P. 356-358

7. Watson SP, Auger JM, McCarty OJ, Pearce AC. GPVI andintregr in αIIbβ3 signaling in platelets// J Thromb Haemost. – 2005. – Vol. 3. – P. 1752–62

8. Овсянникова А. Н. Анализ полиморфизма генов системы гемостаза в развитии острой ишемии мозга у пациентов молодого и среднего возраста / Овсянникова А.Н., Машин В.В., Белова Л.А., Саенко Ю.В., Васицкий Н.Р., Абрамова В.В. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – С. 11-14

References

1. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Europ Heart J. – 2016. - Vol. 37 (Iss. 29).- P. 2315–2381, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106

2. Health indicators of population and use of health care resources in Ukraine, 2016. - Ukrainian Ministry of Health Care, SI "Centerofmedicalstatistics"

3. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J., Knudtson M., Dada M., Casperson P., Harris C.L., Chaitman B.R., Shaw L., Gosselin G., Nawaz S., Title L.M., Gau G., Blaustein A.S., Booth D.C., Bates E.R., Spertus J.A., Berman D.S., Mancini G.B., Weintraub W.S.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // N Engl J Med. -2007 (Apr 12). – Vol.356(15). – P. 1503-16. Epub 2007 Mar 26.

4. Mischenko O.Y. Anti-aggregate therapy of ischemic heart disease / Modern pharmacy/. - http://modern-pharmacy.com.ua/antiagregantna-terapiya-ishemichnoyi-hvorobi-sertsya

5. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology / C. Patrono, F. Bachmann, C. Baigentetal. // Europ Heart J. — 2004. — Vol. 25. — P. 166–181

6. Lotta L.A. Peyvandi F. Addresing the complexity of cardiovascular disease by design // Lancet. - 2011. – Vol. 377. – P. 356-358

7. Watson SP, Auger JM, McCarty OJ, Pearce AC. GPVI andintregrin αIIbβ3 signalinginplatelets // J Thromb Haemost. - 2005. – Vol. 3. – P. 1752–62

8. Ovsyannikova A.N. Analysis of gene polymorphism of hemostasis system in the development of acute cerebral ischemiain patients of young and middle age / Ovsyannikova A.N., Mashin V.V., Belova L.A., Saenko Y.V., Vasitsky N.R., Abramova V.V. // Modern problems of science and education. - 2014. - No. 5. – P. 11-14

Работа поступила в редакцию 18.01.2018 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.37-002: 616.391
DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240487

[1]Н. А. Шевченко, [1]Л. М. Бобрик, [1]Р. Е. Бурмака, [2]А. И. Кульчицкая

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ МИНЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

[1]Одесский национальный медицинский университет, Украина;
[2] Военно - медицинский клинический центр Южного региона, г. Одесса, Украина

Summary. Shevchenko N. A., Bobrik L. M., Burmaka R. Ye., Kulchitskaya A. I. **AGE-RELATED ASPECTS OF MINERAL INSUFFICIENCY AT CHRONIC PANCREATITIS PATIENTS**. Mineral insufficiency of 218 chronic pancreatitis (CP) patients depending on their biological age has been analyzed. The data obtained prove that in all age-related groups CP is a predictor of a reliable decline of calcium, phosphorus, magnesium, potassium, copper, zinc, iron in blood serum. The decline of the microelement said is especially promoted in the group of the patients over 60 y. o. It has been proved that with the increase of age a tendency to the increase of toxic minerals (lead and cadmium) took place. The data obtained testify that age of CP patients is the predictor of disbalance of mineral exchange and accumulation of toxic minerals that must be taken into account at holiatry schemes forming.

Key words: mineral exchange, microelement, chronic pancreatitis, age-related aspect

Реферат. Шевченко Н. А., Бобрик Л. М., Бурмака Р. Е., Кульчицкая А. И. **ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ МИНЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ.** Представлен анализ обследования минеральной недостсточности у 218 больных хроническим панкреатитом в зависимости от их биологического возраста. Полученные данные свидетельствуют о том, что возраст больных хроническим панкреатитом является предиктором минеральной недостатности и накопления токсических минералов, что необходимо учитывать при формировании комплексного лечения данной категории пациентов.

© Шевченко Н. А., Бобрик Л. М., Бурмака Р. Е., Кульчицкая А. И.

Ключевые слова: минеральный обмен, микроэлементы хронический панкреатит, возрастной аспект

Реферат. Шевченко Н. О., Бобрик Л. М., Бурмака Р. Є., Кульчицька Г. І. **ВІКОВІ АСПЕКТИ МІНЕРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ.** У статті представлено аналіз обстеження мінеральної недостатності у 218 пацієнтів на хронічний панкреат в залежності від їх біологічного віку. Отримані данні свидчать про те, що вік хворих являється предиктором мінеральної недостатності та накопичення токсичних мінералів, що необхідно враховувати під час складання комплексного лікування хворих на хронічний панкреат.

Ключові слова: минеральний обмін, мікроелементи, хронічний панкреатит, віковий аспект

Вступление. Хронический панкреатит (ХП) относится к заболеваниям с тяжелым течением, приводящее к нарушению всех видов обмена, склонное к рецидивированию и прогрессированию, поражающее людей наиболее трудоспособного возраста, которое часто приводит к развитию рака поджелудочной железы (РПЖ) [3-5, 14]. В структуре злокачественных новообразований органов пищеварительного тракта РПЖ в США и Западной Европы занимает четвертое место, уступая по частоте лишь колоректальному раку и раку желудка. РПЖ наиболее часто регистрируют в возрасте от 50 до 70 лет, причем мужчины болеют в 1,5 раза чаще, чем женщины [1, 10]. По данным медицинской статистики, смертность от РПЖ в Украине в 2,5 раза выше, чем в странах Евросоюза, а продолжительность жизни – на 10 лет меньше, причем ХП чаще всего поражает людей наиболее молодого и трудоспособного возраста [1, 6, 11]. Согласно возрастной классификации ВОЗ (пересмотр 2015 года) выделяют следующие возрастные периоды: от 25 до 44 лет относят к молодому возрасту, 45-64 года - люди среднего возраста, 65-74 лет - люди пожилого возраста, 75-90 лет люди старческого возраста, а после 90 лет – долгожители.

В настоящий момент установлено, что при наличии в анамнезе ХП риск развития РПЖ в течение 20 лет увеличивается в 5 раз. За этими цифрами кроются конкретные проблемы системы здравоохранения Украины, и их решение может спасти тысячи человек [9, 16].

ПЖ является органом, который при длительном воздействии этиологического фактора в присутствие ишемии и гипоксии реагирует снижением функциональной активности, проявляющееся от незначительного изменения структуры до существенной дегенерации железы, что влечет за собой атрофию структурных единиц органа, прогрессирование фиброза тканей железы и формирование собственно ХП [1, 2, 15]. Существенно, что ПЖ обладает колоссальными компенсаторными особенностями, поэтому длительная прогрессирующая внешнесекреторная недостаточность ее вначале клинически проявляется наличием лишь синдрома мальабсорбции, а выраженная трофологическая недостаточность становится очевидной только при тяжелом поражении ПЖ. Хроническим считается панкреатит, при котором морфологические изменения ПЖ сохраняются после прекращения воздействия этиологического агента. Примерно у 1/3 больных с ХП вследствие поражения всех клеток островкового аппарата ПЖ развиваются расстройства углеводного обмена, в результате чего возникает дефицит не только инсулина, но и глюкагона [2, 12]. Основными проявлениями ХП являются боль в животе, метеоризм, диспепсические явления и постоянное снижение функции ПЖ, что приводит в дальнейшем к нарушению всех видов обмена, в том числе дисбалансу минерального обмена.

Минеральный обмен - это совокупность процессов всасывания, усвоения, превращения и выведения веществ, находящихся в организме преимущественно в виде неорганических (минеральных) соединений. Функционально эти вещества в организме связаны с белками, углеводами, липидами, в том числе липидами биологических мембран. Нарушения минерального обмена приводят к развитию тяжёлых патологических состояний - остеопороза, остеомаляции, фосфат-диабета, рахита, повышения нервно-мышечной возбудимости и так далее. Концентрация многих минеральных веществ в крови и моче является существенным диагностическим признаком ряда заболеваний, в том числе и ХП.

Основную часть минеральных веществ в организме составляют хлориды, фосфаты и карбонаты калия, кальция, натрия, магния; существенную роль в минеральном обмене играют хлор и фосфор, а также другие микроэлементы. В водных средах организма минеральные соединения находятся в частично или полностью ионизированном состоянии, однако в организме присутствуют и нерастворимые минеральные вещества (например, минеральные компоненты костной, хрящевой и соединительной тканей, в которых сосредоточено около 99% всего кальция, 87% фосфора и 50% магния). Всасываясь в желудочно-кишечном тракте, минеральные вещества попадают в кровь. Многие из них соединяются там с так называемыми транспортными белками (например, трансферринами, церулоплазмином, альбуминами и так далее) и в виде таких комплексов переносятся к местам активного обмена или депонирования. Из организма растворимые в воде минеральные вещества выводятся большей частью с мочой и потом, нерастворимые - с калом [7, 15].

Функции каждого минерального вещества или группы минеральных веществ в организме специфичны, что обусловливает многообразие механизмов регуляции минерального обмена, дисбаланс которого, в свою очередь, ведет к манифестации воспалительных процессов в спровоцированных органах, в том числе и в ПЖ. Повышение содержания магния в крови, например, отмечают при уремии, гипотиреозе, метаболическом ацидозе, гипертонической болезни, артритах и рахите; снижение концентрации магния в крови наблюдается при закупорке желчевыводящих путей, тиреотоксикозе, гиперальдостеронизме. Гипомагниемию отмечают при хроническом алкоголизме, при нарушении процессов всасывания магния в кишечнике, что часто присутствует у больных ХП, а также у беременных и в стрессовых ситуациях [2, 8, 12].

Кальций является важным компонентом физиологического возбуждения секретирующих клеток (например, ацинарных клеток ПЖ или секретирующих эпителиоцитов слизистой оболочки желудка). При нарушении обмена кальция секретирующая паренхима различных органов находится в состоянии гиперфункции, что особенно отражается на кислотозависимых органах, что в свою очередь способствует формированию пептической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, к манифестации острого или хронического панкреатита [7].

На сегодняшний день высокая заболеваемость ХП лиц молодого и трудоспособного возраста, высокая летальность при деструктивных формах острого панкреатита вызывают интерес ученых к разработке новых методов диагностики и поиску эффективных способов лечения. В связи с этим актуальным и перспективным направлением в решении данной проблемы является дальнейшее изучение механизмов патогенеза и формирования трофологической недостаточности (в т.ч. минеральной недостаточности) при ХП с последующей разработкой комплексных программ их коррекции с помощью лечебного питания, медикаментозного и немедикаментозного лечения.

Цель работы – провести лабораторное исследование ряда показателей минерального обмена в крови пациентов хроническим панкреатитом в зависимости от их биологического возраста.

Материалы и методы исследования.

Под нашим наблюдением в период с 2014-2017 гг. находилось 218 больных ХП в возрасте от 18 до 72 лет, стоящих на диспансерном учете в поликлиническом отделении Одесского областного клинического медицинского центра, в Центре первичной медицинской помощи г.Тернополя, поликлиническом отделении Тернопольской городской коммунальной больницы №2. Анализ проводился по данным «Медицинской карты амбулаторного больного» (ф.025/у) и «Медицинской карты стационарного больного» (ф. 003/у).

Распределение всех больных по возрасту согласно с критериями ВОЗ представлено на рис. 1.1.

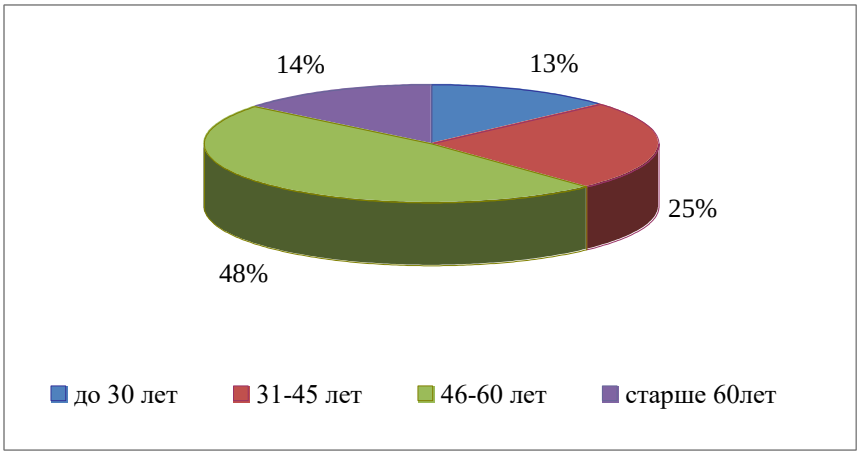


Рис. 1.1. Распределение больных ХП по возрасту

Исследование минерального обмена проводилось при помощи определения уровня исследуемых макро- и микроэлементов в сыворотке крови больных ХП с применением следующих методик. Кальций в сыворотке крови определяли в реакции образования ионами Ca^{2+} при нейтральном значении pH с арсеназой (III) цветного комплекса (N - 2,20-2,55 ммоль/л). Неорганический фосфор в сыворотке крови определяли при помощи биотестов LACHEMA в реакции фосфорной кислоты с ванадатом и молибдатом аммония с образованием соединения желтого цвета с последующей фотометрией при длине волны 410 нм (N - 0,81-1,48 ммоль/л). Магний в сыворотке крови (N=0,65-1,03 ммоль/л) определяли при помощи реакции с калмагитом, при которой образуется цветной комплекс, оцениваемый фотометрически. Уровень сывороточного железа определяли реакцией с батофенантролином. Нормой считали уровень 14,3-26,0 мкмоль/л и 10,7-21,5 мкмоль/л для мужчин и женщин соответственно. Калий в сыворотке крови определяли реакцией с тетрафенилборатом с образованием мутной суспензии, нормой считали уровень 3,6-4,8 ммоль/л. Натрий определяли после осаждения его уранилацетатом магния. Уранил-ионы, которые выпали в осадок, образовывали с тиогликолятом окрашенный комплекс. Концентрация натрия была пропорциональна разнице между контрольной и исследуемой пробами. Нормой считали уровень 135-150 ммоль/л [7]. Уровень некоторых микроэлементов (Cu, Zn, Pb, Cd) определяли методом атомно-адсорбционной спектрометрии (ААС), аппаратом фирмы Perkin-Elmer, модель 603, при помощи безэлектродной газорозрядной лампы, детектор которой преобразует световой поток в электрический сигнал, который после первичной обработки на выходе ААС регестрировали как определенную величину поглощения. Главные характеристики определения для аппарата ААС фирмы Perkin-Elmer, модель 603 (граница определения - Сопр., линейная рабочая область - Ср.обл., оптимальная длина волны (Д.в.)) для исследуемых микроэлементов: Кадмий – д.в. – 228,8 нм; Сопр. – 0,001 мкг/мл; Ср.обл. – 2 мкг/мл; Медь - д.в. – 324,8 нм; Сопр. – 0,002 мкг/мл; Ср.обл. – 5 мкг/мл; Свинец - д.в. – 283,3 нм; Сопр. – 0,01 мкг/мл; Ср.обл. – 20 мкг/мл; Цинк - д.в. – 213,9 нм; Сопр. – 0,001 мкг/мл; Ср.обл. – 1 мкг/мл [8, 11].

Обсуждение

В ходе обследования было констатировано, что среди всех больных, вошедших в исследование, женщин было140 (64,2 %), а мужчин - 78 (35,8 %). Разница по гендерному признаку была статистически достоверной ($p<0,001$). Полученную тенденцию можно объяснить тем, что исследование проходило в условиях поликлиники, чаще обращались женщины среднего и пожилого возраста, которые больше внимания уделяют своему здоровью.

Таблица 1

Распределение мужчин с ХП по возрасту

Группа мужчин По возрасту	Количество в абсолютных числах	% от общего количества больных ХП	% от общего количества больных ХП мужчин
До 45 лет	40	18,4	51,3
46-60 лет	32	14,7	41,0
Старше 60 лет	6	2,7	7,7

Для анализа показателей внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВСН ПЖ) мужчин с ХП, вошедших в обследование, мы распределили по возрастным группам согласно критериям ВОЗ (табл. 1). Анализ показал, что в группе исследования было наибольшее количество молодых мужчин (до 45 лет), а также мужчин трудоспособного возраста (до 60 лет – более 92 %), что доказывает чрезвычайную актуальность проводимого исследования.

Для женщин, на наш взгляд, более точным будет анализ параметров ВСН ПЖ (особенно состояния костного метаболизма) в группах по состоянию репродуктивной функции. Распределение представлено в табл. 2.

Таблица 2

Распределение женщин с ХП в зависимости от состояния репродуктивной функции

Группа женщин по репродуктивной функции	Количество в абсолютных числах	% от общего количества больных ХП	% от общего количества больных ХП женщин
Доменопауза	43	19,7	30,7
Менопауза продолжительностью до 10 лет	72	33,0	51,4
Менопауза продолжительностью более 10 лет	25	11,5	17,9

В группе женщин большая часть их находилась в состоянии постменопаузы до 10 лет (более 50 %), а также относилась к трудоспособному возрасту (более 80 %). Таким образом, социально-медицинская актуальность проблемы не вызывает сомнения.

Определяя предикторы формирования минеральной недостатности при ХП, мы проанализировали исследуемые показатели в разных возрастных группах (табл. 3). Согластно данным табл. 3 можно констатировать, что по мере увеличения биологического возраста больных с ХП отмечалось достоверное снижение содержания минералов в сыворотке крови больных, которое в группе старше 60 лет достигало уровня гипоэлементоза по показалелям железа, кальция, магния, меди и цинка. По уровню цинка достоверный гипомикроэлементоз констатировали также и в группе больных ХП среднего возраста. Накопление токсических веществ - свинца и кадмия - достоверно увеличивалось, не превышая однако допустимых границ с увеличением возраста больных ХП.

Таким образом, по данным проведеного исследования больных с ХП был установлен дисбаланс микроэлементов во всех обследуемых возрастных группах, который проявлялся микроэлементозом кальция, фосфора, магния, калия, меди, цинка, железа до нижней границы нормы и достоверное увеличение содержания токсических минералов (свинца и кадмия) по сравнению с таким в группе здоровых.

Таблица 3

Показатели минерального обмена в группах больных ХП по возрасту

Показатель минераль-ного обмена	Группа контроля (n=20)	Группы больных ХП в возрастном аспекте			
		до 30 лет (n=29)	31-45 лет (n=54)	46-60 лет (n=104)	свыше 60 лет (n=31)
Железо, мкмоль/л	21,59± 0,57	18,78± 0,59*	17,69± 0,69*	16,43± 0,44**	14,44± 0,67** $p_2<0,05$ $p_1<0,05$
Калий, ммоль/л	4,15± 0,11	3,78± 0,12*	4,18± 0,29**	3,95± 0,08*	3,63± 0,07** $p_2<0,05$
Кальций, ммоль/л	2,41± 0,02	2,20± 0,04*	2,21± 0,04*	2,19± 0,03*	2,06± 0,02** $p_2<0,05$ $p_1<0,05$
Фосфор, ммоль/л	1,45± 0,03	1,27± 0,05*	1,13± 0,04**	1,12± 0,03**	0,98± 0,05** $p_2<0,001$ $p_1<0,001$
Магний, ммоль/л	1,08± 0,04	0,84± 0,03*	0,85± 0,02*	0,79± 0,04*	0,68± 0,05** $p_2<0,001$ $p_1<0,05$
Медь, мкмоль/л	13,76± 0,48	17,12± 0,16*	17,28± 0,48*	12,32± 1,44**	6,72± 1,03** $p_2<0,001$ $p_1<0,001$
Цинк, мкмоль/л	10,42± 0,10	9,02± 0,54*	8,54± 0,52*	7,36± 0,54**	2,61± 0,19** $p_2<0,001$ $p_1<0,001$
Свинец, мкмоль/л	0,55± 0,04	0,86± 0,15*	1,12± 0,15*	1,32± 0,12**	1,58± 0,06** $p_2<0,05$ $p_1<0,05$
Кадмий, мкмоль/л	0,012± 0,002	0,020± 0,008	0,023± 0,008*	0,032± 0,010*	0,075± 0,010** $p_2<0,05$ $p_1<0,001$

*Примечание: 1. * - достоверность различия относительно группы контроля ($p<0,001$);*

*2. ** - достоверность различия относительно группы больных ХП до 30 лет ($p<0,05$);*

3. p_1 – достоверность различия относительно группы больных ХП 31-45 лет;

4. p_2 – достоверность различия относительно группы больных ХП 46-60 лет.

Выводы:

1) У больных ХП во всех возрастных группах в ходе обследования выявлено достоверное ($p<0,001$) снижение кальция, фосфора, магния, калия, меди, цинка, железа в сыворотке крови до уровня нижней границы нормы;

2) в группе больных старше 60 лет констатировали состояние гипоминераломии по уровню кальция, фосфора, магния, калия, меди, цинка, железа ($p<0,001$), что требует их коррекции;

3) с увеличением возраста пациентов установлена тенденция ($p<0,05$) к повышению содержания токсических минералов (свинца и кадмия) по сравнению с таким в группе здоровых;

4) возраст больных с хроническим панкреатитом является предиктором минеральной недостатности и накопления токсических минералов (свинца и кадмия), что необходимо учитывать при формировании комплексного лечения.

Перспективы дальнейших исследований: в дальнейшем планируем разработать программы комплексного лечения больных с хроническим панкреатитом в зависимости от возраста и глубины трофологической недостаточности.

Литература:

1. Бабінець Л. С. Оцінка клінічної симптоматики та загального стану хворих на хронічний панкреатит в амбулаторній практиці / О. І. Криськів, Ю. В. Коваль, Ю. Я Коцаба, Т. С. Литвинюк // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2011. – С. 8.

2.Бараков А. Г. Лечение больных хроническим панкреатитом в амбулаторно-поликлинических условиях / А. Г. Бараков // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2007. – №5. – С. 71–72.

3. Гриневич В. Б. Проблема хронического панкреатита с позиции терапевта и хирурга / В. Б. Гриневич, Н. А. Майстренко [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12, №2. – С. 35–53.

4. Губергриц Н. Б. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: этиопатогенетические варианты и лечение / Н. Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. – 2013. - №3 (13). – С. 24-32.

5. Дронов А. И., Крючина Е. А., Добуш Р. Д. (2011) Комплексное лечение рака поджелудочной железы // Український журнал хірургії.- 2011.- № 4 (13). – С. 20–24.

6. Кітура О. Є. Вплив лікування на якість життя хворих на хронічний панкреатит [Електронний ресурс] / О. Є. Кітура // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 3(1). – С. 100–103. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/j–pdf/Vpbm_2013_3(1)__23.pdf]

7. Клінічна біохімія : [підручник] / за заг. ред. Г. Г. Луньової.- К. : Атіка, 2013.-1156 с.

8. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика : [учеб. пособ.] / А. А. Кишкун.- М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с.

9. Федоренко З. П., Гулак Л. О., Горох Є. Л. Рак в Україні 2009–2010 . Бюлетень національного канцер- реєстру України.- 2011.- №12. – С. 21-24

10. Alrawashdeh W., Kocher H. (2010) Pancreatic Cancer. Clin. Evid., 54. 409 p.11. Ramesh H. (2010) Management of pancreatic cancer: current status and future directions. Indian J. Surg., 72: 285–289.

11. Ettle O., Post S., Neuhaus P. et al. (2007) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine *vs* observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer, a randomized controlled trial. Jama, 297: 267–277.

12. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. Geneva: World Health Organization; 2004 (http://apps.who.int/iris/handle/10665/42980, accessed 6 May 2015).

13. Ishikawa O. (1996) Surgical technique, curability and postoperative quality of life in an extended pancreatectomy for adenocarcinoma of pancreas. Hepatogastroenterol, 43: 320–325.

14. Jemal A., Siegel R., Ward E. et. al. (2009) Cancer Statistics. CA Cancer J. Clin. 705 p.

15. Machado M.A., Surjan R.C., Nishinari K. et. el. (2009) Iliac-hepatic arterial bypass for compromised collateral flow during modified Appleby operation for advanced pancreatic cancer. Eur. J. Surg. Oncol. 956 p.

16. Nair R.J., Lawler L., Miller M.R. Chronic Pancreatitis // Am Fam Physician.-2007.- Vol. 76.- №11.-P.1679-1688.

References:

1. Babinets L.S. There is an estimation of clinical symptomatology and general of patients with a chronic pancreatitis in ambulatory practice / O.I. Kriskiv, U.V. Koval, U.Y. Kotsaba, T.S. Litvinuk // Achievements of clinical and experimental medicine. – 2011. – P. 8.

2. Barakov A. G. Treatment of patients a chronic pancreatitis is in ambulatory-policlinic terms / A.G. Baracov // Experimental and clinical hepatology. - 2007. – №5. – P. 71–72.

3. Grinevich V.B. Problem of chronic pancreatitis from position of internist and surgeon / V.B. Grinevich, N.A. Maistrenko [et al.] // Medical academic magazine. – 2012. – Vol. 12, №2. – P. 35–53.

4. Gubergrits N. B. Exocrine insufficiency of pancreas : nosotropic variants and treatment / N.B. Gubergrits // Modern gastroenterology. – 2013. - №3 (13). – P. 24-32.

5. Dronov A.I., Kryuchina E.A., Dobush R.D. (2011) Holiatry of chasse of pancreas. Ukrainian magazine of surgery, 4 (13): 20–24.

6. Kitura O. E. Influence of treatment is on quality of life of patients with a chronic pancreatitis [Electronic resource] / O. E. Kitura // Announcer of problems of biology and medicine. – 2013. – Prod. 3(1). – C. 100–103. Access mode: http://nbuv.gov.ua/j–pdf/Vpbm_2013_3(1)__23.pdf]

7. Clinical biochemistry: [textbook] / after a gen. rel. G.G. Lunovoy.- K. : Atica, 2013.-1156 p.

8. Kishkun A.A. Clinical laboratory diagnostics: [train aid.] / A.A. Kishkun.- M. : GEOTAR-Media, 2008.-720 p.

9. Fedorenko Z.P., Gulak L.O., Goroch E.L. (2011) Cancer is in Ukraine 2009–2010 . Bulletin of national cancer- register of Ukraine, №12.

10. Alrawashdeh W., Kocher H. (2010) Pancreatic Cancer. Clin. Evid., 54. 409 p.11. Ramesh H. (2010) Management of pancreatic cancer: current status and future directions. Indian J. Surg., 72: 285–289.

11. Ettle O., Post S., Neuhaus P. et al. (2007) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine *vs* observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer, a randomized controlled trial. Jama, 297: 267–277.

12. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. Geneva: World Health Organization; 2004 (http://apps.who.int/iris/handle/10665/42980, accessed 6 May 2015).

13. Ishikawa O. (1996) Surgical technique, curability and postoperative quality of life in an extended pancreatectomy for adenocarcinoma of pancreas. Hepatogastroenterol, 43: 320–325.

14. Jemal A., Siegel R., Ward E. et. al. (2009) Cancer Statistics. CA Cancer J. Clin. 705 p.

15. Machado M.A., Surjan R.C., Nishinari K. et. el. (2009) Iliac-hepatic arterial bypass for compromised collateral flow during modified Appleby operation for advanced pancreatic cancer. Eur. J. Surg. Oncol. 956 p.

16. Nair R.J., Lawler L., Miller M.R. Chronic Pancreatitis // Am Fam Physician.-2007.-Vol. 76.- №11.-P.1679-1688.

Работа поступила в редакцию 20.01.2018 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616-006-053.2:615.327.03
DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240494

Г. А. Шаповалова, К. Д. Бабов

КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ У ДІТЕЙ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМ ЗАГАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ РЕАБІЛІТАЦІЇ ТА КОМПЛЕКСУ РЕАБІЛІТАЦІЇ ІЗ ДОДАТКОВИМ ПРИЗНАЧЕННЯМ МІНЕРАЛЬНОЇ ЛІКУВАЛЬНО-СТОЛОВОЇ ВОДИ

ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса

Summary. Shapovalova G. A., Babov K. D. **CLINICAL AND CLINICAL-LABORATORY EVALUATION OF DYNAMICS OF INDICATORS IN CHILDREN AFTER TREATMENT OF ONGOEMATOLOGICAL DISEASES WITH THE APPOINTMENT OF A GENERAL COMPLEX OF REHABILITATION AND REHABILITATION COMPLEX WITH ADDITIONAL PURPOSE OF MINERAL TREATMENT-TABLE WATER. –** *SE "Ukrainian research Institute for Balneology and Spa Therapy ", Odessa; e-mail: gigienakurort@gmail.com.* **The aim of the work** is to conduct a clinical and clinical-laboratory assessment of the dynamics of indicators in children after treatment of oncohematological diseases (OGZ) with the appointment of a general rehabilitation complex and rehabilitation complex with the additional appointment of sulfate-containing mineral medicinal-table water. **Materials and methods.** The algorithm for the examination of children with OGZ at the stage of sanatorium-and-spa rehabilitation in the conditions of a sanatorium for children accompanied by parents (the Chkalov sanatorium in Odessa) included a general clinical examination (history of the disease, presence of concomitant pathology, complaints, clinical examination), biochemical blood tests. **Results.** The positive effect of the rehabilitation complex with the reception of the mineral water "Voznesenskaya" on the clinical course of the disease in the form of disappearance or significant reduction of complaints, manifestations of pain, dyspeptic and asthenic syndromes, as well as objective signs of the disease was established. A definite improvement in the parameters of the functional state of the liver was revealed, which manifested itself in a significant decrease in ALT activity ($P < 0.01$), AST ($P < 0.05$) and cholesterol level ($P < 0.05$). **Conclusion**. The analysis of the obtained data testifies to the definite hepatoprotective action of water "Voznesenskaya", which is coordinated with the literature data.

Key words: children, oncohematological diseases, sanatorium-and-spa rehabilitation, mineral water, clinical indicators, clinical and laboratory indicators.

Реферат. Шаповалова Г. А., Бабов К. Д. **КЛИНИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ОБЩЕГО КОМПЛЕКСА РЕАБИЛИТАЦИИ И КОМПЛЕКСА РЕАБИЛИТАЦИИ С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ НАЗНАЧЕНИЕМ МИНЕРАЛЬНОЙ ЛЕЧЕБНО-СТОЛОВОЙ ВОДЫ. Цель работы** - провести клиническую и клинико-лабораторную оценку динамики показателей у детей после лечения онкогематологических заболеваний (ОГЗ) при назначении общего комплекса реабилитации и комплекса реабилитации с дополнительным назначением сульфатсодержащей минеральной лечебно-столовой воды. **Материалы и методы.** Алгоритм обследования детей с ОГЗ на этапе санаторно-курортной реабилитации (СКР) в условиях санатория для детей в сопровождении родителей (санаторий им. В. П. Чкалова, г. Одесса) включал общее клиническое обследование (анамнез болезни, наличие сопутствующей патологии, жалобы, клинический осмотр), биохимические исследования крови. **Результаты.** Установлено положительное влияние комплекса реабилитации

© Шаповалова Г. А., Бабов К. Д.

с приемом минеральной воды «Вознесенская» на клиническое течение заболевания в виде исчезновения или значительного уменьшения жалоб, проявлений болевого, диспепсического и астенического синдромов, а также объективных признаков заболевания. Выявлено определенное улучшение показателей функционального состояния печени, которое проявлялось в достоверном снижении активности АлАТ (P<0,01), АсАТ (P<0,05) и уровня холестерина (P<0,05). **Вывод.** Анализ полученных данных свидетельствует об определенном гепатопротекторном действии воды «Вознесенская», что согласовывается с данными литературы.

Ключевые слова: дети, онкогематологические заболевания, санаторно-курортная реабилитация, минеральная вода, клинические показатели, клинико-лабораторные показатели.

Реферат. Шаповалова Г. А., Бабов К. Д. **КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ У ДІТЕЙ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМ ЗАГАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ РЕАБІЛІТАЦІЇ ТА КОМПЛЕКСУ РЕАБІЛІТАЦІЇ ІЗ ДОДАТКОВИМ ПРИЗНАЧЕННЯМ МІНЕРАЛЬНОЇ ЛІКУВАЛЬНО-СТОЛОВОЇ ВОДИ. Мета роботи** полягала в клінічній та клініко-лабораторній оцінці динаміки показників у дітей після лікування онкогематологічних захворювань за призначенням загального комплексу реабілітації та комплексу реабілітації із додатковим призначенням сульфатвмісної мінеральної лікувально-столової води. **Матеріали та методи.** Алгоритм обстеження дітей з ОГЗ на етапі санаторно-курортної реабілітації (СКР) в умовах санаторію для дітей у супроводі батьків (санаторій ім. В.П. Чкалова, м. Одеса) включав загальне клінічне обстеження (анамнез хвороби, наявність супутньої патології, скарги, клінічний огляд), біохімічні дослідження крові. **Результати.** Встановлено позитивний вплив комплексу реабілітації з прийомом мінеральної води «Вознесенська» на клінічний перебіг захворювання у вигляді зникнення або значного зменшення скарг, проявів больового, диспепсичного та астенічного синдрому, а також об’єктивних ознак захворювання. Виявлено певне поліпшення показників функціонального стану печінки, яке проявлялось у вірогідному зниженні активності АлАТ (P<0,01), АсАТ (P<0,05) та рівня холестерину (P<0,05). **Висновок.** Аналіз отриманих даних свідчить про певну гепатопротекторну дію води «Вознесенська», що узгоджується із даними літератури.

Ключові слова: діти, онкогематологічні захворювання, санаторно-курортна реабілітація, мінеральна вода, клінічні показники, клініко-лабораторні показники.

Вступ. Індивідуальні програми санаторно-курортної реабілітації (СКР) дітей у період ремісії онкогематологічних захворювань (ОГЗ) передбачають врахування соматичного здоров'я і психологічних особливостей, характер супутніх захворювань і компенсаторно – адаптаційних реакцій організму. Це свідчить про необхідність єдності синдромно - патогенетичного і клініко-функціонального підходів до реабілітації хворих дітей [1].

Актуальність створення та комплексу СКР дітей у ремісії ОГЗ з використанням мінеральних вод (МВ), які містять сульфати, обумовлена високою частотою ураження органів травлення серед означеного контингенту хворих. Частіш за все після спеціального лікування у дітей виявляються вірусні гепатити та залишкові явища токсичних уражень печінки, а також прояви дискінезії жовчо-вивідних шляхів (ДЖВШ) [2].

У зв’язку із вищезазначеним, мета роботи полягала в клінічній та клініко-лабораторній оцінці динаміки показників у дітей після лікування онкогематологічних захворювань за призначенням загального комплексу реабілітації та комплексу реабілітації із додатковим призначенням сульфатвмісної мінеральної лікувально-столової води.

Матеріали та методи. Алгоритм обстеження дітей з ОГЗ на етапі санаторно-курортної реабілітації (СКР) в умовах санаторію для дітей у супроводі батьків (санаторій ім. В.П. Чкалова, м. Одеса) включав загальне клінічне обстеження (анамнез хвороби, наявність супутньої патології, скарги, клінічний огляд). Біохімічні дослідження крові включали визначення показників пігментного, ліпідного обміну, ферментоутворюючої функції печінки та підшлункової залози (білірубін загальний, АлАТ, АсАТ, холестерин загальний, ЛДГ загальна, β-ліпопротеїди, тимолова проба, α-амілаза); білкового обміну (загальний

білок, креатинін, сечовина крові) [3].

Загальний комплекс реабілітації (ЗКР) для 76 дітей включав щадний руховий режим; кліматотерапію; дієтичне харчування; лікувальну фізкультуру; синглетно-кисневий коктейль; дитячий фіточай (холосас з аскорбіновою кислотою); програми психологічної допомоги хворим дітям і їх батькам.

Додатково до загального комплексу для 30 дітей з супутніми захворюваннями гепатобіліарної системи включали питний прийом мінеральної лікувально-столової води «Вознесенська», гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридно натрієвої

$$M_{1,57}\ \frac{Cl\ 39\ SO_4\ 33\ HCO_3\ 28}{(Na+K)\ 86\ Ca\ 6\ Mg\ 8} \qquad (1)$$

Мінеральну воду призначали 3–4 рази на день, температурою 30 — 35°С з розрахунку 3 мг/кг маси тіла на прийом, за 30—40 хв до прийому їжі.

Усі дослідження проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Батьки кожної дитини підписували інформовану згоду на участь у дослідженні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При надходженні на СКР у 41 обстеженої дитини (53,9 %) виявлено невеликий або помірний біль у правому підребер'ї, який виникав при фізичному навантаженні або порушенні дієти. Значно рідше (27,6 %) діти скаржилися на біль в епігастрію, 11 дітей на біль у ділянці кишечнику (19,7 %). Під впливом СКР з використанням МВ «Вознесенська» у абсолютної більшості дітей зникли або зменшилися прояви больового синдрому, причому біль у ділянці печінки, шлунку та кишечнику після закінчення СКР зустрічалася у 5 разів рідше (рис. 1).

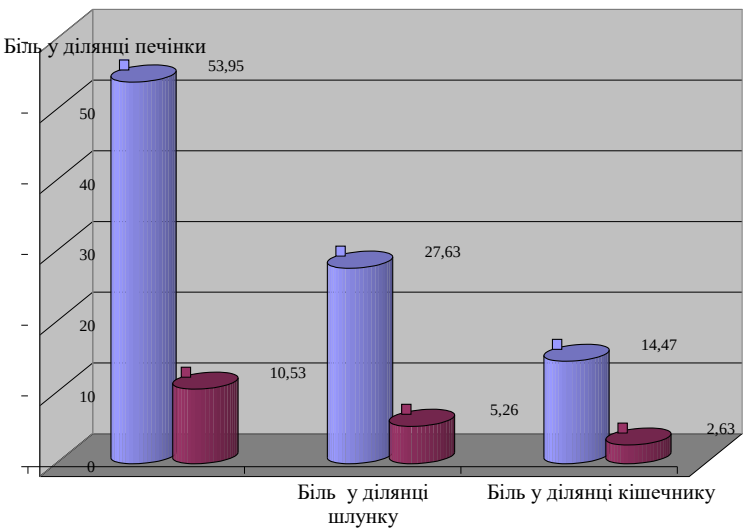


Рис. 1. Динаміка частоти виявлення проявів больового синдрому у дітей з ОГЗ, %

Частота виявлення проявів диспепсичного синдрому наведена на рис. 2. Отримані дані свідчать, що після комплексу лікування з використанням МВ «Вознесенська» у 1/3 дітей значно знизилася явища інтоксикації, характерні для захворювань гепатобіліарної системи.

Частота виявлення зниження апетиту зменшилась від 15,7 % до 2,63 %, гіркота у роті від 19,74 % до 9,21 %, нудоти від 23,6 % до 5,2 %, порушення травлення та роботи

кишечнику, здуття від 23,3 % до 7,8 %, схильності до закрепів від 17,11 % до 6,58 %. Схильність до проносів при надходженні на СКР виявлена у 9 дітей (11,84 %), після лікування тільки у 1 дитини (1,32 %) виникали рідкі періодичні проноси.

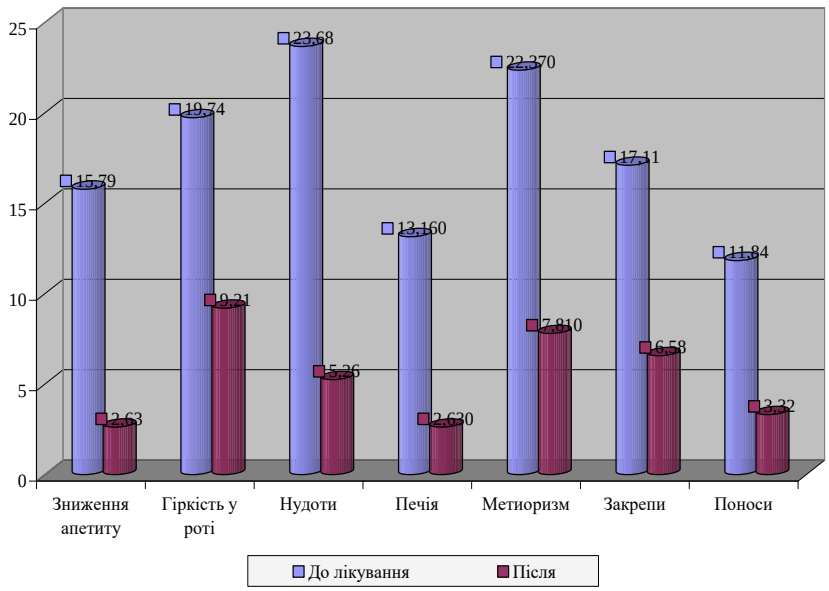


Рис. 2. Динаміка частоти виявлення проявів диспепсичного синдрому у дітей з ОГЗ, %

При вивченні клінічних проявів астенічного синдрому встановлено наявність у 44,74 % обстежених незначних проявів астенії у вигляді слабкості. У 40 (52,6 %) дітей виявлено підвищену втомлюваність, дратівливість, підвищену вимогливість у 42,1 % дітей, майже у 1/3 періодично виникав головний біль (рис. 3).

