
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 № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 1 (90)
(січень - березень)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А. І. Гоженко**

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, В. В. Бубнов, Р. С. Васт'янов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, Т. П. Опаріна, И. В. Савицький, Е. М. Псядло, В. В. Шухтін, Л. М. Шафран

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Х. С. Бозов (Болгарія), С. А. Гуляр (Київ), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), О. М. Кочет (Київ), Н. Ніколич (Хорватія), В. В. Поворознюк (Київ), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ), Ю. Б. Чайковський (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 25.03.2021 р.. Підписано до друку 26.03.2021 р Формат 70×108/16
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

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

УДК 614.2:656.61] : 616.98-036.21: 578.834.1COVID-19(477)
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4688072>

Н. И. Голубятников, Е. П. Белобров, В. Я. Пасечник

СОСТОЯНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАБОТНИКОВ МОРСКОЙ ОТРАСЛИ УКРАИНЫ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Всеукраинская ассоциация морской медицины, Одесса

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 вне зависимости от политических, социальных, экономических усилий правительств, ученых - инфекционистов и эпидемиологов разных стран по борьбе с этим бедствием, не прекращается и приобретает ундулирующее течение. Пандемия затронула и морскую отрасль Украины. Угроза распространения эпидемии на экипажи украинских и иностранных торговых судов, докеров, портовых рабочих и фумигаторов морских грузов, реальна и это, естественно, вызывает профессиональную тревогу и озабоченность компетентных членов Всеукраинской Ассоциации Морской Медицины (ВАММ). Поэтому проведенное 24 февраля 2021 года на базе санатория «Белая Акация» (г. Одесса) расширенное заседание правления ВАММ своевременно.

Повестка дня включала:

1. Доклад Президента ВАММ, д. мед. н. Голубятникова Н. И. «Современные сведения о состоянии медицинского обеспечения работников морской отрасли в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19».

2. Доклад директора ПП СП «Белая Акация, д. мед. н., профессора, члена Морского Института Великобритании, Колоденко В. А. «Вакцинация моряков от коронавирусной инфекции. Реабилитация моряков и членов их семей, переболевших COVID-19».

3. Доклад руководителя Центра «Медико-санитарная безопасность технологий морской фумигации и перевозки опасных и фумигированных грузов» ДП «УкрНИИ медицины транспорта Минздрава Украины» д. мед. н., профессора, члена морского Института Великобритании Белоброва Е. П. «Медико-санитарные аспекты рейдовых перевозок опасных грузов ядохлоридов на судах портового флота в обстановке COVID-19».

4. Доклад Председателя правления ВАММ д. мед. н., профессора Игнатъев А. М. и доцента кафедры профессиональной патологии Одесского национального медицинского университета к. мед. н., доцента Панюта А. И. на тему: «Особенности оценки результатов лабораторных исследований на COVID-19 при проведении профосмотров моряков».

Следует отметить фундаментальность исследований по изучению проблемы состояния медицинского обеспечения работников морской отрасли в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 в морской отрасли Украины. В своем докладе Голубятников Н. И. отметил, что за последнее время имеет место нарастающее число случаев выявления заболевших коронавирусной инфекции среди моряков иностранных судов, прибывающих в порты Черноморск, Одесса, Южный.

Самым эффективным способом борьбы с пандемией является вакцинация не только плавсостава, но и специалистов морской отрасли Украины. С целью обеспечения безопасных в эпидемиологическом плане условий работы моряков и выполнения положений Директивы Совета ЕС № 92/29/ЕС от 31.03.1992 г. «О минимальных требова-

ниях безопасности и здоровья с целью улучшения медицинского обслуживания на борту судов», а также условий судовладельцев касательно вакцинации моряков от COVID-19 перед их отправкой в рейс, ВАММ, совместно с Всеукраинским объединением Ассоциации крьюинговых компаний, проводят консультации с Минздравом Украины по отнесению моряков в списки первоочередных лиц, подлежащих вакцинации. В настоящее время ВАММ имеет договоренность с Региональным управлением здравоохранения г. Одессы и Одесской области о проведении вакцинации моряков от COVID-19 по резервными списками. Для решения практических вопросов вакцинации моряков Н. И. Голубятников, обращаясь к участникам заседания правления ВАММ, призвал в ближайшее время подать в администрацию ВАММ списки моряков, которые планируют на протяжении ближайших 2 - 3 месяцев отправиться в рейс. В этом, как отметил докладчик, и есть реальное участие ВАММ в обеспечении здоровья работников морской отрасли в условиях пандемии..