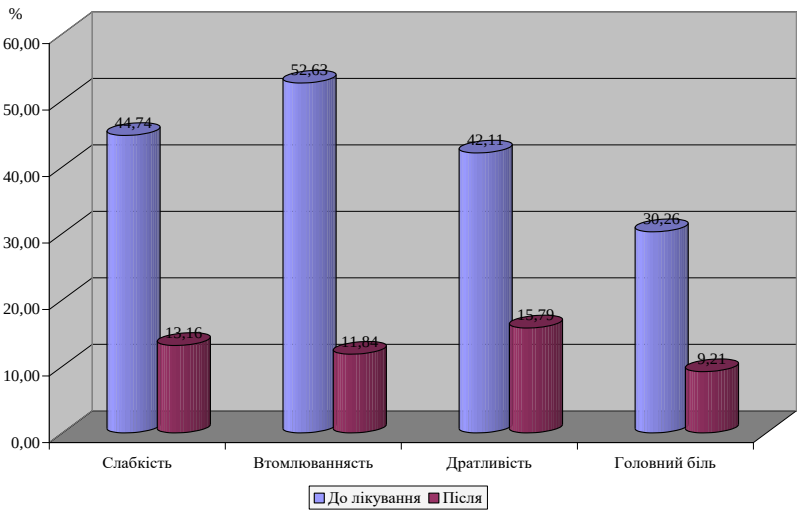


Рис. 3. Частота виявлення клінічних проявів астенічного синдрому у обстежених дітей з ОГЗ, %

Більш вираженими ці скарги були у хворих дітей з давністю захворювання до 3 років після спеціального лікування. Під впливом СКР у більшості хворих зникли або знизились усі прояви астенічного синдрому (рис. 3).

Динаміка даних об’єктивного обстеження теж свідчила про позитивний вплив комплексу з використанням мінеральної води (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка об’єктивних ознак захворювання у обстежених дітей з ОГЗ

Показникі	До лікування, %	Після лікування, %	До лікування, абс.	Після лікування, абс.
Болісність у точці Керра	36,8	3,9	28	3
Болісність у точці І 12	23,6	7,8	18	6
Симптом Ортнера	28,9	7,8	22	6
Симптом Мерфі	11,8	1,3	9	1
Симптом Менделя	6,5	0	5	0
Збільшення печінки	44,7	18,4	34	14

Результати біохімічних досліджень представлено на рис. 4 і табл. 2. Як видно із отриманих даних, при надходженні на лікування у дітей встановлено незначну або помірну активацію ферментів у третини обстежених. Підвищена активність АлАТ до (41,86±1,87) од/л визначена у 34,14 % дітей, АсАТ до (35,9±1,5) од/л у 29,0 %, що свідчить про наявність залишкових явищ цитолізу, у першу чергу, у дітей з супутньою патологією печінки — хронічним вірусним гепатитом (ХВГ) (14 дітей) та токсичною гепатопатією (ТГ) (11 дітей). Активність лужної фосфатази була у межах норми у всіх обстежених та складала (159,8±6,9) МО/л, лактатдегідрогенази (ЛДГ) — (294,0±20,5) МО/л.

Окрім того, у половини дітей в ремісії ОГЗ встановлено порушення ліпідного обміну з помірним підвищенням рівню холестерину (5,28±0,10 ммоль/л), який достовірно зменшувався після прийому МВ (4,07±0,12 ммоль/л). Виявлено тенденцію до зменшення рівня β-ліпопротеїдів та показника тимолової проби (табл. 2).

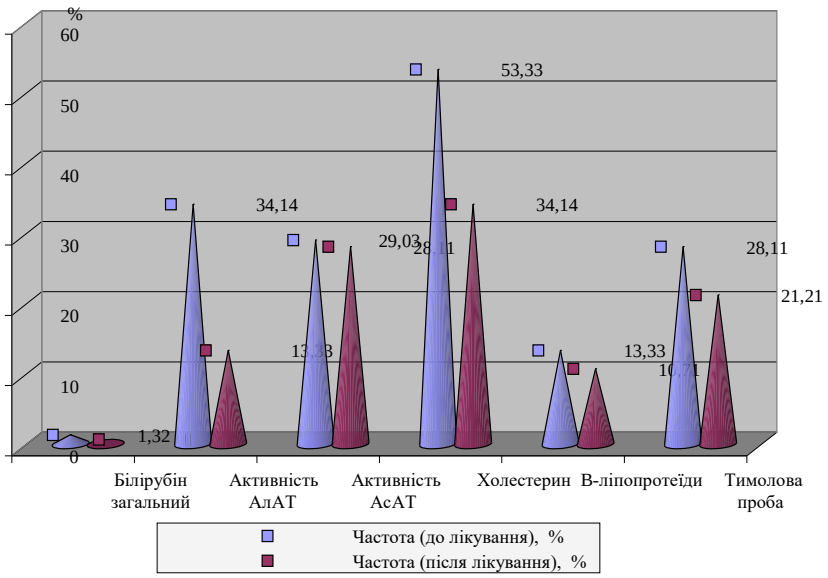


Рис. 4. Динаміка частоти виявлення зрушень деяких біохімічних тестів під впливом мінеральної води «Вознесенська» у дітей з ОГЗ, %

Таблиця 2

Порівняльна динаміка деяких біохімічних показників у дітей у ремісії ОГЗ під впливом застосування лікувального комплексу з МВ «Вознесенська», (M±m)

Показники	До лікування	Після лікування
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,15±0,14	13,31±0,27
Активність АлАТ, од/л	41,86±1,87	27,15±0,99*
Активність АсАТ, од/л	35,95±1,5	28,49±1,56**
Холестерин, ммоль/л	5,28±0,1	4,07±0,12**
β-ліпопротеїди, г/л	4,39±0,43	4,12±0,06
Тимолова проба, ум. од.	4,14±0,20	3,93±0,17
Активність амілази, од/л	44,69±1,43	50,81±0,91
Загальний білок, г/л	74,56±2,70	75,19±1,31

Примітка: *P<0,01; **P<0,05.

Рівень глюкози натще не перевищував норму та складав у середньому (4,39±0,07) ммоль/л, активність амілази теж була у межах норми у всіх дітей (44,69±1,43), що свідчить про відсутність суттєвих уражень підшлункової залози.

Показники сечовини (5,27±0,08 ммоль/л) та креатиніну (47,25±2,47 мкмоль/л) не перевищували нормативних значень у всіх дітей, що свідчило про відсутність порушення функції нирок та відсутності суттєвих явищ інтоксикації.

Отримані дані підтверджують попередні дослідження ефективності санаторно-курортного комплексу для дітей в ремісії онкогематологічних захворювань, в який включали прийом мінеральної гідрокарбонатної хлоридної натрієвої води свердловини № 13 м. Євпаторія. Динаміка біохімічних показників під впливом курсового прийому мінеральної води вказувала на її гепатопротекторний вплив з поліпшенням ферментативних процесів. Відзначали поліпшення ліпідного обміну зі зниженням підвищеного рівня холестерину в сироватці крові, регуляцією зміненого рівня β-ліпопротеїдів [4].

Висновки:

1. Додаткове призначення до загального комплексу реабілітації дітей в періоді ремісії онкогематологічних захворювань мінеральної лікувально-столової води «Вознесенська» позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання у вигляді зникнення або значного зменшення скарг, проявів больового, диспепсичного та астенічного синдромів, а також об'єктивних ознак захворювання.
2. Встановлено суттєве поліпшення показників функціонального стану печінки, яке проявлялось у вірогідному зниженні активності АлАТ (P<0,01) та АсАТ (P<0,05), а також рівня холестерину (P<0,05).
3. Аналіз отриманих результатів свідчить про певну гепатопротекторну дію води «Вознесенська», що узгоджується із даними літератури.

Література:

1. Поберская В. А. Комплексные программы санаторно-курортной реабилитации детей с онкогематологическими заболеваниями / В. А. Поберская // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. – 2010. – № 4. – С. 33 – 36.
2. Обоснование применения минеральных вод в восстановительном лечении детей с онкогематологической патологией / А.В. Паненко, Т. А. Беличенко, Т. В. Польщакова, Е. А. Иваницкая // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2010. – №2. – С. 8 – 12.

3. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике: справочное пособие / А. М. Горячковский. – 2 – е изд. перераб. и доп. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.

4. Янченко Т.С. Динамика показателей соматического и психологического уровней здоровья под влиянием повторных амбулаторных комплексов реабилитации детей после специального лечения злокачественных новообразований / Т.С. Янченко // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2012. – №1. – С. 81 – 84.

References

1. . Poberskaya V. A. Kompleksnyye programmy sanatorno-kurortnoy reabilitatsii detey s onkogematologicheskimi zabolevaniyami / V. A. Poberskaya // Meditsinskaya reabilitatsiya, kurortologiya, fizioterapiya. – 2010. – № 4. – S. 33 – 36.

2. Obosnovaniye primeneniya mineral'nykh vod v vosstanovitel'nom lechenii detey s onkogematologicheskoy patologiyey / A.V. Panenko, T. A. Belichenko, T. V. Pol'shchakova, Ye. A. Ivanitskaya // Medichna reabílítatsíya, kurortologíya, fízíoterapíya. – 2010. – №2. – S. 8 – 12.

3. Goryachkovskiy A. M. Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike: spravochnoye posobiye / A. M. Goryachkovskiy. – 2 – ye izd. pererab. i dop. – Odessa: Ekologiya, 2005. – 616 s.

Yanchenko T.S. Dinamika pokazateley somaticheskogo i psikhologicheskogo urovney zdorov'ya pod vliyaniyem povtornykh ambulatornykh kompleksov reabilitatsii detey posle spetsial'nogo lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy / T.S. Yanchenko // Vestnik fizioterapii i kurortologii. – 2012. – №1. – S. 81 – 84.

Работа поступила в редакцию 23.01.2018 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 618.11- 159.922.8
DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240500

А. В. Камінський

ОСОБИСТІСНИЙ ПРОФІЛЬ БЕЗПЛІДНИХ ПАЦІЄНТОК ЦИКЛІВ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П .Л.Шупика

Summary. Kaminsky A. V. **PERSONAL PROFILE OF INFERTILIZED PATIENTS OF PROGRAMS OF AUXILIARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES. –** *P. L. Shchupik National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyev, Ukraine; e-mail: nosenko.olena@gmail.com.* In the work, the specificity of the personal profile of women of reproductive age suffering from infertility and being patients of cycles of assisted reproductive technologies is assessed. The study included 237 women aged 25-44 years, of whom 103 were infertile and 134 fertile patients. To assess personality characteristics, the Freiburg Personal Questionnaire was used. It was found that the levels of depressivity, introversion and femininity in infertile patients were lower, and the communicability was higher than in fertile women, the consistency of the reproductive function did not have a significant connection with the personal profile of women.

Key words: infertility, assisted reproductive technologies, Freiburg personal questionnaire, personal profile.

© Камінський А. В.

Реферат. Каминский А. В. **ЛИЧНОСТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕСПЛОДНЫХ ПАЦИЕНТОК ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ.** В работе оценена специфика личностного профиля женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием и являющихся пациентками циклов вспомогательных репродуктивных технологий. В исследование были включены 237 женщин в возрасте 25-44 лет, из которых 103 бесплодных и 134 фертильных пациентки. Для оценки свойств личности использовали Фрайбургский личностный опросник. Установлено, что уровни депрессивности, интроверсии и феминности у бесплодных пациенток были ниже, а коммуникабельности выше, чем у фертильных женщин, состоятельность репродуктивной функции не имела значимой связи с личностным профилем женщин.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, Фрайбургский личностный опросник, личностный профиль.

Реферат. Камінський А. В. **ОСОБИСТІСНИЙ ПРОФІЛЬ БЕЗПЛІДНИХ ПАЦІЄНТОК ЦИКЛІВ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ.** У роботі оцінена специфіка особистісного профілю жінок репродуктивного віку, які страждають на безпліддя і є пацієнтками циклів допоміжних репродуктивних технологій. У дослідження були включені 237 жінок віком 25-44 років, з яких 103 безплідних і 134 фертильних жінки. Для оцінки властивостей особистості пацієнток використовували Фрайбурзький особистісний опитувальник. Встановлено, що рівні депресивності, інтроверсії і фемінності у безплідних пацієнток нижчі, а комунікабельності – вищі, ніж у фертильних жінок, спроможність репродуктивної функції не має значимого зв'язку з особистісним профілем жінок.

Ключові слова: безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, Фрайбурзький особистісний опитувальник, особистісний профіль.

Безпліддя - це психологічний стрес і одне з найважливіших кризових явищ для жінок [1-4, 5, 8, 19]. Стрес внаслідок безпліддя може бути також розглянутий на межі допоміжних та копінг-ресурсів особистості [7, 12]. Крім того, діагностичні процедури і лікування безпліддя також можуть вплинути як на психосоматичне, так і сексуальне здоров'я безплідної жінки [1, 2, 5, 15].

Як емоційно стресові ситуації, як само безпліддя, обидва, так і його лікування можуть викликати депресію і тривогу [9]. З іншого боку, тривога та депресивні симптоми можуть бути причиною або наслідком безпліддя. Ефективність лікування безпліддя залежить як від рівня успішності лікувального закладу, так і емоційного благополуччя жінок, які отримують лікування [13]. Крім того, стрес, пов'язаний з безпліддям, може зменшити шанси зачаття, але роль тривоги і депресії щодо результатів безпліддя лікування є суперечливим. Деякі дослідження свідчать про посилення тривоги або депресії, вказують, що це може призвести до зниження вагітності, інші вказують на те, що кілька фізіологічних змінних, такі як вік, тривалість безпліддя, кількість раніше невдалих спроб штучного запліднення, відновлення прохідності маткових труб при безплідді, попередні вагітності, кількість гарної якості перенесених ембріонів і число овоцитів, є незалежними предикторами лікування безпліддя [10].

Якою б не була природа взаємодії, емоційні ефекти безпліддя можуть бути результатом особистісних рис індивідуума [20] і відповідь на безпліддя може залежати від таких атрибутів, як адаптивність, культурні очікування та система соціальної підтримки [17]. Наприклад, зовнішня підтримка з боку родини та друзів може зменшити емоційний вплив безпліддя [3] або, навпаки, бути додатковим стресором [4, 8, 9, 11, 14]. Крім того, непідтримувальні реакції, специфічні для безпліддя, можуть бути пов'язані з збільшеними симптомами депресії та загальним рівнем психологічного стресу, соціальної та соматичної дезадаптації [1, 2, 5].

Одним з найбільш перспективних методів лікування безпліддя є допоміжні репродуктивні технології (ДРТ). Але сама процедура ДРТ є емоційним і фізичним тягарем як для жінки, так й для її партнера. Такі аспекти, як гормональне лікування, багаторазові обстеження, пункція, очікування, коли дозріють статеві клітини, буде чи не буде запліднення, перенос ембріонів, очікування настання клінічної вагітності здатні вплинути

на сутність подружніх взаємовідносин. Різні стадії циклів ДРТ, очікування результатів та невдалі спроби можуть надати негативний вплив на психосоціальні функції та адаптацію жінки та її чоловіка [2].

Тому метою дослідження стало вивчення специфіки особистісного профілю жінок репродуктивного віку, які страждають на безпліддя і є пацієнтками циклів допоміжних репродуктивних технологій.

Матеріал та методи

У дослідження були включені 237 жінок віком 25-44 років. Безпліддя діагностовано у 103 (43,5%) жінок – ці пацієнтки склали групу Б. Решта 134 фертильних жінки увійшли до групи Ф.

У осіб групи Б первинне безпліддя було виявлено у 36 (15,2%) жінок (група Б1), вторинне – у 67 (28,3%) жінок (група Б2). У групі Б2 не мали дітей 26 пацієнток (група Б2н), були діти у 41 пацієнтки (група Б2д).

Для оцінки властивостей особистості пацієнток використовували Фрайбурзький особистісний опитувальник (FPI).

Статистичну обробку матеріалу проводили методами варіаційного, кореляційного та графічного аналізу з використанням критеріїв Стьюдента, Фішера, χ2-квадрат, Манна-Уїтні, Уілкоксона та Мак-Немара, відношення шансів, стандартних та спеціалізованих комп′ютерних програм.

Результати та їх обговорення

Більше половини пацієнток були службовцями: в групі Б – 53,4% жінок, в групі Ф – 54,5% ($p>0,05$), кожна третя - домогосподарка (відповідно 30,1% і 32,1% жінки; $p>0,05$), робітничі професії були найбільш рідкісної категорією (відповідно 16,5% і 18 13,4% жінки; $p>0,05$).

Вивчення психометричних шкал FPI показало (табл.), що частота високої депресивності у респонденток з безпліддям виявилась нижчою у 8,5 раза ($p<0,001$), ніж у фертильних пацієнток. А ось частота високої комунікабельності, екстраверсії і маскулінності в групі Б, навпаки, істотно перевищувала таку в групі Ф: в 1,7 раза ($p<0,03$), в 1,8 ($p<0,002$) і в 4,2 ($p<0,02$) відповідно.

Порівняльний аналіз профілей особистості груп Б1 і Б2 виявив, що при вторинному безплідді частіше, ніж при первинному відзначались низька спонтанна агресивність (у 1,8 раза, $p<0,007$) та низька сором'язливість (в 6,1, $p<0,03$), а при первинному – висока відкритість (в 1,8 раза, $p<0,04$) та висока емоційна лабільність (в 2,4, $p<0,007$).

У вторинно безплідних пацієнток з дітьми в порівнянні з такими без дітей в 3,1 раза частіше зустрічалася висока невротичность ($p<0,02$), в 4,3 частіше низька екстраверсія ($p<0,04$), а у пацієнток без дітей – в 3,4 раза частіше відмічена висока комунікабельність ($p<0,002$) та в 1,4 – низька спонтанна агресивність ($p<0,04$). Профіль особистості респонденток групи Б2д не мав значних відмінностей від профілю фертильних пацієнток і мало відрізнявся від показників жінок з первинним безпліддям. А ось жінки групи Б2н демонстрували найнижчу невротичність, мінімальну спонтанну агресивність, найвищу комунікабельність і найнижчу інтроверсію і емоційну лабільність серед жінок усіх досліджуваних вибірок. Такий профіль відповідає високій маскулінності, і, дійсно, кожна четверта жінка даної групи мала даний психотип. У жінок груп Б2д і Ф він спостерігався в поодиноких випадках –відповідно в 5,6 і 8,7 рази рідше, ніж у вибірці Б2н (див. табл.).

Узагальнюючи результати дослідження особистісного профілю пацієнток з безпліддям, в першу чергу слід відзначити низьку частоту вираженої депресивності, яка виявлена в поодиноких випадках – 2,9 % проти 24,6 % у фертильних пацієнток (відношення шансів ВШ = 9,6; 95% ДІ 5,3-14,0). Тобто, безплідним пацієнткам були більшою мірою властиві життєрадісність, енергійність і підприємливість, гнучкість і багатосторонність психіки, невимушеність у міжособистісних відносинах, впевненість в своїх силах, успішність у виконанні різних видів діяльності, що вимагають активності, ентузіазму і рішучості.

До особливостей інфертильних жінок слід також зарахувати досить низьку інтроверсію, що характерно для осіб активних, честолюбних, що прагнуть до суспільного визнання, лідерства, не мають труднощів у встановленні контактів, охоче беруть на себе керівні ролі у взаєминах з оточуючими, що володіють високою соціальною активністю, вміло оцінюють взаємини в колективі і використовують інших людей для досягнення своїх

власних цілей.

Високі значення шкали товариськості безплідних пацієнток свідчать за властиву для них виражену потребу в спілкуванні і постійну готовність до її задоволення. Такі індивідууми легко сходяться з людьми, мають широке коло друзів, люблять працювати і відпочивати в колективі, активно допомагають ближнім, беруть активну участь в їх житті.

Ще однією відмінною особливістю безплідних жінок була підвищена частота маскулінного психотипу. Для таких респонденток була характерна психічна діяльність за чоловічим типом з притаманними їй сміливістю, підприємливістю, прагненням до самоствердження, схильністю до ризику, швидких, рішучих дій без достатнього їх обмірковування. Їх інтереси вузькі і практичні, судження тверезі і реалістичні, в поведінці бракує оригінальності. Вони намагалися уникати складних, заплутаних ситуацій, погано розбиралися в істинних мотивах своєї і чужої поведінки, поблажливо ставилися до своїх слабкостей, були не схильні щодо рефлексії та самоаналізу, любили чуттєві задоволення.

У доступній науковій літературі ми не знайшли публікацій, що підтверджують наші висновки про те, що рівні депресивності, інтроверсії і фемінності у безплідних пацієнток нижчі, а комунікабельності – вищі, ніж у фертильних жінок. Найбільш близькими до наших висновків є результати дослідження M. Bidzan et al. (2011) [6], згідно з якими спроможність репродуктивної функції не має значимого зв'язку з особистісним профілем жінок.

Таблиця

Розподіл бальної оцінки шкал опитувальника FPI пацієнток циклів ДРТ, n (%)

Шкала опитувальника FPI	Наявність безпліддя		Вид безпліддя		Наявність дітей у групі Б2	
	група Б, n=103	група Ф, n=107	група Б1, n=36	група Б2, n=67	група Б2н, n=26	група Б2д, n=41
Висока невротичність	45 (43,7)	55 (41,0)	19 (52,8)	26 (38,8)	5 (19,2) $^{2, 3}$	22 (53,7)
Низька спонтанна агресивність	68 (66,0)	86 (64,2)	15 (42,7)	52 (77,6)^{22}	24 (92,3)$^{1, 222, 3}$	27 (65,9)
Висока депресивність	3 (2,9) ^{111}	33 (24,6)	-	3 (4,5)^{11}	-	3 (7,3)
Висока дратівливість	37 (35,9)	33 (24,6)	17 (47,2)^{1}	20 (29,9)	6 (23,1)	14 (34,1)
Висока комунікабельність	40 (38,8)^{1}	31 (23,1)	12 (33,3)	28 (41,8)^{1}	18 (69,2)$^{111, 2, 33}$	9 (22,0)
Низька врівноваженість	48 (46,6)	65 (48,5)	19 (52,8)	29 (43,3)	9 (34,6)	21 (51,2)
Низька реактивна агресивність	58 (56,3)	58 (43,3)	19 (52,8)	39 (58,2)	18 (69,2) ^{1}	21 (51,2)
Низька сором'язливість	22 (21,4)	19 (14,2)	2 (5,6)	20 (29,9)$^{1, 2}$	8 (30,8) ^{2}	12 (29,3)^{2}
Висока відкритість	45 (43,7)	44 (32,8)	22 (61,1)^{1}	23 (34,3)^{1}	6 (23,1) ^{2}	17 (41,5)
Висока інтроверсія	30 (29,1)^{11}	57 (53,0)	7 (19,4)^{11}	23 (34,3)^{1}	3 (11,5)$^{11, 3}$	21 (51,2)^{2}
Висока емоційна лабільність	33 (32,0)	45 (33,6)	19 (52,8)	15 (22,4)^{2}	3 (11,5) ^{22}	12 (29,3)
Висока маскулінність	13 (12,6)^{1}	4 (3,0)	5 (13,9)^{1}	8 (11,9)^{1}	6 (23,1)^{111}	2 (4,9)

Примітка: ^{1}, ^{11}, ^{111} – значимість різниці відносно показника жінок групи Ф; ^{2}, ^{22}, ^{222} – групи Б1; ^{3}, $^{33, 333}$ – групи Б2д відповідно $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ (χ^2- критерій і точний критерій Фішера).

Висновки

Поліпшення емоційно-мотиваційної сфери особистості потребують більшою мірою фертильні жінки. Профіль особистості пацієнток з безпліддям є неоднорідним. На тлі первинного безпліддя частіше спостерігається підвищена спонтанна агресивність, у таких пацієнток підвищений рівень психопатизації, що створює передумови для імпульсивної поведінки, з відсутністю соціальної конформності, з поганим самоконтролем, з невмінням

або небажанням стримувати задоволення своїх бажань. Такі жінки більш сором'язливі і відкриті, тобто більш схильні до стресового реагування на звичайні життєві ситуації за пасивно-оборонним типом, більш тривожні, скуті, невпевнені, високо самокритичні, часто відчувають труднощі в соціальних контактах і при цьому прагнуть до довірливо-відвертої взаємодії з оточуючими людьми. Все це поєднується з високою емоційною лабільністю, що вказує на часті коливання настрою, підвищену збудливість, дратівливість, недостатню саморегуляцію. Такі жінки мають тонку духовну організацією, чутливі, вразливі, з художнім сприйняттям навколишнього, занурені в фантазії, вірші і музику. Реальне життя легко їх ранить.

Особливим є психотип безплідних жінок, в анамнезі яких при наявності вагітностей відсутні пологи. Їх особистісний профіль виглядає досить гармонійним: товариські неагресивні екстраверти з низьким рівнем невротичності і емоційної лабільності. І тільки висока частота маскулинного психотипу певною мірою кореспондується з репродуктивними проблемами цих пацієнток.

Наявність дітей тісніше асоціюється з особливостями особистості, ніж фактор безпліддя.

Література

1. Адамов ММ. Психологическая характеристика женщин, у которых для лечения бесплодия использовали вспомогательные репродуктивные технологии. Здоровье женщины. 2012; 8: 198-200.
2. Гарданова ЖР. Тревожно-депрессивные расстройства у женщин в программе экстракорпорального оплодотворения. Вестник ОГУ. 2006; 12: 171-177.
3. Федина ЛП. Исследование индивидуально-психологических особенностей бесплодных супружеских пар, вступивших в протоколы экстракорпорального оплодотворения. Вестник МГГУ им. М.А. Шолохова. 2011; 1: 103-108.
4. Шлемкевич АМ, Вдовиченко СЮ. Пограничные психические расстройства у пациенток в процессе лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. Здоровье женщины. 2009; 6:187-189.
5. Ясюкевич ЮВ, Уразаев АМ, Берестнева ОГ, Шелехов ИЛ, Миненко ЛИ, Шабанов ЛВ. Развитие личностной сферы женщины как субъекта репродуктивного поведения в современной системе социальных ролей. Вестник ТГПУ. 2009; 11: 120-125.
6. Bidzan M, Podolska M, Bidzan L, Smutek J. Personality traits and the feeling of loneliness of women treated for infertility. Ginekol Pol. 2011; 82(7):508-13.
7. Chu K, Zhang Q, Han H, Xu C, Pang W, Ma Y, Sun N, Li W. A systematic review and meta-analysis of nonpharmacological adjuvant interventions for patients undergoing assisted reproductive technology treatment. Int J Gynaecol Obstet. 2017 Dec;139(3):268-277. doi: 10.1002/ijgo.12310.
8. Girard E, Galani V, Toma S, Streuli I. Psychological distress and infertile couple : a global approach. Rev Med Suisse. 2017 Feb 8;13(549):371-374.
9. Haemmerli Keller K, Alder G, Loewer L, Faeh M, Rohner S, von Wolff M. Treatment-related psychological stress in different in vitro fertilization therapies with and without gonadotropin stimulation. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Mar;97(3):269-276. doi: 10.1111/aogs.13281.
10. Karlidere T1, Bozkurt A, Ozmenler KN, Ozsahin A, Kucuk T, Yetkin S. The influence of emotional distress on the outcome of in-vitro fertilization (IVF) and/or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) treatment among infertile Turkish women. Isr J Psychiatry Relat Sci. 2008;45(1):55-64.
11. Lakatos E, Szigeti JF, Ujma PP, Sexty R, Balog P. Anxiety and depression among infertile women: a cross-sectional survey from Hungary. BMC Womens Health. 2017 Jul 24;17(1):48. doi: 10.1186/s12905-017-0410-2.
12. LoGiudice JA, Massaro J. The impact of complementary therapies on psychosocial factors in women undergoing in vitro fertilization (IVF): A systematic literature review. Appl Nurs Res. 2018 Feb;39:220-228. doi: 10.1016/j.apnr.2017.11.025.
13. Neter E, Goren S. Infertility Centrality in the Woman's Identity and Goal Adjustment Predict Psychological Adjustment Among Women in Ongoing Fertility Treatments. Int J Behav Med. 2017 Dec;24(6):880-892. doi: 10.1007/s12529-017-9693-9.

14. Nicoloro-SantaBarbara JM, Lobel M, Bocca S, Stelling JR, Pastore LM. Psychological and emotional concomitants of infertilitydiagnosis in women with diminished ovarian reserve or anatomical cause of infertility. Fertil Steril. 2017 Jul;108(1):161-167. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.008.

15. Omidvar S, Faramarzi M, Hajian-Tilak K, Nasiri Amiri F. Associations of psychosocial factors with pregnancy healthy life styles. PLoS One. 2018 Jan 25;13(1):e0191723. doi: 10.1371/journal.pone.0191723.

16. Oti-Boadi M, Oppong Asante K. Psychological health and religious coping of Ghanaian women with infertility. Biopsychosoc Med. 2017 Jul 12;11:20. doi: 10.1186/s13030-017-0105-9.

17. Rockliff HE, Lightman SL, Rhidian E, Buchanan H, Gordon U, Vedhara KA. A systematic review of psychosocial factors associated with emotional adjustment in vitro fertilization patients./ Hum Reprod Update. 2014; 20 (4): 594-613.

18. Salih Joelsson L, Tydén T, Wanggren K, Georgakis MK, Stern J, Berglund A, Skalkidou A. Anxiety and depression symptoms among sub-fertile women, women pregnant after infertility treatment, and naturally pregnant women. Eur Psychiatry. 2017 Sep;45:212-219. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.07.004.

19. Sominsky L, Hodgson DM, McLaughlin EA, Smith R, Wall HM, Spencer SJ. Linking Stress and Infertility: A Novel Role for Ghrelin. Endocr Rev. 2017 Oct 1;38(5):432-467. doi: 10.1210/er.2016-1133.

20. Volgsten H, Ekselius L, Poromaa IS, Svanberg AS. Personality traits associated with depressive and anxiety disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010; 89 (1): 27-34.

21. Yamanaka-Altenstein M, Henrich E, Heinrichs N. Motivational Goals and Couple Relationship Quality in a Sample of Individuals with Infertility. Psychother Psychosom Med Psychol. 2017 Dec;67(12):514-524. doi: 10.1055/s-0043-109019.

References

1. Adamov MM. Psychological characteristics of women who used auxiliary reproductive technologies for the treatment of infertility. Women's health. 2012; 8: 198-200.

2. Gardanova ZR. Anxious-depressive disorders in women in the program of extracorporeal fertilization. Bulletin of the OSU. 2006; 12: 171-177.

3. Fedina LP. Investigation of the individual psychological characteristics of infertile couples who entered into the protocols of in vitro fertilization. Bulletin of MSGU after them. M.A. Sholokhov. 2011; 1: 103-108.

4. Shlemkevich AM, Vdovichenko SY. Borderline mental disorders in patients in the process of infertility treatment by methods of assisted reproductive technologies. Women's health. 2009; 6: 187-189.

5. Yasyukevich SE, Urazaev AM, Berestneva OG, Shelekhov IL, Minenko LI, Shabanov LV. Development of the personal sphere of women as a subject of reproductive behavior in the modern system of social roles. Bulletin of TSPU. 2009; 11: 120-125.

6. Bidzan M, Podolska M, Bidzan L, Smutek J. Personality traits and the feeling of loneliness of women treated for infertility. Ginekol Pol. 2011; 82(7):508-13.

7. Chu K, Zhang Q, Han H, Xu C, Pang W, Ma Y, Sun N, Li W. A systematic review and meta-analysis of nonpharmacological adjuvant interventions for patients undergoing assisted reproductive technology treatment. Int J Gynaecol Obstet. 2017 Dec;139(3):268-277. doi: 10.1002/ijgo.12310.

8. Girard E, Galani V, Toma S, Streuli I. Psychological distress and infertile couple : a global approach. Rev Med Suisse. 2017 Feb 8;13(549):371-374.

9. Haemmerli Keller K, Alder G, Loewer L, Faeh M, Rohner S, von Wolff M. Treatment-related psychological stress in different in vitro fertilization therapies with and without gonadotropin stimulation. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Mar;97(3):269-276. doi: 10.1111/aogs.13281.

10. Karlidere T1, Bozkurt A, Ozmenler KN, Ozsahin A, Kucuk T, Yetkin S. The influence of emotional distress on the outcome of in-vitro fertilization (IVF) and/or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) treatment among infertile Turkish women. Isr J Psychiatry Relat Sci. 2008;45(1):55-64.

11. Lakatos E, Szigeti JF, Ujma PP, Sexty R, Balog P. Anxiety and depression among infertile women: a cross-sectional survey from Hungary. BMC Womens Health. 2017 Jul 24;17(1):48. doi: 10.1186/s12905-017-0410-2.

12. LoGiudice JA, Massaro J. The impact of complementary therapies on psychosocial factors in women undergoing in vitro fertilization (IVF): A systematic literature review. Appl Nurs Res. 2018 Feb;39:220-228. doi: 10.1016/j.apnr.2017.11.025.

13. Neter E, Goren S. Infertility Centrality in the Woman's Identity and Goal Adjustment Predict Psychological Adjustment Among Women in Ongoing Fertility Treatments. Int J Behav Med. 2017 Dec;24(6):880-892. doi: 10.1007/s12529-017-9693-9.

14. Nicoloro-SantaBarbara JM, Lobel M, Bocca S, Stelling JR, Pastore LM. Psychological and emotional concomitants of infertilitydiagnosis in women with diminished ovarian reserve or anatomical cause of infertility. Fertil Steril. 2017 Jul;108(1):161-167. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.008.

15. Omidvar S, Faramarzi M, Hajian-Tilak K, Nasiri Amiri F. Associations of psychosocial factors with pregnancy healthy life styles. PLoS One. 2018 Jan 25;13(1):e0191723. doi: 10.1371/journal.pone.0191723.

16. Oti-Boadi M, Oppong Asante K. Psychological health and religious coping of Ghanaian women with infertility. Biopsychosoc Med. 2017 Jul 12;11:20. doi: 10.1186/s13030-017-0105-9.

17. Rockliff HE, Lightman SL, Rhidian E, Buchanan H, Gordon U, Vedhara KA. A systematic review of psychosocial factors associated with emotional adjustment in vitro fertilization patients./ Hum Reprod Update. 2014; 20 (4): 594-613.

18. Salih Joelsson L, Tydén T, Wanggren K, Georgakis MK, Stern J, Berglund A, Skalkidou A. Anxiety and depression symptoms among sub-fertile women, women pregnant after infertility treatment, and naturally pregnant women. Eur Psychiatry. 2017 Sep;45:212-219. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.07.004.

19. Sominsky L, Hodgson DM, McLaughlin EA, Smith R, Wall HM, Spencer SJ. Linking Stress and Infertility: A Novel Role for Ghrelin. Endocr Rev. 2017 Oct 1;38(5):432-467. doi: 10.1210/er.2016-1133.

20. Volgsten H, Ekselius L, Poromaa IS, Svanberg AS. Personality traits associated with depressive and anxiety disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010; 89 (1): 27-34.

21. Yamanaka-Altenstein M, Henrich E, Heinrichs N. Motivational Goals and Couple Relationship Quality in a Sample of Individuals with Infertility. Psychother Psychosom Med Psychol. 2017 Dec;67(12):514-524. doi: 10.1055/s-0043-109019.

Работа поступила в редакцию 05.02.2018 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 618.145-002:167.7(048)
DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240705

І. З. Гладчук, О. М. Носенко, Т. П. Чуєва-Павловська, О. М. Котюга

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЇДНОЮ ХВОРОБОЮ

Одеський національний медичний університет

Summary. Gladchuk I. Z., Nosenko O. M., Chueva-Pavlovska T. P., Kosyuga O. M. **RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE PREGNANCY COURSE AND DELIVERY IN WOMEN WITH ENDOMETRIOID DISEASE.** At the article it was studied the relationship between the previous history of endometriosis and the course and results of pregnancies that have come about with a natural and artificial concept. A retrospective analysis of the peculiarities of pregnancy and childbirth in 222 women with endometrioid disease of the research and 220 ones of control groups without endometriosis was performed. It has been established that endometrioid disease has a negative effect on the course of pregnancy and contributes to the development of anemia, the threat of abortion and premature birth, abnormalities, placenta dysfunction, fetal growth retardation syndrome, preeclampsia, gestational diabetes mellitus, increased premature births, caesarean section, postpartum bleeding, as well as the birth of children with a lower body weight. Conducting in women with endometrioid illness of artificial fertilization leads to an increase in the number of cases of operative delivery by cesarean section.

Key words: endometrioid disease, anamnesis, pregnancy, complications, childbirth, newborns.

Реферат. Гладчук И. З., Носенко Е. Н., Чуева-Павловская Т. П., Косюга О. Н. **РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОДНОЙ БОЛЕЗНЬЮ**. В статье проведено изучение связи между наличием эндометриоза, течением и исходами беременностей, наступивших при естественной и искусственной концепции. Проведен ретроспективный анализ особенностей течения беременности и родов у 222 женщин с эндометриоидной болезнью исследовательской и 220 контрольной группы без наличия эндометриоидной болезни. Установлено, что эндометриоидная болезнь оказывает негативное влияние на течение беременности и способствует развитию анемии, угрозы прерывания беременности и преждевременных родов, многоводия, дисфункции плаценты, синдрома задержки роста плода, преэклампсии, гестационного сахарного диабета, повышению частоты преждевременных родов, кесарева сечения, послеродового кровотечения, а также рождению детей с более низкой массой тела. Проведение у женщин с эндометриоидной болезнью искусственного оплодотворения приводит к увеличению числа случаев оперативного родоразрешения путем операции кесарево сечение.

Ключевые слова: эндометриоидная болезнь, анамнез, беременность, осложнения, роды, новорожденные.

Реферат. Гладчук І. З., Носенко О. М., Чуєва-Павловська Т. П., Косюга О. М. **РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЇДНОЮ ХВОРОБОЮ.** У статті проведено вивчення зв'язку між наявністю ендометріозу, перебігом та результатами вагітностей, що наступили при природній і штучній концепції. Проведено ретроспективний аналіз особливостей перебігу вагітності та пологів у 222 жінок з ендометріоїдною хворобою дослідницької та 220 контрольної групи без наявності ендометріоїдної хвороби. Встановлено, що ендометріоїдна хвороба справляє негативний вплив на перебіг вагітності і сприяє розвитку анемії, загрози переривання вагітності та передчасних пологів, багатоводдя, дисфункції плаценти, синдрому затримки

© Гладчук І. З., Носенко О. М., Чуєва-Павловська Т. П., Косюга О. М.

росту плода, прееклампсії, гестаційного цукрового діабету, підвищенню частоти передчасних пологів, кесарського розтину, післяпологової кровотечі, а також народженню дітей з більш низькою масою тіла. Проведення у жінок з ендометріоїдної хворобою штучного запліднення призводить до збільшення числа випадків оперативного розродження шляхом операції кесарів розтин.

Ключові слова: ендометріоїдна хвороба, анамнез, вагітність, ускладнення, пологи, новонароджені.

Незважаючи на столітню історію вивчення різних аспектів ендометріозу, це захворювання залишається однією із центральних медико-соціальних проблем. Ендометріоз посідає третє місце в структурі гінекологічних захворювань і уражає понад 50% жінок репродуктивного віку, негативно впливаючи на психоемоційний стан, знижує працездатність і репродуктивну функцію [1]. Ендометріоз може мати негативний вплив на гестаційний процес і може збільшити ризик несприятливих акушерських результатів. Однак дослідження, які вивчають зв'язок між ендометріозом і несприятливими результатами вагітності, досить суперечливі [6]. Отримано дані про те, що існує більш високий ризик передчасних пологів, передлежання плаценти і оперативного розродження шляхом операції кесаревого розтину [12]. В іншому дослідженні, проте, зроблений протилежний висновок і підкреслено, що ендометріоз не впливає на результат вагітності [13].

Значна частина пацієнток з ендометріозом досягають вагітності шляхом допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), які безпосередньо самі по собі, незалежно від наявності ендометріозу, впливають на перебіг і результати вагітності [15, 17].

Тому метою роботи стало вивчення зв'язку між попередньою історією ендометріозу, перебігом та результатами вагітностей, що наступили при природній і штучній концепції.

Матеріал і методи

Проведено ретроспективний аналіз особливостей перебігу вагітності та пологів у 222 жінок з ендометріоїдною хворобою дослідницької групи І та 220 контрольної групи К без наявності ендометріоїдної хвороби, які народжували протягом 2009-2016 років у КУ «Пологовий будинок № 1» м. Одеси. Ендометріоз оцінювали відповідно до переглянутої класифікації Американського товариства репродуктивної медицини (АТРМ) [3].У 220 учасників контрольної групи не було гінекологічних захворювань до вагітності, вони народжували у тому ж пологовому будинку. Це дослідження призначалося для оцінки ризику несприятливих результатів вагітності серед жінок в дослідницькій групі в порівнянні з такими в контрольній групі.

Крім того, дослідження також порівняло результати вагітності у жінок з ендометріоїдною хворобою в підгрупах між тими, хто завагітнів в циклах ДРТ (підгрупа А), і тими, хто завагітнів після природної концепції (підгрупа В). Усі жінки раніше не народжували і мали одноплідні вагітності. Несприятливі результати вагітності включали гестаційна ускладнення, післяпологову кровотечу, кесарів розтин, передчасні пологи, відшарування плаценти, дистрес плода. Оцінка новонароджених включала оцінку за шкалою Апгар на 5-й хвилині, масу при народженні та гестаційний вік при пологах.

Критерії включення в дослідницьку групу І були наступними: наявність в анамнезі лапароскопічної хірургії з приводу ендометріозу; вік від 18 до 35 років; регулярні звичайні пренатальні обстеження у жіночій консультації протягом усієї вагітності і пологи водному й тому ж пологовому будинку. Критерії виключення з обох груп включали злоякісні новоутворення, ендокринні захворювання, серцево-судинну та ниркову патологію. Жінки з підозрою на симптоми ендометріозу, але відсутність хірургічного підтвердження ендометріоїдної хвороби були виключені з дослідження.

Статистичний аналіз отриманих даннях був проведений з використанням програмного пакету SPSS 22.0 для Windows (SPSS Inc., США). Категоріальні змінні порівнювалися з використанням тесту χ-квадрат або точного тесту Фішера. Параметричні величини порівнювалися з використанням t-тесту Ст'юдента або U-тесту Манна-Уїтні. Для оцінки різниці між підгрупою пацієнток, у яких вагітність наступила в циклах ДРТ і підгрупою, у яких вагітність стала результатом природного зачаття, за несприятливими результатами вагітності використовувалися бінарні і поліноміальні моделі логістичної регресії. Коефіцієнти відношення шансів (ВШ) з 95% довірчими інтервалами (ДІ) були

отримані після коригування для пов'язаних факторів. Значення p<0,05 вказувало на статистичну значущість.

Результати та їх обговорення

У групі І у 69,37 % (154) пацієнток був діагностований ендометріоз І / ІІ стадії, а 30,63 % (68) особам був виставлений діагноз ендометріозу стадії ІІІ/IV. Викидень спостерігався у 24,32 % (54) жінок у групі І, у 22,97 % (51) випадків це був ранній мимовільний аборт и у 1,35 % (3) – пізній. Відповідно до класифікації АТРМ серед пацієнток, які перенесли викидень, у 33,33 % (18) жінок був діагностований ендометріоз стадії І / ІІ, а у 66,67 % (36) жінок був діагностований ендометріоз стадії ІІІ/IV (ВШ 0,25; 0,11-0,56). 75,68 % (168) жінок дослідницької групи досягли живонародження.

Вік обстежених групи І при пологах (26,65±0,25 років) перевищував такий у групі К (25,14±0,33 роки, p<0,01), але розподіл віку жінок до 28 років і понад 28 років вірогідно між групами не відрізнявся – 72,07 і 27,93 % проти 77,27 і 22,73 %. Індекс маси тіла у жінок з ендометріоїдною хворобою був менший, ніж в контролі – 20,71±0,22 проти 21,94±0,27 кг/м^2 (p<0,01). Пацієнток групи І відрізняв більш пізній вік менархе (13,20±0,09 проти 12,70±0,09 років, p<0,01), більш тривалі менструації (5,61±0,08 проти 5,29±0,06 днів, p<0,01) і менструальний цикл (27,82±0,16 проти 27,30±0,16 днів, p<0,02). Для жінок з ендометріоїдною хворобою була характерна частіша наявність рясних менструацій (32,43 % (72) проти 19,09 % (42); ВШ 2,03±0,22; 95% ДІ 1,31-3,15) і дисменореї (61,71 % (137) проти 22,73 % (50); ВШ 5,48±0,21; 95% ДІ 3,62-8,30).

У жінок з ендометріоїдною хворобою порівняно з контрольною групою частіше зустрічався СПКЯ (16,22 % (36) проти 1,36 % (3), p<0,01; ВШ 14,47±0,61; 95% ДІ 4,39-47,69); ектопія шийки матки (26,13 % (58) проти 17,73 % (39), p<0,01; ВШ 1,64±0,23; 95% ДІ 1,04-2,59); аднексит в анамнезі (51,35 % (114) проти 5,00 % (11), p<0,01; ВШ 20,06±0,34; 95% ДІ 10,36-38,84); лейоміома матки (8,11 % (18) проти 0,91 % (2), p<0,01; ВШ 9,62±0,75; 2,21-41,97); гіперплазія ендометрія в анамнезі (7,21 % (16) проти 0,00 % (0), p<0,01); аденоміоз (64,86 % (144) проти 0,00% (0), p<0,01; безпліддя (48,65 % (108) проти 6 (2,73 %), p<0,01; ВШ 33,79±0,44; 95% ДІ 14,40-79,29).

Досліджувані групи були однорідними за паритетом вагітності: у групі І вагітність була першою у 82,88 % (184) осіб і ≥ 2-ою – у 17,12 % (38), у групі К відповідно – 85,00 % (187) і 15,00 % (33). Але, якщо в контролі серед 33 жінок попередні вагітності у 93,94 % (31) осіб закінчилися штучним перериванням і лише у 6,06 % (2) – викиднями, то серед 38 жінок з ендометріоїдною хворобою 60,53 % (23) осіб мали штучні переривання вагітності і 44,74 % (17) – викидні. Таким чином, у жінок групи І попередні вагітності в 7,38 раза частіше завершувалися мимовільним перериванням (ВШ 12,55±0,80; 95% ДІ 2,62-60,10).

Були проаналізовані результати вагітності у дослідницькій та контрольній групі (табл. 1).

Був застосований множинний аналіз за допомогою моделі логістичної регресії, з урахуванням віку при пологах і паритету вагітності. Він показав, що у дослідницькій групи був статистично значимо підвищений ризик анемії в 1,62 раза, анемії середнього та тяжкого ступеня – в 3,33, загрози переривання вагітності – в 2,12, загрози передчасних пологів – в 2,07, багатоводдя – в 2,31, дисфункції плаценти – в 3,55, синдрому затримки росту плода – в 7,43, прееклампсії – в 10,10, гестаційного цукрового діабету – в 5,94, кесарського розтину – в 2,08, післяпологової кровотечі – в 2,39, передчасних пологів – в 5,36. Середня маса плода при народженні у жінок з ендометріоїдною хворобою була нижче за аналогічну у контрольній групі на 280 г (3195±42 проти 3475±32 г), а термін гестації менше на 1,49 тижня (37,53±0,22 проти 39,02±0,08 тижнів).

Проведений аналіз результатів вагітності та пологів у жінок з ендометріоїдною хворобою в залежності від штучної та природної концепції (табл. 2) показав відсутність статистично значущої різниці між підгрупами практично за усіма досліджуваними показниками, окрім частоти кесарського розтину. У підгрупі хворих на ендометріоїдну хворобу з індукованою вагітністю в циклах ДРТ частота оперативного розроджування шляхом кесарського розтину перевищувала таку при природній концепції в 1,91 раза (52,73 % (29) проти 27,54 % (46), p<0,01).

Таблиця1

Результати вагітності та перших пологів у жінок з ендометріоїдною хворобою та без такої

Показник	Група І, n=222	Група К, n=220	ВШ (95%ДІ)	P<
Анемія	95(42,79)	58(26,36)	1,54±0,21 (1,03-2,11)	0,01
Анемія середнього та тяжкого ступеня, n(%)	47(21,17)	14(6,36)	11,66±0,48 (4,52-29,92)	0,04
Загроза переривання вагітності, n(%)	60(27,03)	28(12,73)	2,92±0,26 (1,75-4,86)	0,01
Загроза передчасних пологів, n(%)	25(11,26)	12(5,45)	2,20±0,37 (1,08-4,50)	0,03
Багатоводдя, n(%)	21(9,46)	9(4,09)	2,45±0,41 (1,10-5,48)	0,02
Дисфункція плаценти, n(%)	86(38,74)	24(10,91)	5,16±0,26 (3,12-8,54)	0,01
Синдром затримки росту плода, n(%)	15(6,76)	2(0,91)	7,90±0,76 (1,78-34,96)	0,01
Прееклампсія, n(%)	14(6,31)	3(1,36)	4,87±0,64 (1,37-17,19)	0,01
Гестаційний цукровий діабет, n(%)	24 (10,81)	4(1,82)	6,55±0,55 (2,23-19,20)	0,01
Передлежання плаценти, n(%)	9(4,05)	4(1,82)	2,28±0,61 (0,69-7,55)	0,16
Дистрес плода, n(%)	21 (9,46)	12 (5,45)	1,81±0,38 (0,87-3,78)	0,11
Кесарів розтин, n(%)	75 (33,78)	42 (19,09)	2,16±0,22 (1,40-3,35)	0,01
Післяпологова кровотеча, n(%)	34 (15,32)	16 (7,27)	2,31±0,32 (1,23-4,31)	0,01
Передчасні пологи, n(%)	38 (17,12)	8 (3,64)	5,47±0,40 (2,49-12,03)	0,01
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині	7,84±0,05	7,95±0,05	-	0,15
Середня маса плода при народженні, у г	3195±42	3475±32	-	0,01
Термін гестації під час пологів, у тижнях	37,53±0,22	39,02±0,08	-	0,01

Результати вагітності у жінок з ендометріоїдною хворобою, за даними літератури, являються суперечливими. Деякі дослідження стверджують, що ендометріоз не впливає на перебіг та результати вагітності [6, 15]. У той же час інші автори виявили, що жінки з ендометріозом часто мають несприятливі результати вагітності, що узгоджується з нашими результатами [11, 13, 16]. У загальнонаціональному шотландському дослідженні ендометріоз виявився фактором ризику передлежання плаценти, післяпологової кровотечі і передчасних пологів при прогресуючій вагітності [16]. Австралійське ретроспективне когортне дослідження повідомило, що ускладнення вагітності у жінок з ендометріозом, вагітність у яких була індукована в циклах ДРТ, включали більше випадків первинної післяпологової кровотечі і передлежання плаценти, ніж у пацієнток без ендометріозу [9]. Китайське ретроспективне когортне дослідження також підтвердило вплив ендометріозу на результати вагітності і отримало аналогічний результат [12]. Зв'язок ендометріоїдної хвороби з гіпертензивними порушеннями під час вагітності продовжує залишатися спірним питанням. У проведеному дослідженні виявлена значуща залежність між прееклампсією і ендометріозом, що збігається з результатами попередніх досліджень [10, 13, 16], але відрізняється від даних канадського дослідженні, за якими не виявлено будь-якого зв'язку між гестаційної гіпертензією / прееклампсією і ендометріозом [4].

Таблиця2

Результати вагітності та перших пологів у жінок з ендометріоїдною хворобою в залежності від штучної та природної концепції

Показник	Підгрупа А, n=55	Підгрупа В, n=167	ВШ (95%ДІ)	P<
Анемія	25(45,45)	55(32,93)	1,70±0,32 (0,91-3,16)	0,09
Анемія середнього та тяжкого ступеня, n(%)	8(14,55)	39(23,35)	1,79±0,42 (0,78-4,11)	0,17
Загроза переривання вагітності, n(%)	19(34,55)	41(24,55)	0,62±0,34 (0,32-1,19)	0,15
Загроза передчасних пологів, n(%)	8(14,55)	17(10,18)	1,50±0,46 (0,61-3,70)	0,37
Багатоводдя, n(%)	5(9,09)	16(9,58)	0,94±0,54 (0,33-2,71)	0,91
Дисфункція плаценти, n(%)	19(34,55)	67(40,12)	0,79±0,33 (0,42-1,49)	0,46
Синдром затримки росту плода, n(%)	4(7,27)	11(6,59)	1,11±0,61 (0,34-3,65)	0,86
Прееклампсія, n(%)	4(7,27)	10(5,99)	1,23±0,61 (0,37-4,10)	0,73
Гестаційний цукровий діабет, n(%)	6(10,91)	18(10,78)	1,01±0,50 (0,38-2,70)	0,98
Передлежання плаценти, n(%)	3(5,45)	6(3,59)	1,55±0,73 (0,37-6,41)	0,16
Дистрес плода, n(%)	3(5,45)	18(10,78)	0,48±0,64 (0,14-1,69)	0,24
Кесарів розтин, n(%)	29(52,73)	46(27,54)	2,93±0,32 (1,56-5,50)	0,01
Післяпологова кровотеча, n(%)	8(14,55)	26(15,57)	0,92±0,44 (0,39-2,18)	0,85
Передчасні пологи, n(%)	6(10,91)	32(19,16)	0,52±0,48 (0,20-1,31)	0,16
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині	7,82±0,08	7,85±0,06	-	0,15
Середня маса плода при народженні, у г	3283±90	3166±47	-	0,25
Термін гестації під час пологів, у тижнях	38,02±0,30	37,37±0,27	-	0,75

На думку багатьох дослідників, наявність ендометріозу не має негативного впливу на перебіг індукованої в циклах ДРТ вагітності та її результати [5, 7, 8]. В іншому дослідженні випадок-контроль M. Jacques et al. (2016) [10], навпаки, повідомили про несприятливі результати вагітності та стан новонароджених після ДРТ у пацієнток з ендометріоїдної хворобою. У порівнянні з контрольною групою, обраною серед індукованих вагітностей в циклах ДРТ через чоловічий фактор, частота кровотеч в першому триместрі, прееклампсія, загроза передчасних пологів і кесарів розтин були значно вище ($p<0,05$) у жінок з ендометріозом.

Основоположні механізми, пов'язані з асоціацією між ендометріоїдною хворобою і несприятливими акушерськими наслідками при одноплідній вагітності у першонароджуючих, є невизначеними. Встановлена пряма кореляційна залежність між наявністю рясних менструальних кровотеч у хворих на ендометріоз і розвитком залізодефіцитної анемії під час вагітності, що можна пов'язати з виснаженням депо заліза у таких жінок. Ендометріоз пов'язаний з хронічним запальним процесом в області таза, а активація запального процесу може стимулювати скорочення міометрія і дозрівання шийки матки, що призводить до підвищення загрози переривання вагітності і передчасних пологів [14]. Підвищену частоту дисфункції плаценти, синдрому затримки росту плода, прееклампсії і гестаційного цукрового діабету можна пов'язати з порушеннями імплантації ембріона, трофобластного вторгнення і плацентації внаслідок наявності вогнищ

ендометріозу у внутрішній третині міометрія при аденоміозі [2]. Підвищену частоту післяпологових кровотеч можна пов'язати з наявністю ендометріоїдних гетеротопій в міометрії і порушенням скоротливості матки після народження плода.

Проведене дослідження може служити основою для подальших досліджень, що лежать в з'ясуванні патогенетичних механізмів несприятливого впливу ендометріозу на перебіг вагітності та її результатів.

Висновки

Ендометріоїдна хвороба справляє негативний вплив на перебіг вагітності і сприяє розвитку анемії, загрози переривання вагітності та передчасних пологів, багатоводдя, дисфункції плаценти, синдрому затримки росту плода, прееклампсії, гестаційного цукрового діабету, підвищенню частоти передчасних пологів, кесарського розтину, післяпологової кровотечі, а також народженню дітей з більш низькою масою тіла. Проведення у жінок з ендометріоїдної хворобою штучного запліднення призводить до збільшення числа випадків оперативного розродження шляхом операції кесарів розтин.

Література

1. Корчинська ОО, Маштепа АМ, Волошина УВ, Петренко ТГ. Ендометріоз як одна із сучасних проблем у гінекології та акушерстві (аналітичний огляд наукової літератури). Україна. Здоров'я нації. 2015. № 2 (34):104-115.
2. Носенко ЕН, Жук СИ, Рутинская АВ. Проблемные вопросы больших акушерских синдромов. Жіночий лікар. 2017; 2: 28-35.
3. Печеникова ВА, Акопян РА. О терминологии и классификации эндометриоидной болезни. Вестник российской военно-медицинской академии. 2012; 2(38): 136-144.
4. Aris A. A 12-year cohort study on adverse pregnancy outcomes in eastern townships of Canada: Impact of endometriosis. Gynecol Endocrinol. 2014;30:34–7. doi: 10.3109/09513590.2013.848425.
5. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on *in vitro* fertilization. Fertil Steril.2002;77:1148–55. doi: 10.1016/S0015-0282(02)03112-6.
6. Benaglia L, Bermejo A, Somigliana E, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L, et al. Pregnancy outcome in women with endometriomas achieving pregnancy through IVF. Hum Reprod. 2012;27:1663–7. doi: 10.1093/humrep/des054.
7. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2015;21:809–25. doi: 10.1093/humupd/dmv035.
8. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: A systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol.2015;125:79-88.doi:10.1097/AOG.0000000000000592.
9. Healy DL, Breheny S, Halliday J, Jaques A, Rushford D, Garrett C, et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. Hum Reprod. 2010;25:265–74. doi: 10.1093/humrep/dep376.
10. Jacques M, Freour T, Barriere P, Ploteau S. Adverse pregnancy and neonatal outcomes after assisted reproductive treatment in patients with pelvic endometriosis: A case-control study. Reprod Biomed Online. 2016;32:626–34. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.03.005.
11. Jaques AM, Amor DJ, Baker HW, Healy DL, Ukoumunne OC, Breheny S, et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. Fertil Steril.2010;94:2674–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.02.043.
12. Lin H, Leng JH, Liu JT, Lang JH. Obstetric outcomes in Chinese women with endometriosis: A retrospective cohort study. Chin Med J. 2015;128:455–8. doi: 10.4103/0366-6999.151077.
13. Mekaru K, Masamoto H, Sugiyama H, Asato K, Heshiki C, Kinjyo T, et al. Endometriosis and pregnancy outcome: Are pregnancies complicated by endometriosis a high-risk group? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;172:36–9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.10.024.
14. Petraglia F, Arcuri F, de Ziegler D, Chapron C. Inflammation: A link between endometriosis and preterm birth. Fertil Steril. 2012;98:36–40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.051.

15. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: A meta-analysis of cohort studies. Fertil Steril. 2016;105:73–85.e1-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.007.

16. Saraswat L, Ayansina DT, Cooper KG, Bhattacharya S, Miligkos D, Horne AW, et al. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: A national record linkage study. BJOG. 2016 [Epub ahead of print] doi: 10.1111/1471- 0528.13920.

17. Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS, Taylor HS, Critchley H, Giudice LC, et al. Infertility and reproductive disorders: Impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. Hum Reprod Update. 2016;22:104–15. doi: 10.1093/humupd/dmv044.

References:

1. Nosenko OM, Zhuk SI, Rutinska GV. Problematic issues of large obstetric syndromes. Female doctor. 2017; 2: 28-35.

2. Pechenikova VA, Hakobyan RA. On the terminology and classification of endometriosis disease. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2012; 2(38): 136-144.

3. Korchynska TO, Mashtepa AM, Voloshina UV, Petrenko TG. Endometriosis as one of the current problems in gynecology and obstetrics (analytical review of scientific literature). Ukraine. The health of the nation. 2015. № 2 (34):104-115.

4. Aris A. A 12-year cohort study on adverse pregnancy outcomes in eastern townships of Canada: Impact of endometriosis. Gynecol Endocrinol. 2014;30:34–7. doi: 10.3109/09513590.2013.848425.

5. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on *in vitro* fertilization. Fertil Steril.2002;77:1148–55. doi: 10.1016/S0015-0282(02)03112-6.

6. Benaglia L, Bermejo A, Somigliana E, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L, et al. Pregnancy outcome in women with endometriomas achieving pregnancy through IVF. Hum Reprod. 2012;27:1663–7. doi: 10.1093/humrep/des054.

7. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2015;21:809–25. doi: 10.1093/humupd/dmv035.

8. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: A systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol.2015;125:79-88.doi:10.1097/AOG.0000000000000592.

9. Healy DL, Breheny S, Halliday J, Jaques A, Rushford D, Garrett C, et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. Hum Reprod. 2010;25:265–74. doi: 10.1093/humrep/dep376.

10. Jacques M, Freour T, Barriere P, Ploteau S. Adverse pregnancy and neonatal outcomes after assisted reproductive treatment in patients with pelvic endometriosis: A case-control study. Reprod Biomed Online. 2016;32:626–34. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.03.005.

11. Jaques AM, Amor DJ, Baker HW, Healy DL, Ukoumunne OC, Breheny S, et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. Fertil Steril.2010;94:2674–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.02.043.

12. Lin H, Leng JH, Liu JT, Lang JH. Obstetric outcomes in Chinese women with endometriosis: A retrospective cohort study. Chin Med J. 2015;128:455–8. doi: 10.4103/0366-6999.151077.

13. Mekaru K, Masamoto H, Sugiyama H, Asato K, Heshiki C, Kinjyo T, et al. Endometriosis and pregnancy outcome: Are pregnancies complicated by endometriosis a high-risk group? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;172:36–9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.10.024.

14. Petraglia F, Arcuri F, de Ziegler D, Chapron C. Inflammation: A link between endometriosis and preterm birth. Fertil Steril. 2012;98:36–40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.051.

15. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: A meta-analysis of cohort studies. Fertil Steril. 2016;105:73–85.e1-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.007.

16. Saraswat L, Ayansina DT, Cooper KG, Bhattacharya S, Miligkos D, Horne AW, et al. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: A national record linkage study. BJOG. 2016 [Epub ahead of print] doi: 10.1111/1471- 0528.13920.

17. Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS, Taylor HS, Critchley H, Giudice LC, et al. Infertility and reproductive disorders: Impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. Hum Reprod Update. 2016;22:104–15. doi: 10.1093/humupd/dmv044.

Работа поступила в редакцию 27.02.2018 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 615.31:615.451
DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240728

В. М. Батіг

ВПЛИВ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ

Буковинский государственный медицинский университет, г.Черновцы

Summary. Batig V. M. **INFLUENCE OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM ON RAT ORAL MUCOSA STATE.** - *Bukovina State Medical University, Chernovtsy; E-mail: flavan.ua@gmail.com.* - Aim: To determine influence of adrenalin, pilocarpin, adrenoblocators and atropine on oral mucosa state. Materials and methods: The preparations introduced by applications on oral mucosa of rats during 30 days. The oral mucosa state was evaluated by determination of levels elastase, urease, lysozyme, catalase and malonic dialdehide. Results: The preparations reduced the levels of elastase, urease and catalase in oral mucosa, but raised the activity of lysozyme. Conclusion: The vegetative nervous system influence on oral mucosa by rise of lysozyme activity and lowering of the degree of dysbiosis.

Key words: oral mucosa, adrenalin, adrenoblocators, inflammation, dysbiosis.

Реферат. Батиг В. М. **ВЛИЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА КРЫС.** Исследовали влияние на состояние слизистой оболочки полости рта (СОПР) крыс адреналина, пилокарпина, адреноблокаторов (зоксон, сибазон, ницерголин), атропина, используемых в виде аппликаций на СОПР в течение 30 дней. Установлено снижение в СОПР уровня маркера воспаления (эластазы), маркера микробного обсеменения (уреазы) и антиоксидантного фермента каталазы под влиянием всех испытанных препаратов, особенно, под влиянием адреноблокаторов и атропина. В то же время все препараты (кроме адреналина) значительно повышают в СОПР активность лизоцима и в 2-3 раза снижают степень дисбиоза. Полученные данные свидетельствуют о влиянии вегетативной нервной системы на состояние СОПР.

Ключевые слова: слизистая полости рта, адреналин, пилокарпин, адреноблокаторы, атропин, воспаление, дисбиоз.

Реферат. Батіг В. М. **ВПЛИВ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ.** Досліджували вплив на стан слизової оболонки порожнини рота (СОПР) щурів адреналіна, пілокарпіна, адреноблокаторів (зоксон, сибазон, ніцерголін) і атропіна, які застосовувалисб шляхом аплікацій на СОПР на протязі 30 днів. Встановлено зниження в СОПР рівня маркерів запалення (еластази), маркера мікробного обсіменіння (уреази) і антиоксидантного фермента каталази під впливом усіх досліджених препаратів, особливо, під впливом адреноблокаторів і атропіна. В той же час усі препарати (крім адреналіна) значно підвищують в СОПР активність лізоцима і в 2-3 рази знижують ступінь дисбіоза. Отримані дані свідчать про вплив вегетативної нервової системи на стан СОПР.

Ключові слова: слизова порожнини рота, адреналін, пілокарпін, адреноблокатори, атропін, запалення, дисбіоз.

© Батіг В. М.

Вступ. Роль нервової системи в патогенезі багатьох захворювань давно відома [1, 2]. Достатньо є даних про вплив нервової системи і на стан тканин ротової порожнини [3, 4].

В розвитку метаболічних порушень в тканинах порожнини рота найбільшу роль відіграє вегетативна нервова система (симпатична і парасимпатична) [5, 6].

Метою даної роботи стало визначення впливу на стан слизової оболонки порожнини рота (СОПР) як медіаторів, так і блокаторів вегетативної системи.

Матеріали і методи дослідження

В роботі було використано: адреналін («Адреналін-Здоров'я» в ампулах 0,18 %-ний розчин, виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна), пілокарпін («Пілокарпін гідрохлорид» розчин 1 %-ний, виробник ТОВ «Дослідний завод ГНЦЛС», м. Харків, Україна); адреноблокатори: – зоксон (Доксазозину моділат, в таблетках по 2 мг доксазозину) виробництва «Зентіва» (Прага, Чехія); – сибазон (діазепам, препарат «Сибазон ІС», 1 таблетка містить 5 мг діазепаму) виробництва ТДВ «Інтерхім» (Одеса, Україна); – ніцерголін (1 таблетка містить 10 мг ніцерголіну) виробництва корпорації «Артеріум», ПАТ «Галичфарм» (м. Львів, Україна); атропін (атропін сульфат, препарат «Атропін-Дарниця», в ампулах, 0,1 %-ний розчин, виробник ЗАТ «Фармацевтична фабрика «Дарниця», м. Київ, Україна).

Усі ці препарати були застосовані у вигляді мукозо-адгезивних гелів на основі Na-КМЦ з наступним вмістом різних речовин:

– адреналін 0,36 мг/мл

– пілокарпін 2 мг/мл

– адреноблокатори (зоксон 0,08 мг/мл, сібазон 0,2 мг/мл і ніцерголін 0,4 мг/мл)

– атропін 0,2 мг/мл.

Оральні аплікації гелів щурам робили щоденно в дозі 0,3 мл на щура на протязі 30 днів.

Досліди було проведено на 30 білих щурах лінії Вістар (самиці, 1,5 місяці, середня жива маса 60±5 г), яких було поділено на 5 рівних груп: 1-а – контроль (отримувала аплікації «пустим» гелем), 2-а – отримувала аплікації гелю з адреналіном (1,8 мг/кг), 3-я – отримувала аплікації гелю з пілокарпіном (10 мг/кг), 4-а – аплікації гелю з адреноблокаторами (зоксон – 0,4 мг/кг, сібазон – 1 мг/кг і ніцерголін – 2,0 мг/кг) і 5-а – аплікації гелю з атропіном (1 мг/кг).

Через 30 днів щурів піддавали евтаназії під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця. Виділяли слизову оболонку щоки, в гомогенаті якої визначалі рівень біохімічних маркерів запалення [7]: активність еластази і вміст малонового діальдегіду (МДА), активність уреази (показник бактеріального обсіменіння) [8], активність лізоцима (індикатор неспецифічного імунітету) [8], активність антиоксидантного фермента каталази [7]. За співвідношенням відносних активностей уреази і лізоцима розраховували ступінь дисбіоза за А. П. Левицьким [8], а за співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [7].

Усі результати дослідів піддавали стандартній статобробці [9].

Результати та їх обговорення

В таблиці 1 представлено результати визначення в СОПР біохімічних маркерів запалення [7]: активність еластази та вміст МДА. Як видно з цих даних, ні один з маркерів і блокаторів вегетативної системи суттєво не вплинув на рівень еластази, лише адреналін і адреноблокатори проявили деяку тенденцію до зниження рівня еластази. Що стосується другого маркера, МДА, то його вміст достовірно знижують лише адреноблокатори.

В таблиці 2 представлено результати визначення в СОПР активності уреази і лізоцима. Усі досліджувані препарати знижували активність уреази, особливо адреноблокатори і атропін, що може свідчити про зниження бактеріального обсіменіння. Активність лізоцима, навпаки, суттєво збільшується при дії пілокарпіна (на 45,6 %), адреноблокаторів (на 25.7 %) і атропіну (на 72,6 %). Можливо, що саме висока активність лізоцима в СОПР є вирішальним фактором в зниженні рівня мікробного обсіменіння.

В таблиці 3 показано активність каталази і індекс АПІ. Як видно з цих даних, усі досліджувні препарати, крім адреналіну, суттєво знижують активність каталази, однак рівень індекса АПІ достовірно знижується при дії адреналіна, пілокарпіна і атропіна, що вказує на дисбаланс антиоксидантних і прооксидантних систем на користь останніх.

Таблиця 1

Вплив вегетативної нервової системи на рівень біохімічних маркерів запалення в СОПР щурів (M±m, n=6 в усіх групах)

№№ пп	Групи	Еластаза, мк-кат/кг	МДА, ммоль/кг
1	Контроль	48,9±7,6	21,9±1,8
2	Адреналін	39,5±11,5 p>0,3	24,6±2,0 p>0,05
3	Пілокарпін	50,9±6,0 p>0,5	23,4±1,5 p>0,3
4	Адреноблокатори	38,5±6,7 p>0,3	16,4±1,8 p<0,05
5	Атропін	42,8±5,9 p>0,3	22,5±1,6 p>0,05

Примітки: p – в порівнянні з гр. № 1.

Таблиця 2

Вплив вегетативної нервової системи на активність уреази і лізоцима в СОПР щурів (M±m)

№№ пп	Групи	Уреаза, мк-кат/кг	Лізоцим, од./кг
1	Контроль	0,50±0,08	226±13
2	Адреналін	0,42±0,05 p>0,3	219±19 p>0,5
3	Пілокарпін	0,33±0,05 p>0,05	338±25 p<0,01
4	Адреноблокатори	0,25±0,03 p<0,01	284±30 p<0,05
5	Атропін	0,27±0,03 p<0,05	390±24 p<0,001

Примітки: див. табл. 1.

Таблиця 3

Вплив вегетативної нервової системи на активність каталази та індекс АПІ в СОПР щурів (M±m)

№№ пп	Групи	Каталаза, мкат/кг	АПІ
1	Контроль	8,9±0,2	4,06±0,11
2	Адреналін	8,4±0,3 p>0,05	3,41±0,09 p<0,05
3	Пілокарпін	8,0±0,3 p<0,05	3,42±0,08 p<0,05
4	Адреноблокатори	7,2±0,1 p<0,01	4,39±0,12 p>0,05
5	Атропін	7,1±0,3 p<0,01	3,16±0,08 p<0,01

Примітки: p – в порівнянні з гр. 1.

На рисунку показана ступінь дисбіоза в СОПР щурів, які отримували препарати, що імітують або блокують дію вегетативної нервової системи. З цих даних видно, що усі препарати, крім адреналіна, достовірно знижують ступінь дисбіоза в СОПР в 2,5-3 рази. Це може свідчити про важливість нейротрофічної функції організму для регуляції ендогенного мікробіоценозу [10].

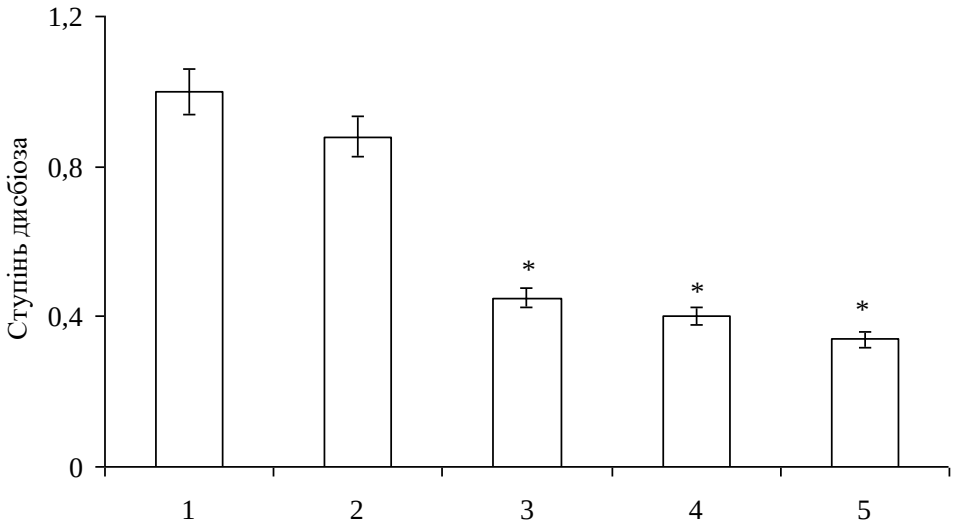


Рис. Ступінь дисбіоза СОПР щурів, які отримували оральні аплікації гелів з регуляторами вегетативної нервової системи (1 – контроль; 2 – адреналін; 3 – пілокарпін; 4 – адреноблокатори; 5 – атропін) * – $p<0,05$ в порівнянні з гр. 1

Можна припустити, на підставі наших досліджень, що нейротрофічна функція реалізується через регуляцію активності лізоцима, який є одним із головних факторів неспецифічного імунітету [11].

Висновки

1. Оральні аплікації адреналіну, пілокарпіну, адреноблокаторів та атропіну знижують в СОПР запальні реакції, ступінь дисбіозу і антиоксидантного захисту.

2. Пілокарпін, адреноблокатори і атропін підвищують в СОПР активність лізоцима.

Література:

1. Барабой В. А. Свободнорадикальные механизмы нейродегенеративной патологии (обзор литературы) / В. А. Барабой // Журнал АМН України. – 2001. – Т. 7, № 2. – С. 219-231.

2. Levitsky A. P., Petrenko A. A. The gastroprotective action of the oral gel “Quertulin” on rats which received adrenalin at background dysbiosis / A. P. Levitsky, A. A. Petrenko // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – V. 7, № 2. – P. 674-681.

3. Effects of caffeine and theophylline on the development of dental caries in rats / A. P. D. B. Ruenis, P. L. Rosalen, M. C. Volpato [et al.] // Biol. and Pharm. Bull. – 2000. – 23, № 3. – P. 339-343.

4. Брагин А. В. Физиологическая оценка лиц с различной устойчивостью зубов к кариесу / А. В. Брагин // Научный вестник Тюменской медицинской академии. – 2001. – № 5. – С. 35-36.

5. Оцінка ролі симпато-адреналової системи в патогенезі глосалгії / І. В. Ковач, Є. Н. Дичко, Ю. В. Хотімина [та ін.] // Медичні перспективи. – 2012. – Т. XVII, № 3. – С. 124-127.

6. Заболотний Т. Д. Етіологія, патогенез, лікування глосодинії. Огляд літератури / Т. Д. Заболотний, О. Я. Видойник, К. А. Мороз // Новини стоматології. – 2017. – № 4(93). – С. 63-67.

7. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.

8. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – К.: ГФЦ МЗУ, 2007. – 23 с.

9. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с

использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

10. Ткаченко Е. И. Питание, микробиоценоз и интеллект человека / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский. – Спб: СпецЛит, 2006. – 591 с.

11. Levitsky A. P., Ostafiichuk M. A., Uspenskii O. E. [et al.]. The influence of different pathogens on the lysozyme activity into tissues of rat oral cavity. – Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – V. 7, № 8. – P. 1070-1081.

References

1. Baraboi V. A. The free radical mechanisms of neurodegenerative pathology (review)// Zhurnal AMN Ukraïni. 2001; 7(2): 219-231.

2. Levitsky A. P., Petrenko A. A. The gastroprotective action of the oral gel “Quertulin” on rats which received adrenalin at background dysbiosis. Journal of Education, Health and Sport. 2017; 7(2): 674-681.

3. Ruenis A. P. D. B., Rosalen P. L., Volpato M. C. [et al.]. Effects of caffeine and theophylline on the development of dental caries in rats / // Biol. and Pharm. Bull. – 2000. – 23, № 3. – P. 339-343.

4. Bragin A. V. Physiological appreciation of the patients with different stability of teeth to caries. Nauchnyi vestnik Tiumenskoi meditsinskoi akademii. 2001; 5: 35-36.

5. Kovach I. V., Dychko Je. N., Hotimyna Ju. V. [et al.]. The value of sympato-adrenalic system role in the glossalgia pathogenes. Medychni perspektyvy. 2012; XVII(3): 124-127.

6. Zabolotnii T. D., Vidoinik O. Ia., Moroz K. A. The ethiology, pathogenesis and treatment of glossodynia (review). Novini stomatologiï. 2017; 4(93): 63-67.

7. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [et al.]. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16.

8. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skrininga pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFC, 2007: 23.

9. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statisticheskiye metody v medico-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel [Statistical methods in medical and biological research by using Excel]. Kiyev, Morion, 2000: 320.

10. Tkachenko E. I., Uspenskiy Yu. P. Pitanie, mikrobiotsenoz i intellect cheloveka [Nutrition, microbiocenosis and intellect of a human]. S-Peterburg, SretsLit, 2006: 590.

11. Levitsky A. P., Ostafiichuk M. A., Uspenskii O. E. [et al.]. The influence of different pathogens on the lysozyme activity into tissues of rat oral cavity. Journal of Education, Health and Sport. 2017; 7(8): 1070-1081.

Работа поступила в редакцию 16.03.2018 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 577.1+591.4/616.311+612-029
DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240730

*Д. К. Косенко, *А. Ю.Усенко, И. К. Новицкая, *И. М. Савицкая, *Е. К. Ткаченко*

БИОХИМИЧЕСКОЕ И ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА

Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины», Одесса;
*Государственное учреждение «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова Национальной академии медицинских наук Украины; Киев

Summary. Kosenko D. K., Usenko A. Ju., Novitskaja I. K., Savitskaja I. M., Tkachenko E. K. **BIOCHEMICAL AND GISTOMORPHOLOGICAL STUDY OF THE EXPERIMENTAL ANIMALS ORAL CAVITY MUCOUS MEMBRANE AFTER THE STOMACH RESECTION. –** *State Enterprise "Institution for dentistry and maxillofacial surgery of National academy of medical sciences of Ukraine", Odessa; e-mail: vesnik@email.ua.* **The objective:** to **s**tudy influence of a stomach resection on the condition of oral cavity mucous membrane (MMOC) of experimental animals with application of biochemical, histological and histochemical methods of research. **Materials and methods**. Researches are conducted on adult white rats animals to whom didn't carry out surgeries, have made control group, animals with a stomach resection - basic group. **Results**. At animals after a gastrectomy in MMOC processes of free radical oxidation of lipids became more active, activity of antioxidant enzymes has decreased, activity of sour phosphates has increased; considerable changes of dystrophic and inflammatory character were observed that was shown in vakuolny dystrophy and a hyperkeratosis of own plate of a mucous membrane. **Conclusion**. Results biochemical and the pathomorphologic of researches of rats have synchronously confirmed development of inflammatory process in a gum of rats to whom performed operation of a stomach resection.

Key words: resection of a stomach, MMOC, biochemistry, gistomorphology.

Реферат. Косенко Д. К., Усенко О. Ю., Новицкая И. К., Савицкая И. М., Ткаченко Е. К. **БИОХИМИЧЕСКОЕ И ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА. Цель исследований:** изучить влияния резекции желудка на состояние слизистой оболочки полости рта (СОПР) экспериментальных животных с применением биохимических, гистологических и гистохимических методов исследования. **Материалы и методы.** Исследования проведены на половозрелых белых крысах Животные, которым не проводили оперативных вмешательств, составили контрольную группу, животные с резекцией желудка – опытную группу. **Результаты исследований.** У животных после гастроэктомии в СОПР активизировались процессы свободно-радикального окисления липидов, снизилась активность антиоксидантных ферментов, увеличилась активность кислой фосфатазы; наблюдались значительные изменения дистрофического и воспалительного характера, что проявилось в вакуолярной дистрофии и гиперкератозе собственной пластинки слизистой оболочки. **Заключение.** Результаты биохимических и патоморфологических исследований крыс синхронно подтвердили развитие воспалительного процесса в десне крыс, которым проводили операцию резекции желудка.

Ключевые слова: резекция желудка, СОПР, биохимия, гистоморфология.

© Косенко Д. К., Усенко О. Ю., Новицкая И. К., Савицкая И. М., Ткаченко Е. К.

Реферат. Косенко Д. К., Усенко О. Ю., Новицька І. К., Савицька І. М., Ткаченко Є. К. **БІОХІМІЧНЕ І ГІСТОМОРФОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПІСЛЯ РЕЗЕКЦІЇ ШЛУНКУ. Мета досліджень** полягала у вивченні впливу резекції шлунку на стан слизової оболонки порожнини рота (СОПР) експериментальних тварин із застосуванням біохімічних, гістологічних і гістохімічних методів дослідження. **Матеріали і методи**. Дослідження проведені на статевозрілих білих щурах. Тварини, яким не провели оперативних втручань, склали контрольну групу, тварини з резекцією шлунку – дослідну групу. **Результати досліджень.** У тварин після гастроектомії в СОПР активізувалися процеси вільно-радикального окислення ліпідів, знизилася активність антиоксидантних ферментів, збільшилася активність кислої фосфатази; спостерігалися значні зміни дистрофічного і запального характеру, що проявилося у вакуолярній дистрофії і гіперкератозі власної пластинки слизової оболонки. **Висновок.** Результати біохімічних і патоморфологічних досліджень щурів синхронно підтвердили розвиток запального процесу в яснах щурів, яким проводили операцію резекції шлунку.

Ключові слова. резекція шлунку, СОПР, біохімія, гістоморфологія.

По данным литературы резекция желудка является распространенной хирургической операцией. Основная причина – злокачественные опухоли, язвенная болезнь желудка [1-3]. В настоящее время достаточно широко применяется гастроэктомия для уменьшения объема желудка у тучных людей [4]. Следует отметить, что частичная резекция желудка в большинстве случаев не приводит к нарушению пищеварительной функции, однако встречаются и осложнения [5].

Вместе с тем, следует отметить, что в научной литературе мало сообщений о влиянии резекции желудка на развитие стоматологической патологии.

Одним из важных моментов доказательной медицины являются экспериментальные исследования, в том числе, и при резекции внутренних органов [6]. Поэтому мы посчитали целесообразным провести гистоморфологическое исследование слизистой оболочки полости рта на лабораторных животных.

Цель настоящих исследований. Изучение влияния резекции желудка на состояние слизистой оболочки полости рта (СОПР) экспериментальных животных с применением биохимических, гистологических и гистохимических методов исследования

Материалы и методы исследования. Исследования проводились ГУ «НИХТ имени А.А.Шалимова» НАМН Украины, на половозрелых белых крысах (возраст 3,5-4 месяца). Животные, которым не проводили оперативных вмешательств, составили контрольную группу (6 крыс, 1-я группа), животные с резекцией желудка – опытную группу (7 крыс, 2-я группа). Перед введением в эксперимент животные обеих групп не имели существенных отклонений в поведенческих реакциях и массе тела.

В течение всего послеоперационного периода проводилось наблюдение за животными. Перед эвтаназией проведен внешний осмотр животных, их взвешивание, а также визуальное изучение состояния слизистой оболочки полости рта и зубов, а также пальпаторное обследование больших слюнных желез.