В условиях пандемии актуальность внедрения медицинской реабилитации, направленной на обновление утраченных функций организма и профилактику осложнений коронавирусной болезни, выходит на первое место по значимости в системе медицинского обеспечения представителей морской отрасли, отметил в своем докладе профессор Колоденко В. А. Это связано прежде всего с особенностью труда и отдыха на морских судах в рейсе и ограниченностью или отсутствием получения медицинской консультативной помощи.

Исходя из необходимости внедрения системы медицинского обеспечения моряков, перенесших COVID-19 по инициативе ВАММ специалистами ЛОК «Белая Акация» разработана и активно внедряется программа и протоколы медицинской реабилитации для всех категорий плавсостава. Предлагаемый комплекс организационно-медицинских мероприятий создан с учетом международного опыта, рекомендаций экспертов ВОЗ и собственных наработок сотрудников и позволяет на протяжении 3-х недель обеспечить обновление и восстановление функциональных возможностей организма моряка и подготовить его к работе в изменяющихся условиях морского и океанического плавания. ВАММ поддержала коллектив ЛОК «Белая Акация» по внедрению этих мероприятий и пригласила судовладельцев и крьюинговые компании к совместному сотрудничеству по неотложным вопросам медицинской реабилитации после выздоровления от COVID-19 моряков и членов их семей.

В своем докладе профессор Белобров Е. П., обстоятельно охарактеризовал современное состояние санитарно-эпидемиологической безопасности рейдовой перевозки опасных фумигированных препаратов и опасных отходов их тары в сопровождении проводников - фумигаторов на судах портового флота в условиях пандемии COVID-19.

Современный морской экспортный зерновой бизнес характеризуется, во-первых, переориентацией технологий загрузки супербалкеров и фумигации грузов в их трюмах на открытых рейдах портов, во-вторых, рейдовой перевозкой десятков тысяч банок фумигационных ядохимикатов на судах портового флота. Из-за отсутствия законодательной базы регулирования вопросов безопасности, перевозка пожароопасных и ядовитых фумигантов на рейд всегда связана с неоправданным риском и угрозой аварийного попадания их в море, отравления членов экипажа судов портового флота, фумигаторов морских грузов, а также населения, проживающего в прибрежных зонах рекреации и отдыха. В УкрНИИ медицины транспорта совместно Морским институтом Украины и Одесской морской академией, руководствуясь распоряжением КМУ от 11.10.2017 г № 747-р «План мероприятий по имплементации директив и регламентов Европейского Союза в сфере международного морского и внутреннего водного транспорта», Концепцией Государственной целевой научно-технической программы обновления морских исследований и научно-исследовательской инфраструктуры на период до 2025 года, разработана «Система санитарно-эпидемиологической и эколого-гигиенической безопасности рейдовой перевозки ядохимикатов на судах портофлота в морских портах», которая содержит комплексное решение проблемных вопросов безопасности судоходства и сохранения жизни и здоровья работников морской отрасли и населения. Система включает разработку нормативных инструкций, правил, положений и обучающих программ на базе Одесской морской академии для фумигаторов морских грузов и членов экипажей судов портового флота по безопасности рейдовой перевозки фумигационных ядохимикатов и опасных отходов их тары в сопровождении проводников-фумигаторов, правила подготовки

документов для получения разрешения СКО порта на выход судна в море на рейд с опасными грузами на борту портового судна, разработку плана мероприятий для локализации и ликвидации аварий попадания ядохимикатов в море. Система одобрена научными работниками и практиками морского фумигационного бизнеса и поэтапно внедряется в работу морских фумигационных компаний «Скаллопс-Украина», «Укртрансервис» и судов портового флота (буксиров, разъездных катеров и др.). Фумигаторы морских грузов вне зависимости от места проведения фумигации подкарантинных грузов на судах, стоящих у причала порта или на открытых рейдах морских портов, входят в группу лиц, работа которых связана с постоянным контактом с экипажами морских торговых судов и возрастающей опасностью риска распространения пандемии и заражения COVID-19. В связи с этим, руководствуясь Законами Украины «О защите населения от инфекционных заболеваний», «О внесении изменений к некоторым законам Украины обеспечения профилактики кооноврусной болезни (COVID-19)» нами, совместно со специалистами санэпиднадзора СКО в морских портах Украины (рук. Задерный И. А.), разработаны требования по безопасности работы фумигаторов при морской фумигации грузов на судах в условиях пандемии COVID-19. Проф. Белобров Е. П. поддержал предложение по внесению моряков в списки лиц, подлежащих первоочередной вакцинации. Он также внес ряд предложений, направленных на возрождение противоэпидемической работы СКО морских торговых портов, повышение их роли в санэпиднадзоре при рейдовых перевозках опасных грузов, ядохимикатов на судах торгового флота, а также целесообразности разработки и введения системы «Паспортов вакцинации» против коронавируса для фумигаторов морских грузов на иностранных судах.