Затем животным вводили тиопентал натрия (20 мг/кг) с последующей эвтаназией методом тотального кровопускания. Для гистологического и гистохимического изучения взяты фрагменты альвеолярной СО во фронтальном участке (губная часть) и дистальных отделов нижней челюсти (щечная часть).

В гомогенатах слизистой оболочки и альвеолярной кости изучали состояние антиоксидантно-прооксидантной системы: содержание малонового диальдегида [7], активность ферментов – каталазы [8], глютатион-редуктазы (ГР) [9] и глютатион-пероксидазы (ГПО) [10], а также активность ферментов кислой фосфатазы (КФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) [11].

Для гистоморфологического исследования фрагменты слизистой оболочки (СО) фиксировали в 4-7%-ном растворе нейтрального формальдегида, уплотняли заливкой в парафин по общепринятой методике. Срезы толщиной 5-8 мкм получали с помощью санного и роторного микротомов. Для изучения общей гистологической картины срезы окрашивали гематоксилином Эрлиха и эозином. Коллагеновые волокна соединительной

ткани выявляли по методу Ван Гизона [12].

Гистохимический метод применялся для определения полисахаридов. Использован принцип ШИК-реакции. Полисахариды выявляются путем реакции, окисляющей спиртные группы, которые преобразуются в альдегидные группы, с последующим отождествлением путем цветной реакции реагентом Шифф. Цитохимия доказала, что среди морфологически одинаковых клеток имеются существенные химические и ферментативные различия [13].

Результаты исследований и их обсуждение. Осмотр полости рта животных до эвтаназии показал, что у большинства крыс СОПР розовая. Однако были выявлены животные и с ярко красным цветом, свидетельствующим о наличии воспаления, особенно в губной части альвеолярной СОПР: у 1-го животного контрольной группы и 4-х крыс – группы «резекция желудка» (16,7 % и 66,7 % - соответственно).

Биохимические показатели слизистой десны у животных после гастроэктомии изменились следующим образом (табл.): по сравнению с интактными животными активизировались процессы свободно-радикального окисления липидов, о чем свидетельствует увеличение содержания МДА – промежуточного продукта ПОЛ (отличие достоверно); активность же антиоксидантных ферментов – каталазы, ГР и ГПО снизилась, но незначительно. Последнее указывает на то, что система антиоксидантной защиты устойчива и имеет резерв для ингибирования окисления липидов.

Таблица

Биохимические показатели СО десны у животных после резекции желудка (M±м)

Биохимические показатели	Группы животных	
	1-я (контроль)	2-я (гастроэктомия)
Содержание МДА (нмоль/г)	58,3±1,66	63,9±0,46 P<0,01
Активность каталазы (нкат/г)	89,8±14,9	76,3±13,4 P>0,05
Активность ГР (нмоль/с*г)	2,42±0,78	2,08±0,20 P >0,05
Активность ГПО (мкмоль/с*г)	115,0±22,3	92,3±12,6 P>0,05
Активность КФ(нкат/г)	6,6±1,86	22,5±0,60 P<0,001
Активность ЩФ (нмоль/с*г)	1509±87,7	1660±132P >0,05

Примечание: достоверность отличий – Р – рассчитана по отношению к показателям группы контроля.

Активность кислой фосфатазы в десне увеличилась в 3,4 раза в опытной группе животных, что свидетельствует о наличии активного воспалительного процесса.

Что касается активности щелочной фосфатазы, то достоверные изменения по сравнению с контрольной группой не выявлено. На основании биохимических исследований был сделан вывод о развитии воспалительного процесса в десне крыс после проведения операций резекции желудка, что проявилось в активизации ПОЛ и повышении активности кислой фосфатазы.

Результаты гистоморфологических СОПР представлены на рис. 1-8. У *контрольной группы крыс* слизистая оболочка имела типичное для грызунов строение, представленная многослойным плоским ороговевающим эпителием, характерной особенностью которого является наличие тонкого рогового слоя, который истончается, практически исчезая, по направлению к верхушке альвеолярной кости. Четко выявляется базальная мембрана. Эпителиальные клетки четко дифференцированы по слоям. В поверхностно расположенных клетках выявляются зерна кератогиалина (рис. 1 -4).

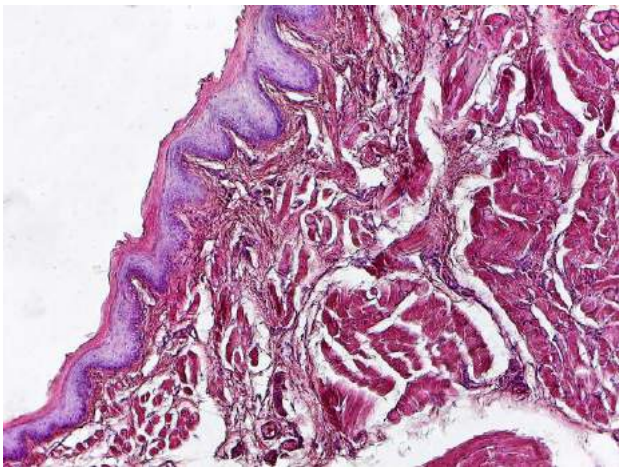


Рис. 1. Группа животных «контроль». Слизистая оболочка десны крысы (губная часть). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 100

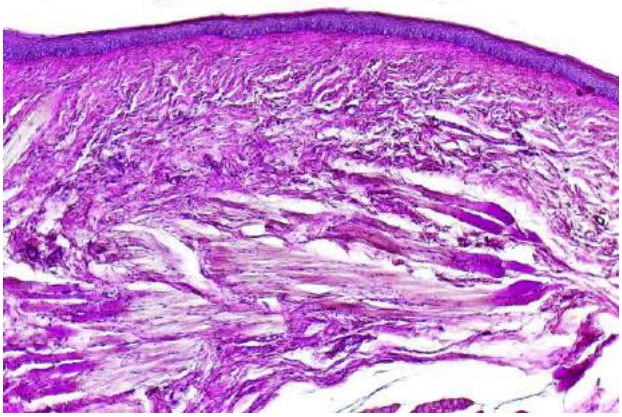


Рис. 2. Группа животных «контроль» Слизистая оболочка десны крысы (щечная часть). ШИК-реакция. Увеличение 100.

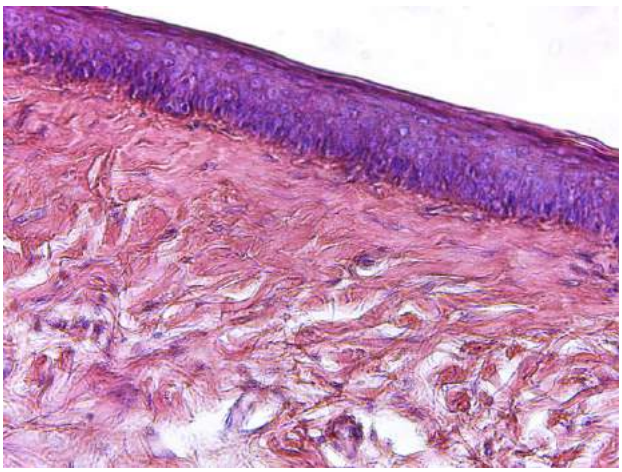


Рис. 3. Группа животных «контроль». Слизистая оболочка десны крысы (щечная часть). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 400

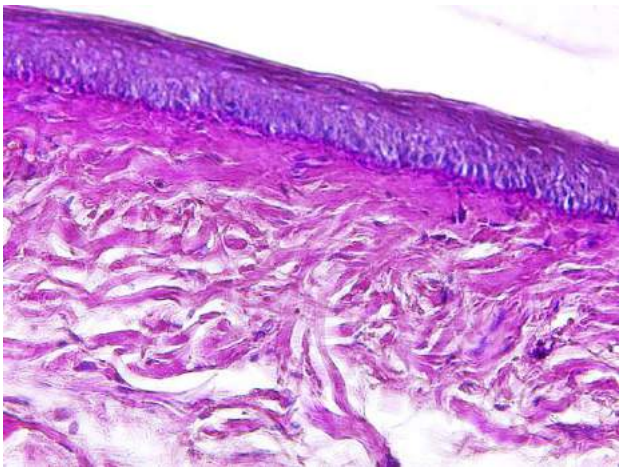


Рис. 4. Группа животных «контроль» Слизистая оболочка десны крысы (щечная поверхность). ШИК-реакция. Увеличение 400.

После резекции желудка отмечалась значительная кератинизация (гиперкератоз). Эпителиоциты росткового слоя подвергались дистрофическим изменениям (признаки мутного набухания), границы клеток слабо контурировались. Собственная пластинка слизистой оболочки уплотнялась, что хорошо прослеживалось на срезах после проведенной ШИК-реакции (рис. 5 - 8).

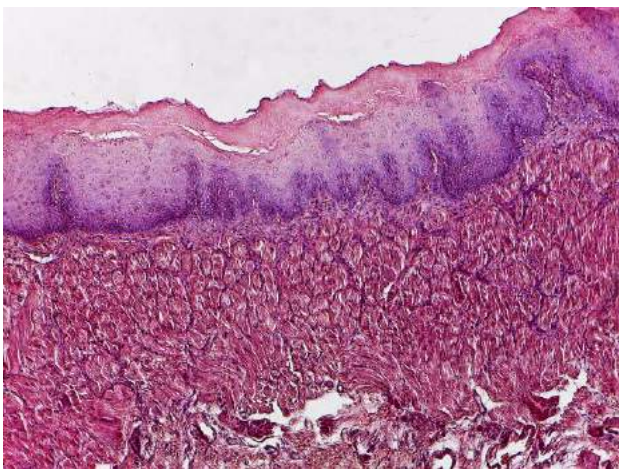


Рис. 5. Группа животных «резекция желудка». Значительное утолщение эпителиальной пластинки слизистой оболочки с резким утолщением рогового слоя (гиперкератоз). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 100.

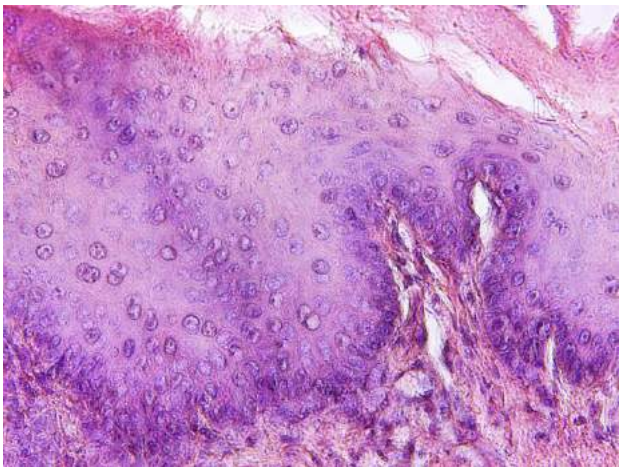


Рис. 6. Группа животных «резекция желудка». Значительное утолщение эпителиальной пластинки слизистой оболочки с резким утолщением рогового слоя (гиперкератоз). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 400.

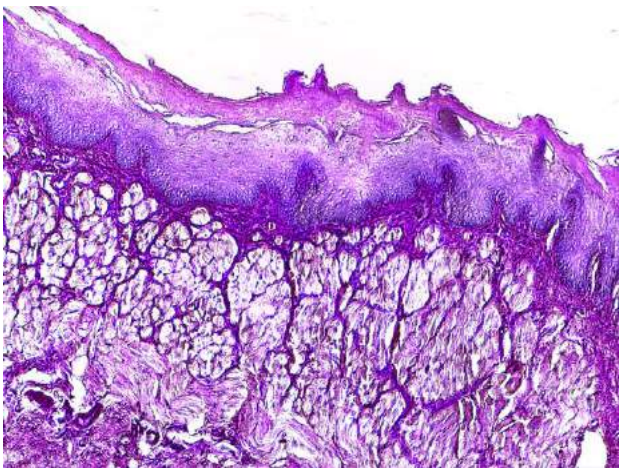


Рис. 7. Группа животных «резекция желудка». Значительное утолщение рогового слоя эпителиальной пластинки слизистой оболочки десны, уплотнение собственной пластинки и ее выраженная ШИК-позитивность. ШИК-реакция. Увеличение 100.

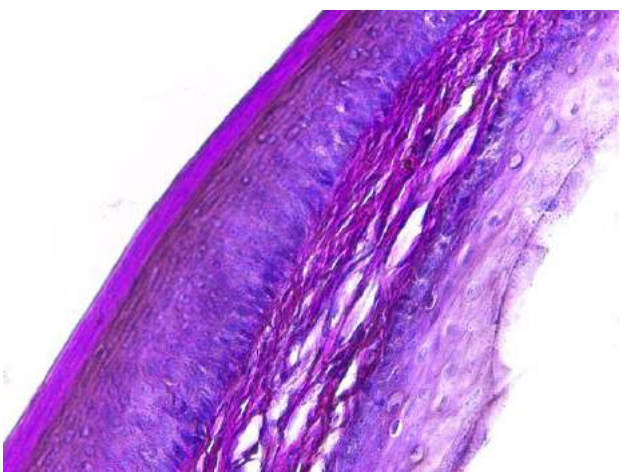


Рис. 8. Группа животных «резекция желудка». Дистрофические изменения эпителиоцитов, уплотнение собственной пластинки слизистой оболочки и ее выраженная ШИК-позитивность. ШИК-реакция. Увеличение 400.

Обобщая результаты гистологических и гистохимических исследований следует отметить, что у животных после резекции желудка в слизистой оболочке десны наблюдались значительные изменения дистрофического и воспалительного характера. Это проявилось в вакуолярной дистрофии и гиперкератозе собственной пластинки слизистой оболочки.

Таким образом, результаты биохимических и патоморфологических исследований крыс синхронно подтвердили развитие воспалительного процесса в десне крыс, которым проводили операцию резекции желудка.

Литература:

1. Шалимов А. А. Атлас операций на пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке / А.А.Шалимов, В.Н.Полупан. – Москва: Изд-во «Медицина», 1975 г.-306 с.

2. Hu X. Laparoscopic distal gastrectomy with Billorth I reconstruction for gastric cancer: small incision assisted vs. total laparoscopy. Small incision assisted laparoscopic operation / X.Hu // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. – 2015. – Vol. 18. – №8. – P. 770-771

3. Сажин И.В. Лапароскопическая резекция желудка при язвенной болезни / И.В. Сажин, В.П. Сажин, А.В. Нуждихин // Хирургия. Журнал им.Н.И.Пирогва. – 2014. –№ 4. – С. 8-10.

4. Яшков Ю.И. Эффективность лапароскопической продольной резекции желудка у больных ожирением / Ю.И. Яшков, О.Э. Луцевич, Н.С. Бордан, О.В. Ивлева //Ожирение и метаболизм. – 2015. –Т.12, №1. – С. 20-28

5. Зубарев П.Н. Пострезекционные и постгастроэктомические болезни / Зубарев П.Н., Кочетков А.В. // Практическая онкология: избранные лекции. — СПб.: Центр ТОММ,2004. – С. 465-472.

6. Гистоморфологическая характеристика бедренной кости крыс при моделировании резекции желудка по методу Бильрот-II / Ш.А. Сапаева, Р.Ю. Рузибаев, У.А. Рузметов [и др.] // Вестник проблем биологии и м едицины. – 2013. – № 1. – С. 199-201

7. Метод определения диеновых конъюгаций ненасыщенных высших жирных кислот / [И. Стальная, Т. Гаришвили] // Современные методы биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М. – 1977. – С.63-64.

8. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. Королюк, Д. Иванова, И. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16-18.

9. Путилина Е. Ф. Определения активности глутатион-редуктазы / Путилина Е. Ф. // Методы биохимических исследований. – М.: Ин. Лит. – 1982. – С.181-183.

10. Способ определения активности глутатион-пероксидазы в биологических тканях / Пахомова В., Козлянина Н., Крюкова Г. // Патент А.С.922637 СССР. МКИ 01 33/48.– Опубл. 25.04.82, Бюл. № 15. – 2 с.

11. Левицкий А. П. Сравнительная оценка трёх методов определения активности фосфатаз слюны человека / А. Левицкий, А. Марченко, Т. Рыбак // Лабораторное дело. – 1972. – №10. – С. 624-625.

12. Меркулов Г. А. Курс патологогистологической техники / Меркулов Г. А..– Изд. 5-е испр. и доп.– Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. – 424 с.

13. Кононский А. И. Гистохимия /Кононский А. И.– Киев, Вища школа, 1976. – 280 с.

References:

1. Shalimov A. A., Polupan V. N. Atlas operacij na pishhevode, zheludke i dvenadcatiperstnoj kishke. [Atlas operations on the esophagus, stomach and duodenum]. Moskva: Izd-vo «Medicina»; 1975:306.

2. Hu X. Laparoscopic distal gastrectomy with Billorth I reconstruction for gastric cancer: small incision assisted vs. total laparoscopy. Small incision assisted laparoscopic operation. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2015;8(18):770-771

3. Sazhin I.V., Sazhin V.P., Nuzhdihin A.V. Laparoscopic gastric resection in peptic ulcer disease. Hirurgija. Zhurnal im. N. I .Pirogva. 2014;4:8-10.

4. Jashkov Ju.I., Lucevich O.Je., Bordan N.S., Ivleva O.V. The effectiveness of laparoscopic longitudinal resection of the stomach in obese patients. *Ozhirenie i metabolizm*. 2015;1(12): 20-28.

5. Zubarev P.N., Kochetkov A.V. Postrezekcionnye i postgastrojektomicheskie bolezni.

Prakticheskaja onkologija: izbrannye lekcii. [Post-resection and post-gastrectomy diseases. Practical Oncology: selected lectures.]. SPb.: Centr TOMM; 2004:465-472.

6. Sapaeva Sh.A., Ruzibaev R.Ju., Ruzmetov U.A. i dr. Histomorphological characteristics of the rat femur in modeling of stomach resection by Bilrot-II method. Vestnik problem biologii i mediciny. 2013;1:199-201.

7. Stal'naja I., Garishvili T., Orehovich V.N. Metod opredelenija dienovyh kon#jugacij nenasyshhennyh vysshih zhirnyh kislot. Sovremennye metody biohimii. [Method of determination of diene conjugation of unsaturated higher fatty acids. Modern methods of biochemistry]. Moskva; 1977:63-64.

8. Koroljuk M. A., Ivanova D., Majorova I. Method of determination of catalase activity. Laboratornoe delo. 1988;1:16-18.

9. Putilina E. F. Opredelenija aktivnosti glutation-reduktazy. Metody biohimicheskih issledovanij [Determination of glutathione reductase activity. Methods of biochemical research]. M.: In. Lit. 1982:181-183.

10. Pahomova V., Kozljanina N., Krjukova G. Sposob opredelenija aktivnosti glutation-peroksidazy v biologicheskih tkanjah. [A method for determining the activity of glutathione peroxidase in biological tissues.] A .S 922637 USSR. MKI 01 33/48.– Opubl. 25.04.82, Bjul. 15:2.

11. Levickij A. P., Marchenko A., Rybak T. Comparative evaluation of three methods for determining the activity of phosphatases of human saliva. Laboratornoe delo. 1972;10:624-625.

12. Merkulov G. A. Kurs patologogistologicheskoj tehniki [Course patologicheskoi technology]. Izd. 5-e ispr. i dop.– L.: Medicina, Leningr. Otdelenie; 1969:424.

13. Kononskij A. I. Gistohimija [Histochemistry]. Kiev, Vishha shkola; 1976:280.

Работа поступила в редакцию 28.02.2018 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.71- 007.234 – 076 : 616.61 – 036
DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240748

В. Ф. Черемісіна

ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ У ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ГІНГІВІТУ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Summary. Cheremisina V. F. **FUNCTIONAL ACTIVITY OF PLATELETS IN RATS AT EXPERIMENTAL GINGIVITIS. –** *National Pharmaceutical University, Kharkov, Ukraine; e-mail: cheremishav@gmail.com.* The results of the study of the functional activity of thrombocytes in rats with experimental gingivitis at an aggregation inducer concentration (ADP) of 2.5 and 10.0 μmol / L are presented. It is established that at gingivitis the aggregation properties of platelets change, microcirculation and regional blood circulation is disturbed, which indicates the initial process of remodeling of connective periodontal tissue.

Key words: experimental gingivitis, platelets aggregation.

Реферат. Черемисина В. Ф. **ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИНГИВИТА.** В работе представлены результаты изучения функциональной активности тромбоцитов у крыс с экспериментальным гингивитом при концентрации индуктора агрегации (АДФ) 2,5 и 10,0 мкмоль / л. Установлено, что при гингивите изменяются

© Черемісіна В. Ф.

агрегационные свойства тромбоцитов, нарушается микроциркуляция и региональное кровообращение, что свидетельствует о начальном процесс ремоделирования соединительной ткани пародонта**.**

Ключевые слова: экспериментальный гингивит, агрегация тромбоцитов.

Реферат. Черемісіна В. Ф. **ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ У ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ГІНГІВІТУ.** В роботі представлено результати вивчення функціональної активності тромбоцитів у щурів з експериментальним гінгівітом при концентрації індуктора агрегації (АДФ) 2,5 та 10,0 мкмоль/л.

Встановлено, що при гінгівіті змінюються агрегаційні властивості тромбоцитів, порушується мікроциркуляція та регіональний кровообіг, що свідчить про початковий процес ремоделювання сполучної тканини пародонту.

Ключові слова: експериментальний гінгівіт, агрегація тромбоцитів.

Вступ. Процеси запалення тісно пов'язані з функціональною активністю тромбоцитів. Під впливом інтерлейкіну-1, фактора некрозу пухлин-α тромбоцити активуються та вивільнюють АДФ, а також речовини, які сприяють активації утворювання колагену та запуску фібротичних процесів в органі [1]. При цьому відбуваються зміни властивостей формених елементів крові, які поглиблюють ступінь виникнувших порушень, що може лежати в основі виникнення в подальшому поліорганної недостатності.

В попередніх дослідженнях був встановлений взаємозв'язок рівнів продукції цитокінів в механізмах регуляції процесів ремоделювання тканин пародонту при пародонтиті, особливості функціонування тромбоцитарної ланки гемостазу при моделюванні альвеоліту та пародонтиту. Виявлені нами порушення мікрогемодинаміки є одними із ключових ланцюгів етіопатогенезу захворювань тканин пародонту і є компонентом системної запальної реакції. В літературі описано порушення агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих остеоартрозом в поєднанні з артеріальною гіпертензією [1], при дистракційному остеосинтезі [4], у осіб старших вікових груп з ішемічною хворобою серця на фоні старечого остеопорозу [3, 9].

В теперішній час представляє інтерес вивчення функціональної активності тромбоцитів при моделюванні патології тканин пародонту.

Мета роботи – вивчити характер функціональної активності тромбоцитів при експериментальному гінгівіті.

Матеріали та методи дослідження. Експерименти проведено на 4-х групах (по 10 тварин в кожній) нелінійних білих щурах-самцях масою 180,0±35,0 г та 310,0±40,0 г. Для кожної вікової групи була своя контрольна група. Експериментальний гінгівіт викликали за методом [6].

Кров для дослідження агрегації тромбоцитів брали із серця.

Індуковану агрегацію тромбоцитів досліджували з використанням комп'ютеризованого аналізатора агрегації тромбоцитів «SOLAR 2110» (Білорусь). В якості індуктора використовували аденозиндифосфат (АДФ) у концентрації 2,5 та 10,0 мкмоль/л. Запис агрегатограм проводили при 37°С протягом 10 хв. Наступний аналіз агрегаційної кривої включав визначення таких показників: 1) ступінь агрегації – максимальний % світлопропускання плазми; 2) час досягнення максимальної швидкості агрегації – час досягнення максимального % світлопропускання; 3) швидкість агрегації, яку розраховували через 30 с після початку агрегації тромбоцитів.

Оцінку агрегаційної активності тромбоцитів здійснювали за методом С. Б. Павлова [7]. Етамінал-натрієв наркоз у щурів проводили за методом [8].

Експериментальні маніпуляції здійснювали у відповідності з принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986), «Загальними принципами експериментів на тваринах», схваленими І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та вимогами «Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» (2012) [5].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили непараметричним методом за допомогою U-критерія Манна-Уітні [2]. Достовірними вважали результати при $p<0,05$.

Результати та їх обговорення. Результати агрегатограм показали, що зміни тромбоцитарної ланки найбільш виражені у щурів з патологією: швидкість агрегації та ступінь агрегації була достовірно нижче, чим у контрольної групи тварин. Разом з тим, час досягнення максимальної швидкості агрегації виявився при цьому значно коротше даного показника щурів контрольної групи щурів (табл. 1).

Таблиця 1

Показники агрегації тромбоцитів у щурів з експериментальним гінгвітом при концентрації АДФ 2,5 мкмоль/л (X±S_X, n=10)

Групи тварин	Показники агрегації		
	Ступінь агрегації, %	Час досягнення максимальної швидкості агрегації, с	Швидкість агрегації, %/хв
Контроль	48,9±10,6	67,2±3,7	65,5±13,41
Щури з гінгівітом	2,8±1,31*	45,4±5,52*	33,2±13,9*

Примітка. * - p<0,05 порівняно з контрольною групою тварин.

Порівняння показників агрегації цих груп щурів при концентрації АДФ 10,0 мкмоль/л вказувало на відмінності за ступенем агрегації: більш низький показник знову відмічався у щурів з гінгівітом. Так же як і при першій концентрації АДФ, коротшим був час досягнення максимального ступеня агрегації. Лише швидкість агрегації при даній концентрації індуктора не відрізнялася від контрольної.

Таблиця 2

Показники агрегації тромбоцитів у щурів з експериментальним гінгвітом при концентрації АДФ 10,0 мкмоль/л (X±S_X, n=10)

Групи тварин	Показники агрегації		
	Ступінь агрегації, %	Час досягнення максимальної швидкості агрегації, с	Швидкість агрегації, %/хв
Контроль	49,0±10,6	67,2±3,7	65,5±13,4
Щури з гінгівітом	2,8±1,9*	45,31±5,5*	33,2±13,0*

Примітка. * - p<0,05 порівняно з контрольною групою тварин.

Одержані результати свідчать про порушення агрегаційної функції тромбоцитів при гінгівіті та призводять до порушень мікроциркуляції. При морфологічній верифікації виявлені явища тканинного набряку, розширення та повнокрів'я кровоносних судин, що свідчить про порушення регіонального кровообігу.

Висновок

При гінгівіті змінюються агрегаційні властивості тромбоцитів і, в поєднанні, з порушенням мікроциркуляції, починається процес ремоделювання тканин пародонту.

Література:

1. Бромберг Б. Б. Агрегационная способность у больных с острым панкреатитом / Б. Б. Бромберг, В. Ф. Киричук, А. А. Свирин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 3. – С. 438–440.

2. Гублер Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. – Л. : Медицина, 1973. – 141 с.

3. Захарова Н.О. Агрегационная функция тромбоцитов у лиц старших возрастных групп с ишемической болезнью сердца на фоне старческого остеопороза / Н.О. Захарова, О.Г. Яковлев, С.Н. Брылякова // Клиническая геронтология. – 2003. - Т. 9, № 4. – С. 23-25.

4. Майчук Е. Ю. Развитие атеросклероза и остеопороза у женщин / Е. Ю. Майчук, С. В. Юренева, Т. В. Митрохина // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 51–55.

5. Общие этические принципы экспериментов на животных : материалы I Национального конгресса по биоэтике, 2001. – К.: НАНУ. – 16 с.

6. Патент 31011 Україна, МПК (2006) A61P 31/00A 61K35/66A 61C7/00. Спосіб моделювання гінгівіту / Левицький А. П., Селиванська Т. О., Макаренко О. А. Заявник і патентовласник: Інститут стоматології АМН України. – Бюл. 6. – 3 с.

7. Патент 77372 Україна, МПК 601N 33/86 (2006.01). Спосіб оцінки агрегаційної активності тромбоцитів / С. Б. Павлов, Н. М. Бабенко, М. В. Кумечко, Л. В. Черних. Патент від 11.02.2013. – Бюл. № 3. – С. 3–4.

8. Резніков О.Г. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації / О.Г. Резніков, А.І. Соловйов [та ін.] // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 7. – С. 47–61.

9. Шехтман А. Г. Изменения некоторых показателей системы гемостаза в зависимости от выраженности потери костной массы у пожилых пациентов / А. Г. Шехтман, С. Н. Брылякова // Геронтология и гериатрия. – 2004. – № 3. – С. 167–169.

References:

1. Bromberg BB., et al. Aggregation properties in acute pancreatits patients // Saratov medical-Scientific J. – 2009. – Vol. 5, № 3. – P. 438–440.

2. Gubler Ye. B., et al. Use of non-parametric criteria of statistics in medical-and-biological investigations. – Leningrad : Medicine, 1973. – 141 p.

3. Zakharova NO, et al. Aggregation function of thrombocytes in aged patients with IHD at the background of osteoporosis // Clinical gerontology. – 2003. - Vol. 9, № 4. – P. 23-25.

4. Майчук Е. Ю. Развитие атеросклероза и остеопороза у женщин / Е. Ю. Майчук, С. В. Юренева, Т. В. Митрохина // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 51–55.

5. Общие этические принципы экспериментов на животных : материалы I Национального конгресса по биоэтике, 2001. – К.: НАНУ. – 16 с.

6. Патент 31011 Україна, МПК (2006) A61P 31/00A 61K35/66A 61C7/00. Спосіб моделювання гінгівіту / Левицький А. П., Селиванська Т. О., Макаренко О. А. Заявник і патентовласник: Інститут стоматології АМН України. – Бюл. 6. – 3 с.

7. Патент 77372 Україна, МПК 601N 33/86 (2006.01). Спосіб оцінки агрегаційної активності тромбоцитів / С. Б. Павлов, Н. М. Бабенко, М. В. Кумечко, Л. В. Черних. Патент від 11.02.2013. – Бюл. № 3. – С. 3–4.

8. Резніков О. Г. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації / О.Г. Резніков, А.І. Соловйов [та ін.] // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 7. – С. 47–61.

9. Шехтман А. Г. Изменения некоторых показателей системы гемостаза в зависимости от выраженности потери костной массы у пожилых пациентов / А. Г. Шехтман, С. Н. Брылякова // Геронтология и гериатрия. – 2004. – № 3. – С. 167–169.

Работа поступила в редакцию 06.03.2018 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 577.12:616.833-001-003.93-091.8
DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240753

І. В. Гайович, В. В. Гайович, О. М. Макаренко, С. І. Савосько

НЕЙРОМЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ ПЕРИФЕРІЙНОГО НЕРВА ТА М'ЯЗІВ ПРИ ЇХ ТРАВМАТИЧНОМУ УШКОДЖЕННІ ТА ВПЛИВ АУТОЛОГІЧНОЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ТА КІСТКОВОГО МОЗКУ НА РЕПАРАТИВНО-ВІДНОВНІ ПРОЦЕСИ ПРИ ПЛАСТИЦІ НЕРВА

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна;
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Summary. Gayovich I. V., Gayovich V. V., Makarenko A. N., Savosko S. I. **NEUROMETABOLIC CHANGES OF PERIPHERAL NERVE AND MUSCLE AFTER TRAUMATIC INJURY ANDEFFECT OF AUTOLOGOUS ADIPOSE TISSUE AND BONE MARROW ON REGENERATIVE PROCESSES AFTER NERVE PLASTIC.** - *Clinic of microsurgery and reconstructive surgery of the hand, Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Department of histology and embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.- e-mail:* gajjgor@gmail.com. Effectiveness of surgical recovery of peripheral nerve and muscle and biochemical disorders in denervated muscle after application of autologous suspension of adipose tissue and bone marrow has been analyzed in the article presented. The cell suspension was applied around the sciatic nerve graft, which created a favorable microenvironment for reparative processes. The criteria for evaluation of therapeutic intervention were: the level of sciatic nerve regeneration, the level of oxidative stress and antioxidant enzyme system. The results showed progressive oxidative stress in nerves and muscles after injury, disturbances of redox balance and cytoprotective enzyme systems. The use of cell suspensions suppressed metabolic disruption in muscle; activate compensatory mechanisms of cytoprotection and concomitant repair of tissues.

Key words: nerve graft, sciatic nerve, bone marrow suspension, adipose tissue suspension, metabolism.

Реферат. Гайович И. В, Гайович В. В., Макаренко А. Н., Савосько С. И. **НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА И МЫШЦ ПРИ ИХ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ И ВЛИЯНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И КОСТНОГО МОЗГА НА РЕПАРАТИВНО - ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ПЛАСТИКЕ НЕРВА.** В статье проанализирована зависимость уровня хирургического восстановления периферического нерва и биохимических нарушений денервированных мышц при применении аутологичной суспензии жировой ткани и костного мозга. Клеточные суспензии наносили вокруг сегмента аутопластики седалищного нерва, что создавало благоприятную микросреду для репаративных процессов. Критериями оценки терапевтического воздействия были уровень регенерации седалищного нерва, уровень оксидативного стресса и показатели ферментов антиоксидантной системы. Результаты исследований подтвердили развитие окислительного стресса в нерве и мышцах после травмы, нарушения окислительно-восстановительного равновесия, ферментативной системы цитопротекции. Применение клеточных суспензий угнетало метаболические нарушения мышц на этапе реиннервации, активировало компенсаторные механизмы цитопротекции и сопутствующую репарацию тканей.

Ключевые слова: аутопластика, седалищный нерв, суспензия костного мозга, суспензия адипоцитов, метаболизм.

© Гайович І. В., Гайович В. В., Макаренко О. М., Савосько С. І.

Реферат. Гайович І. В., Гайович В. В., Макаренко О. М., Савосько С. І. **НЕЙРОМЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ ПЕРИФЕРІЙНОГО НЕРВА ТА М'ЯЗІВ ПРИ ЇХ ТРАВМАТИЧНОМУ УШКОДЖЕННІ ТА ВПЛИВ АУТОЛОГІЧНОЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ТА КІСТКОВОГО МОЗКУ НА РЕПАРАТИВНО-ВІДНОВНІ ПРОЦЕСИ ПРИ ПЛАСТИЦІ НЕРВА.** Досліджувалася залежність якості відновлення нерва при аутопластиці та вплив жирової тканини і кісткового мозку, що наносили навколо зони пластики на регенерацію нерва та денервaційні процеси мязів. Застосування клітинних суспензій пригнічувало метаболічні порушення м'язів на етапі реіннервації, вповільнюючи дегенеративні процеси при денервації мязу та забезпечували пришвидшення та покращення якості регенерації нерва.

Ключові слова: аутопластика, сідничий нерв, суспензія кісткового мозку, суспензія адипоцитов, метаболізм.

Вступ. Проблема відновлення великих дефектів нервів та функції м'язів кінцівки залишається не вирішеною [1]. Нажаль вдале хірургічне відновлення ушкоджених нервів, особливо при застарілих ушкодженнях та великих дефектах нерва, не завжди дає бажаний результат і потребуєу досконалення терапевтичних та реабілітаційних заходів [2, 13]. Тривалий період відновлення нерва призводить до втрати м'язами скоротливої здатності, таким чином навіть після проростання нерва, скоротлива функція м'язів не відновлюється. Разом з тим, увага спеціалістів зосереджена лише на способах хірургічного відновлення нерва та симптоматичній медикаментозній терапії, а метаболічному підґрунтю відновних процесів присвячені лише поодинокі фундаментальні наукові дослідження [4]. З метою цитотрофічної стимуляції репаративних процесів запропоновані різні аутологічні тканинні матеріали та суспензії клітин – плазми збагаченої тромбоцитами, суспензії жирової тканини і кісткового мозку [3, 14]. Перевагою таких технологій є зручність їх використання на хірургічному етапі, відсутність імунної агресії на клітинний матеріал і цитотрофічний вплив на тканини організму. **Мета дослідження**: вивчити дисметаболічні розладі нерва та м'язів при травматичному ушкодженні і відновних процесах при застосуванні аутологічних клітинних суспензій адипоцитов та кісткового мозку; дослідити вплив сучасних методик клітинної терапії на регенерацію нерва та денервaційні процеси в м'язах; покращити результати лікування пацієнтів з важкими ураженнями нервів.

Матеріали та методи

Методологія експерименту

Експерименти проведені на 25 кролях, вагою 3,2 - 3,5 кг. Тварини були розділені на 5 груп: 1) контрольна група (без ушкодження сідничого нерва); 2) дослідна група (пластика сідничого нерва); 3) аутопластика нерва і трансплантація жирової тканини; 4) пластика нерва з застосуванням суспензії кісткового мозку; 5) пластика нерва з комбінованим застосуванням клітинних суспензій. Тваринам наносили дефект сідничого нерва довжиною 1 см, здійснювали пластику виділеним сегментом нерва. Приготовану суспензію кісткового мозку наносили навколо сегмента пластики сідничого нерва. Премедикацію та знеболення дослідних тварин здійснювали шляхом введення тіопенталу натрію (і. р., 60 мг/кг). Експериментальні маніпуляції проводили відповідно до правил "Regulations on the Animals' Use in Biomedical Research", "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes", "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals".

Гістологічне дослідження

Через 1 місяць після проведеної операції тварин повторного наркотизували та здійснювали видалення і підготовку окремих сегментів травмованого сідничого нерва для гістологічного дослідження. Фрагменти нерва поміщали в 10% нейтральний формалін, після чого із фіксованих ділянок на кріотомі виготовляли гістологічні зрізи товщиною 15-20 мкм. Із гістологічних методик фарбування були використані імпрегнація азотнокислим сріблом. Морфометричний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Carl Zeiss (AxioVision SE64 Rel.4.9.1) та мікроскопу Olympus BX 51 (Японія).

Біохімічне дослідження

Для оцінки метаболічних змін у дистальному сегменті сідничого нерва були проведені біохімічні дослідження про- та антиоксидантної системи. Для цього визначали

активність ферментів антиоксидантного профілю дії: глутатіонпероксидази (GPx), глутатіонредуктази (GR) та каталази, рівень вільний низькомолекулярних SH-груп. Про рівень оксидативного ушкодження свідчили концентрація ТБК - реагуючих продуктів, дієнових кон'югатів, карбонільних груп. Біохімічні показники визначали у супернатантах. Для цього фрагменти нерва гомогенізували і центрифугували при 10 000 g протягом 20 хв та досліджували спектрофотометричним методом з використанням спектрофотометра μQuant, Bio-Tek, (США).Рівень загального білка визначали за методом Lowry [5]. Каталазну активність визначали за методом Aebi [6]. Концентрацію ТБК - активних продуктів визначали в гомогенатах за методом Uchiyama [7]. Вміст дієнових кон'югатів у вимірювали за методикою, описаною у статті Гаврилова В. Б. [8]. Визначення рівня низькомолекулярних SH-груп здійснювали за методом Елмана. Активність глутатіонпероксидази (GPx; номенклатура ферментів: ЕС 1.11.1.9) вимірювали за зменшенні рівня NADPH в сполученої глутатіонредуктазной (GR;номенклатура ферментів: ЕС 1.8.1.7) реакції [9]. Активність глутатіонредуктази (GR; номенклатура ферментів: ЕС 1.8.1.7) визначали за методом Paglia. Ступінь окисної модифікації протеїнів (ОМП) оцінювали за вмістом карбонільних похідних протеїнів колориметричним методом [10].

Порівняння отриманих результатів здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Рівень статистичної значущості був встановлений на рівні $P<0,05$.

Результати досліджень

У експерименті проведено співставлення та аналіз змін метаболічного профілю ушкодженого нерва та м'язів в залежності від протікання процесів регенерації нерва. Результати відновлення в контрольній групі корелювали згідно строків, швидкості та якості відновлення з відновленням великих дефектів (більше 10 см) у людини, оскільки 1 см дефекту у кроля відповідає приблизно 1/3 довжини стегна. Гістологічні дослідження підтвердили регенеративні процеси у зоні пластики нерва і у дистальних сегментах, проте ступінь відновлення нерва суттєво відрізнявся між групами порівняння. Так, у зоні трансплантату в усіх групах нервові волокна регенерували до дистального шва, а при застосуванні клітинних суспензій кількість осьових циліндрів був достовірно більшим в 2-2,5 рази. У дистальний сегмент ушкодженого нерва ознаки проростання фасцикул та репаративного відновлення зареєстровано лише у при застосуванні суспензії кісткового мозку (табл. 1)

Таблиця 1

Регенерація нервових сідничого нерва після аутопластики

Група/сегмент	Щільність нервових волокон, од/мм^3		
	Проксимальний	Аутопластика	Дистальний
Контроль	9601,0±285,5		
Травма	4895,1±331,7a	1501,0±121,1a	–
ТЖТ	6693,7±269,8a,b	3029,0±206,8a,b	–
ТКМ	7004,7±350,6a,b	3245,4±200,5a,b	851,9±54,3a,b
Комплекс	7586,2±456,1a,b	3786,3±210,7a,b,c,d	906,0±54,4a,b,c

Примітка: ТЖТ – трансплантація жирової тканини; ТКМ – трансплантація кісткового мозку; a – достовірно до контролю ($p<0,05$); b – достовірно до травми ($p<0,05$); c – достовірно до ТЖТ ($p<0,05$); d – достовірно до ТКМ ($p<0,05$)

Аналіз метаболічних змін полягав у оцінці змін маркерів енергетичного профілю, окиснювального стресу, прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. Основними показниками цих розладів є:

1) утворення ТБК - активних продуктів (продукти ПОЛ, що взаємодіють з тіобарбітуровою кислотою), основним компонентом яких є МДА;

2) утворення ДК;

3) поява карбонільних груп в ушкоджених протеїнах;

4) ушкодження та зменшення рівня метаболічно активних вільних низькомолекулярних SH-груп, основним компонентоя яких є глутатіон;

5) активність DT-діафорази (NAD(P)H-хінооксидоредуктази; номенклатура ферментів:ЕС 1.6.99.2) – ензим, який задіяний у відновленні хінонів;

6) активність глутатіонпероксидази (GPx; номенклатура ферментів: ЕС 1.11.1.9) - за

участі глутатіону відновлює перекис водню до води;

7) активність глутатіонредуктази (GR; номенклатура ферментів: EC 1.8.1.7) – фермент, який відновлює дисульфідний зв'язок окисленого глутатіону GSSG до його сульфгідрильної (метаболічно активної) форми GSH;

8) активність каталази (номенклатура ферментів:ЕС 1.11.1.6) – нейтралізує перекис водню;

9) загальний рівень білка – ступінь атрофічних, гіпотрофічних і дистрофічних змін органу.

Біохімічні дослідження засвідчили, що в ушкодженому нерві рівень ТБК - активних продуктів збільшився у 2,7 разів ($p<0,05$), ДК – у 3 рази ($p<0,05$), карбонільних груп – у 2,7 разів ($p<0,05$), а вміст вільних низькомолекулярних SH-груп був меншим щодо контрольного показника – у 3,8 разів ($p<0,05$). Ці дані вказують на розвиток прогресуючого окиснювального стресу та ушкодження білкових і ліпідних компонентів клітинних структур ушкодженого нерва (табл. 2).

При трансплантації жирової тканини (ТЖТ) і кісткового мозку (ТКМ) встановлено позитивний вплив застосованих засобів. Так, рівень ТБК-активних продуктів зменшився у 2 і 1,2 рази ($p<0,05$), ДК – у 1,5 і 1,4 рази ($p<0,05$), карбонільних груп – у 2,4 і 1,2 рази ($p<0,05$). Разом з тим вміст вільних низькомолекулярних SH-груп достовірно збільшився у 1,9 і 1,6 разів. Тобто за всіма параметрами оцінки окисного стресу ТЖТ була більш виражений вплив на патологічні окисні процеси в ушкодженому нерві. При цьому комбіноване застосування цих засобів позитивно вплинуло на рівень утворення/відновлення вільних низькомолекулярних SH-груп (на 36,3% щодо ТЖТ і на 68,9% щодо ТКМ, $p<0,05$), що вказує на активацію ендогенних антиоксидантних метаболічних шляхів після аутопластики.

Активність GPx після травми та аутопластики зменшилася у 1,5 разів ($p<0,05$), що вказує на порушення цієї системи, тобто зменшення вмісту ферменту або його власна пероксидація під дією АФК та втрати активності (табл. 2). При застосуванні ТЖТ і ТКМ встановлено компенсаторну активацію GPx: активність ферменту зросла у 2,8 і 1,7 разів ($p<0,05$).

Рівень активності GR у нерві був меншим контрольних значень майже у 2 рази ($p<0,05$), що пояснює причиню низького рівня відновленого глутатіону. Разом з тим за умов ТЖТ активність GR достовірно збільшилась у 2,8 разів ($p<0,05$), а після ТКМ – у 2,1 рази ($p<0,05$).

Активність каталази після аутопластики збільшилась у 2 рази ($p<0,05$), що є компенсаторною реакцією у відповідь на прогресуючу продукцію ендогенних цитотоксичних метаболітів. Після ТЖТ і ТКМ встановлено зменшення активності каталази у 1,6 і 1,3 рази ($p<0,05$), що є показником зменшення продукції перекису водню і, як наслідок, зменшення продукування самого ензиму, тобто відбувається репаративне відновлення ушкодженого нерва.

Активність DT-діафорази після травми була достовірно меншою щодо контрольного показника у 4,4 рази ($p<0,05$), при ТЖТ і ТКМ достовірно зросла у 1,2 і 3,3 рази ($p<0,05$), а при їх комбінації збільшилася у 3,6 разів ($p<0,05$) і досягла рівня контрольної групи, тобто відбувала виражена активація DT-діафорази під дією введення клітин червоного кісткового мозку. Тобто застосування ТЖТ підвищувало вплив ТКМ і позитивно вплинуло на рівень продукції ДК ($p<0,05$), відновлення вільних низькомолекулярних SH-груп ($p<0,05$) і активність DT - діафорази ($p<0,05$).

Метаболічний профіль денервованого скелетного м’язу мав схожі тенденції з відповідними показниками хірургічно відновленого сідничого нерва. Так, концентрація ТБК-активних продуктів, головним чином малонового діальдегіду (продукту ПОЛ) в м’язах на рівні стегна була більше контрольних значень у 1,9 разів, а на рівні гомілки в 3,1 рази ($p<0,05$) (табл. 3) Рівень продукції дієнових кон’югатів, тобто окиснених жирних кислот, також зростав у дистальних м’язах щодо місця ауопластики сідничого нерва. На рівні стегна концентрація дієнових кон’югатів була більшою в середньому у 2 рази, а на рівні гомілки у 2,5 рази ($p<0,05$). Ступінь окиснення білкових молекул за показником концентрації карбонільних груп зріс у 2 і 3,1 разів ($p<0,05$). Разом з тим рівень вільних низькомолекулярних пептидних носіїв SH-груп в м’язах гомілки був достовірно меншим порівняно до м’язів стегна на 64,7%, а порівняно до контрольного показника у 1,7 і 2,8 разів

($p<0,05$) відповідно.

Аналіз змін рівня загального білка в гомогенатах м'язів засвідчив атрофічні процеси на рівні гомілки: вміст протеїнів був достовірно меншим контрольних значень на 12,2% ($p<0,05$). Разом з цим встановлено компенсаторну активацію ензимів системи антиоксидантів. Активність каталази на рівні стегна збільшилась у 1,8 разів ($p<0,05$), а глутатіон пероксидази і глутатіон редуктаза в середньому у 1,6 разів ($p<0,05$). У м'язах гомілки встановлено активацію лише каталази в 2,5 разів щодо контрольного показника ($p<0,05$). При цьому активність DT-діафорази в обох випадках достовірно зменшилась в 2 і 3,5 разів, що також є проявом дистрофічних змін органу ($p<0,05$). Отримані дані вказують на те, що у тривало денервованих скелетних м'язах відбувається порушення рівня і напрямку окисно-відновних реакцій, що спричинює окиснення біологічних мембран клітин і протеїнів (не лише структурних, але і ензимів) на тлі продукування перекису водню, вільних радикалів та їх цитотоксичних похідних. На нашу думку метаболічні розлади лежать в основі вторинних дистрофічних змін скелетних м'язів, що встановлено на рівні м'язів гомілки. При цьому регенерація ушкодженого нерва активувала репаративні процеси у м'язах на рівні проростання нервових волокон, в основному на рівні невроми, що позитивно вплинуло на темпи їх атрофії і дистрофії.

У групі тварин ТЖТ навколо сідничого нерва на рівні пластики встановлено позитивну динаміку відновлення метаболічного статусу тривало денервованого м'язу. У м'язах кінцівки на рівні місця пластики рівень утворення ТБК-активних продуктів зменшився на 29,8%, концентрація дієнових кон'югатів на 34,4%, а концентрація карбонільних груп на 15,4% ($p<0,05$). На рівні дистальних м'язів, тобто гомілки, відповідні показники зменшилися відповідно на 46,7%, 33,1% і 34,9%, тобто суттєво менше. При цьому встановлено збільшення рівня низькомолекулярних SH-вмісних антиоксидантів на 34,0% у м'язах стегна і 61,3% у м'язах гомілки, що головним чином реалізується за механізмів активації їх синтезу та відновлення окиснених продуктів пероксидації (за участі GPx і GR).

Ферментативні системи детоксикації продуктів ПОЛ (каталаза, GPx і GR) відновилися до рівня контрольних показників на рівні аутопластики ($p<0,05$), а на рівні гомілки відмічено ознаки компенсаторної активації цих ензимів, що можна розглядати в якості активації захисного механізму в м'язах щодо попередження розвитку оксидативного стресу і вторинних метаболічних розладів з метою підтримки м'язів на етапі репаративної регенерації сідничого нерва, тобто до реіннервації м'язів.

В дистальних м'язах щодо рівня аутопластики активність DT-діафорази не досягала контрольного рівня, але була більше порівняно групи без корекції майже в 2,6 разів ($p<0,05$). Про позитивний вплив ТЖТ вказує також незмінений рівень загального білка в гомогенатах досліджуваних м'язів. Одним із можливих механізмів протекторного впливу ТЖТ є паракринна регуляція оточуючих тканин кінцівки, а також пряма детоксикація ПНЖК диспергованої жирової тканини, що зменшує концентрацію вільних радикалів шляхом їх прямої нейтралізації і відповідно здійснює опосередкований цитопротекторний ефект.

Аналіз змін концентрації маркерів окиснювального стресу у скелетних м'язах кінцівки після аутопластики великого дефекту сідничого нерва та введення ТКМ засвідчив певні різницю впливу запропонованого способу корекції метаболічних розладів щодо ТЖТ. За загальним рівнем білка в зразках відмічено лише тенденцію щодо попередження гіпотрофічних змін м'язів, достовірної різниці на рівні стегна та гомілки із групою без ТКМ не встановлено. Рівень генерації продуктів ПОЛ зменшувався під впливом ТКМ: концентрація дієнових кон'югатів була меншою на 25,1% і 20,3% ($p<0,05$) залежно від рівня скелетного м'язу щодо аутопластики, концентрація ТБК-активних продуктів зменшилася – на 12,7% і 22,1% ($p<0,05$), а карбонільних груп – на 32,1% і 25,8% ($p<0,05$) відповідно. Проте в загальному вимірі цих даних рівень утворення зазначених продуктів дисметаболічних реакцій при ТЖК був меншим за виключенням ступеню утворення карбонільних груп в м'язових білках.

Концентрація низькомолекулярних пептидних SH-груп в м'язах гомілки достовірно зменшився на 38,2% і 37,2% ($p<0,05$). При цьому ступінь нейтралізації ендогенного антиоксиданту у м'язах гомілки був суттєво вищим порівняно до м'язів стегна (в середньому на 38,3%). В порівняні із впливом ТЖТ на рівень утворення

низькомолекулярних пептидних SH-груп, останній мав достовірно більший вплив на рівні м'язів гомілки (на 14,9%).

Система ензиматичного антиоксидантного захисту під впливом ТКМ характеризувалася неоднозначними змінами відновлення цитопротекторний механізмів детоксикації продуктів ПОЛ. Так, на рівні м'язів стегна активність глутатіон пероксидази і глутатіон редуктаза була меншою як до групи без ТКМ, так і до групи контролю, а активність каталази лише наближалась до контрольних показників. На рівні м'язів гомілки достовірної різниці щодо групи без ТКМ не встановлено. Отримані дані можуть вказувати на прояви виснаження досліджуваної системи детоксикації. У відповідь на ці явища в м'язах гомілки зареєстровано компенсаторне збільшення активності DT-діафорази (майже в 4,1 разів, а в м'язах стегна відновлення до контрольних значень). Тобто, вплив ТКМ позитивно впливає на короткотермінову генерацію реакцій та відповідних продуктів оксидативного стресу, що вичерпує ендогенний пул цитопротекторний антиоксидантів і зареєстровано нами у вигляді зменшення концентрації окиснених продуктів білків і жирних кислот. Незважаючи на це потенціалу трансплантованих бластних клітин не вистачає для тривалої підтримки достатнього рівня ферментативних систем детоксикації, що завершується їх виснаженням.

Порівняльний аналіз впливу комбінованої трансплантації і ізольованої ТЖТ і ТКМ не показав суттєвої різниці між цими групами порівняння. Сумарний позитивний вплив відмічено лише на показнику активності каталази, дієнових кон'югатів, низькомолекулярних пептидних SH-груп. Зміна інших показників була в межах статистичної похибки груп порівняння.

Аналіз результатів дослідження

Експериментальні дослідження дозволили порівняти та отримати залежність рівня регенерації ушкодженого нерва та метаболічних змін тривало денервованих м'язів. Встановлено, що вдале хірургічне відновлення нерва запобігає розвитку дисметаболічних порушень м'язів кінцівки і травмованого нерва. Разом з тим регенерація травматично ушкодженого нерва крізь трансплантат є досить ускладненою в зв'язку з формуванням гліального та сполучнотканинного рубця у місці шва фрагментів нерва і відповідно різний рівень проростання нервових волокон в дистальному сегменті нерва. При цьому застосування аутологічних тканинних продуктів – суспензії активованих адипоцитов та кісткового мозку – дозволяє активувати репаративні процеси, пришвидшити рівень відновлення нерва. Проте це не зупиняє розвиток окиснювального стресу і наступне перекисне окиснення структурних компонентів клітин (ліпідів плазматичних мембран, білків та нуклеопротеїдів) і продукції цитотоксичних продуктів.

Найбільш інформативними показниками цих порушень є утворення дієнових кон'югатів (ДК) із окиснених поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), малонового діальдегіду (МДА) та поява карбонільних груп протеїнів, як наслідок окисної модифікації білків (ОМБ). Особливо легко окиснюються білки, що містять у своєму поліпептидному ланцюгу амінокислоти з SH-групами. В свою чергу вільні низькомолекулярні SH-групи, зокрема глутатіон, виконують роль ендогенних антиоксидантів і в гострій фазі травматичної хвороби нейтралізують вільні радикали. Так, глутатіонпероксидаза за участі глутатіону відновлює перекис водню до води, відновлює органічні продукти гідропероксидації до відповідних спиртів. Активація глутатіонзалежної антиоксидантної ферментної системи нейтралізує реакції ПОЛ і підтримує у відновленому стані SH-групи протеїнів, забезпечуючи цим їх функціональну активність. Додатково до утилізації цитотоксичного перекису водню залучається каталаза, гіперактивність якої встановлено нами при травмі у нерві та м'язах, що вказує також на достатній рівень функціонування цитопротекторних механізмів.

Узагальнюючи результати досліджень метаболічного профілю ушкоджених органів кінцівки можна стверджувати про те, що головним біохімічним проявом та механізмомо патологічних змін є порушення редокс-статусу тканин, який асоційований із енергетичним обміном, ішемією, запаленням та репаративним відновленням. Застосування за цих умов аутологічних клітинних суспензій дозволяє частково нейтралізувати патобіохімічні порушення та сприяти тканинному відновленню: ТЖТ нейтралізує ПОЛ, позитивно впливає на рівень утворення глутатіону, а застосування ТКМ додатково активує енергетичний обмін. За даними біохімічних досліджень можна стверджувати, що ТЖТ і ТКМ попереджає

розвиток метаболічних порушень в денервованих м'язах, метаболічно підтримує м'яз на етапі реіннервації, активує компенсаторні механізми цитопротекції і супутню репарацію тканин. В порівняльному плані ТЖТ є потенційно більш перспективним аутологічним матеріалом, що може бути застосований з метою підтримки скелетного м'язу при травматичній хворобі периферійного нерва.

Висновки

1. Аутопластика периферійного нерва на даний момент є оптимальним методом заміщення дефекту нерва, який проте при великих дефектах забезпечує часткову регенерацію ушкодженого нерва і дозволяє запобігти гіпотрофічним змінам денервованих м'язів. Проявом метаболічних розладів при травмуванні нервів та м'язів є порушення окисно-відновної рівноваги, компенсаторна активація систем антиоксидантного захисту нерва та м'язів – каталази, системи обміну глутатіону.
2. Використання сучасних методів клітинної терапії має позитивний вплив на репаративні процеси ушкодженого нерва, запобігає гіпотрофічним змінам скелетних м'язів. Суспензія активованих адипоцитів на метаболічному рівні активує синтез глутатіону та ферментів його відновлення, забезпечує компенсацію DT-діафорази; суспензія клітин червоного кісткового мозку активує регенерацію ушкодженого нерва у дистальний відділ, частково активує систему захисту від оксидативного стресу,активує DT-діафоразу та обмін глутатіону, забезпечує відновлення про-та антиоксидантної рівноваги, що запобігає дистрофічним змінам ушкоджених тканин.
3. Застосування аутологічних тканинних продуктів – суспензії активованих адипоцитів та кісткового мозку – дозволяє активувати репаративні процеси, пришвидшити рівень відновлення нерва, зменшити агресивність фіброзного рубця на рівні дистального шва та навколо нерва цим самим покращуючи трофіку та збільшуючи кількість нервових волокон, що проростають через дистальне місце шва.
4. Застосування технологій, що запропоновані, дозволяє за рахунок комплексного впливу на процеси запалення та регенерації знизити рівень денервaційних змін у м'язах, та покращити виживання м'язу на період денервації, що збільшує ймовірність ефективної реінервації за умови пластики великого дефекту.
5. Комбіноване застосування суспензії жирових клітин та мезенхімальних клітин червоного кісткового мозку забезпечує найбільш оптимальну регенерацію нерва крізь сегмент аутопластики, формує навколо нерва жирову муфту, що попережує формування фіброзного рубця навколо нерву та покращує трофіку та умови для відновлення.
6. Комбінування клітинних технологій комплексно впливаючи на всі ланки регенерації активує нейролемоцити нерва, активує DT-діафоразу та відновлює рівень глутатіону, тобто нейтралізує післятравматичне оксидативне ушкодження, майже елімінуючи перший етап раневого процесу та пришвидшуючи його.
7. В другому етапі раневого процесу велика кількість факторів росту та стовбурових клітин значно стимулює неоангіогенез в зоні ушкодження, знижуючи рівень ішемії, що є критичною для регенерації нерва.
8. Жирова тканина також виконує функцію механічного захисту шва, в той час як фактори росту та стовбурові клітини покращують її інтеграцію та в місці трансплантації формуючи нову ковзну систему нерва навколо місця травми.

Таблиця 2

Метаболічні зміни у дистальному фрагменті сідничого нерва після аутопластики

Група	Рівень продуктів перекисного окиснення			Вільні низькомолекулярні SH-групи, нмоль/мг протеїну	Рівень білка, мг/мл	Активність ферментів антиоксидантного профілю			Активність ензиму DT-діафорази, нмоль/мг/хв
	ТБК-реагуючі продукти, нмоль/мг протеїну	ДК, нмоль/мг протеїну	Карбонільні групи, нмоль/мг протеїну			Каталаза, нмоль/мг протеїну	GPx, нмоль/мг протеїну	GR, нмоль/мг протеїну	
Контроль	0,86±0,06	1,06±0,04	0,82±0,04	16,84±0,46	1,99±0,09	14,66±0,31	1,06±0,03	2,13±0,03	2,40±0,04
Травма	2,34±0,10 a	3,25±0,06 a	2,28±0,05 a	4,45±0,25 A	3,77±0,38 A	30,33±2,79 A	0,70±0,16 a	1,07±0,06 a	0,54±0,02 a
ТЖТ	1,13±0,07 a,b	2,16±0,10 a,b	1,54±0,09 a,b	8,69±0,25 a,b	2,98±0,22 a,b	18,65±1,82 a,b	2,00±0,36 a,b	3,07±0,59 b	0,67±0,03 a,b
ТКМ	1,97±0,04 a,b,c	2,35±0,04 a,b	1,80±0,09 a,b	7,02±0,38 a,b,c	3,03±0,33 a,b	22,38±1,13 a,b	1,24±0,03 a,b,c	2,33±0,02 b	1,77±0,04 a,b,c
Комплекс	1,44±0,07 a,b,c,d	2,20±0,09 a,b	1,65±0,08 a,b	11,86±0,45 a,b,c,d	2,88±0,46 a,b	22,84±1,75 a,b	1,45±0,06 a,b,e	2,27±0,14 b	1,94±0,23 b,c

Примітка: ТЖТ – трансплантація жирової тканини; ТКМ – трансплантація кісткового мозку; ДТ – дієнові кон`югати; GPx – глутатіон пероксидаза; GR – глутатіон редуктаза; a – достовірно до контролю ($p<0,05$); b – достовірно до травми ($p<0,05$); c – достовірно до ТЖТ ($p<0,05$); d – достовірно до ТКМ ($p<0,05$)

Таблиця 3

Метаболічні зміни скелетних м’язів на тлі аутопластики сідничого нерва

Група	Рівень продуктів перекисного окиснення			Вільні низькомолекулярні SH-групи, нмоль/мг протеїну	Рівень білка, мг/мл	Активність ферментів антиоксидантного профілю			Активність ензиму DT-діафорази, нмоль/мг/хв
	ТБК-реагуючі продукти, нмоль/мг протеїну	ДК, нмоль/мг протеїну	Карбонільні групи, нмоль/мг протеїну			Каталаза, нмоль/мг протеїну	GPx, нмоль/мг протеїну	GR, нмоль/мг протеїну	
М’язи стегна в місці пластики									
Контроль	0,74±0,03	1,73±0,07	1,85±0,04	13,27±0,28	7,31±0,41	4,03±0,12	1,35±0,05	1,32±0,03	0,85±0,02
Травма	1,41±0,06a	3,51±0,06a	3,77±0,04a	7,48±0,21a	7,12±0,18	7,28±0,62a	2,22±0,07a	2,12±0,07a	0,41±0,08a
ТЖТ	0,99±0,03a,b	2,30±0,06a,b	3,19±0,12a,b	10,03±0,11a,b	7,94±0,16b	4,04±0,29b	1,40±0,05b	1,42±0,01a,b	0,80±0,07b
ТКМ	1,23±0,03a,b,c	2,63±0,03a,b,c	2,56±0,09a,b,c	10,34±0,17a,b	7,30±0,40	5,96±1,99	0,95±0,04a,b,c	1,05±0,02a,b,c	0,97±0,07b
Комплекс	1,23±0,05a,b,c	2,21±0,04a,b	2,92±0,05a,b	10,63±0,34a,b,c	7,16±0,31	4,54±0,06a,b	1,42±0,02b,c,d	1,67±0,01a,b,c,d	0,82±0,06b
М’язи гомілки									
Контроль	0,73±0,04	1,86±0,04	1,86±0,07	13,48±0,34	6,87±0,37	4,07±0,18	1,40±0,05	1,36±0,04	0,87±0,04
Травма	2,31±0,12a	4,71±0,18a	5,81±0,14a	4,65±0,36a	6,03±0,17a	10,34±0,40a	1,39±0,02	1,42±0,01	0,25±0,02a
ТЖТ	1,23±0,04a,b	3,15±0,13a,b	3,78±0,30a,b	7,5±0,31a,b	7,26±0,45b	12,15±0,31a,b	1,99±0,07a,b	2,19±0,04a,b	0,67±0,03b
ТКМ	1,80±0,09a,b,c	3,75±0,11a,b,c	4,31±0,20a,b	6,38±0,23a,b,c	6,36±0,14	9,74±0,03a,c	1,35±0,06c	1,40±0,01c	1,03±0,04b,c
Комплекс	1,74±0,10a,b,c	3,76±0,15a,b,c	3,73±0,20a,b	6,36±0,25a,b,c	6,76±0,09b,d	8,70±0,29a,b,c,d	1,55±0,08b,c,d	1,56±0,05b,c,d	1,00±0,03b,c

Примітка: ТЖТ – трансплантація жирової тканини; ТКМ – трансплантація кісткового мозку; ДТ – дієнові кон`югати; GPx – глутатіон пероксидаза; GR – глутатіон редуктаза;a – достовірно до контролю ($p<0,05$); b – достовірно до травми ($p<0,05$); c – достовірно до ТЖТ ($p<0,05$); d – достовірно до ТКМ ($p<0,05$)

Літератури / References:

1. Millesi H. Bridging defects: autologous nerve grafts / H. Millesi // Acta Neurochir. – 2007. – Vol. 100. – P. 37-38.
2. The basis for diminished functional recovery after delayed peripheral nerve repair / T. Gordon, N. Tyreman, M.A. Raji // J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. – 2011. – Vol. 31. – P. 5325-5334.
3. Peripheral nerve regeneration: Experimental strategies and future perspectives / Alessandro Faroni, S. Atefeh Mobasseri, Paul J. Kingham, Adam J. Reid // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2015. – Vol. 82–83. – P. 160-167.
4. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for myocardial regeneration: a novel strategy for cell collection and surgical injection / G. Pompilio, A. Cannata, F. Peccatori, [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2004. – Vol. 78(5). – P. 1808-1812.
5. Protein measurement with Folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.I. Randal // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193, № 1. – P. 265–275.
6. Aebi H. Catalase in vitro / H. Aebi // Meth. Enzymol. – 1984. – Vol. 105. – P. 121-126
7. M. Uchiyama, M. Mihara. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // Anal. Biochem. – 1978. - Vol. 86(1). – P. 271-278.
8. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ–поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов /В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // Лабор. дело. – 1988. – № 2. – С. 60 – 63 [V. B. Gavrylov, A. R. Gavrylova, N. F. Hmara Measurement of diene conjugates in blood plasma by UV absorption of heptane and isopropanol extracts. // Laboratory work.– 1988. – № 2. – P. 60 – 63.
9. Ellman G. Tissue sulfhydryl groups / G. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – Vol. 82, № 1. – P. 70–77.
10. Paglia D.E., Valentine W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase .// J. Clin. Med. – 1967. – Vol. 70. – P. 158-169
11. Zaytseva O. V., Shandrenko S. G. Modification of spectrophotometric method of determination of protein carbonyl groups // Ukr. Biokhim. Zhurn. – 2012. – Vol. 84(5). – P. 112-116.
12. The use of undifferentiated bone marrow stromal cells for sciatic nerve regeneration in rats / R. Mohammadi, S. Azizi, N. Delirezh, [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2012. – Vol. 41(5). – P. 650-656.
13. Very small embryonic-like stem cells: characterization, developmental origin, and biological significance / M.Z. Ratajczak, E.K. Zuba-Surma, M. Wysoczynski, [et al.] // Exp Hematol. 2008. – Vol. 36(6). – P. 742-751.
14. Angiogenesis induced by autologous whole bone marrow stem cells seeded on collagen scaffolds in silicone nerve tubes. An experimental study / Ahmad Farouk Abd El Azeem, Hatem Mostafa Hussin Al-Ahmady, Mustafa Ahmad Abdul Rahman, [et al.] // Tanta Dental Journal. – 2014. – Vol. 11, Issue 3. – P. 227–234.

Работа поступила в редакцию 23.03.2018 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.521:617.576:618]-085
DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240761

С. В. Гончаров, Е. В. Пастернак, А. С. Чепрасова

К ВОПРОСУ О КОМПЛЕКСНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КОЖНЫМ ЗУДОМ, АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И НЕЙРОДЕРМИТОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Одесский национальный медицинский университет

Summary. Goncharov S. V., Pasternak E. V., Cheprasova A. S. **REVISITED COMPLEX EXAMINATION AND TREATMENT OF SKIN ITCHING, ATOPIC DERMATOSES AND NEURODERMITIS PATIENTS WITH THE USE OF ANTIDEPRESSANTS.** – *Odessa National Medical University, e-mail: nymba.od@gmail.com.* Psycho-emotional disorders, including depressive conditions and their role in the pathogenesis of itching, atopic dermatitis and neurodermitis are discussed as well as the possibility of antidepressants use under the pathologies mentioned. **Object and methods.** The main group included 31 patients with itching, 63 - with atopic dermatitis and 36 with neurodermitis. Control group included 110 patients with similar pathology. The authors substantiated and recomended the administration of some modern antidepressants in the complex therapy of these patients which considerably improved the course and outcome of the main disease.

Key words: cutaneous pruritis, atopic dermatitis, neurodermite, antidepressant.

Реферат. Гончаров С. В., Пастернак Е. В., Чепрасова А. С. **К ВОПРОСУ О КОМПЛЕКСНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КОЖНЫМ ЗУДОМ, АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И НЕЙРОДЕРМИТОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИДЕПРЕССАНТОВ.** Авторы рассматривают значение нарушений в психо-эмоциональной сфере, в том числе депрессивных расстройств в патогенезе кожного зуда, атопического дерматита и нейродермита и возможность использования антидепрессантов с целью повышения эффективности лечения и уменьшения количества рецидивов этих дерматозов. **Объект и методы исследования.** Под наблюдением находились 31 больной кожным зудом, 63 — атопическим дерматитом и 36 — нейродермитом (основная группа) и 110 больных с аналогичной патологией (контрольная группа). Кроме общеклинического обследования проводили аллергологическое тестирование и определение уровня общего IgE; психологическое обследование больных с использованием шкалы депрессий Гамильтона. **Выводы.** Доказана целесообразность и высокая эффективность применения антидепрессантов (миансерина, венлафаксина, эсциталопрама) в комплексном лечении этих дерматозов по сравнению с пациентами контрольной группы, где они не применялись; констатировано отсутствие значительных побочных эффектов и осложнений при применении этих препаратов.

Ключевые слова: кожный зуд, атопический дерматит, нейродермит, антидепрессанты.

Реферат. Гончаров С. В., Пастернак Є. В., Чепрасова А. С. **ЩОДО ПИТАННЯ ПРО КОМПЛЕКСНЕ ОБСТЕЖЕННЯ І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ШКІРНИЙ СВЕРБІЖ, АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ І НЕЙРОДЕРМІТ З ВИКОРИСТАННЯМ АНТИДЕПРЕСАНТІВ.** Авторами розглянуто значення порушень в психо-емоційній сфері, в тому числі депресивних розладів у патогенезі шкірного свербежу, атопічного дерматиту та нейродерміту з метою підвищення ефективності лікування та зменшення кількості рецидивів цих дерматозів. **Об'єкт і методи дослідження.** Під спостереженням знаходилися 31 хворий на шкірний свербіж, 63 – на атопічний дерматит і 36 – на нейродерміт (основна група) і 110 хворих на подібну патологію (контрольна група).

© Гончаров С. В., Пастернак Е. В., Чепрасова А. С.

Окрім загальноклінічного обстеження проведено алергологічне тестування та визначення рівню загального IgE; психологічне обстеження хворих з використанням шкали депресій Гамільтона. **Висновки.** Доведена доцільність і висока ефективність використання антидепресантів (міансерину, венлафаксину, есциталопраму) у комплексному лікуванні цих дерматозів у порівнянні з пацієнтами контрольної групи, де вони не використовувались; констатована відсутність значних сторонніх ефектів і ускладнень при використанні цих препаратів.

Ключові слова: шкірний свербіж, атопічний дерматит, нейродерміт, антидепресанти.

Введение. В сложных экономических условиях, при социальных стрессах, неблагоприятной экологической ситуации, наблюдается постоянный рост психосоматических расстройств и ларвированных (маскированных) депрессий. Например, хронические психогенные боли встречаются примерно у 25% пациентов [5], которые лечатся в связи с хроническими заболеваниями у врачей общей практики. К психосоматическим заболеваниям традиционно относят: язвенную болезнь желудка, псориаз, атопический дерматит, нейродермиты и многие другие. Психотравмы, хронические стрессовые ситуации — одна из причин психосоматических заболеваний, в частности у больных с синдромом хронической боли (в том числе при длительных постгерпетических невралгиях, особенно у людей пожилого возраста). Нельзя также не учитывать развитие вторичной депрессии у людей, длительно страдающих соматическим заболеванием, сопровождающимся болевым синдромом (постгерпетические невралгии, вегетирующая форма истинной пузырчатки) и существующим долгие годы мучительным интенсивным зудом. Ряд исследований показывают существенную роль в патогенезе ряда хронических дерматологических заболеваний, особенно их терапевтических резистентных форм депрессивных состояний [11]. Депрессия и тревога также часто лежат в основе столь широко распространенных в настоящее время психосоматических расстройств. В современных классификациях заболеваний МКБ-10 и DSM-IV психосоматические расстройства называются соматоформными и рассматриваются в отдельной рубрике (F-45). Под соматоформными расстройствами понимается повторяющееся возникновение симптомов, заставляющих предположить соматическое заболевание, которое, однако, не подтверждается объективными данными медицинского обследования, как, например, это бывает при сенильном кожном зуде.

В качестве одной из причин роста этих явлений рассматривают возрастание количества депрессивных состояний, которое обусловлено не столько учащением психических заболеваний в странах с затяжным социально-экономическим кризисом, как и более частым выявлением их легких форм, проявляющих известную атипию и клинический полиморфизм. Показатели заболеваемости для депрессивных проявлений составляют в среднем 6% среди взрослого населения [11, 16]. Больше внимания уделяется сегодня соматоформным (психосоматическим) расстройствам, представляющими собой соматические маски психических заболеваний.

Особенно актуальна проблема взаимоотношения психического и соматического для лиц плавсостава, испытывающих воздействие многочисленных неблагоприятных физических и психологических факторов (смена часовых поясов, климатических условий, стрессовые ситуации).

Проблема депрессивных состояний в целом настолько актуальна, что в государственной программе «Дешеві ліки» предусмотрена соответствующая статья.

Указанное положение наглядно представлено в дерматологии. Так, несмотря на мультифакториальность этиопатогенеза таких тяжелых хронических рецидивирующих дерматозов [4, 7, 8], как кожный зуд, атопический дерматит, нейродермит, экзема, псориаз, красный плоский лишай и др., в патогенезе этих заболеваний давно установлена важная роль нервной системы и, в частности, расстройств в сфере высшей нервно-психической деятельности (ВНПД) [6, 10, 12]. При этом предполагается возникновение патологического порочного круга, когда нарушения ВНПД способствуют развитию дерматоза и, наоборот, развитие дерматоза обуславливает появление вторичных изменений в сфере ВНПД, другими словами, присутствие кожных высыпаний и сопровождающих их субъективных

расстройств способствует формированию нарушений нервно-психической деятельности, последние, в свою очередь, стимулируют усугубление патологического процесса в очагах кожного поражения [1].

Так, проведенное до начала лечения обследование 100 больных экземой [13] показало, что ни у одного из обследованных пациентов ранее не определялись отклонения ВНПД, и никто из них не состоял на учете у психоневролога, в то время как после установления диагноза заболевания и в процессе диспансерного наблюдения они отмечены у 9% пациентов.

В основном, это так называемые ларвированные депрессии, в клинической картине которых на первый план выступают соматические симптомы, а психосоматические проявления остаются в тени, то есть депрессивный эффект скрывается за разнообразными телесными ощущениями. Среди всего многообразия клинических проявлений ларвированных депрессий для дерматологии особенно актуальны наиболее характерные и типичные сенестопатические (алгические) расстройства: извращения чувствительности в виде кожного зуда временами мучительного («биопсирующего»), жжения, покалывания, болезненности, боли, чувства «беганий по коже каких-то насекомых» и др. Кожные проявления и тактильные нарушения как маски депрессий проявляются примерно у 2,5% пациентов [15]. К наиболее распространенным дерматологическим маскам депрессий относят приступы и усиления кожного зуда, экземы, атопического дерматита, нейродермита, псориаза, красного плоского лишая и ряда других дерматозов [9].

Депрессивные маски разнообразны, что затрудняет и даже делает невозможным, в ряде случаев, выявление истинной причины расстройства. Поэтому, если при типичных депрессиях обращение к психиатру может быть отсрочено пациентом на 7 месяцев, то при маскированных депрессиях. — до 34 месяцев [15]. Дерматоз у таких пациентов, как правило, приобретает хронический рецидивирующий характер и может затягиваться на многие годы [3, 14].

Цель исследования. Изучить депрессивные состояния у больных с кожным зудом, атопическим дерматитом и нейродермитом. Предложить рациональную методику их коррекции с применением современных антидепрессантов.

Объект и методы исследования. Настоящее исследование проводилось на базе кафедры дерматовенерологии ОНМедУ, Одесского областного кожно-венерологического диспансера, Одесской областной психиатрической больницы №1, клинического санатория им. В. П. Чкалова.

В исследования были включены 130 больных кожным зудом, атопическим дерматитом и нейродермитом (основная группа) и 110 больных с аналогичной патологией (контрольная группа). Группы пациентов формировали методом случайной выборки.

Обязательными условиями были: установленный диагноз дерматоза в соответствии с общепринятыми клиническими критериями; исключение применения антидепрессантов ранее в течение всего периода наблюдения после установления дерматологического диагноза, отсутствие противопоказаний к приему последних в соответствии с инструкцией по применению.

В первую подгруппу основной группы включены 31 больной различными формами кожного зуда (19 мужчин и 12 женщин в возрасте от 35 до 65 лет), последний чаще всего носил «пароксизмальный» характер, возникая в любое время суток. Интенсивность зуда была различной — от умеренно выраженного до значительного и изнуряющего, вызывающего расстройства сна вплоть до длительной бессонницы. В ряде случаев зуд вызывал снижение работоспособности пациента. У 12 больных зуд имел локализованный характер в области наружных половых органов, ануса, промежности, крестца и копчика, внутренней поверхности бедер; у 19 пациентов — распространенный, универсальный или генерализованный. Диагноз кожного зуда исключал наличие в очагах первичных элементов, так же как и признаков других дерматозов, патологии внутренних органов и т. п. Иногда отмечалось присутствие на коже различных вторичных элементов (экскориации, корки), при выраженном длительно существующем зуде — симптома «полированных» ногтевых пластинок и их истонченного свободного края. У 3 пациентов с генерализованным зудом при появлении явлений лихенификации в области локтевых сгибов, подколенных ямок, голеней диагноз был изменен на нейродермит.

Во вторую подгруппу вошли 63 больных (32 мужчин и 31 женщина) атопическим дерматитом в возрасте от 15 до 44 лет. У всех пациентов процесс носил хронический рецидивирующий характер с дебютом в раннем детстве и непродолжительными периодами ремиссии в летнее время. Клиническая картина заболевания была типичной для атопического дерматита и складывалась из разной степени выраженности очагов воспалительной эритемы, скальпированной плоской папулезной высыпи, шелушения, сухости, лихенификации, экскориаций, локализующихся в основном на лице и шее с переходом на верхнюю часть грудной клетки, в локтевых сгибах, тыле кистей и подколенных ямках. У 11 пациентов отмечалась экзематизация в очагах кожного поражения с развитием везикуляций, мокнутия, симптома «серозных колодцев». У 8 больных процесс осложнился развитием вторичной пиодермии с появлением пустулезных элементов, увеличением регионарных лимфатических узлов. Интенсивность субъективных расстройств (чаще всего зуда, иногда жжения и боли) у 3 пациентов была умеренной, в остальных случаях они носили мучительный, изнуряющий психику пациента характер. Эти ощущения чаще носили пароксизмальный характер, иногда присутствовали постоянно либо усиливались в ночное время, провоцируя бессонницу. Об интенсивности зуда свидетельствовала блестящая «полированная» поверхность ногтевых пластинок кистей, истонченность их свободного края. В 32 случаях наблюдался разлитой белый дермографизм, у 21 пациента — разлитой смешанный и у 10 — уртикарный.

Третью подгруппу составили 36 больных (16 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 16 до 58 лет ограниченным и диффузным нейродермитом. Наиболее часто отмечаемая локализация процесса при ограниченном нейродермите — задняя и боковая поверхности шеи; аногенитальная, крестцово-копчиковая области и внутренняя поверхность бедер, межъягодичная складка, сгибательные поверхности коленных и локтевых суставов. В клинической картине диффузного нейродермита преобладали плоские скальпированные папулы, инфильтрация с последующей лихенификацией на фоне эритемы различной степени выраженности. В 22 случаях отмечался стойкий белый дермографизм, выраженный пиломоторный рефлекс, в остальных случаях разлитой стойкий смешанный дермографизм. У 12 больных отмечалось тяжелое течение дерматоза с редкими непродолжительными ремиссиями, частыми обострениями, интенсивным зудом, усиливающимся в ночное время или носящим приступообразный характер. У 24 человек течение нейродермита было средней тяжести: ремиссии были более продолжительными, обострения, как правило, сезонными (поздней осенью и зимой).

Выраженная сухость кожных покровов наблюдалась у части больных кожным зудом и практически у всех пациентов с атопическим дерматитом и нейродермитом, даже в периодах ремиссий.

При проведении комплексного этапного обследования и лечения пациентов основной группы использовали модифицированный нами алгоритм, предложенный членом-корреспондентом АМН Украины профессором Аряевым Н. Л. и соавт. (2007) для лечения детей с атопическим дерматитом [2] (приложение 1).

С помощью шкалы депрессий Гамильтона [16] выявлялись легкие (7-16 баллов), средней тяжести (17-27 баллов) и тяжелые (более 27 баллов) депрессивные состояния.

Всем больным проведено общеклиническое обследование, направленное на выявление сопутствующей патологии, которое включало: клинический анализ крови; биохимический анализ крови (печеночные пробы, липидограмма, общий белок и белковые фракции крови, коагулограмма; определение уровня общего IgE в крови; общий анализ мочи; копрологическое исследование; анализ материала из толстого кишечника на дисбактериоз; ирригография, колоноскопия по общепринятым методикам; содержание продуктов ПОЛ и АОС определялось в плазме крови спектрофотометрически по стандартной методике; эзофаго-гастро-дуоденоскопия; УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы; рентгенологические исследования; консультации узких специалистов по показаниям.

Таблица 1

Спектр сенсибилизации у обследованных больных

Группа аллергенов	Число больных		
	АтД	нейродермитом	кожным зудом
Бытовая (домашняя пыль, клещи домашней пыли)	7	—	—
Пищевые аллергены	21	14	3
Пыльца растений	9	—	5
Эпидермис животных	3	—	—
Шерсть животных	4	—	6
Микробные аллергены	3	3	6
Грибковые аллергены	11	5	8

Пациенты были информированы об алгоритме обследования и лечения, в том числе поддерживающего и противорецидивного, профилактических мероприятий в период ремиссии и необходимости оценки своего состояния. За период исследования у амбулаторных больных учитывались симптомы и жалобы во время первичного обращения (визит 1), на 7 день (визит 2), на 14 день (визит 3), на 21 день (визит 4). Каждый пациент регистрировал динамику симптомов в дневнике самонаблюдения. Врач детально оценивал клинику заболевания, динамику кожного процесса и побочные явления, определяя их возможную связь с приемом антидепрессантов, либо другими лекарственными средствами и процедурами.