В докладе профессора Игнатъева А. М. и доцента Панюты А. И. подробно изложены результаты собственных исследований особенностей оценки результатов лабораторных тестов на COVID-19 при проведении медицинских осмотров моряков. В частности, рассмотрены современные возможности лабораторной диагностики COVID-19, продемонстрированы наиболее эффективные методы в зависимости от времени их использования от начала заболевания. Проведено сравнение методов ПЦР в реальном времени, оценки серологического статуса (IgM, IgJ) и определения вирусного белка. Подробно рассмотрены требования к использованию РТ-ПЦР при экспертизе трудоспособности и профессиональной пригодности. Приведены и последовательно разобраны примеры типичных ошибок при лабораторных обследованиях моряков и членов их семей в связи с COVID-19.

Доклады ведущих специалистов морской медицины Украины вызвали большой профессиональный интерес и обширную научную дискуссию. В обсуждении проблемных вопросов докладов приняли активное участие директор Медицинского центра «ЛИДЕР МАРИН», врач высшей категории, к мед н. Грушецкая Е. В., директор Медицинского центра «АРХИМЕД-Т», врач высшей категории Шемякова О. Н., директор Медицинского центра «ВИВАМЕД», врач высшей категории Костромин П. С., руководитель Медицинского центра ЛОК «Белая Акация», врач высшей категории, член Морского Института Великобритании, Пасечник В. Я. и другие.

В заключении работы расширенного заседания правления, Президент Всеукраинской Ассоциации Морской Медицины д. мед. н. Голубятников Н. И. от имени Президента Всеукраинской фумигационной ассоциации Подберезняка Т. В. вручил профессору Белоброву Е. П. медаль ВФА «За науковий супровід морської фумігації».

Інформація надійшла в редакцію 24. 03. 2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії.

О. М. Ігнат'єв, О. І. Панюта, О. В. Сичкар, К. О. Романюк, Т. О. Єфременко

АНАЛІЗ ВИПАДКІВ ВПЛИВУ ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НА ПОМИЛКИ У ДІАГНОСТИЦІ, ЛІКУВАННІ І ПРОВЕДЕННІ ЕКСПЕРТИЗИ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ

Одеський національний медичний університет

Summary. Ignatiev A. M., Panyuta A.I., Sichkar A.V., Romanyuk K.A., Yefremenko T. A. **INFLUENCE OF LABORATORY TESTS ON ERRORS IN DIAGNOSTICS, TREATMENT AND EXPERTISE OF MEDICAL WORKERS WITH COVID-19** - *Odessa National Medical Universit, Ukraine; e-mail: profpat@ukr.net.* A detailed investigation of COVID-19 cases among medical workers has been carried out, which makes it possible to determine trends in laboratory diagnostics errors. **Purpose:** to investigate the distribution and the most typical forms of laboratory errors and their impact on the diagnosis, treatment and examination of the ability to work of medical workers with COVID-19. **Materials and methods:** A passive epidemiological study of 30 COVID-19 cases of workers in medical institutions of the Odessa region was carried out. It was considered to establish a link between the disease and working conditions as part of the investigation of an accident / acute occupational disease from 09.01.2020 to 12.31.2020. The data of laboratory studies were assessed - appointment, material sampling, transportation, research performance, provision of results in their correlation with information about the circumstances of infection, the course of the disease, further management of the patient. The decision on the presence of an error was made upon detection of non-compliance with the requirements of the current legislation, the type of error was established according to generally accepted recommendations. **Results.** Errors in laboratory diagnostics are most often encountered at the initial and final stages of the diagnostic process. The errors of the post-analytical stage are statistically dominant due to the ease of detection when analyzing the documentation. The most common mistake is a long time to complete the study, which is due to the objective features of the PCR tests carried out by medical workers in rural areas. Errors in laboratory diagnostics affect the quality of medical services in the form of late diagnosis and initiation of treatment, inadequate examination of the ability to work and professional suitability. Individual errors, such as the delay in messages of critical values, have dangerous consequences as they contribute to the spread of the COVID-19 disease among healthcare workers.

Key words: healthcare professionals, COVID-19, laboratory diagnostic errors.

Реферат. Ігнат'єв А.М., Панюта А.І., Сичкар А.В., Романюк К.А., Єфременко Т. А. **АНАЛІЗ СЛУЧАЕВ ВЛИЯНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОВЕДЕНИИ ЭКСПЕРТИЗЫ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ.** - *Одесский национальный медицинский университет.* Проведено детальное расследование случаев заболевания медицинских работников COVID-19, что дает возможность определить тенденции ошибок лабораторной диагностики. **Цель:** исследовать распространение и наиболее типичные формы лабораторных ошибок и их влияние на диагностику, лечение и экспертизу трудоспособности медицинских работников, больных COVID-19. **Материалы и методы:** Проведено пассивное эпидемиологическое исследование 30 случаев заболевания COVID-19 работников медицинских учреждений Одесской области, которые рассматривались по поводу установления связи между заболеванием и условиями труда в рамках расследования несчастного случая / острого профессионального заболевания с 01.09.2020 по 31.12. 2020.

Оценивались данные проведения лабораторных исследований - назначение, забор материала, транспортировка, выполнения исследования, предоставление результатов в их соотношении со сведениями об обстоятельствах инфицирования, течение заболевания, дальнейшее ведение пациента. Решение о наличии ошибки принималось при обнаружении несоответствия требованиям действующего законодательства, тип ошибки устанавливался по общепринятым рекомендациям. **Результаты.** Ошибки лабораторной диагностики чаще всего встречаются на начальных и заключительных этапах диагностического процесса. Ошибки постаналитического этапа статистически преобладают за счет простоты обнаружения при анализе документации. Наиболее распространенной ошибкой является длительное время выполнения исследования, что обусловлено объективными особенностями проведения ПЦР-тестов медицинским работникам в сельской местности. Ошибки лабораторной диагностики влияют на качество медицинских услуг в форме несвоевременного установления диагноза и начала лечения, ненадлежащего проведения экспертизы трудоспособности и профессиональной пригодности. Отдельные ошибки, такие как задержка в сообщениях в критических значениях, имеют опасные последствия так как способствуют распространению заболевания COVID-19 среди медицинских работников.

Ключевые слова: медицинские работники, COVID-19, ошибки лабораторной диагностики.

Реферат. Ігнат'єв О. М., Панюта О. І., Сичкар О. В., Романюк К. О., Єфременко Т. О. **АНАЛІЗ ВИПАДКІВ ВПЛИВУ ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НА ПОМИЛКИ У ДІАГНОСТИЦІ, ЛІКУВАННІ І ПРОВЕДЕННІ ЕКСПЕРТИЗИ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ.** Проведено детальне розслідування випадків захворювання медичних працівників на COVID-19, що дає можливість визначити тенденції щодо помилок лабораторної діагностики. **Мета:** дослідити розповсюдженість та найбільш типові форми лабораторних помилок і їх вплив на діагностику, лікування і експертизу працездатності медичних працівників, хворих на COVID-19. **Матеріали і методи:** Проведене пасивне епідеміологічне дослідження 30 випадків захворювання на COVID-19 працівників медичних закладів Одеської області, які розглядалися з приводу встановлення зв'язку між захворюванням і умовами праці у рамках розслідування нещасного випадку/ гострого професійного захворювання з 01.09.2020 по 31.12.2020. Оцінювались дані проведення лабораторних досліджень – призначення, забір матеріалу, транспортування, виконання дослідження, надання результатів у їх співвідношенні з відомостями про обставини інфікування, перебіг захворювання, подальше ведення пацієнта. Рішення про наявність помилки приймалось при виявленні невідповідності вимогам чинного законодавства, тип помилки встановлювався за загальноприйнятими рекомендаціями. **Результати.** Помилки лабораторної діагностики найчастіше зустрічаються на початкових і заключних етапах діагностичного процесу. Помилки постаналітичного етапу статистично переважають за рахунок простоти виявлення при аналізі документації. Найбільш поширеною помилкою є занадто великий час виконання дослідження, що зумовлено об'єктивними особливостями проведення ПЛР-тестів медичним працівникам у сільській місцевості. Помилки лабораторної діагностики впливають на якість медичних послуг у формі несвоечасного встановлення діагнозу і початку лікування, неналежного проведення експертизи працездатності і професійної придатності. Окремі помилки, такі як затримка у повідомленнях о критичних значеннях, мають небезпечні наслідки так як сприяють поширенню захворювання на COVID-19 серед медичних працівників.