Всем пациентам в процессе лечения проводились контрольные анализы крови и другие лабораторно-диагностические тесты при необходимости.

Данные фиксировались в специально разработанной индивидуальной карте больного. Субъективная оценка сопоставлялась с объективным статусом (приложение 2).

Отметим, что пациенты контрольной группы получали лечение по общепринятым методикам.

Среди сопутствующей патологии встречались СРК и дисбактериоз кишечника, очаги хронической инфекции ЛОР-органов, хронический гастродуоденит и холецисто-панкреатит, изредка паразитарная инвазия.

Все больные получали базисную общую и наружную терапию (основной курс, закрепительная, поддерживающая терапия, противорецидивное лечение), а также назначалась рациональная индивидуализированная антиаллергенная диета. Обязательным было включение в терапевтический комплекс лечения выявленных сопутствующих заболеваний с привлечением соответствующих специалистов.

Результаты и их обсуждение

Таблица 2

Распространенность депрессивных состояний у больных

Подгруппы больных	Распространенность депрессий n = 130							
	легкие		средней тяжести		тяжелые		всего	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Кожный зуд	5	3,8	16	12,3	10	7,7	31	23,8
Атопический дерматит	21	12,3	22	16,9	20	15,4	63	48,5
Нейродермит	9	6,9	14	10,7	13	10,8	36	27,7

Сопоставление полученных данных и клинической картины дерматологического заболевания позволило выделить следующие критерии, способствующие выявлению депрессивных масок в дерматологии, разнообразие соматических жалоб (телесных ощущений) и клинических проявлений, сложно точно уложить их в симптоматологию какого-либо определенного дерматологического заболевания, выявляется несоответствие между интенсивностью жалоб и бедностью объективных данных, топографическое несоответствие болезненных ощущений периферической иннервации; наличие цикличности в анамнезе и суточных колебаний выраженности кожных проявлений; трудности в

описании ощущений и их крайне мучительный необычный и мигрирующий характер, усиление их в ночное время и предрассветные часы.

Данные последних двух десятилетий свидетельствуют о целесообразности применения антидепрессантов в комплексном лечении кожного зуда, атопического дерматита и нейродермита [3, 4, 14].

Для лечения больных основной группы под контролем психиатра назначались антидепрессанты: миансерин, венлафаксин, эсциталопрам. Миансерин в дозе 60-90 мг/сутки — 6 месяцев; венлафаксин в дозе 150-225 мг/сутки — 6 месяцев; эсциталопрам в дозе 20 мг/сутки — 6 месяцев. Назначение этих антидепрессантов значительно улучшало общее самочувствие больных, снимало тревогу и подавленность, фиксацию на болезни, уменьшало интенсивность зуда и других субъективных расстройств и, тем самым, способствовало более благоприятному течению основного заболевания. Длительность лечения антидепрессантами от 6 до 12 месяцев. Дополнительно для снижения тревоги, при её выраженности, к схеме лечения был добавлен кветирон (антипсихотик с противотревожным действием) в дозе 25 мг х 2р. в сутки, который показал свою хорошую эффективность.

Таким образом, все больные, включенные в исследования, получали этапное комплексное лечение в соответствии с предложенным алгоритмом. Средняя продолжительность основного курса лечения составила 21,3±1,8 дня по сравнению 38,7±2,4 с контрольной группой, P<0,05. У всех пациентов наблюдали значительное ослабление или исчезновение зуда и разрешение или уменьшение количества высыпаний, прекращение мокнутия. В ряде случаев при атопическом дерматите происходила трансформация белого дермографизма в красный либо смешанный, уменьшение его продолжительности.

У некоторых лиц в очагах кожного поражения наблюдалась вторичная пигментация, остаточная инфильтрация, шелушение, небольшая лихенификация на типичных участках. Параллельно отмечались: нормализация сна, уменьшение количества расстройств в психоэмоциональной сфере. У всех пациентов констатировано исчезновение либо снижение выраженности депрессивных состояний, в том числе маскированных.

При атопическом дерматите наблюдалась положительная динамика состояния ЖКТ (68%), подобная же тенденция отмечена у пациентов с нейродермитом (74%).

При оценке результатов комплексного лечения особо следует отметить увеличение по сравнению с контрольной группой процента случаев с клиническим выздоровлением и значительным улучшением (табл. 3); статистически достоверное снижение количества рецидивов дерматозов, что отражено в таблице 4.

Таблица 3

Продолжительность ремиссии в основной группе по сравнению с контрольной

Группы больных	Всего больных	Рецидивы отсутствовали в течение 2 лет и более	Рецидивы не наблюдались в течение 1 года	Рецидивы отсутствовали в течение 6 месяцев	Рецидивы возникли в течение 3 мес. после окончания лечения
Основная группа	130	53	54	19	4
%	100	41,5±4,3	43,1±4,3	15,4±3,1	3,8±1,7
Контрольная группа	110	29	31	37	13
%	100	26,4±4,2	28,2±4,3	33,6±4,5	11,8±3,1
Достоверность различия результатов лечения в группах	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

При лечении антидепрессантами у 14 больных отмечен умеренный седативный эффект в дневное время. Им было рекомендовано снижение суточной дозы препаратов на 50% от первоначально назначенной. После чего эти явления прекратились.

Таблица 4

Эффективность комплексного лечения пациентов с применением антидепрессантов у больных кожным зудом, атопическим дерматитом и нейродермитом по сравнению с контрольной группой

Результат лечения	Клиническая ремиссия	Значительное улучшение	Улучшение	Без эффекта
Основная группа n = 130	74	30	19	7
%	56,9	23,1	14,6	5,4
Контрольная группа n = 110	48	17	31	14
%	43,6	15,5	28,2	12,7
Достоверность различия результатов лечения в группах	P>0,05	P>0,05	P<0,05	P<0,05

Таким образом, на основании проведенного исследования мы пришли к следующим ***выводам:***

1. При лечении пациентов с кожным зудом, атопическим дерматитом и нейродермитом необходимо четкое соблюдение индивидуального подхода, этапности, рационального сочетания общего, наружного лечения, использования физиотерапевтических методов и санаторно-курортных факторов.

2. Использование антидепрессантов в комплексном лечении позволяет значительно увеличить процент случаев клинического выздоровления, значительного улучшения и статически достоверно снизить количество рецидивов дерматозов.

3. Применяемые препараты хорошо переносятся больными

4. Одним из важных направлений в лечении хронических дерматозов является коррекция расстройств в психоэмоциональной сфере и, в частности, депрессивных.

Литература:

1. Александр Ф. Психосоматическая медицина.- М.: Эксмо, 2002 — 123 с.
2. Армев М. Л., Клименко В. А., Кожем'яка А. І., Фьоклін В. О. Сучасні підходи до профілактики і терапії атопічного дерматиту у дітей. Методичні рекомендації. — Київ, 2007 — 40 с.
3. Атаян Н. К. Психогенный кожный зуд: особенности клиники и терапии. / ГБУЗ, НПЦ психоневрологии ДМЗ. — Москва // Российский международный инт. журнал. — 2014. - №16. - С. 11-12.
4. Баткаев Э. А., Попов И. В. Атопический дерматит: новый взгляд на диагностику и лечение // Вестник постдипломного медицинского образованияю - 2013. — №2. — С. 13-18.
5. Коваленко І. В. Психосоматичні розлади: діагностика та лікування. — Вінниця, 2005 — 28 с.
6. Корсунская И. М., Дворянкова Е. В., Плиева К. Т., Мельниченко О. О. и др. Кожный зуд: о чем следует задуматься. Эффективная фармакотерапия // Дерматология и венерология. - 2015 — №3 (45). — С. 22-27.
7. Кючарева С. В. Экзема: результаты сравнительных исследований – М.: Медодерм, 2010 — С. 1-35.
8. Мачарадзе Д. Ш. Атопический дерматит: новые цели терапии // Научный инт.-журнал «VSP.SPR — journal.ru». - 2014 — С. 70-73.
9. Остришко В. В., Иванов О. Л., Новоселов В. С., Колесниченко Д. Б. Диагностика и коррекция пограничных психических расстройств у больных атопическим дерматитом. Ч. 2 // Вестник дерматологии и венерологии. - 1998 — №3. — С. 40 - 42.
10. Сказинская В. М. Связь микрофлоры кишечника с развитием атопического дерматита у детей // Медосвита. —2017. - № 11. — С. 1-2.
11. Сукласян С. Г. Соматизированные психические расстройства как маскированные депрессии // Обзор психиатрии и мед. психологии им. В. М. Бехтерева. - 1993 — №2. — С. 40-42.

12. Торкова Н. П. Атопический дерматит у детей: к вопросам о терминологии, клиническом течении, прогнозе и дифференциации патогенеза // Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунологии. — Екатеринбург, 2013 — С. 1-4.

13. Федотов В. П., Мамон А. А., Горбунов В. В. Комплексное лечение больных с дисгидротической экземой кистей с учетом нарушений психо-эмоциональной сферы // Дерматология. Косметология. Сексопатология. - 1999 — №2. — С. 39-40.

14. Чикин И. И., Знаменская Л. Ф. // Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. - 2015 — С. 1-40.

15. Serry D., Serry M. Masked depression and the use of antidepressants in general practice. // Med J Austю – 1999. — Vol. 1, №7. — P. 334-338.

16. Van Moffaert M. Treatment of depressive anxiety states associated with psychosomatic symptoms // Acta Psychiatr Belg. – 1999. — Vol. 99. — P. 223-231.

References:

1. Alexander F. Psychosomatic medicine .- Moscow: Eksmo, 2002 - 123 p.

2. Armev ML, Klimenko VA, Kozhemyaka A. I., Fjoklin V. O. Suchasni pidhodi to profilaktiki i terapiї atopichnogo dermatitu at children. Methodical recommendations. - Київ, 2007 - 40 c.

3. Atayan N. K. Psychogenic skin itch: features of the clinic and therapy. / GBUZ, NPC of psychoneurology DMZ. - Moscow // Russian International Int. Journal. - 2014. - № 16. - P. 11-12.

4. Batkayev EA, Popov IV Atopic dermatitis: a new view on diagnosis and treatment // Vestnik postgraduate medical education - 2013. - №2. - P. 13-18.

5. Kovalenko I. B. Psychosomatic rasstady: dinnostyka ta likuvannya. - Vinnytsya, 2005 - 28 p.

6. Korsunskaya IM, Dvoryankova EV, Plieva KT, Melnichenko OO et al. Skin itching: what should I think about. Effective pharmacotherapy // Dermatology and venereology. - 2015 - №3 (45). - P. 22-27.

7. Kuchareva SV Eczema: the results of comparative studies - M .: Medoderm, 2010 - pp. 1-35.

8. Macharadze D. Sh. Atopic dermatitis: new goals of therapy // Scientific int.-journal "VSP.SPR - journal.ru". - 2014 - P. 70-73.

9. Ostrishko VV, Ivanov OL, Novoselov VS, Kolesnichenko DB Diagnosis and correction of borderline mental disorders in patients with atopic dermatitis. Part 2 // Bulletin of Dermatology and Venereology. - 1998 - №3. - P. 40 - 42.

10. Skazinskaya VM The connection of intestinal microflora with the development of atopic dermatitis in children // Medosvita. -2017. - № 11. - C. 1-2.

11. Suklasyan SG Somatized mental disorders as masked depression / / Review of psychiatry and medical. psychology. V. M. Bekhterev. - 1993 - №2. - P. 40-42.

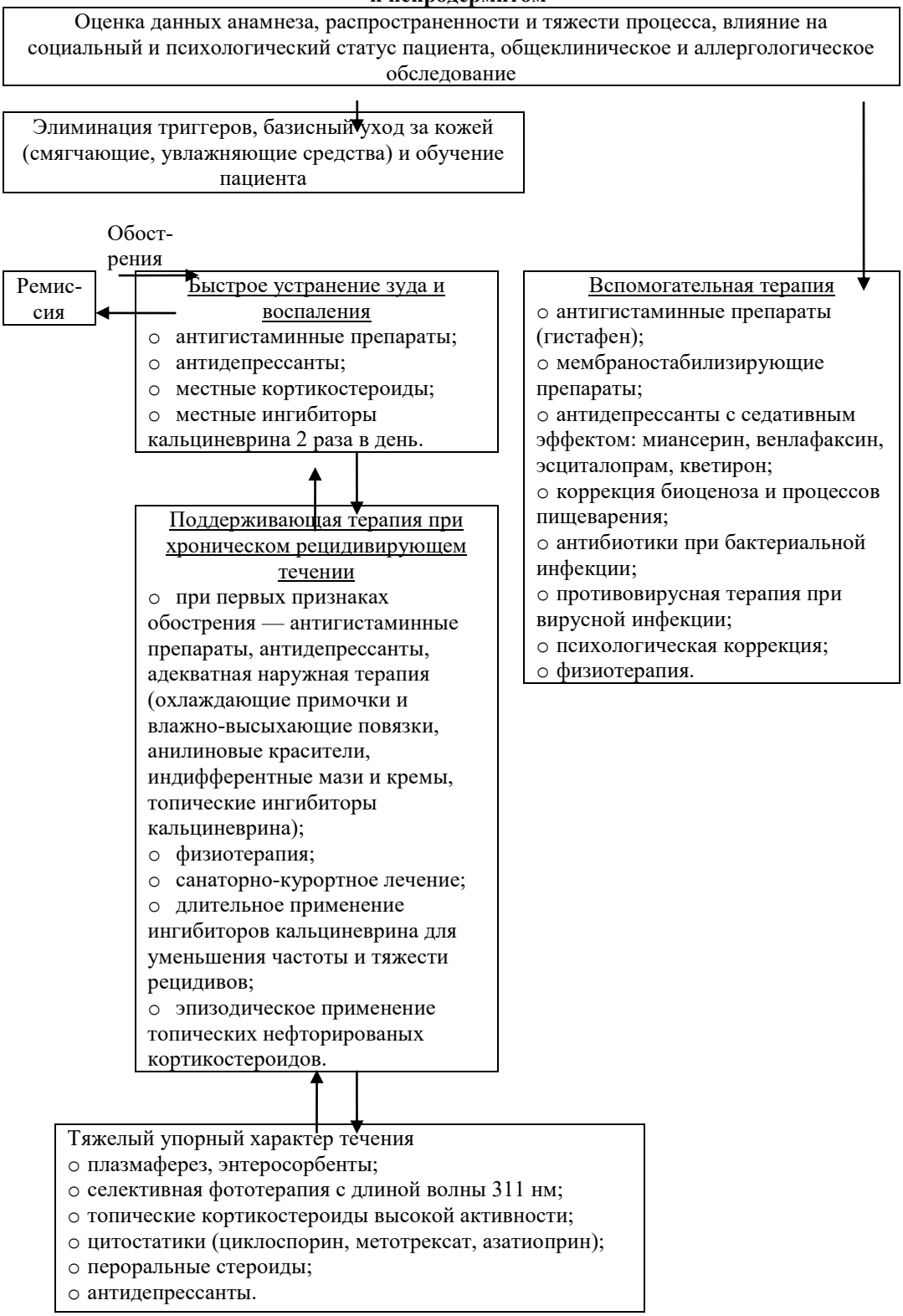
12. Torkova NP Atopic dermatitis in children: to questions about terminology, clinical course, prognosis and differentiation of pathogenesis // Ural Scientific Research Institute of Dermatovenereology and Immunology. - Ekaterinburg, 2013 - pp. 1-4.

13. Fedotov VP, Mamon AA, Gorbunov VV Complex treatment of patients with dyshidrotic eczema of brushes with allowance for disturbances in the psycho-emotional sphere // Dermatology. Cosmetology. Sexopathology. - 1999 - №2. - P. 39-40.

14. Chikin II, Znamenskaya LF / / Federal clinical guidelines for management of patients with atopic dermatitis. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists.- 2015. - P. 1-40.

Приложение 1

Алгоритм обследования и лечения больных кожным зудом, атопическим дерматитом и нейродермитом



Приложение 2

Дата посещения:	Пол:	Возраст:
Профессия		
Состоит на диспансерном учете Длительность нахождения на учете (мес.)		
Хронические сопутствующие заболевания		

ДИАГНОЗ, СИМПТОМЫ (КРАТКО)	РЕЦЕПТ
_____ обострение ремиссия Количество обострений в год _____ Площадь поражения кожи _____ (%) Процесс: локализованный распространенный диффузный Локализация поражения _____ Общая и наружная терапия, назначавшаяся ранее _____ (в т.ч. антигистаминные препараты _____) Длительность применения данного антидепрессанта _____ Какие компоненты были использованы в комплексном лечении: Местные Общие Физиотерапевтические Энтеросорбенты Плазмаферез Площадь нанесения стероидов _____ (%) На какой день наступил эффект от терапии антидепрессантами _____ Какие побочные эффекты наблюдались _____ _____ Длительность ремиссии после предыдущей терапии _____ (мес.)	1. Препарат _____ _____ _____ 2. Препарат _____ _____ _____ 3. Препарат _____ _____ _____ Препарат — наименование, лекарственная форма, дозировка, количество доз, площадь нанесения средств наружного применения, продолжительность лечения.

Работа поступила в редакцию 21.02.2018 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.71-007.234-053.87-055.2-056.257-057-06:616.12-008.331.1]:001.891.54.
DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240769

О. М. Ігнатьєв, Т. О. Єрмоленко, Т. Л. Прутіян, М. І. Турчин, О. О. Добровольська, О. М. Мацко

ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ВАЖКОСТІ ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ В ПОСТМЕНОПАУЗІ

Одеський національний медичний університет

Summary. Ignatiev O. M., Yermolenko T. O., Prutiian T. L., Turchin M. I., Dobrovolskaya O. O., Matsko O. M. – *Odessa National Medical University, Ukraine; e-mail: profpat@ukr.net*. **EVALUATION OF OSTEOPOROSIS SEVERITY IN WOMEN IN POSTMENOPAUSE WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY.** This article presents the data of an individual application of a mathematical model for assessing the severity of osteoporosis in women with arterial hypertension and obesity, working on harmful and hazardous industries. It was shown that in this category of women, deeper structural and functional changes in bone tissue were revealed, compared to a group of women with arterial hypertension and obesity, which do not work in conditions of harmful production ($p<0.05$). The obtained results indicate a negative impact of arterial hypertension, obesity and adverse factors on bone marrow status in postmenopausal women. Thus, a timely assessment of the state of bone tissue, makes it possible, with a high degree of reliability, to form risk groups for the prevention and treatment of the revealed violations in order to prevent occupational injuries.

Key words: osteoporosis, postmenopause, arterial hypertension, obesity, harmful and dangerous production**.**

Реферат. Игнатьев А. М., Ермоленко Т. А., Прутиян Т. Л., Турчин Н. И., Добровольская Е. А., Мацко А. М. **ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ.** В данной статье представлены данные индивидуального применения математической модели оценки степени тяжести остеопороза у женщин с артериальной гипертензией и ожирением, работающих на вредных и опасных производствах. Показано, что в данной категории женщин обнаружены более глубокие структурно-функциональные изменения костной ткани по сравнению с группой женщин с артериальной гипертензией и ожирением, которые не работают в условиях вредного производства ($p<0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии артериальной гипертензии, ожирения и неблагоприятных факторов производства на состояние костной ткани у женщин в постменопаузе. Таким образом, своевременная оценка состояния костной ткани, дает возможность с высокой степенью достоверности сформировать группы риска для профилактики и лечения выявленных нарушений, что позволит снизить показатели производственного травматизма, число пациенток с потерей трудоспособности и инвалидности.

Ключевые слова: остеопороз, постменопауза, артериальная гипертензия, ожирение, вредное и опасное производство.

Реферат. Ігнатьєв О. М., Єрмоленко Т. О., Прутіян Т. Л., Турчин М. І., Добровольська О. О., Мацко О. М. **ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ВАЖКОСТІ ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ В ПОСТМЕНОПАУЗІ.** В даній статті представлені дані індивідуального застосування

© Ігнатьєв О. М., Єрмоленко Т. О., Прутіян Т. Л., Турчин М. І., Добровольська О. О., Мацко О. М.

математичної моделі оцінки ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють на шкідливих та небезпечних виробництвах. Показано, що у даної категорії жінок виявлені більш глибокі структурно-функціональні зміни кісткової тканини, порівняно з групою жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які не працюють в умовах шкідливого виробництва ($p<0,05$). Отримані результати свідчать про негативний вплив артеріальної гіпертензії, ожиріння та несприятливих факторів виробництва на стан кісткової тканини у жінок в постменопаузі. Таким чином, своєчасна оцінка стану кісткової тканини, дає можливість з високим ступенем достовірності сформувати групи ризику для профілактики та лікування виявлених порушень дає можливість своєчасно проводити індивідуальне і диференційоване лікування та профілактику остеопорозу, що дозволить значно знизити показники виробничого травматизму, число пацієнток із втратою працездатності та інвалідності.

Ключові слова: остеопороз, постменопауза, артеріальна гіпертензія, ожиріння, шкідливе та небезпечне виробництво.

Актуальність. Остеопороз (ОП) є однією з головних причин втрати працездатності та ранньої інвалідності серед осіб працездатного віку. У зв'язку з відсутністю специфічних клінічних симптомів, ОП отримав назву «безмовної» або «прихованої» епідемії [1]. «Прихована» втрата мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) проявляється лише через декілька років у вигляді переломів кісток. По даним ВООЗ, в наслідок переломів на тлі ОП, 20% пацієнтів із переломами шийки стегнової кістки помирають протягом першого року, близько 50% осіб стають інвалідами, а майже третина осіб втрачає здатність до самообслуговування і потребує сторонньої допомоги [2].

У жінок близько 90% діагностованих остеопатій (ОП та остеопеній (Оп)) виникають у постменопаузальному віці (ПМ) [3]. ПМ – період життя жінки, що супроводжуються прогресивною гіпоестрогенемією і характеризується розвитком широкого спектра вегето-судинних, серцево-судинних, метаболічних порушень та захворювань кістково-м'язової системи (КМС) [4].

Аналіз літератури показує зростання частоти випадків розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), ожиріння (ОЖ) та ОП майже до 85% у жінок віком від 45 років та старше і свідчить про єдність патогенетичних механізмів їх поєднаного розвитку [5]. Доведено, що кісткова та судинна тканини за своєю гістологічною будовою мають ряд загальних морфологічних та молекулярних властивостей. Так, до складу судинного кальцифікату входять ті ж самі компоненти, які є складовою частиною й кісткової тканини; обидва процеси пов'язані за рахунок залучення моноцитарних клітин, які при атеросклерозі диференціюються в судинній стінці в макрофагальні «пінисті» клітини, а при остеопорозі – в остеобласти, які об'єднують під назвою «кальцій-дефіцитні стани» [6].

Несприятливі чинники виробництва виступають у ролі стресогенного, модифікуючого і провокуючого фактору, каталізатора природних інволютивних процесів, які призводять до передчасного старіння кісткової тканини (КТ) і розвитку структурно-функціональних змін КМС різного ступеня вираженості [7].

Переломи обумовлені ОП призводять до виключення із трудового процесу на тривалий період лікування і подальшої реабілітації осіб працездатного віку. Однак відновлення колишньої працездатності часто так і не досягається в результаті насталої інвалідності. Соціально-економічні збитки від ускладнень ОП важко оцінити, оскільки вони включають частоту випадків ургентної госпіталізації, кількість днів втрати працездатності, медикаментозне лікування, ендопротезування, виплати інвалідам [8]. Так, вартість ОП переломів у США оцінюють в 10–13 млрд. доларів щорічно, а у Великобританії вона складає 742 млн. фунтів [9].

Таким чином, актуальним стає своєчасна діагностика ОП, значення якої важко переоцінити, оскільки збереження КТ є більш легким завданням, а ніж її відновлення.

Мета роботи – оцінити ступінь тяжкості остеопорозу у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють на шкідливих і небезпечних виробництвах шляхом застосування математичної моделі.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 140 жінок віком від 48 до 65 років (середній вік – 57,3±2,7 роки) в ПМ (тривалість ПМ – 7,32±2,12 роки) із АГ II стадії, 2-го

ступеня та ОЖ I ступеня.

Діагноз АГ був встановлений у відповідності до МКХ-10, Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги при АГ (2012), наказу МОЗ України №384 від 24.05.2012 р.

Для оцінки ступеня ОЖ визначали індекс маси тіла (ІМТ) по формулі маса тіла/зріст (кг/м^2) у відповідності до рекомендацій Міжнародної групи по ОЖ ВООЗ (WHO, 1997). Критерієм абдомінального ОЖ вважали окружність талії (ОТ) більше 80 см або відношення окружності талії/окружності стегон (ОТ/ОС) більше 0,8.

В залежності від умов праці, жінки були поділені на дві групи:

- Клінічна група I (n=80) - жінки, що працюють під впливом НПФ, які класифіковані у відповідності до Наказу МОЗ № 246 від 21.05.2007 р. «Порядок проведення медичних оглядів осіб певних категорій».

- Клінічна група II (n=60) жінки, що не працюють в умовах НФВ. Групи були співставлені по віку, тривалості менопаузи та стажу роботи.

Клінічне обстеження включало збір скарг, анамнезу життя та хвороби (тривалість АГ (ТАГ)), огляд. Проводили вимірювання систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ). Лабораторно визначали рівень 25-гідроксивітаміну D_3 ($25(OH)D_3$) у сироватці крові допомогою електрохемілюмісентного методу на аналізаторі i2000 (ABBOT Diagnostics, США). Інструментально оцінювали МЩКТ (Т-критерій) методом ультазвукової денситометрії на апараті (AOS-100NW, Aloka (Японія).

На основі отриманих результатів обстеження проводили кластерний, а потім кореляційний аналізи, де значення кожного показника оцінювали методом найменших квадратів і за отриманою формулою:

$$\varphi_{тяж} = 0{,}7689 \cdot ІМТ - 1{,}163 \cdot 25(OH)D_3 - 10{,}536 \cdot Т\text{-критерій} + 0{,}21 \cdot ТАГ + 0{,}1433/САТ$$

оцінювали ступень важкості ($\varphi_{тяж}$) ураження КТ. Значення $\varphi_{тяж}$ від 0 до 25 оцінювали, як задовільний стан КТ, від 26 до 50 – середній ступінь важкості, від 51 до 75 - важкий ступінь, а при значенні вище 75 - вкрай важкий ступінь.

Статистичну обробку отриманних даних проводили за допомогою прикладних программ Microsoft Office Excel та Statistica 6.0. Для математичної обробки результатів дослідження використовували методи первинної описової статистики (визначали середнє значення показника, стандартне відхилення, стандартну похибку). Проводили кластерний та кореляційний аналізи. Статистично значимими вважались результати при $p<0{,}05$ и $p<0{,}01$.

Результати дослідження. ТАГ у жінок обох клінічних груп статистично значимо не відрізнялась ($p>0{,}05$) і склала 8,2±0,64 роки та 8,43±0,9 роки відповідно. Рівень САТ та ДАТ в групах дослідження склав: в клінічній групі I САТ - 162,25±1,98 мм.рт.ст. і ДАТ – 85,32±1,78 мм.рт.ст., в клінічній групі II САТ – 163,95±1,08 мм.рт.ст. і ДАТ – 86,05±2,25 мм.рт.ст. ($p>0{,}05$).

Аналіз ІМТ показав наявність ОЖ I ступеня у жінок обох груп з відкладанням жирової тканини по центральному (абдомінальному) типу. У жінок клінічної групи I ІМТ – 32,14±0,63 кг/м^2 ($p>0{,}05$), ОТ/ОС – 109,31±1,48 ($p>0{,}05$). У жінок клінічної групи II ІМТ склав 32,06±0,76 кг/м^2, а ОТ/ОС – 103,26±2,54.

Аналіз показника $\varphi_{тяж}$ у 31 (38,75%) жінки I групи склав 8,27±4,2 та відповідав задовільному стану КТ, у 38 (47,5%) жінок $\varphi_{тяж}$ був середнього ступеня важкості – 36,09±2,74, у 8 (10%) жінок $\varphi_{тяж}$ був важкого ступеня – 61,35±2,31 та у 3 (3,75%) жінок $\varphi_{тяж}$ був вкрай важкого ступеню – 86,3±3,18. В II групі 29 (48,3%) жінок мали задовільний стан КТ – 5,33±2,04, у 26 (43,4%) жінок $\varphi_{тяж}$ відповідав середньому ступеню важкості – 32,25±2,48 та 5 (8,3%) жінок $\varphi_{тяж}$ був важкого ступеня і склав 57,99±1,3 (табл. 1).

Таким чином, у жінок ПМ віку із АГ та ОЖ виявлені структурно-функціональні зміни КТ різного ступеня вираженості, однак більш глибокі порушення ($p<0{,}05$) мали місце у жінок I групи та свідчать про негативний вплив НФВ на метаболізм КТ.

Таблиця 1

Ступінь тяжкості остеопорозу у жінок із АГ та ОЖ

Показник $\varphi_{тяж}$	**Клінічна група I (n=80)**	**Клінічна група II (n=60)**	**p**
Задовільний стан КТ	8,27±4,2 *	5,33±2,04	-
Середній ступінь ОП	36,09±2,74 *	32,25±2,48	<0,01
Тяжкий ОП	61,35±2,31 *	57,99±1,3	<0,01
Вкрай важкий ОП	86,3±3,18 *	-	<0,01

Кореляційний аналіз досліджуваних показників показав наявність сильного кореляційного зв'язку між тяжкістю остеопорозу і ІМТ ($r = 0,908$; $p < 0,001$); тяжкістю остеопорозу і рівнем $25(OH)D_3$ у сироватці крові ($r = 0,998$; $p < 0,001$); тяжкістю остеопорозу і Т-критерієм ($r = 0,977$; $p < 0,001$); тяжкістю остеопорозу і тривалістю артеріальної гіпертензії ($r = 0,945$; $p < 0,001$) та тяжкістю остеопорозу та рівнем систолічного артеріального тиску у сироватці крові ($r = 0,988$; $p < 0,001$) та свідчить про високу інформативність та необхідність використання представлених показників для оцінки ступеня тяжкості остеопорозу (рис. 1-5).

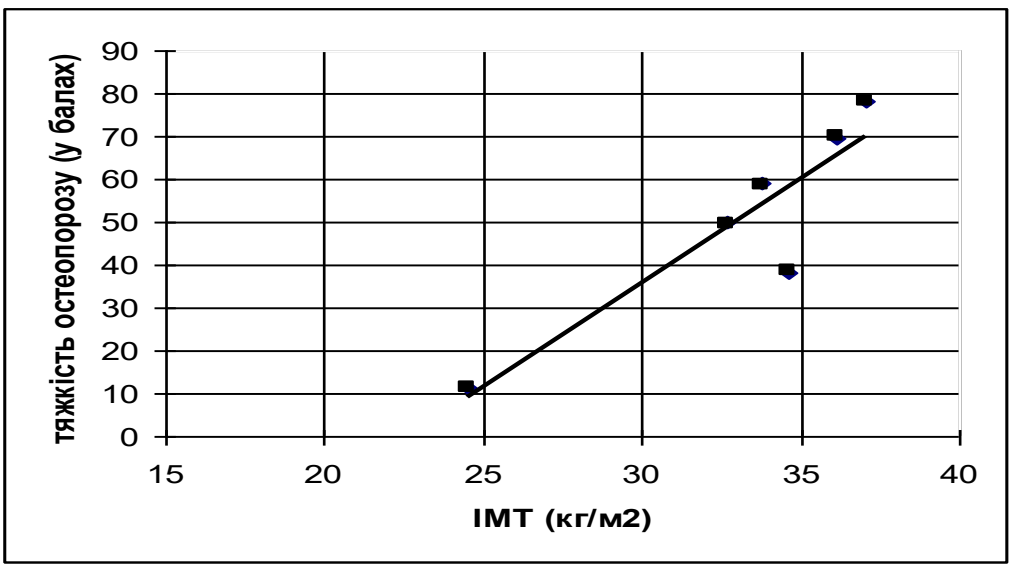


Рис. 1 Кореляційний зв'язок між тяжкістю ОП та ІМТ

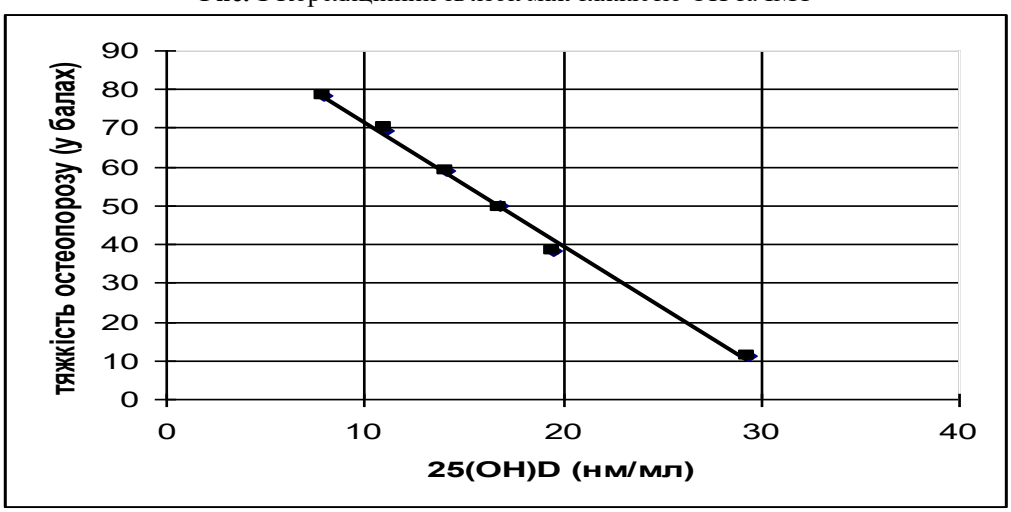


Рис. 2 Кореляційний зв'язок між тяжкістю ОП та рівнем $25(OH)D_3$

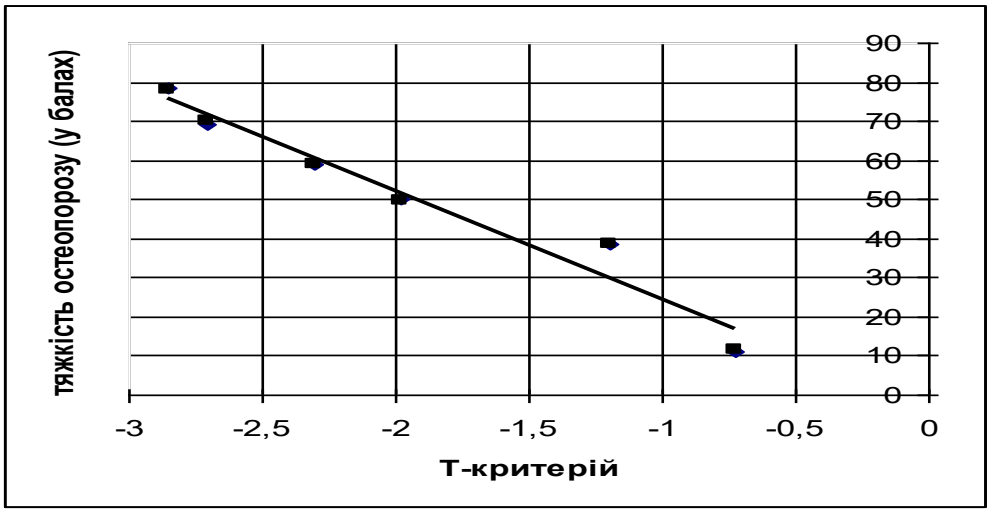


Рис. 3 Кореляційний зв'язок між тяжкістю ОП та Т-критерієм

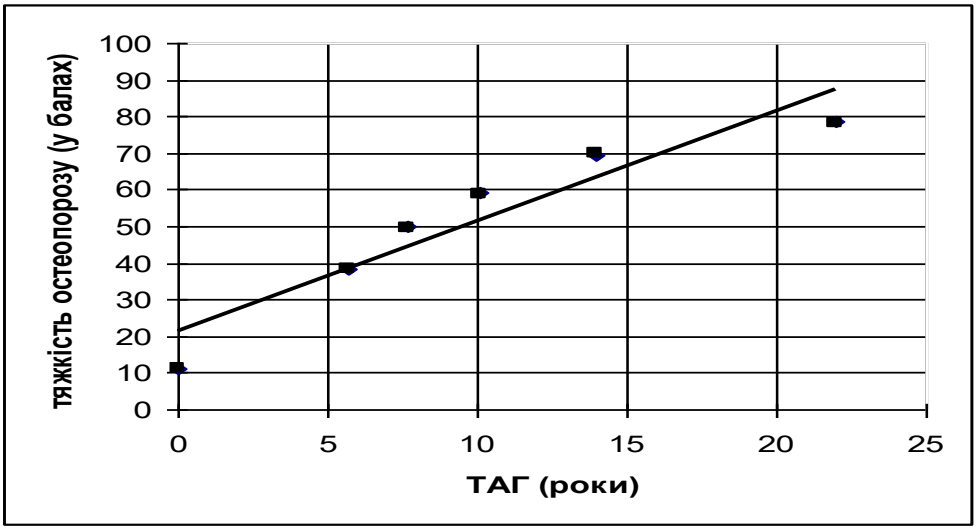


Рис. 4 Кореляційний зв'язок між тяжкістю ОП та ТАГ

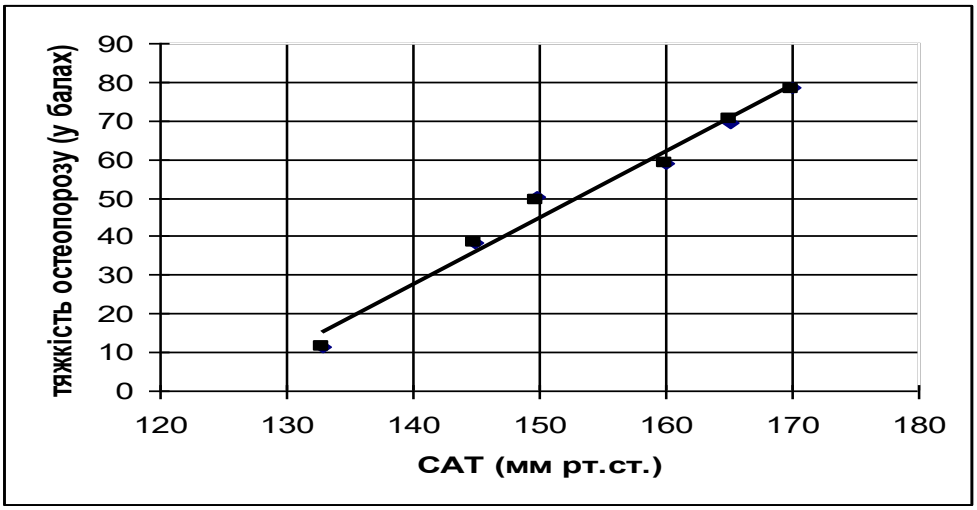


Рис. 5 Кореляційний зв'язок між тяжкістю ОП та САТ

Запропонована модель оцінки ступеня тяжкості ОП дозволяє індивідуально з урахуванням додаткових факторів ризику розвитку ОП (АГ, ОЖ, НФВ), оцінювати ступінь тяжкості структурно-функціональних змін КТ у жінок, які працюють під впливом несприятливих факторів виробництва, і дає можливість своєчасно проводити індивідуальне і диференційоване лікування та профілактику остеопорозу, що дозволить значно знизити показники виробничого травматизму, число пацієнток із втратою працездатності та інвалідності.

Висновки. Жінки постменопаузального віку з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом НФВ мають більш глибокі та різного ступеня вираженості структурно-функціональні зміни кісткової тканини, порівняно з групою жінок, що не працюють під впливом НФВ ($p<0,01$).

Виявлений сильний кореляційний зв'язок між тяжкістю остеопорозу та досліджуваними показниками (ІМТ, $25(OH)D_3$, Т-критерієм, тривалістю АГ та рівнем САТ).

Запропонована математична модель оцінки тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням дозволяє індивідуально і з високим ступенем точності виявляти структурно-функціональні зміни кісткової тканини.

Література:

1. Поворознюк В. В., Григорьева Н. В. Менопауза и остеопороз // Репродуктивная ендокринология. – 2012. - №2(4). - С. 40 – 47.

2. International Osteoporosis Foundation. Clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. - Washington, DC: International Osteoporosis Foundation; 2013. – 113 p.

3. Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: a detailed analysis of a multinational study / J. E. Blbmel, P. Chedraui, G. Baron, E. Belzares [et al.] // Climacteric. - 2012. - Vol. 15, № 6. - P. 542-51

4. Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms Over the Menopausal Transition/ N.E. Avis, S.L. Crawford, G. Greendale [et al.] // JAMA Intern Med JAMA Intern Med. 2015 Apr;175(4):531-9. PMID:25686030

5. Брезняков И. Г., Корж И. В. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности // Международный медицинский журнал – 2012. - №4. С. 78 – 81.

6. Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. Рекомендації МОЗ України / О.М. Ігнатьєв, Т.О. Єрмоленко, О.М. Полівода, К.А. Ярмула, М.І. Турчин, Г.К. Кирдогло, О.О. Добровольська, Т.Л. Прутіян, А.В. Шанигін. – К., 2016. – 29 с

7. Игнатьев А. М., Ермоленко Т. А., Бацуля Л. А. Прогнозирование и ранняя диагностика постменопаузального остеопороза // Вісник морської медицини. - 2006. - №3. - С. 122 – 124.

8. Wright NC, Looker AC, Saag KG, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine // J Bone Miner Res. – 2014. – Vol. 29. – P. 2520 - 2526.

9. Игнатьев А. М. Особливості аналізу тимчасової втрати працездатностіу працівників море-господарського комплексу / Игнатьев А.М. Панюта А.І., ЯрмулаК.А., Опаріна Т.П., Доровольская Е.А., Прутиян Т.Л., Ефременко Т.О // Вісник морської медицини. - 2017. - №4. - С. 3 - 6

References:

1. Povoroznyuk V.V., Grigoryeva N.V. Menopause and osteoporosis. - Reproductive endocrinology. - 2012. - No. 2 (4). P. 40 - 47.