Ключові слова: медичні працівники, COVID-19, помилки лабораторної діагностики.

Вступ. Лікарям властиво покладати великі надії на результати лабораторних досліджень. Такі тести, як полімеразна ланцюгова реакція у реальному часі (РТ-ПЛР), імуноферментний аналіз (ІФА), визначення вірусного білку у біологічних середовищах та ін., безумовно, надійні, науково обґрунтовані і вкрай корисні. Але їх широке використання для діагностики COVID-19, особливо на рівні первинної ланки, призводить до явищ, які мають назви помилок/невідповідних результатів/похибок якості і т.с.

Враховуючи вже фактично рутинний характер досліджень на коронавірусну

інфекцію, можливо було би наголосити, що після проблем з забезпеченням лабораторної діагностики під час перших місяців пандемії к осені 2020 року обсяги досліджень, час окремого дослідження та якість тест-систем наблизились до очікуваних. Але питання помилок лабораторних досліджень на COVID-19 дещо ширше і потребує на більш детальний розгляд. У першу чергу це пов'язано з надмірним впливом, який результати лабораторних досліджень мають для діагностики, лікування і проведення експертизи у медичних працівників. З іншого боку, детальне розслідування випадків захворювання медичних працівників на COVID-19 надає унікальну можливість визначити тенденції щодо помилок лабораторної діагностики.

Мета: дослідити розповсюдженість та найбільш типові форми лабораторних помилок і їх вплив на діагностику, лікування і експертизу працездатності медичних працівників, хворих на COVID-19.

Матеріали і методи: Проведене пасивне епідеміологічне дослідження випадків захворювання на COVID-19 працівників медичних закладів Одеської області, які розглядались з приводу встановлення зв'язку між захворюванням і умовами праці у рамках розслідування нещасного випадку/ гострого професійного захворювання з 01.09.2020 по 31.12.2020.

Оцінювались дані проведення лабораторних досліджень – призначення, забір матеріалу, транспортування, виконання дослідження, надання результатів у їх співвідношенні з відомостями про обставини інфікування, перебіг захворювання, подальше ведення пацієнта. Рішення про наявність помилки приймалось при виявленні невідповідності вимогам чинного законодавства, тип помилки встановлювався за загальноприйнятими рекомендаціями.

Для аналізу було відібрано 30 випадків захворювання медичних працівників на коронавірусну хворобу. Відбирались лише такі випадки захворювання медичних працівників центрів первинної допомоги і сільських лікарень, для яких існувала можливість оцінити всі етапи дослідження за наданими матеріалами. Аналіз всіх випадків буде здійснено при наявності можливості отримати і оцінити документацію, доступ до якої залишається обмеженим у зв'язку з карантинними заходами і слабким технічним оснащенням НКП віддалених районів.

Для аналізу не залучались випадки захворювань, виявлені при проведенні активного епідеміологічного дослідження медичних працівників у обласних центрах надання медичної допомоги хворим на COVID-19, у зв'язку зі заздалегідь нерівними умовами для проведення лабораторних досліджень з районними лікарнями.

Для аналізу не залучались випадки захворювань, при яких медичний працівник ініціативно самостійно обстежувався у приватних лабораторіях, у зв'язку із сумнівним юридичним статусом такого обстеження і мінімальною відповідністю або невідповідністю проведених тестів державним вимогам. Також, до аналізу не залучались випадки захворювань, з приводу яких здійснюється слідство або суд.

Результати та їх обговорення. В Україні за 2020 рік прийнято декілька Стандартів надання медичної допомоги хворим на COVID-19 і понад 20 змін щодо окремих положень. Вимоги до проведення лабораторних тестів, терміну дослідження і матеріалів корегувались по мірі накопичення інформації, але, в цілому, відповідають загальноприйнятим стандартам досліджень при ГРВІ – переважне використання РТ-ПЛР-тестів за допомогою 2 праймерів [1]. Відбір і транспортування матеріалу до лабораторії у межах 24 годин, при неможливості – зберігання охолодженим до 72 годин, або заморозка до -70 при необхідності подальшого зберігання [2].

При аналізі оцінювались дані щодо лабораторного обстеження медичного працівника і пацієнта, якій був джерелом захворювання. Лабораторні дослідження проводились у ДУ «Одеський ОЛЦ МОЗУ» Вірусологічна лабораторія «ЦІВЛ с діагностикою СНІДу та інших ОНВІ», м. Одеса та ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І. І. Мечникова» МОЗ України, (м. Одеса).

Як «негативні» на наявність помилок оцінювались випадки для яких лабораторне обстеження хворого не впливало на стан медичного працівника, а обстеження медпрацівника виконувалось в установлений термін. Так, випадок лікаря С., який надавав медичну допомогу хворому з COVID-19, підтвердженим від 01.09.2020, звернувся по медичну допомогу 14.09.2020, відбір матеріалу – 14.09.2020, транспортування з районної

лікарні до лабораторії – 15.09.2020, проведення дослідження і валідація результату – 16.09.2020, документація щодо лабораторних тестів хворого і лікаря відповідає вимогам; оцінювався як «негативний». Всього у 10 випадках не було виявлено ознак помилок при проведенні лабораторних досліджень.

Дефініція «лабораторних помилок» занадто розмита і трактує будь яку невідповідність – від курйозів при друкуванні бланку відповіді до грубих порушень процедури проведення обстеження, що мали важкі наслідки для здоров'я хворого, як «помилку» з однаково негативною оцінкою і персоналізацією відповідальності на окремого працівника [3]. Такий підхід вважається непродуктивним, але спроби виправити ситуацію, призводять до ще більшої плутанини у визначеннях і мірах відповідальності [4]. Практично єдиним загальноновизнаним залишається розподіл помилок по етапам виникнення на:

- преаналітичний (в т.ч. пре-преаналітичний);
- аналітичний;
- постаналітичний (в т.ч. пост-постаналітичний).

Враховуючи вищезазначене, при дослідженні не давалась «оцінка» помилкам, так як вона є тільки «негативною» з покладанням персональної відповідальності на будь-кого. Замість цього аналізувався вплив «помилки» на стан надання медичної допомоги медичним працівникам.

Преаналітичні помилки вважаються найчастішими (понад 60% всіх помилок). Вони включають помилки підготовки пацієнта, вибору тесту, відбору матеріалу, зберігання, перевезення та ін. Але у більшості випадків такі помилки важко встановити дистанційно, після проведення дослідження. При проведенні аналізу було висвітлено такі помилки:

- помилки транспортування та зберігання – 6 випадків. Ці помилки пов'язані з занадто великим терміном (більш ніж 72 год.) від часу отримання матеріалу до часу транспортування до лабораторії. У 4 випадках несвоєчасне транспортування супроводжувалось ненаданням інформації щодо часу відбору проби, який не було відображено на бланку, але який визначався походзячи з інших медичних документів (анкети, витяги з амбулаторних карт, історії хвороби, довідки). У 2 випадках несвоєчасне транспортування супроводжувалось невірною датою відбору, яка суперечила даним з іншої медичної документації. Так, молодша медична сестра З. захворіла 18.10.20, звернулась по медичну допомогу 19.10.20, матеріал було відібрано за одними даними 19.10., за іншими – 22.10. Направлено до лабораторії – 23.10.

- помилки призначення обстеження – 2 випадки. Походзячи з вимог чинного законодавства, хворі з підозрою на COVID-19 підлягають терміновому обстеженню або, щонайменше, відбору матеріалу на протязі 24 годин. У зазначених випадках між зверненням медпрацівника з підозрою на коронавірусну хворобу (за даними медичної документації) і відбором матеріалу термін перевищував декілька днів. Так, медична сестра Д. звернулась по медичну допомогу 28.10.20 з приводу ГРВІ, підозри на COVID-19 (підтверджений контакт з ковід-хворим), але відбір мазків був здійснений лише 02.11.20 на тлі різкого погіршення стану.