2. International Osteoporosis Foundation. Clinicians guide to the prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: International Osteoporosis Foundation; 2013

3. Menopausal symptoms appear before menopause and persist 5 years after: a detailed analysis of a multinational study / J. E. Blbmel, P. Chedraui, G. Baron, E. Belzares [et al.] // Climacteric. - 2012. - Vol. 15, No. 6. - P. 542-51

4. Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms Over the Menopausal Transition / N.E. Avis, S.L. Crawford, G. Greendale [et al.] // JAMA Intern Med JAMA Intern Med. Apr. 2015; 175 (4): 531-9. PMID: 25686030

5. Bresnjakov I.G., Korzh I.V. Osteoarthritis, arterial hypertension and obesity: the problem

of comorbidity. - International Medical Journal - 2012. - No. 4. P.78 - 81.

6. Modern methods of diagnostics, prognostication, treatment and prevention of osteoporosis in workers of production enterprises: method. Recommendations of the Ministry of Health of Ukraine / O.M. Ignatiev, T.O. Yermolenko, O.M. Polywood, K.A. Yarmula, M.I. Turchin, G.K. Kirdoglo, O.O. Dobrovolskaya, T.L. Prutyan, A.V. Shanigin - K., 2016. - 29 p

7. Ignatiev A.M., Ermolenko T.A., Batsulya L.A. Forecasting and Early Diagnosis of Postmenopausal Osteoporosis / Herald of Marine Medicine. - 2006. - №3. P.122 - 124.

8. Wright NC, Looker AC, Saag KG, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States is based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. J Bone Miner Res. 2014; 29: 2520-2526.

9. Ignatiev A.M. Features of the analysis of temporary disability in the workers of the sea-economic complex / Ignatyev A.M., Panyuta A.I., Yarmula K. A., Oparina T.P., Dorovolskaya E.A., Prutyian T.L., Efremenko T.O. // Bulletin of Marine Medicine. - 2017 - №4. P. 3-6

Работа поступила в редакцию 12.02.2018 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 618.198-006.6:616-07:616-08
DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240956

О. О. Литвиненко[1], С. Г. Бугайцов[1], О. О. Литвиненко[2]

МАРКЕР ПРОЛІФЕРАЦІЇ ПОТЕНЦІАЛУ ПУХЛИНИ Кі-67 - ФАКТОР ПРОГНОЗУ ПРИ МІСЦЕВО ПОШИРЕНИХ ПУХЛИНАХ

[1]Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України, м. Київ;
[2]Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

Одним із механізмів пухлинної трансформації і прогресії є порушення регуляції клітинного циклу з пригніченням апоптозу і активацією проліферації [1, 2, 3]. Дослідження в області біологічної хімії та молекулярної біології відкривають нові можливості лікування злоякісних новоутворень (ЗН), що основані на генетичній характеристиці кожної пухлини. Біологічні особливості пухлини, молекулярні маркери, можуть допомогти в прогнозуванні результату захворювання і в індивідуалізації лікування [4].

Прогностична роль багатьох факторів залишається предметом дискусій. Особливе значення має рівень протеїнів, що регулюють клітинний цикл і ініціюють проліферацію, таких як маркер проліферації Кі-67. Ступінь злоякісності і диференціювання багато в чому визначається проліферативною активністю пухлинних клітин, але традиційний підрахунок мітотичної активності не відображає проліферативний потенціал пухлини, так як власне мітоз займає декілька годин (що може візуалізуватись при рутинному дослідженні), а підготовка до нього – біля 24 годин. В зв'язку з чим вивчення негістонового протеїну Кі-67 (маркера проліферації), який експресується у всіх клітинах, що вийшли із GO фази, представляється актуальним і дає можливість визначити саме «прихований» проліферативний потенціал даної пухлини і судити про ступінь злоякісності, а також розподілити пацієнтів на групи з відносно благоприємним і неблагоприємним прогнозом [5, 6, 7].

Існує багато способів візуалізації і оцінки проліферативної активності клітин – підрахунок мітотичного показника при звичайному гістологічному дослідженні, аналіз включення радіонуклідів, імуногістохімічне виявлення пула проліферуючих клітин та ін. Імуногістохімічне визначення проліферативного індекса є на сьогоднішній день найбільш оптимальним способом, який вдало поєднує високу інформативність і мінімальні економічні затрати, оскільки маркери виявляють не тільки клітини які знаходяться в мітозі, але й клітини, що знаходяться і в процесі підготовки до поділу і таким чином свідчать про проліферативний потенціал пухлини [8, 9, 10].

В останні роки активно вивчається можливість побудови прогнозу виживаності та метастатичного потенціалу пухлин різної локалізації на основі інтенсивності експресії білків, що безпосередньо приймають участь в процесі поділу клітин, оскільки інтенсивність пухлинного росту визначається об'ємом проліферуючого клітинного пула. Одним із маркерів проліферації клітин є Кі-67 [13, 14].

Кі-67 антиген, який експресується в ядрах клітин на протязі всіх фаз клітинного циклу, крім GO, і є чутливим маркером проліферативної активності в пухлині. В нормальній тканині рівень експресії Кі-67 дуже низький. Згідно з багатьма даними, підвищена експресії відбувається в 20-50% пухлинних клітин. Вважають, що підвищення експресії свідчить про негативне прогностичне протікання захворювання, але з іншої сторони високий індекс Кі-67 пов'язаний з кращою відповіддю пухлини на стандартну хіміотерапію. Зміни рівня експресії Кі-67 може бути прогностичним фактором. Є логічним

© Литвиненко О. О., Бугайцов С. Г., Литвиненко О. О.

говорити, що проведене лікування подавляє проліферацію пухлинних клітин, і відповідно експресія Кі-67 повинна знижуватись [11, 12, 15].

В 1996 році була опублікована перша робота відносно оцінки впливу проліферативної активності на ефективність лікування хворих раком молочної залози (РМЗ) [16]. В дослідження було включено 99 хворих на РМЗ, у яких експресію молекулярно-біологічних маркерів оцінювали до та після терапії (циклофосфан+метотрексат+5-фторурацил). Медіана рівня експресії Кі-67 знижувалась від0 013% в першій біопсії до 4,5% після мастектомії, при цьому показники Her 2/neu і РЕ не змінювались.

Пухлини, які мають високу ступінь злоякісності також мають високий рівень проліферації і апоптоза. Такі дані вказують на спроможність швидкого клітинного обміну в пухлинах. Швидкий клітинний обмін в активно проліферуючих пухлинах може бути свідком їх агресивності. Пухлини з більш високим проліферативним індексом, що визначається як відношення Кі-67 позитивних клітин до загального числа клітин, як правило низько диференційовані. До такого висновку після проведеного цитологічного дослідження прийшли [17].

J. D. Jacquemier et al. [18] при досліджені ряду молекулярно-біологічних маркерів, в тому числі і проліферативної активності у 201 хворої на РМЗ виявили, що рівень Кі-67 достовірно пророкує безрецидивну виживаність (БРВ) і загальну виживаність (ЗВ) при одно факторному аналізі і зберігав свою значимість при монофакторному аналізі.

P. J. Van Diest et al. [19] підрахували абсолютну кількість мітозів у 10 полях зору по периферії 2500 зразків пухлин МЗ. У 586 хворих на РМЗ було оцінено прогностичне значення індекса мітотичної активності (МАІ). Пацієнтки не отримували системної терапії і не мали метастазів у пахвових лімфатичних вузлах (NO). З'ясувалось, що МАІ, як і розмір пухлини є незалежним прогностичним фактором, який характеризує тривалість життя хворих. Серед хворих МАІ < 10 померли від РМЗ за період спостереження – 6,1%, в той час як в групі хворих з МАІ >10% померли 28,3%.

Встановлена пряма кореляція між маркером проліферації Кі-67 і ступенем злоякісності пухлини, а також мітотичним індексом [20, 23].

В літературі є дані відносно впливу Кі-67 при призначені системної терапії у хворих на РМЗ. За результатами дослідження в групі пацієнток з естроген експресуємими пухлинами і високим індексом Кі-67 доцільно додавати доцетаксел до епірубіцину та 5-фторурацилу при адювантній хіміотерапії [21, 22, 24].

Не зважаючи на високу прогностичну і пророцьку цінність Кі-67, існує багато проблем в визначені рівня експресії даного маркера. Деякі автори повідомляють про високу варіабельність індекса Кі-67 між різними лабораторіями, що залежить від вибору антитіл, методики в проведення ІГХ - дослідження і способів підрахунку експресії.

Виділяють декілька варіантів локалізації Кі-67 у ядрах пухлинних клітин: нуклеолярний / перинуклеолярний (G1 – фаза клітинного циклу), нуклеоплазмений (S/G2 фази клітинного циклу) та перихромосовний (М – фаза клітинного циклу). Дана різниця в експресії маркеру на протязі клітинного циклу крім інших факторів, призводить до значних розбіжностей в методах оцінки його рівня [11].

Дослідження експресії Кі-67 необхідно проводити по операційному матеріалу, навіть втих випадках коли перед початком лікування було виконано І ГХ – дослідження біопсійного матеріалу.

Особливості експресії, молекулярного маркеру проліферації Кі-67, активно вивчаються при багатьох злоякісних новоутвореннях: раку молочної залози [25, 26, 27], пухлинах легенів [28], первинному раку печінки [6], раку яєчників [7], неоплазіях щитоподібної залози [29] та інших органів. Ці показники також широко використовуються в клінічній онкології для прогнозування протікання захворювання і ефективності хіміотерапії. Нажаль при саркомах м’яких тканин експресія ядерного білку Кі-67 вивчена погано. Досі не вивчені показники Кі-67 як прогностичного фактору при місцево розповсюджених саркомах м'яких тканин [30, 31].

Визначення рівня експресії Кі-67 відіграє важливе значення в розмежуванні молекулярних підтипів РМЗ. Відносно рівня порогового значення постійно ведуться активні дискусії, незважаючи на те, що в рекомендаціях ASCO встановлено порогове значення в 20%. Деякі автори продовжують використовувати порогове значення 14%, вважають, що воно краще відображає прогноз пухлини і відповідь на терапію. Проліферативну активність

в пухлинах МЗ, відповідно до рекомендацій [32], оцінюють по градаціям (≥1%, ≥10%, ≥20% пухлинних клітин), в зв'язку з чим, експресія Кі-67 більше ніж у 20% пухлинних клітин, розглядається як неблагоприємний фактор.

Стосовно сарком м'яких тканин то до теперішнього часу не розроблені стандартні критерії розподілу відносно ступеню проліферативної активності. В ряді досліджень точкою розподілу є 10% Кі-67 позитивних клітин, в інших -20%, в третіх за критерій вибрано 30% Кі-67 позитивних клітин [33]. В деяких дослідженнях розподіл хворих іде на групи <10% від 11 до 25%; від 26 до 50% і >50% [34].

Ми проаналізували рівень експресії Кі-67 в злоякісних пухлинах МЗ у 33 пацієнток різної вікової категорії та у 15 пацієнтів із злоякісною фіброзною гістиоцитомою (ЗФГ) м'яких тканин кінцівок віком від 18 до 70 років; серед них 7 чоловіків і 8 жінок. У всіх пацієнтів діагноз підтверджено гістологічно. Визначення Кі-67 виконували імуногістохімічним методом; даний показник було вивчено у тридцяти двох пацієнток. В нашому досліджені всі пацієнтки, хворі РМЗ в залежності від рівня експресії Кі-67 розподілені на 4 групи. Показники індексу активної проліферації знаходились в межах від 2% до 70%. Так, показник експресії Кі-67 був на рівні до 5% у 5 хворих або 14,3% від загальної кількості обстежених; на рівні 10-15% він був у двох хворих (6,1%); на рівні 20-25% - у сімох пацієнток (21,2%). Вище 25% - від 30% - до 70% цей показник знаходився у дев'ятнадцяти хворих(57,6%). Ці дані свідчить, що у більш ніж половини хворих діагностовано високий індекс проліферації клітин пухлини, тобто клітин з активним поділом.

Серед сімох хворих, у яких індекс активної проліферації становив до 15%, ступень диференціювання пухлини був високий (G1); у п'яти хворих -14,3% і помірно диференційованим (G2) - у двох (6,1% від загальної кількості пацієнток, що обстежені). У одної пацієнтки діагностовано помірно диференційована (G2) карциносаркома МЗ з індексом проліферації на рівні 5%. У сімох пацієнток, де Кі-67 був на рівні 20-25%, шість пацієнток мали помірно диференційовану пухлину (18,2%) і лише у одної хворої пухлина мала низький ступень диференціювання (G3) – 3,0%. У групі хворих, де індекс проліферативної активності становив 30-70% - низький ступень диференціювання (G3) пухлин діагностовано у дванадцяти пацієнток (36,6%), та у сімох (21,2%) хворих пухлини відносились до помірного ступеню диференціювання. Категорія Т4 діагностовано у дев'яти (27,3%) хворих, Т3 у одного (3%), Т2 - у сімох (21,2%) і Т1 - у двох (6%) хворих. Наявність ураження регіонарних лімфатичних вузлів відмічено у 15 хворих (45,5%), що дає можливість говорити про наявність місцево розповсюдженого процесу. Метастатичні ураження інших органів в даній групі хворих на період встановлення діагнозу виявлено у трьох жінок, що склало 9,1% від загальної кількості обстежених.

Серед пацієнтів, де рівень Кі-67 становив до 5%, категорія Т2 діагностовано у трьох (9,1%) хворих, Т3 - у двох (6,06%). Ураження регіонарних ЛВ діагностовано у ***однієї пацієнтки*** з категорією Т2 і ***одного - з*** категорією Т3. У двох хворих, де рівень Кі-67 відповідає показнику 10-15%, у одного з них розмір первинної пухлини відповідав критерію Т1, а у другого - Т2. Ураження регіонарних ЛВ у обох хворих було 6,06%. У пацієнтів, де показники Кі-67 відповідали рівню 20 - 25%, категорія Т1 та Т3 діагностовано у одного хворого (3,03%), Т2 - у трьох (9,1%) і Т4 у двох (6,06%). Ураження регіонарних ЛВ відмічено у всіх сімох пацієнтів, тобто у 21,2%. Наявність віддалених метастатичних новоутворень у пацієнтів, що мали Кі-67 на рівні до 25% на період встановлення діагнозу не виявлено.

Показники індексу активності проліферації у хворих ЗФГ МТ стегна були в межах від 5 до 27%. У шести хворих з первинними формами саркоми показники Кі-67 були в межах 5 - 12%. Два пацієнти мали високий ступень диференціювання (G1) клітин пухлини і показники К-67 були на рівні 5%. У одного хворого діагностовано категорію Т1а, у одного Т1в. У трьох пацієнтів показники Кі-67 знаходились на рівні 7 - 10%, ступень диференціювання клітин у них був помірний (G2). У одного розмір і локалізація новоутворення відповідала категорії Т1а, одного Т2а і одного – Т2в. Ще у одного пацієнта показник Кі-67 був на рівні 12%. Розмір пухлини відповідав категорії Т2в і ступень диференціювання клітин – низький (G3). У зазначеної групи пацієнтів метастатичні ураження регіонарних лімфатичних вузлів і віддалених метастатичних новоутворень в інших органах не відмічено.

У дев'яти пацієнтів з рецидивними формами ЗФГ показники Кі-67 знаходились в межах 7 – 21%. Вісім хворих мали низький ступень диференціювання клітин і один – помірний. Сім пацієнтів відносились за розміром і локалізація пухлини до критерію Т2в. У двох хворих критерій Т встановити було не можливо, так як вони перенесли оперативне лікування за місцем проживання і ніяких відомостей відносно розміру первинної пухлини не було надано. Цифрові значення Кі-67 у них були в межах 13 і 15%. Пухлини мали низький ступень диференціювання.

Таким чином, експресія Кі-67 корелює з проліферацією і ступенем диференціювання пухлинної тканини, про що свідчать як наші особисті дані, так и численні дані світової літератури. Підвищений рівень експресії Кі-67, пов'язаний з негативним прогнозом протікання захворювання ЗФГ м'яких тканин низького ступеню диференціювання має більш високий рівень експресії Кі-67 в порівнянні з ЗФГ високого ступеню диференціювання. Таким чином, ЗФГ м'яких тканин мають різну проліферативну активність, як і пухлини МЗ в залежності від ступеня злоякісності пухлини. Показники проліферативної активності претендують на роль важливого показники у хворих на РМЗ і ЗФГ МТ в якості додаткового передбачуваного фактору в відношенні клінічного протікання захворювання.

Наведені дані стосовно оцінки додаткового маркеру біологічних властивостей пухлини для оптимізації і індивідуалізації лікування РМЗ та сарком м'яких тканин повинні активно використовуватись при визначенні тактики лікування в онкологічних клініках.

Література:

1. Ермилова Д. В. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3., №1. - С. 15-20.
2. Бондарева В. А., Шпонька И. С. Значение прогностических маркеров опухолевой прогрессии Кі-67 и Р53 в опухолях молочной железы // Морфология – 2007. - Т.1, №1. - С. 40 - 44.
3. Гриневич Ю. А., Югринова Л. Г. Маркеры опухолевого роста. – Київ: Здоров'я, 2013. – 199 с.
4. Щуров Н. Ф., Пащенко С. Н., Баранчук С. В., Часовский А. С. Иммуногистохимические факторы прогноза в индивидуализации лечения больных раком молочной железы // Сучасні медичні технології. – 2012, №3. - С. 29 - 33.
5. Мацко Д. Е. Современные методы в практической онкоморфологии / Д. Е. Мацко, К. В.Шелихова // Практическая онкология. – 2007. – Т.8, №4. – С. 182 - 187.
6. Ищенко Р. В., Андреева М. А., Яковлева Е. В., Ищенко К. Б. Иммуногистохимический анализ первичного рака печени / Злокачественные опухоли. – 2016. - №3. - С. 44 - 53
7. Михановский А. А., Харченко Ю. В., Долгая О. В. Перспективы использования молекулярных маркеров при раке яичников. / Міжнародний медичний журнал. – 2015. - №4. - С. 61 - 65
8. Петров С. В., Райхлин Н. Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. – Казань: Изд-во КМУ, 2004. – 452 с.
9. Goradini D., Diadone M. Biomolecular prognostic factors in breast cancer // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 16, N 1. - P. 49 - 55
10. Choudhury M. Diagnostic utility of Ki-67 and p53 immunostaining on solitary thyroid nodule – a cytohistological and radionuclide scintigraphic study / M. Choudhury, S. Sinqh, S. Agarwal // Indian J. Pathol. Microbiol. - 2011. – N54(3). – P. 472 - 475.
11. Франк Г. А., Завалишина Л. Э., Пожарский К. М. Рак молочной железы. Морфологическая диагностика и генетика. – М.: Практическая медицина, 2014. – 176 с.
12. Walker R. A. Immunohischemical markers as predictive tools for breast cancer // J. Clin. Patrol.- 2008.- Vol. 61, N6. – P. 689 - 696.
13. Алексинский В. С., Басинский В. А. Анализ взаимосвязи экспрессии маркеров клеточного цикла с морфологическими параметрами и прогнозом заболевания при меланоме кожи // Евразийский онкологический журнал. - 2016. - № 3. - С. 621 - 628.
14. Двораковская И. В., Ариэль Б. М., Платонова И. С. Солитарная фиброзная опухоль грудной полости // Пульмонология. - 2014. - №5. - С. 20 - 26.

15. Nieto M. A. EMT in development and disease // Int. J. Dev. Biol. – 2009. – Vol. 53, N8-10. - P. 1541-1547.

16. Bottini A., Berruti A., Bersiqa A. Effect of neoadjuvant chemotherapy on Ki-67 labelling index, c-erb B-2 expression and steroid hormone receptor status in human breast tumours // Anticancer Res.- 1996.- Vol.16. - P. 3105-3110.

17. Taniguchi E., Yang Q. Tang W. Cytologic grading of invasive breast carcinoma // Acta Gytologica.- 2000. - Vol. 44. - P. 587 - 591.

18. Jacguemier J. D., Penault – Llorca F. M., Bertucci F. Angiogenesis as a prognostic marker in breast carcinoma with conventional adjuvant chemotherapy: a multiparametric and immunohistochemical analysis // J. Path. - 1998.- V. 184.- P. 130 - 135.

19. Van Diest P. J., Baak J. A. Selection of high risk lymph node negative breast cancer patients for chemotherapy can be done with the mitotic activity index (MAI). Program and abstracts of the 23rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium.- San Antonio, 6-9, December, 2000 // Breast cancer Res. Treat. - 2000. - Vol. 64, N26. - Abstr 4.

20. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin – based neoadjuvant chemotherapy / Kuerer H. M., Newman L. A., Smith T. L. [et.al.] // J.Clin Oncol. – 1999. – Vol. 17(2). – P. 441 - 444.

21. Ki 67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor positive breast cancer / Penault –Lorca F., Andre F., Sagan C. [et.al.] // J Clin Oncol. – 2009. – Vol. – 27(17). - P. 174 - 183.

22. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node – negative breast cancer / Viale G., Regan M. M., Mastropasqua M. G. [et.al.] // J Natl Cancer Inst. – 2009. – Vol. 100(3). – P. 207 - 212.

23. Proliferation marker predlictive of the pathological response and disease outcome of patients with breast carcinom as treated by anthracycline – based preoperative chemotherapy / Vincent – Salomon A., Rousseau A., Jouve M. [et.al.] // Eur J Cancer. – 2004. – Vol. 40(10). – P. 1502-1508.

24. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node – positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001trial / Hugh J., Hanson J., Cheang M.C. [et.al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27(8). – P. 1168 – 1176.

25. Апанович Н. В., Щубин В. П., Коротаева А. А. Современные молекулярно – генетические маркеры рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. - №1. – С. 19 - 28.

26. Клименко В. В. Молекулярные маркеры эффективности предоперационной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы: Дис. … канд. мед. наук. - Санкт-Петербург, 2015.- 144 с.

27. Taneja S., Sidhu R. Khurana A. MRI appearance of florid cystic endosalpingiosis of the uterus: a case report // Korean J. Radiol. - 2010. – Vol. 11(4). – P. 476 - 479.

28. Василенко И. В., Борзенко Б. Г., Бакурова Е. М. Пролиферация опухолевых клеток, антиогенез, особенности метаболизма при эпителиально-мезинхимальной трансформации рака легкого // Питання експериментальної та клінічної медицини: Збір. статей. - 2013. - Вип. 17, Т.2. - С. 160 - 164.

29. Хазієв В. В., Сорокіна І. В. Експресія онкомаркерів Кі-67 і Р53 у фолікулярних неоплазіях щитовидної залози // Теоретична і експериментальна медицина. – 2013.- №2(59). - С. 77 - 81.

30. Хусейнов З. Х., Зикиряходжаев Д. З. Фактори прогноза при местно распространенных саркомах мягких тканей // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2009. - Т.52, №6. - С. 486 - 491.

31. Базанов К. В. Исследование скорости роста рецидивных и метастатических сарком мягких тканей // Современные проблемы науки и образования. – 2014. - №6. – С. 34 - 37.

32. Fitzgibbons M. Prognostic factors in breast cancer // Arch. Pathol. Lab Med. – 2000. – Vol. 124. – P. 966 - 978.

33. Кешта Р. А., Степанова Е. В., Лишпицер М. Р. Экспрессия молекулярно-биологических маркеров при саркомах мягких тканей// Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН. – 2002. – Т.13, №4. – С. 6 - 13.

34. Бороroев Ю. К., Кислицына Л. Ю. Значение оценки пролиферативной активности опухолей мягких тканей на цитологических препаратах //Сибирский медицинский журнал. – 2011.- №6.- С. 154 - 156.

References:

1. Ermilova DV The role of modern pathomorphology in the characteristics of breast cancer // Practical oncology. - 2002. - T. 3., №1. - P. 15-20.

2. Bondareva VA, Shponka IS Significance of prognostic markers of tumor progression of Ki-67 and P53 in breast tumors // Morphology - 2007. - T.1, №1. - P. 40 - 44.

3. Grinevich Yu. A., Yugrinova LG Markers of tumor growth. - Київ: Здоровье'я, 2013. - 199 с.

4. Shchurov NF, Pashchenko SN, Baranchuk SV, Chasovskiy AS Immunohistochemical factors of prognosis in the individualization of treatment of patients with breast cancer // Suhchadny medichnyi tehnologii. - 2012, №3. - P. 29 - 33.

5. Matsko DE Modern methods in practical oncomorphology / DE Matsko, K. V. Shelikhova // Practical oncology. - 2007. - T.8, №4. - P. 182 - 187.

6. Ishchenko R. V., Andreeva MA, Yakovleva E. V., Ischenko K. B. Immunohistochemical analysis of primary liver cancer / Malignant tumors. - 2016. - № 3. - P. 44 - 53

7. Mikhanovsky AA, Kharchenko Yu. V., Dolgaya OV Prospects for the use of molecular markers in ovarian cancer. / The international medical journal. - 2015. - № 4. - P. 61 - 65

8. Petrov SV, Raikhlin NT Manual on Immunohistochemical Diagnosis of Human Tumors. - Kazan: Publishing house of CMU, 2004. - 452 p.

9. Goradini, D., Diadone, M. Biomolecular prognostic factors in breast cancer, Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 2004. - Vol. 16, N 1. - P. 49-55

10. Choudhury M. Diagnostic utility of Ki-67 and p53 immunostaining on solitary thyroid nodule - a cytohistological and radionuclide scintigraphic study / M. Choudhury, S. Sinqh, S. Agarwal // Indian J. Pathol. Microbiol. - 2011. - N54 (3). - P. 472-475.

11. Frank GA, Zavalishina L.E., Pozharsky K. M. Breast cancer. Morphological diagnostics and genetics. - Moscow: Practical medicine, 2014. - 176 p.

12. Walker, R. A. Immunohischemical markers as predictive tools for breast cancer. J. Clin. Patrol .- 2008. Vol. 61, N6. - P. 689 - 696.

13. Aleksinsky VS, Basinsky VA Analysis of the relationship between the expression of markers of the cell cycle with morphological parameters and the prognosis of the disease in melanoma of the skin // Eurasian oncology journal. - 2016. - No. 3. - P. 621 - 628.

14. Dvorakovskaya IV, Ariel BM, Platonova IS Solitary fibrous tumor of the thoracic cavity // Pulmonology. - 2014. - №5. - P. 20 - 26.

15. Nieto, M.A. EMT in development and disease, Int. J. Dev. Biol. - 2009. - Vol. 53, N8-10. - P. 1541-1547.

16. Bottini A., Berruti A., Bersiqa A. Effect of neoadjuvant chemotherapy on Ki-67 labelling index, c-erb B-2 expression and steroid hormone receptor status in human breast tumors // Anticancer Res .- 1996.- Vol. .16. - P. 3105-3110.

17. Taniguchi E., Yang Q. Tang W. Cytologic grading of invasive breast carcinoma // Acta Gytologica .- 2000. - Vol. 44.-P. 587-591.

18. Jacguemier J. D., Penault-Llorca F. M., Bertucci F. Angiogenesis as a prognostic marker in breast carcinoma with conventional adjuvant chemotherapy: a multiparametric and immunohistochemical analysis // J. Path. - 1998.- V. 184.- P. 130 - 135.

19. Van Diest, P.J., Baak, J. A. Selection of high-risk lymph node negative breast cancer patients for chemotherapy can be done with the mitotic activity index (MAI). Program and Abstracts of the 23rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, 6-9, December, 2000 // Breast cancer Res. Treat. - 2000. - Vol. 64, N26. - Abstr 4.

20. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy / Kuerer H. M., Newman L. A., Smith T. L. [et.al.] // J.Clin Oncol. - 1999. - Vol. 17 (2). - P. 441-444.

21. Ki 67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor positive breast cancer / Penault-Lorca F., Andre F., Sagan C. [et.al.] // J Clin Oncol. - 2009. - Vol. - 27 (17). - P. 174 - 183.

22. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant

chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer / Viale G., Regan M. M., Mastropasqua M. G. [et.al.] // J Natl Cancer Inst. - 2009. - Vol. 100 (3). - P. 207 - 212.

23. Proliferation marker prediction of the pathological response and disease of patients with breast carcinoma as treated by anthracycline-based preoperative chemotherapy / Vincent-Salomon A., Rousseau A., Jouve M. [et.al.] // Eur J Cancer . - 2004. - Vol. 40 (10). - P. 1502-1508.

24. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in a node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001trial / Hugh J., Hanson J., Cheang M.C. [et.al.] // J. Clin. Oncol. - 2009. - Vol. 27 (8). P. 1168-1176.

25. Apanovich N. V., Shchubin V. P., Korotaeva A. A. Modern molecular-genetic markers of breast cancer // Tumors of the female reproductive system. - 2011. - №1. - P. 19 - 28.

26. Klimenko VV Molecular markers of the effectiveness of preoperative chemotherapy of locally-distributed breast cancer: Dis. ... cand. honey. sciences. - St. Petersburg, 2015.- 144 p.

27. Taneja S., Sidhu R. Khurana A. MRI appearance of florid cystic endosalpingiosis of the uterus: a case report // Korean J. Radiol. - 2010. - Vol. 11 (4). - P. 476 - 479.

28. Vasilenko IV, Borzenko BG, Bakarova EM Proliferation of tumor cells, antigenogenesis, features of metabolism in epithelial-mesenchymal transformation of lung cancer // Pittance of Experimental and Clinical Medicine: Zbir. articles. - 2013. - Vip. 17, T.2. - P. 160 - 164.

29. Khaziev V. V., Sorokin I. V. Expression onkomarkeriv Ki-67 and P53 in follicular neoplasia of the thyroid gland // Theoretical and experimental medicine. - 2013.-? 2 (59). - P. 77 - 81.

30. Khuseinov Z. Kh., Zikirjahodjaev DZ Factors of prognosis for locally distributed soft tissue sarcomas // Reports of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan. - 2009. - T.52, №6. - P. 486 - 491.

31. Bazanov K. V. Research of the rate of growth of recurrent and metastatic soft tissue sarcomas // Modern problems of science and education. - 2014. - №6. - P. 34-37.

32. Fitzgibbons M. Prognostic factors in breast cancer // Arch. Pathol. Lab Med. - 2000. - Vol. 124. - P. 966 - 978.

33. Keshta RA, Stepanova EV, Lishpitser MR Expression of molecular-biological markers in soft tissue sarcoma // Vestnik RONTS im. Blokhin RAMS. - 2002. - T.13, №4. - P. 6 - 13.

34. Botoroev Yu.K., Kislitsyna L.Yu. Value of evaluation of proliferative activity of soft tissue tumors on cytological preparations // Siberian Medical Journal. - 2011.- № 6.- With. 154 - 156.

Работа поступила в редакцию 20.03.2018 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 618.2-071.2:618.3-06:616.8-009.24-037
DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240781

В. В. Артьоменко, Л. І. Берлінська

ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Одеський національний медичний університет

Summary. Artiomenko V. V., Berlinskaya L. I. **RISK FACTORS OF PREECLAMPSIA DEVELOPMENT**. – *Odessa National Medical Iniversity; e-mail: ludaberlinskaja@gmail.com*. The review of modern research summarizes the recent years data, highlightes factors that lead to preecla mpsia development. Their possible combination is considered which is important in preventing the pathology under discussion. The results are summarized and analyzed in the determination of the most important risk factors for the PE development, obtained due to the meta-analysis of multicenter cohort studies.

Key words: pre-eclampsia, risk factors, early diagnosis.

Реферат. Артеменко В. В., Берлинская Л. И. **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ.** В обзоре современных исследований обобщены данные последних лет, в которых освещены вопросы, связанные с изучением факторов, приводящих к развитию преэкламсии. Рассмотрены их возможные сочетания, имеющие важное значение в предотвращении болезни. Обобщены и проанализированы результаты в определении наиболее весомых факторов риска развития преэклампсии, полученные по данным мета-анализа многоцентровых когортных исследований.

Ключевые слова: преэклампсия, факторы риска, ранняя диагностика.

Реферат. Артьоменко В. В., Берлінська Л. І. **ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ.** В огляді сучасних досліджень узагальнені дані останніх років, в яких висвітлені питання, що пов'язані з вивченням факторів, що призводять до розвитку преекламсії. Розглянуто їх можливе поєднання, що має важливе значення в запобіганні хвороби. Узагальнено та проаналізовано результати у визначенні найбільш вагомих факторів ризику розвитку ПЕ, які отримані завдяки мета-аналізу багатоцентрових когортних досліджень.

Ключові слова: прееклампсія, фактори ризику, рання діагностика.

Прееклампсія (ПЕ) залишається актуальною проблемою сучасного акушерства в усьому світі та відноситься до найбільш складних та найважливіших питань наукового і практичного акушерства. Всупереч значних успіхів фундаментальної та клінічної медицини, ПЕ все ще є складним і загрозливим ускладненням фізіологічного перебігу вагітності, що характеризується глибокими порушеннями функцій життєво важливих органів та систем.

За даними ВООЗ, прееклампсія ускладнює 2 – 8 % всіх вагітностей і залишається однією з провідних причин материнської і перинатальної захворюваності і смертності в усьому світі [1]. У високорозвинених країнах світу материнська смертність від гіпертензивних порушень на 2014 рік становить в середньому 14% [2].

У Великобританії важка прееклампсія зустрічається в 5 випадках на 1 000 пологів, а еклампсія - в 4,9 випадків на 10 000 пологів. Частота важкої прееклампсії в європейських країнах коливається від 2/1 000 (пологів) в Норвегії, до 6,4 / 1 000 (пологів) в Бельгії та Угорщини. Комітет з конфіденційного аудиту материнських і дитячих втрат представив дані про те, що прееклампсія і еклампсія займають друге місце серед материнської смертності від прямих причин, складаючи 0,83 випадку на 100 000 пологів. Світова статистика показує, що смертність від прееклампсії може становити 0,4%, в той час, як від

© Артьоменко В. В., Берлінська Л. І.

еклампсії - варіює від 6,1% в країнах, що розвиваються до 1,8% у Великобританії. [3] Рівень захворюваності новонароджених на тлі прееклампсії коливається від 64% до 78%, а перинатальна смертність становить 18-30% [4].

В країнах СНД у структурі материнської смертності, згідно статистичних даних, прееклампсія займає третє місце після екстрагенітальних захворювань і кровотеч [5]. Україна продовжує займати лідируючі позиції за показниками материнської смертності серед інших країн Східної Європи**.** За даними міжнародних організацій (ВООЗ, ЮНІСЕФ, Світовий банк, Фонд народонаселення ООН) на 2015 рік, у розрахунку на 100 тисяч населення, в Україні показник материнської смертності становить 24 особи, у сусідній Польщі – 3, Чехії – 4. [6].

В даний час проблемі прееклампсії (ПЕ) приділяється значна увага, що пояснюється високою частотою даного захворювання та відсутністю тенденції до її зниження.

Прогнозування і попередження прогресування прееклампсії є серйозною проблемою для лікарів, які працюють у первинній ланці охорони здоров'я України, але, нажаль, значущі методи відсутні. Найважливішим аспектом запобігання розвитку ПЕ є удосконалення скринінгових методів діагностики на первинному етапі звернення.

Етіологія

Прееклампсія (ПЕ) - унікальний для людської вагітності мультисистемний розлад, який розвивається у жінок в другій половині вагітності і характеризується наявністю артеріальної гіпертензії і протеїнурії, що маніфестує гетерогенними розладами і несприятливо впливає на стан матері та плоду. Згідно визначенню ISSHP (міжнародне товариство з вивчення артеріальної гіпертензії під час вагітності), прееклампсія – це поєднання високого кров'яного тиску (САТ / ДАТ вище 140/90 мм. рт. ст.) зі значною протеїнурією вище 300 мг /за добу, які з'являються після 20-го тижня вагітності [7, 8, 9].

В даний час в доступній літературі існує більше 40 теорій етіопатогенезу ПЕ, які присвячені вивченню ризику розвитку прееклампсії, але в той же час немає однозначного пояснення механізмів виникнення даного патологічного стану. ПЕ є багатофакторним захворюванням з безліччю патофізіологічних шляхів. Фактори, що призводять до розвитку прееклампсії, достовірно не встановлені [10]. Найбільш дослідженими є акушерські, материнські, фактори з боку батька і плоду та, останнім часом, екологічні фактори (соціодемографічні, забруднення навколишнього середовища, сезонні і кліматичні). Повне медичне спостереження всіх факторів ризику, а також їх поєднання, має важливе значення в запобіганні хвороби.

Акушерські фактори:

Перші пологи є найбільш відомим фактором ризику для ПЕ. В порівняні з повторнородящими, у первісток ризик імовірно збільшується від 3 до 11 разів [11]. Зменшений ризик прееклампсії під час другої та наступної вагітностей, коли вони пов'язані з тим же партнером, буде завдяки імунологічної адаптації матері до антигенів батька [12].

Інтервал між вагітностями

Чим довше проміжок часу між першою і другою вагітністю, тим більше вірогідність ризику розвитку ПЕ у наступній вагітності. Від 6 до 7 років ризик розвитку складає 1.10 (1.02–1.18), від 7 до 8 років 1.15 (1.06–1.24), 9-10 років 1.30 (1.20–1.41) [13]. Для інтервалу між вагітностями, більш ніж 10 років, ризик еквівалентний первісткам, вікові ≥ 40 років, багатоплідної вагітності та генетичної схильності. Інтервали менші ніж 2 роки або більше 10 років підвищують ризик рецидивуючої прееклампсії. [14, 15].

Тип вагітності

При багатоплідній вагітності ПЕ виникає в 5 рази частіше, ніж при вагітності одним плодом [16]. Багатоплідна вагітність частіше зустрічається у вагітних жінок після процедури екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), ніж під час спонтанного зачаття. Ризик ПЕ множиться на 2 після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Основним механізмом збільшення ризику ПЕ при багатоплідній вагітності розглядаються такі чинники, як гіпоксія, збільшення плаценти, підвищений попит на кровопостачання і підвищення материнського серцевого викиду [17]. Крім того, в останні роки документально зафіксовано зростання числа жінок групи високого ризику щодо прееклампсії і еклампсії після ЕКЗ, особливо при донації статевих клітин, після гіперстимуляції яєчників [18].

Фізіологічні зміни під час вагітності

Вагітність є самостійним фактором ризику розвитку ПЕ, так як пов'язана з

фізіологічними змінами в організмі жінки. Так, відомо, що в організмі жінки відбувається ряд змін, пов'язаних з регулюванням водно-сольового і кислотно-лужного обміну, загальної внутрішньониркової гемодинаміки і стану сечовивідних шляхів. При адаптації до цих змін, вагітна жінка стає більш уразлива до факторів ризику, які можуть призвести до розвитку несприятливого системного дисбалансу та стати провокуючим фактором ПЕ [19].

Материнські фактори:

Сімейний анамнез

У жінок з сімейним анамнезом, ПЕ розвивається від 24% до 63% від одноплідної вагітності, а ризик розвитку ранньої важкої ПЕ в 3 рази вище. Ризик вище не тільки безпосередньо у жінок, а й у чоловіків - партнерів з сімейним анамнезом ПЕ. Автори досліджень, які зосереджені на анамнезі родини, пояснюють, що в порівнянні з батьками, він вищий у матерів, ймовірно тому, що матері є носіями генної схильності і передають незалежні генетичні чинники ризику до плоду. Ризик через батька нижче, тому що передаються тільки ембріональні фактори ризику. [20].

Генетичний фактор

Відхилення генетичної гіпотези є недоліком багатьох досліджень ПЕ [21-24].

Було виявлено кілька генів розвитку створення генетичного профілю ризику ПЕ, що надаються як матері, так і плоду (батьківській генетичний профіль). Проте, в цілому, ці гени не призводять до розвитку синдрому без впливу певних чинників ризику та клінічних елементів, які потім сприяють ПЕ, таких як гіпертензія, окислювальний стрес, каскад коагуляції і імунологічних чинників (Ангіотензин II типу рецепторів 1 і 2, ФНО- α, гени ендотеліальної форми синтетази оксиду азоту, гіпергомоцистеїнемія, дефіцит протеїна С та ін..) [25].

Супутні хвороби.

В дослідженнях Spracklen, C. N та ін. у 2014 році було зроблено висновок, що наявність ішемічної хвороби серця не призводить до істотного збільшення ризику виникнення ПЕ [26].

Діабет і надмірна вага

В дослідженнях, які проводили J.M. Wallace та ін. було виявлено поступове співвідношення між зростанням материнського індексу маси тіла (ІМТ) і ризиком розвитку прееклампсії та гестаційної гіпертензії. І навпаки, що низький ІМТ у матері пов'язаний із підвищеним ризиком спонтанних передчасних пологів, низькою вагою при народженні та смертністю новонароджених, але захищає від гестаційної гіпертензії. Наявність діабету або надлишкової маси тіла у матерів, особливо до вагітності, збільшує від 2 до 7 разів ризик розвитку ПЕ. [27]. Ці дані також підтверджують дослідження В.Н. Покусаєва та ін., в яких доведено, що надмірне збільшення маси тіла при вагітності у жінок з нормальною масою тіла є фактором, що призводить до розвитку ПЕ. Ризик маніфестації гестозу асоційований з надлишком жирової маси тіла, а також більш високим рівнем ІМТ (вище23,4 кг / м2) [28].

Хронічна хвороба нирок

Патологія нирок – вагомий фактор ризику, до 80% вагітних вперше з прееклампсією страждають захворюваннями нирок, що підтверджено результатами біопсії [29]. Діагностувати ПЕ у вагітних з хронічною нирковою недостатністю дуже складно, у зв’язку з існуючою раніше протеїнурією. Ризик розвитку ПЕ складає від 5,3% до 8%, тоді як у жінок, що не хворіють ХХН, він складає 1.8% [30, 31].

Аутоімунні захворювання

Розвиток ПЕ становить від 13% до 36% в залежності від маркерів аутоімунних захворювань. Аутоімунні захворювання пов'язані з пошкодженням нирок, гіпертонією, діабетом та ін.., які ведуть не тільки до розвитку і погіршення ПЕ, але й значно ускладнюють діагностику, так як в обох випадках пацієнти мають артеріальну гіпертензію, протеїнурію, набряки нижніх кінцівок [32, 33].

Фактори харчування (дієта, тип харчування) до і протягом першого триместру вагітності, грають важливу роль у виникненні ПЕ [34]. Норвезькі дослідження первісток засвідчили, що високе споживання овочів, фруктів, рису, рослинних масел і птиці були пов'язані зі зниженням ризику ПЕ, в той час як дієта з високим споживанням продуктів, які містять трансгенні жири (фастфуд) збільшили ризик ПЕ [35].

Взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і ПЕ був побудований на основі запальних проявів та синдрому серцево-судинних захворювань, так як цей дефіцит може як активувати

запальні процеси, так і збільшити ризик захворювань серцево-судинної системи. Однак, ризик ПЕ, мабуть, залежить від часу та дозування вітаміну D. Кілька досліджень не виявили ніякого зв'язку між розвитком ПЕ і низьким рівнем вітаміну D, яка вимірюється на початку вагітності [36-38], але цей зв'язок був виявлений в кінці вагітності [39-41]. Участь вітаміну D в механізмі ПЕ не є очевидна, оскільки фермент 24-гідроксилази і фермент альфа-1-гідроксилази, які беруть участь в синтезі вітаміну D, не мали ніякого зв'язку з ПЕ і не перебували під впливом сезону. Доза вітаміну D була нижче в зимовий період, якщо ПЕ була пов'язана з запліднення влітку або навесні [42].

В результаті проведення досліджень хронічного стресу у вагітних було виявлено, що ймовірність розвитку прееклампсії в 2,8 рази вище в порівнянні з пацієнтами без хронічного стресу, що представляє собою фактор ризику для цього захворювання, оскільки його розвиток пов’язаний з нейроендокринними змінами, які призводять до змін в імуномодуляції під час вагітності [43, 44].

Куріння є найбільш сумнівним параметром в пошуках чинників ризику ПЕ через суперечливі результати. Деякі дослідження не показали значний зв'язок між курінням і ризиком розвитку ПЕ [45]. Було розроблено кілька гіпотез для пояснення захисного ефекту від куріння при ПЕ. В одній із них була підкреслена роль окису вуглецю (CO) від сигарет. Дійсно, CO збільшує ремоделювання маткових артерій, зменшує місцеву запальну відповідь, збільшує плацентарний кровотік, зменшує явища апоптозу в синтиціотрофобласті і, нарешті, може зв'язуватися з рецепторами оксиду азоту (NO), інший вазодилататор. Захисний ефект здається цікавим, але в цей час збільшується ризик серцево-судинних захворювань, діабету II типу і багатьох несприятливих наслідків вагітності, як недоношеність, низька вага при народженні, ЗВУР, відшарування плаценти, ретроплацентарні гематоми, перинатальна і материнська смертності [46].

У визначенні найбільш вагомих факторів ризику розвитку ПЕ деякі автори вважають, що з розвитком важкої ПЕ корелюють тільки 4 фактора: перша вагітність, прееклампсія в анамнезі, підвищений середній артеріальний тиск, низька концентрація некон'югованого естріолу [47- 49].

В результаті аналізу багатоцентрових досліджень виділені фактори високого ризику розвитку тяжкої прееклампсії у напрямку зниження важливості наступним чином:

1. Антифосфоліпідний синдром - ВШ (відношення шансів) 9,7; (95% ДІ - довірливий інтервал 4,3- 21,7);
2. Захворювання нирок - ВШ 7,8 (95% ДІ 2,2-28,2);
3. Прееклампсія під час попередньої вагітності - ВШ 7,2 (95% ДІ 5,8-8,8);
4. Перша вагітність - ВШ 5,4 (95% ДІ 2,8-10,3);
5. Хронічна артеріальна гіпертензія - ВШ 3,8 (95% ДІ 3,4-4,3);
6. Цукровий діабет - ВШ 3,6 (95% ДІ 2,5-5,0);
7. Багатоплідна вагітність - ВШ 3,5 (95% ДІ 3,0-4,2);
8. Сімейна спадковість (серцево-судині захворювання, інсульт у родичів 1-го ступеня споріднення) - ВШ 3,2 (95% ДІ 1,4-7,7);
9. Метаболічний синдром - ВШ 2,5 (95% ДІ 1,7-3,7);
10. Прееклампсія у родичів 1-го ступеня споріднення (мати, сестри) - ВШ 2,3-2,6 (95% ДІ 1,8-3,6);
11. Вік старше 40 років і молодше 18 років - ВШ 1,96 (95% ДІ 1,3-2,8) [50].

До факторів ризику розвитку ПЕ, відповідно наказу МОЗ України від 15.07.2011 № 417 "Про організацію амбулаторної акушерсько- гінекологічної допомоги в Україні", належать: гіпертензівні розлади при попередніх вагітностях, хронічні захворювання нирок, аутоімунні захворювання (антифосфоліпідний синдром, системний червоний вовчак та ін.), цукровий діабет, хронічна артеріальна гіпертензія, збільшений індекс маси тіла, прееклампсія при вагітності у матері вагітної [51].

Згідно з рекомендаціями US Preventive Services Task Force (USPSTF) за 2014 рік ризик розвитку прееклампсії вважається високим, якщо у вагітної присутній хоча б один з наступних факторів: раніше перенесена прееклампсія, особливо з несприятливим результатом; багатоплідна вагітність, хронічна артеріальна гіпертонія, цукровий діабет 1 або 2 типу, патологія нирок, автоімунна патологія типу системного червоного вовчака або антифосфоліпідного синдрому.

Жінок відносять до категорії помірного ризику, якщо у них присутні кілька

нижчеперелічених факторів ризику: відсутність пологів в анамнезі, ожиріння, прееклампсія у матері або сестри жінки, попередній несприятливий результат вагітності, попереднє народження дитини з низькою масою тіла, затримкою внутрішньоутробного розвитку, інтервал між вагітностями більше 10 років, негроїдна раса, низький соціально-економічний статус, вік 34 і більше років [52].

Emily Bartsch та ін.. у 2016 році для систематичної оцінки декількох добре визначених факторів ризику ПЕ зібрали дані з досліджень понад 25 мільйонів жінок. Загалом в мета- аналіз було включено 92 дослідження з 27 країн Європи та Північної Америки. Проаналізовано великі когортні дослідження для виявлення частоти розвитку (ЧР) та відносних ризиків (ВР) ПЕ при наявності або відсутності одного з 14 загальних факторів ризику. На основі загальних даних, найбільш вагомі результати отримані для 6 факторів: антифосфоліпідний синдром ЧР 17,3 (95% довірливий інтервал (ДІ) 6,8% до 31,4%), ВР 2,8 (ДІ 1,8 – 4,3); хронічна гіпертензія ЧР 16,0 (95%, ДІ 12,6% до 19,7%), ВР 5,1 (ДІ 4,0 – 6,5); ПЕ при попередній вагітності ЧР 12,0 (95%, ДІ 10,4% - 13,7%), ВР 8,4 (ДІ 7,1 – 9,9); прегестаційний цукровий діабет 11,0 (95%, ДІ 8,4% - 13,8%), ВР 3,7 (ДІ 3,1 – 4,3); ІМТ > 30 до вагітності ЧР 7,1 (95%, ДІ 6,1% - 8,2%), ВР 2,8 (ДІ 2,6 – 3,1); використання допоміжних репродуктивних технологій ЧР 6.2 (95%, 4.7% - 7.9%), ВР 1,8 (ДІ 1,6 – 2,1). Відповідно до цих даних, жінки з антифосфоліпідним синдром мали найбільшу частоту розвитку ПЕ, тоді як, вагітні, які мали попередню ПЕ, найбільший відносний ризик. Хронічна гіпертонія посідає друге місце, як з точки зору його сукупного показника частоти розвитку, так і об'єднаного відносного ризику ПЕ [53].

Таким чином, підсумовуючи вищезазначене, не викликає сумнівів те, що механізми розвитку прееклампсії залежать від багатьох факторів, які є складними та до кінця невивченими. Нажаль, результати багатьох досліджень суперечливі та неостаточні. Виявлення факторів ризику розвитку ПЕ є необхідними для забезпечення належного моніторингу вагітних в групі ризику. Отже, для більш детальнішого та поглибленого вивчення питань факторів ризику розвитку ПЕ необхідно уточнення методології досліджень, більш глибоке розуміння патофізіологічної ролі розвитку даного ускладнення та, найголовніше, доцільність їх використання для оптимізації підходів до ранньої діагностики та профілактики ПЕ.

References:

1. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization (Geneva) in 2014;

2. Say L., Chou D., Gemmill A., Tuncalp O., Moller A.-B., Daniels J. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. The Lancet Global Health. 2014 June; 2(6): 323-33.

3. Давыдова Ю.В. Перинатальный менеджмент при преэклампсии с позиции управления рисками//Репродуктивная эндокринология.- 2014. - № 4. – С. 72 - 73.

4. Prevention of reproductive losses: strategy and tactics. Featured Media Education Seminar «Innovation sinobstetric sandgyn ecology from the stand point of evidence-based medicine» // Newsletter / ed. V. E Radzinsky. - M: Editorial Board Status Praesens, 2014. - 24 p.

5. WHO recommendations for Preventionan dtreatmen to preeclampsia and eclampsia. World Health Organization (Geneva) in 2011; 38.

6. Публікації МОЗ України. Рівень материнської смертності в Україні. 16. 03. 2017. http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20170316_d.html

7. Ходжаева З.С., Коган Е.А., Сафонова А.Д., Акатьева А.С., Муминова К.Т., Файзуллин А.Л. Плацентарное ложе и преэклампсия. Акушерство и гинекология. 2013; 12: 10–5.

8. Tranquilli A. BM, Zeeman G., Dekker G., Sibai M. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Pregnancy Hypertension. 2013(3):44-7.

9. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA: The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertens 2014, 4(2):97-104.

10. Valenzuela F., P'erez-Sepulveda A., Torres M.J., Correa P., Repetto G.M., etal Pathogenesis of Preeclampsia: The Genetic Component. Review Article. Journal of Pregnancy

Volume 2012, Article ID 632732, 8 pages doi: 10.1155/2012/632732.

11 Dekker, G., Robillard, P. Y. & Roberts, C. The etiology of preeclampsia: the role of the father. J. Reprod. Immunol. 89, 126–132 (2011).

12. Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJ, Hofmeyr GJ: Pre-eclampsia. Lancet 2016, 387(10022):999-1011

13. Mignini LE, Carroli G, Betrбn AP, Fescina R, Cuesta C, Campodinico L, De Muncio B, Khan KS. Interpregnancy interval and maternal and perinatal outcome in 894,476 women: A multicountry sutdy. BJOG. 2015 Sep 24. doi: 10.1111/1471-0528.13625

14. Hypertensive Disorders in Pregnancy. Guideline Summary. New York State: Department of Health; 2013.

15. Magee LA, Pels A, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. J Obstet Gynaecol. 2014;36(5):416 – 38.

16. Сюндюкова Е.Г.\\ Оценка эффективности анамнестической модели прогноза развития преэклампсии // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2.;

17. Calhoun, K. C., Barnhart, K. T., Elovitz, M. A. & Srinivas, S. K.\\ Evaluating the Association between Assisted Conception and the Severity of Preeclampsia.\\ ISRN Obstet. Gynecol. 2011, 928592 (2011).

18. Стародубов В.И., Суханова Л.П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. М: ИД Менеджер здравоохранения 2012.

19. Брыткова Я. В. Диагностическа ценность протеинурии и микроальбуминурии у беременных с повышенным артериальным давлением// Российский медицинский журнал. – 2013. - № 3. - С.48 – 51.

20. Boyd, H. A., Tahir, H., Wohlfahrt, J. & Melbye, M. Associations of Personal and Family Preeclampsia History With the Risk of Early-, Intermediate- and Late-Onset Preeclampsia. Am. J. Epidemiol. 178, 1611–1619 (2013).

21. Lechtermann, C. et al. Maternal vitamin D status in preeclampsia: seasonal changes are not influenced by placental gene expression of vitamin D metabolizing enzymes. PloS One 9, 105558 (2014).

22. Abimanyu, B. The role of angiogenic factors in pre-eclampsia. Pregnancy Hypertens. 4, 246 (2014).

23. Mandт, C. et al. Maternal and fetal HLA-G 14 bp gene polymorphism in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, intrauterine growth restricted and normal pregnancies. J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet. 1–6 (2015).

24. Kobayashi, H. The Impact of Maternal-Fetal Genetic Conflict Situations on the Pathogenesis of Preeclampsia. Biochem. Genet. (2015). doi:10.1007/s10528-015-9684-y

25. Danese, E., Montagnana, M. & Fava, C. Searching for genes involved in hypertension development in special populations: children and pre-eclamptic women. Where are we standing now? Clin. Chem. Lab. Med. CCLM FESCC 51, 2253–2269 (2013).

26. Spracklen, C. N., Smith, C. J., Saftlas, A. F., Robinson, J. G. & Ryckman, K. K. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. Am. J. Epidemiol. 180, 346–358 (2014).

27. J.M. Wallace, G.W. Horgan, S. Bhattacharya\\Placental weight and efficiency in relation to maternal body mass index and the risk of pregnancy complications in women delivering singleton babies\\ Placenta 33 (2012) 611- 618 doi:10.1016/j.placenta.2012.05.006

28. В.Н. Покусаева, Н.К. Никифорофский Н.М. Отвагина, Г.Э. Новикова, И.В. Котикова \\ Гестационное увеличение массы тела как фактор развития гестоза\\ Российский вестник акушера-гинеколога 5, 2013; стр.-78-82

29. Сидорова И.С. Патоморфологические особенности изменений в почках И.С. Сидорова, А.П. Милованов, Н.А. Никитина, А.А. Рзаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 1. – С. 4-9.

30. Bilano, V. L., Ota, E., Ganchimeg, T., Mori, R. & Souza, J. P. Risk Factors of Pre-Eclampsia/Eclampsia and Its Adverse Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A WHO Secondary Analysis. PLoS ONE 9, e91198 (2014).

31. Vellanki, K. Pregnancy in Chronic Kidney Disease. Adv. Chronic Kidney Dis. 20, 223–228 (2013).

32. Tachй, V. et al. Population-based biomarker screening and the development of severe

preeclampsia in California. Am. J. Obstet. Gynecol. (2014). doi:10.1016/j.ajog.2014.03.026

33. Elliott, S. E. et al. Characterization of antibody specificities associated with preeclampsia. Hypertension 63, 1086–1093 (2014).

34. Dean, S. V., Lassi, Z. S., Imam, A. M. & Bhutta, Z. A. Preconception care: nutritional risks and interventions. Reprod. Health 11 Suppl 3, S3 (2014).

35. Kremlin Bicктre. Impact des facteurs environnementaux sur la survenue d'une prй-йclampsie sйvиre// 2016. – c.31 – 45.

36. Yu, C. K. H., Ertl, R., Skyfta, E., Akolekar, R. & Nicolaides, K. H. Maternal serum vitamin D levels at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. J. Hum. Hypertens. 27, 115–118 (2013).

37. Schneuer, F. J. et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. Am. J. Clin. Nutr. 99, 287–295 (2014).

38. Pйrez-Lypez, F. R. et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil. Steril. 103, 1278–1288.e4 (2015).

39. Aghajafari, F. et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ 2013;346:f1169

40. Pena, H. R., de Lima, M. C., Brandt, K. G., de Antunes, M. M. C. & da Silva, G. A. P. Influence of preeclampsia and gestational obesity in maternal and newborn levels of vitamin D. BMC Pregnancy Childbirth 15, (2015).

41. Colonese, F. et al. The Pleiotropic Effects of Vitamin D in Gynaecological and Obstetric Diseases: An Overview on a Hot Topic. BioMed Res. Int. 2015, 1–11 (2015).

42. Morikawa, M. et al. Seasonal variation in the prevalence of pregnancy-induced hypertension in Japanese women. J. Obstet. Gynaecol. Res. 40, 926–931 (2014).

43. Cyndor Quincho//Embarazo – Complicaciones Preeclampsia - Factores de riesgo Estrйs (Psicologna) Miriam Maritza Domнnguez Lypez, Danitza,2013

44. Estibalitz Laresgoiti Servitje Effect of Stress, Emotional Lability, and Depression on the Development of Pregnancy Complications // August 2013

45. Yu, Y. et al. The combined association of psychosocial stress and chronic hypertension with preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 209, 438.e1-438.e12 (2013).

46. Rdisdnen, S. et al. Smoking cessation in the first trimester reduces most obstetric risks, but not the risks of major congenital anomalies and admission to neonatal care: a population-based cohort study of 1,164,953 singleton pregnancies in Finland. J. Epidemiol. Community Health 68, 159–164 (2014).

47. Шахбазова, Н.А. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом / Н.А. Шахбазова // Акушерство и гинекология. – 2015. – №2. – С. 20-26.

48. Aksornphusitaphong, A. Risk factors of early and late onset pre-eclampsia / A. Aksornphusitaphong, V. Phupong // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2013. – Т. 39(3). – P. 627-631.

49. Block-Abraham, D.M. First-trimester risk factors for preeclampsia development in women initiating aspirin by 16 weeks of gestation / D.M. Block-Abraham, O.M. Turan, L.E. Doyle, J.N. Kopelman, R.O. Atlas, C.B. Jenkins et al. // Obstet. Gynecol. – 2014 – Т. 123(3). – P. 611-617.

50. И.С. Сидорова, Н.А. Никитина \\Предиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии\\ Российский вестник акушера-гинеколога 5, 2014.

51. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417 "Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні"

52. U.S. Preventive Services Task Force. MONDAY, Sept. 8, 2014 (HealthDay News) https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=180570

53. Emily Bartsch, Karyn E Medcalf, Alison L Park, Joel G Ray \\ Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies\\ BMJ 2016;353:i1753; http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1753

Работа поступила в редакцию 23.03.2018 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

Вельмишановного АНАТОЛІЯ ІВАНОВИЧА ГОЖЕНКО поздоровляємо з Ювілеєм!

13 лютого 2018 года доктору медичних наук, професору, Заслуженому діячу науки і техніки України, директору Державного підприємства «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту», Президенту українського наукового товариства патофізіологів Гоженко Анатолію Івановичу виповнилося 70 років з дня народження, 45 років науково-педагогічної діяльності і 40 років його наукової школи.

А. І. Гоженко по праву вважається одним з ведучих фахівців в галузі патологічної фізіології і профілактичної медицини. Він – визнаний вчений-теоретик, видатний організатор науки і практичної охорони здоров'я.

Невичерпна енергія й безмежна широта наукових, педагогічних і організаційно-методичних інтересів розвитку профілактичних основ організації охорони здоров'я представлені його особистою участю у більш ніж 1500 публікаціях у вітчизняних і іноземних виданнях, 54 монографіиях, 7 підручниках і 4 навчальних посібниках. При безпосередній участі Анатолія Івановича розроблено 74 виноходи, які захищені авторськими свідоцтвами і патентами.

Професор А. І. Гоженко створив свою авторитетну міжнародну наукову школу «Клінічна і експериментальна патофізіологія», яка налічує більш 150 учеників і послідовників. Під його керівництвом підготовано й захищено 30 докторських і 62 кандидатських дисертації. Багато його учнів очолюють наукові колективи в Україні, Росії, Польщі, Канаді, США, Індії. А. І. Гоженко – один з ведучих спеціалістів в галузі клінічної патофізіології. Він вніс значний вклад у вивчення патофізіології нирок: дослідив механізми формування гострої ниркової недостатотності ренального генезу, роль простагландинів, ренін-ангіотензинової системи і оксиду азоту в їх розвитку, запропонував сучасну теорію гомеостазу. Вперше розшифрував механізми зниження клубочкової фільтрації в гострий період пошкодження нирок і довів його пристосувальний характер. Визначив первинний характер пошкодження проксимальних канальців в генезі зменьшення клубочкової фільтрації і формування гострої ниркової недостатності. А. І. Гоженко одним з перших почав вивчати неімунологічні механізми прогресування захворювань нирок.

Гоженко А. І. користується заслуженим авторитетом не тільки в Україні, а й за її межами. Анатолий Іванович – член Вченої ради Університету економіки в м.Бидгощі (Польща). Його запрошують читати лекції в закордонні медичні університети (Рига, Варна),

він брав участь у «Неофіційній експертній консультації з Міжнародних медико-санітарних правил (ММСП)», яку проводило Європейське регіональне бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я (ЄРБ ВООЗ) у Данії. Він є головним редактором 4 наукових журналів (1 закордонний) і членом редакційних колегій 10 вітчизняних і 2 закордонних наукових журналів.

Його творчі здобутки по заслугах оцінені науковою громадськістю – він удостоєний звання «Почесний професор» декількох українських та іноземних вищих навчальних закладів, нагороджений знаком «Отличнику здравоохранения Республики Казахстан», пам'ятними медалями імені В.В. Підвисоцького (Україна).

Редакційна колегія науково-практичного журналу «Вісник морської медицини», Українського науково-дослідного інституту медицини транспорту, Ваші учні від всього серця щиро вітають Вас, Анатолію Івановичу, зі славетним Ювілеєм та бажають Вам міцного здоров'я, сімейного благополуччя, залишатися таким же оптимістом, повним життєвих сил, а також нових досягнень у подальшому пізнанні безкраїх таємниць людства і природи, та оригінальних наукових гіпотез.

ІНФОРМАЦІЯ

Міністерство охорони здоров'я України, Управління охорони здоров'я Одеської обласної держадміністрації, Українська Асоціація ортопедів-травматологів, Одеський національний медичний університет, кафедра травматології та ортопедії

проводят 26 жовтня 2018 року

НАУКОВО-ПРАКТИЧНУ КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

«НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ В ОРТОПЕДІЇ ТА ТРАВМАТОЛОГІЇ»

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Запрошуємо вас прийняти участь у роботі конференції

Статті та тези конференції будуть опубліковані в журналі «Вісник морської медицини»,затвердженому ВАК України

Під час роботи конференції будуть організовані виставки фармацевтичних фірм та фірм-виробників медичної апаратури та обладнання. Робочі мови конференції: українська, російська, англійська.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ УЧАСНИКІВ КОНФЕРЕНЦІЇ

Робота науково-практичної конференції буде проходити у вигляді секційних засідань.
Теми засідань:
1. Нові технології в лікуванні травм та захворювань верхньої кінцівки.
2. Нові технології в лікуванні травм та захворювань нижньої кінцівки.
3. Нові технології в лікуванні травм та захворювань хребта.

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ ТЕЗ

- тези висилаються у форматі Microsoft Word (* .doc, * .rtt) українською, російською або англійською мовою;
- обсяг - 1-3 сторінки;
- шрифт - Times New Roman;
- кегль - 14;
- інтервал - 1,5;

Бажано дотримуватися слідуючою структури:
Зверху зліва - УДК;
По центру через рядок:
- НАЗВА ТЕЗ ВЕЛИКИМИ ЛІТЕРАМИ (жирним шрифтом) на українській, російській та англійській мовах;
- прізвище та ініціали авторів (ініціали розташовані після прізвища);
- назва організації, місто, країна;
- основний текст - друкується через строку (абзац - 1,25 см; вирівнюється по ширині);
- ключові слова - в кінці тексту - на українській, російській та англійській мовах;
- використання таблиць, графіків, діаграм та ілюстрацій допускається.

Вартість публікації - 60 грн. за сторінку. При оплаті реєстраційного внеску (300 грн .; 100 грн. - для молодих вчених) публікація тез безкоштовна.

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТТІ

- статті висилаються у форматі Microsoft Word (* .doc, * .rtt) українською, російською або англійською мовою;
- обсяг - 5-7 сторінок;
- шрифт - Times New Roman
- кегль - 14
- інтервал - 1,5

Бажано дотримуватися слідуючою структури:

Зверху зліва - УДК;

По центру через строку:

- НАЗВА СТАТТІ ВЕЛИКИМИ ЛІТЕРАМИ (в жирному шрифті);
- прізвище та ініціали авторів (ініціали розташовані після прізвища);
- назва організації, в якій була виконана робота, місто, країна адреса електронної пошти;
- основний текст - (введення, цілі роботи, матеріали та методи, результати та обговорення, висновки) абзац - 1,25 см, вирівнюється по ширині;
- ключові слова (на 3 мовах - російською, українською та англійською мовами);
- список використаної літератури, а також додати список літератури, набраний латинським алфавітом англійською мовою з підзаголовком «References»;
- реферат (не більше 20 строк) - на українській та російській мовах після тексту статті. Реферат на англійській мові - більш розширений, повинен містити вступ, цілі роботи, матеріали та методи, результати та обговорення, висновки. загальний об'єм реферату -1800 знаків з ключовими словами.

Dead line для статей та тез - 20 серпня 2018

Вартість публікації в журналі - 100 грн. за сторінку.

Відповідальна особа за публікацію статей в журналі «Вістник морської медицини» - Ефременко Наталія Іванівна (тел. + 38 (048) 728-14-51; електронна адреса: nymba.od@gmail.com).

Авдосьев Ю. В. – 3(24);
Аймедов К. В. – 1(51, 168);
Алиев Э. Р. – 2(36)
Апанасенко Н.А. – 3(78);
Арапу М. И. – 1(37); 3(24);
Аркатов А. В. – 3(24); 3(73);
Бабінчук О. В. – 1(63);
Бабов К. Д. – 4(67);
Байбаков В.М. – 4(119);
Биленко А. А. – 4(30);
Бирюков В. С. – 2(11)
Біда В. І. – 2(18)
Бодня А. И. – 1(109);
Борис Г. З. - 3(112);
Борисова І. С. – 4(60);
Бошкова В. В. – 4(30);
Вальда В. В. – 4(126);
Васюк В. Л. – 2(103)
Величко В. И. -1(145, 153);
Волошина О. Б. – 4(73);
Вьюн В. В. – 4(19);
Гай Л. А. – 1(109);
Глазунов О. А. – 1(72, 122);
Гоженко А. И. – 2 (57, 66); 3(24); 3(68); 4(94);
Гойдик В. С. – 2(66); 4(94);
Гойдик Н. С. – 2(66); 4(94);
Головатюк К. П. – 1(57); 3(99)
Голубятников М. І. – 2(110)
Горленко А. С. – 3(73);
Горячий А. В. – 1(37); 2(57);
Давиденко І. С. – 4(141)
Давиденко О. М. – 4(141)
Деньга О. В. – 1(88); 4(149)
Дієв Є. В. – 1(174); 2(18)
Дієва Т. В. -1(174); 2(18)
Дивоча В. А. – 2(85)
Дичко Т. О. – 4(73)
Добровольська О. О. – 1(116); 3(24); 4(3)
Дорошенко В. Е. – 3(99)
Дробязко М. Г. – 2(18)
Друзь О. В. – 1(114)
Дубинина В. Г. – 1(32); 4(30)
Дубок О. В. – 4(36)
Єфременко Т.О. – 1(168); 2(32); 3 (24); 4(3)
Живилко В. В.- 1 (46); 2(25)
Загородняя Л. И. – 1(12); 3(44)
Збітнєва В. О. – 4(73)
Згура А. Н. – 4(30)
Ігнатьев О. М. – 1(12; 116); 2(32); 3 (24);4(3, 6);
Ісаенко С.В. – 4(25);
Іщук В. В. – 1 (129); 3 (49); 4(43)
Казиев С. Г. -3(54)
Камінський А. В. – 1(46); 2 (73); 4(78)
Карась А. Ф. – 4(36)
Карась Г. А. – 4(36)
Карпенко Ю, И. – 1 (37); 2(57); 3(68);
Книгавко А. В. - 3(73)
Ковалевская Л. А. -3(44)
Козішкурт О. В. – 2(110)
Коломієць С. І. –2 (60); 3 (61);
Корецький П. Є.- 1(77)
Костюченко О. Л. – 4(36)
Кравець Б. Б. – 1(136)
Кривицкий В. А. – 3(73)
Кузьмінов В. Н. – 4(54)
Кузнецова М. А. - 1(37); 3(68)
Кульчицька Г. І. - 1(103)
Кушниренко В. И. – 2(57)
Лисенко Т. В. – 1(77);
Лисий І. С. – 4(73);
Логай В. А. – 1(109);
Лукьянчук О. В. – 4(30);
Майборода О. Ф. – 3(73);
Макаренко О. А. - 1(88, 140);
Максимовский В. Е. – 4(30);
Мамедалиев Н. А. – 2(85)
Мацегора Н. А. – 2(49, 115); 4(114);
Машуков А. А. – 4(30);
Меджидов М. Г. – 4(48);
Меладзе І. Н. – 1(72);
Мельниченко М. Г. – 4(114);
Мітасова Н. Ю. – 2(49)
Музыка В.В. – 3(84);
Наджафаров Б. Ф. – 2(36)
Носенко О. М. – 1(32); 3(78); 3(99);
Негодуйко В. В. -1(96);
Нечуйвітер О. П. – 1(96);
Омельян Л. П. – 4(114);
Опаріна Т. П. – 2(32); 3(24); 4(3);
Остафийчук М. А. – 3(112)
Павлычко Ю. Ю. – 1(109);
Панюта О. І. – 2(32); 3(24); 4(3);
Пацков А. А. – 3(78); 4(108);
Першина Ю. И. – 1(96);
Прутіян Т. Л. – 1 (160); 3(24); 4(3, 6);
Плевинскис П. В. – 3(24);
Плетнецька А. О. – 1(16);
Поліщук С. С. – 4(132);
Почтар В. М. – 3(24);
Рейзвих О. Э. – 2(80)
Рикало Н. А. – 2(94)
Рутинская Г. В. – 3(99)
Рыбин А. И. – 3(84);
Селіванська І. О. – 1(140);
Сєннікова Г. М. – 1(140);
Сєнніков О. М. – 1(140);

Сердюк В. В. – 1(109);
Сиденко В. П. – 2(110);
Старець О. О. – 4(87);
Стаханов К. О. – 1(168); 3(90);
Сухин Ю. В. – 1(109);
Телятников А. В. – 3(24);
Ткаченко О. В. – 1(83);
Ткачук В. В. – 1 (145); 2(103)
Толмачев О. А. – 2(41)
Томилина Т. В. -2(80)
Успенский О. Е. – 3(112); 4(126);
Ухань В. В. – 4(94);
Фастовець О. О. – 1(122);
Федоренко О. В. – 4(87);
Фурдычко А. И. - 3(112)
Фурдичко Л. О. – 2(99)
Ходаков И. В. – 1(145); 2(103)
Цушко І. О. -1(153);
Чабан Т. В. – 3(24);
Чатковська –Цибуля В. А. – 4(94);
Черемисина В. Ф. – 1(46);
Черненко І. О. – 1(114);
Чернецька Г. В. – 1(12);
Чуєва- Павловська Т. П. – 4(83);
Чумак З. В. – 3(24);
Шайсултанов К. Ш. – 2(7)
Шаповалова Г. А. – 3(104); 4(67);
Шафранский В. В. – 2(3)
Шкуренко О.А – 2(115);
Шмакова І. П. – 1(77);
Шнайдер С. А. – 1(153);
Шукліна Ю. В. – 4(36);
Шухтин В. В. – 4(94);
Ягды Тахир- 4(48);
Ямілова Т. М. – 1(12);
Ярмула К. А. – 2(32); 3(24); 4(3);
Яровенко Л. О. – 2(94)
Babienko V. V. -1(22);
Gerasimenko E. A. - 1(22);
Gwantzeladze C. R. – 1(22);
Kolesnik O. O. – 1(26);
Mykhaylenko V. I. – 1(22);
Rybin A. I. – 1(26);
Svintsitsky V. S. – 1(26);

Матеріали ювілейної науково - практичної конференції конференції присвяченої 95-річчю з дня заснування кафедри фтизіопульмонології – 2(118)

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ «ВІСНИК МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ»

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам:

1. Стаття надсилається до редакції в одному примірники, що підписаний усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу. Відомості про авторів додаються на окремому аркуші.

2. Основні рубрики (розділи) журналу: „Організація медико-профілактичної служби”,

„Гігієна, санітарія та професійні хвороби”, „Клінічна практика та профілактична медицина”, „Медичні та екологічні проблеми приморських регіонів”, „Нові медичні технології”, „Експериментально-теоретичні питання біології та медицини”, «Історія медицини», „Лекції”, „Огляди літератури”, „Інформація, хроніка, ювілеї. ” Мова журналу - українська, російська, англійська.

3. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

а) індекс УДК;

б) ініціали та прізвище автора (-ів);

в) назва статті;

г) повна назва установи, де виконано роботу;

д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв’язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв’язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання цілей статті або постановка завдання (обов’язково!);

й) виклад основного матеріалу дослідження з повним аналізом отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

л) література;

м) три резюме-російською, українською та англійською мовами обсягом до 800 друкованих знаків за такою схемою: ініціали та прізвище автора (-ів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п’яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 сторінок, оглядів-10-12 сторінок. Загальний обсяг не містить перелік літератури, резюме, ключові слова, відомості про авторів. У відомостях про авторів обов’язково навести е-почту.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші, ширина полів лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого-1 см. Статті треба друкувати на комп’ютері, шрифт Times New Roman, кегль -14, півтора інтервалу. До матеріалів слід додати диск/дискету.

7. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках-більш ранні публікації. Як правило, оригінальні роботи містять не більше 10 джерел, огляди – не більше 25. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з порядком згадки. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

8. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

ЗМІСТ

НОВИНИ МІЖНАРОДНОЇ АСОЦІАЦІЇ МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ……..…..…… 3

ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ

Белобров Е. П.
МЕЖДУНАРОДНАЯ МОРСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕДИЦИНА МОРСКОГО ТРАНСПОРТА УКРАИНЫ ……..…. 4

Федоренко О. В., Павленко О. В.
Герасименко О. А., Майчук В. О.
ПРОБЛЕМНО-ОРІЄНТОВАНЕ НАВЧАННЯ ЯК ОДИН З ІНТЕРАКТИВНИХ МЕТОДІВ У ВИВЧЕННІ ПРОПЕДЕВТИКИ ПЕДІАТРІЇ. …… 9

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Магеррамова С. Г.
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ ……...14

Ляхоцька А. В., Нетяженко В. З.
Мельник В. С., Плєнова О. М.
ВПЛИВ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПРОГНОЗ РОЗВИТКУ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ …. 21

Шевченко Н. А., Бобрик Л. М.
Бурмака Р. Е., Кульчицкая А. И.
ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ МИНЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ ……. 29

Шаповалова Г. А., Бабов К. Д.
КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ У ДІТЕЙ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМ ЗАГАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ РЕАБІЛІТАЦІЇ ТА КОМПЛЕКСУ РЕАБІЛІТАЦІЇ ІЗ ДОДАТКОВИМ ПРИЗНАЧЕННЯМ МІНЕРАЛЬНОЇ ЛІКУВАЛЬНО-СТОЛОВОЇ ВОДИ . …… 37

CONTENT

NEWS FROM IMHA
…… 3

ORGANIZATION OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC SERVICE

Belobrov E. P.
INTERNATIONAL MARITIME ORGANIZATION AND MEDICINE OF MARITIME TRANSPORT OF UKRAINE ……..….4

Fedorenko O. V., Pavlenko O. V.
Gerasymanko O. A., Maychuk V. O.
PROBLEM-ORIENTED EDUCATION AS ONE OF INTERACTIVE METHODS IN THE STUDY OF PROPAEDEUTICS OF PEDIATRICS ……...……... 9

CLINICAL MEDICINE

Magerramova S. G.
GENETIC POLYMORPHISM OF CYTOKINES AT THE DEVELOPMENT OF RESPIRATORY ORGANS IN CHILDREN ……..14

Liakhotska A. V., Netiazhenko V. Z.
Melnyk V. S., Plenova O. N.
INFLUENCE OF ANTIPLATELET THERAPY RESISTANCE ON PROGNOSIS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE ……21

Shevchenko N. A., Bobrik L. M.
Burmaka R. Ye., Kulchitskaya A. I.
AGE-RELATED ASPECTS OF MINERAL INSUFFICIENCY AT CHRONIC PANCREATITIS PATIENTS …… 29

Shapovalova G. A., Babov K. D.
CLINICAL AND CLINICAL-LABORATORY EVALUATION OF DYNAMICS OF INDICATORS IN CHILDREN AFTER TREATMENT OF ONGOEMATOLOGICAL DISEASES WITH THE APPOINTMENT OF A GENERAL COMPLEX OF REHABILITATION AND REHABILITATION COMPLEX WITH ADDITIONAL PURPOSE OF MINERAL TREATMENT-TABLE WATER ……37

Камінський А. В.
ОСОБИСТІСНИЙ ПРОФІЛЬ БЕЗПЛІДНИХ ПАЦІЄНТОК ЦИКЛІВ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ …….43

Гладчук І. З., Носенко О. М.
Чуєва-Павловська Т. П., Косюга О. М.
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЇДНОЮ ХВОРОБОЮ …… 49

Kaminsky A. V.
PERSONAL PROFILE OF INFERTILIZED PATIENTS OF PROGRAMS OF AUXILIARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES . 43

Gladchuk I. Z., Nosenko O. M.
Chueva-Pavlovska T. P., Kosyuga O. M.
RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE PREGNANCY COURSE AND DELIVERY IN WOMEN WITH ENDOMETRIOID DISEASE …….49

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ

EXPERIMENTAL AND TEORETICAL ASPECTS OF BIOLOGY AND MEDICINE

Батіг В. М.
ВПЛИВ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ …….. 58

Косенко Д. К., Усенко О. Ю.
Новицкая И. К., Савицкая И. М.
Ткаченко Е. К.
БИОХИМИЧЕСКОЕ И ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА ……. 63

Черемісіна В. Ф.
ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ У ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ГІНГІВІТУ ……..… 70

Гайович І. В., Гайович В. В.
Макаренко О. М., Савосько С. І.
НЕЙРОМЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ ПЕРИФЕРІЙНОГО НЕРВА ТА М'ЯЗІВ ПРИ ЇХ ТРАВМАТИЧНОМУ УШКОДЖЕННІ ТА ВПЛИВ АУТОЛОГІЧНОЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ТА КІСТКОВОГО МОЗКУ НА РЕПАРАТИВНО-ВІДНОВНІ ПРОЦЕСИ ПРИ ПЛАСТИЦІ НЕРВА ……. 74

Гончаров С. В., Пастернак Е. В.
Чепрасова А. С.
К ВОПРОСУ О КОМПЛЕКСНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КОЖНЫМ ЗУДОМ, АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И НЕЙРОДЕРМИТОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ……... 84

Batig V. M.
INFLUENCE OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM ON RAT ORAL MUCOSA STATE
…… 58

Kosenko D. K., Usenko A. Ju.
Novitskaja I. K., Savitskaja I. M.
Tkachenko E. K.
BIOCHEMICAL AND GISTOMORPHOLOGICAL STUDY OF THE EXPERIMENTAL ANIMALS ORAL CAVITY MUCOUS MEMBRANE AFTER THE STOMACH RESECTION
……..…. 63

Cheremisina V. F.
FUNCTIONAL ACTIVITY OF PLATELETS IN RATS AT EXPERIMENTAL GINGIVITIS
……. 70

Gayovich I. V., Gayovich V. V.
Makarenko A. N., Savosko S. I.
NEUROMETABOLIC CHANGES OF PERIPHERAL NERVE AND MUSCLE AFTER TRAUMATIC INJURY ANDEFFECT OF AUTOLOGOUS ADIPOSE TISSUE AND BONE MARROW ON REGENERATIVE PROCESSES AFTER NERVE PLASTIC
……... 74

Goncharov S. V., Pasternak E. V.
Cheprasova A. S.
REVISITED COMPLEX EXAMINATION AND TREATMENT OF SKIN ITCHING, ATOPIC DERMATOSES AND NEURODERMITIS PATIENTS WITH THE USE OF ANTIDEPRESSANTS ……. 84

НОВІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

Ігнатьєв О. М., Єрмоленко Т. О.
Прутіян Т. Л., Турчин М. І.
Добровольська О. О., Мацко О. М.
ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ВАЖКОСТІ ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ В ПОСТМЕНОПАУЗІ….94

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Литвиненко О. О., Бугайцов С. Г.
Литвиненко О. О.
МАРКЕР ПРОЛІФЕРАЦІЇ ПОТЕНЦІАЛУ ПУХЛИНИ Кі-67 - ФАКТОР ПРОГНОЗУ ПРИ МІСЦЕВО ПОШИРЕНИХ ПУХЛИНАХ ….……..……..…….101

Артьоменко В. В., Берлінська Л. І.
ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ……..…….108

ЮВІЛЕЇ

…….115

ІНФОРМАЦІЯ

……..…….. 117

NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

Ignatiev O. M., Yermolenko T. O.
Prutiian T. L., Turchin M. I.
Dobrovolskaya O. O., Matsko O. M.
EVALUATION OF OSTEOPOROSIS SEVERITY IN WOMEN IN POSTMENOPAUSE WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY….... .94

REVIEWS

Litvinenko O. O., Bugaystov S. G.,
Litvinenko O. O.
Ki-67 MARKER OF TUMORS PROLIFERATION AS PROGNOSTIC FACTOR AT REGIONAL BREAST CANCER ..……. 101

Artiomenko V. V., Berlinskaya L. I.
RISK FACTORS OF PREECLAMPSIA DEVELOPMENT ……..……108

ЮВІЛЕЇ

……115

INFORMATION

…….....…….…….. 117