Слід наголосити, що, враховуючи характер дослідження (пасивне епідеміологічне), ті випадки преаналітичних помилок, внаслідок яких було отримано хибно негативні результати тестів на COVID-19, не можуть бути визначені запропонованим шляхом і потребують на додаткове дослідження.

Аналітичні помилки, які пов'язані з неналежним виконанням тесту, можуть складати від 3% до 15% всіх помилок. Аналітичні помилки властиві і тестуванню на COVID-19, але встановити їх у межах нашого дослідження практично неможливо. Окремі ознаки аналітичних помилок мали місце при аналізі лабораторних тестів, які проводились у приватних лабораторіях, але вони виключені з даного дослідження.

Постаналітичні помилки складають приблизно 25-40% всіх помилок і включають занадто великий загальний час виконання дослідження, помилки при наданні результатів, затримки при повідомленнях про критичні значення показників, відсутність реакції на результати досліджень і т.с. Серед проаналізованих випадків виявлені наступні помилки:

- занадто великий час виконання дослідження – 13 випадків. Враховуючи особливості тестування, яке проводиться у іншому населеному пункті, можливо очікувати деяке збільшення часу дослідження, що пов'язано з потребою у транспортуванні матеріалу. Тому ми визначили такий тип помилок, як час дослідження, який складає 7 та більше днів з

моменту отримання матеріалу та/або більш ніж 3 дні матеріал знаходився у лабораторії. Так, прибиральниця С. звернулась по медичну допомогу 05.10.2020, відбір матеріалу здійснено 12.10.20. (не зазначено на бланку, відомо з амб. карти), транспортування до лабораторії 14.10.20., виконання дослідження і валідація результатів 18.10.20.

- помилки при наданні результатів – 8 випадків. Ця група помилок включає всі різновиди часткового, невільного або помилкового заповнення стандартних бланків від невільної вказаної фамілії або року народження до помилкового номеру дослідження. Так, медична сестра К. звернулась по медичну допомогу 26.10.20, відбір матеріалу – 26.10.20., транспортування до лабораторії 27.10.20, дослідження виконано і валідовано 29.10.20. Результат за № 3289. При аналізі було звернено увагу, що результати пацієнтів-джерел COVID-19, які отримані практично на 4-5 днів раніше, мали номери тесту вищі за порядком, найнижчий з яких був № 3304. При перевірці бланку ПЛР-тесту медсестри К. було встановлено, що номер був погано надрукований і надписаний кульковою ручкою, вірогідно, з помилками.

- затримки при повідомленнях о критичних значеннях показників – 3 випадки. Технічно зумовлені затримки з отриманням позитивних результатів тестів на COVID-19 є головною передумовою збільшення захворюваності серед працівників амбулаторно-поліклінічної ланки. В окремих випадках це можливо довести при епідрозслідуванні випадків захворювання медичних працівників. Так, у лікаря Г. без симптомів нежиті було проведено дослідження на COVID-19 з приводу побутового контакту з хворим членом родини, також медичним працівником. Позитивні результати дослідження було отримано і валідовано 08.12.2020, але епідобстеження офіційно розпочато лише 13.12.2020. К цьому часу і лікар Г. і медична сестра і санітарка, які працювали у амбулаторії разом з ним були хворі на гостру форму COVID-19.

- відсутність реакції на результати досліджень – 2 випадки. Значний час дослідження, який, подекуди сягає 2 тижні до моменту отримання результатів «на руки», призводить до клінічного одужання медичних працівників, хворих на легку форму ОРЗ, з поверненням їх до роботи незважаючи на підтверджений COVID-19 і рекомендації щодо самоізоляції. Ця «помилка» в проаналізованих випадках не несла загрози для оточуючих, так як працівники фактично перебували на лікарняному листі понад 14 днів, але лише декілька днів з часу отримання позитивної відповіді на COVID-19. У розглянутому вище випадку прибиральниця С., яка хворіла з 04.10., звернулась по допомогу 05.10.2020 з відкриттям листа непрацездатності, позитивний результат дослідження на COVID-19 від 18.10 у районний КНП було отримано лише 19.10. Лист непрацездатності було закрито і хвора повернулась до роботи 23.10.2020, через «лише» 5 днів після позитивного тесту на COVID-19.

Частка випадків (7 вип.) мала ознаки декількох помилок лабораторної діагностики одночасно.

Таблиця 1

Узагальнені дані щодо виявлених помилок лабораторної діагностики

<i>Помилки за типом</i>	<i>Абс.</i>	<i>Відн.</i>
Преаналітичні	8	23.5%
Аналітичні	-	-
Постаналітичні	26	76.5%
Всього	34	100%
<i>Помилки за розповсюдженістю</i>	<i>Абс.</i>	<i>Відн.</i>
Одна помилка	13	43.3%
Декілька помилок	7	23.4%
Відсутні	10	33.3%
Всього	30	100%

Походячи з літературних джерел приблизно 30% лабораторних помилок мають вплив

на аспекти надання медичної допомоги, не пов'язані із станом здоров'я або загрозою життя пацієнта, 2-12% помилок мають несприятливий вплив безпосередньо на стан здоров'я. Вплив помилок лабораторної діагностики на результати діагностики, лікування і експертизи випадків COVID-19 у медичних працівників спостерігався у наступних випадках:

- затримки при повідомленнях о критичних значеннях у 2х випадках з 3х призвели до відомих захворювань щонайменше 4 працівників. Окрім вищезазначеного лікаря Г., хвора Ш. звернулася по медичну допомогу з приводу нежиті 15.10.20, на прийомі у сімейного лікаря було здійснено відбір матеріалу для ПЛР діагностики, який 17.10.20 було направлено до лабораторії. У зв'язку з різким погіршенням стану хворої сімейний лікар і медична сестра під час відвідування 19.10.20 надавали медичну допомогу на дому до приїзду швидкої допомоги і госпіталізації хворої до інфекційного відділення з діагнозом двобічної пневмонії. Лише 21.10.20 було отримано дані щодо позитивного результату аналізу на COVID-19, а ще через декілька днів сімейний лікар і медична сестра захворіли на гостру форму COVID-19.

- помилки зберігання і занадто великий час виконання дослідження призвели до невідповідного часу початку лікування у 5 медичних працівників, коли розвиток пневмонії попереджав, подекуди на декілька днів, результати дослідження. Так, медична сестра М. захворіла 30.09.20., за медичною допомогою звернулася 1.10.20., дата отримання матеріалу не вказана, приблизно 01.10 або 02.10. (3-4.10 – вихідні), 05.10.20 у хворої встановлено діагноз двобічної пневмонії з госпіталізацією до стаціонару 06.10.20. Лише 7.10. матеріал отримано лабораторією, COVID-19 підтверджено 11.10.

- занадто великий час виконання дослідження був причиною невідповідної експертизи працездатності у 3х працівників. Окрім вищезазначених випадків відсутності реакції на результати досліджень, занадто великий час дослідження не дозволив встановити професійний характер захворювання у лікаря К., який надавав медичну допомогу хворому з підтвердженням COVID-19 (матеріал відібрано 05.10, результат - 06.10), 19.10. у лікаря К. було відібрано матеріал для ПЛР-дослідження, але результат тесту був отриманий і валідований лише 26.10. Так як різниця між результатами пацієнта і лікаря склала 20 днів, хворий не був визнаний джерелом інфекції для лікаря і захворювання лікаря на COVID-19 неможливо було визнати професійним, пов'язаним з умовами праці.

Таблиця 2

Узагальнені дані про вплив помилок на надання медичних послуг

Помилки	Абс.	Відн.
Загальна кількість	34	100%
Що впливають на якість медичних послуг	10	29.5%
Що мають небезпечні наслідки	2	6%

Висновки:

1. Помилки лабораторної діагностики найчастіше зустрічаються на початкових і заключних етапах діагностичного процесу.

2. Помилки постаналітичного етапу статистично переважають за рахунок простоти виявлення при аналізі документації.

3. Найбільш поширеною помилкою є занадто великий час виконання дослідження, що зумовлено об'єктивними особливостями проведення ПЛР-тестів медичним працівникам у сільській місцевості.

4. Помилки лабораторної діагностики впливають на якість медичних послуг у формі несвоєчасного встановлення діагнозу і початку лікування, неналежного проведення експертизи працездатності і професійної придатності.

5. Окремі помилки, такі як затримка у повідомленнях о критичних значеннях, мають небезпечні наслідки так як сприяють поширенню захворювання на COVID-19 серед медичних працівників.

Литература:

1. Наказ МОЗ України від 28.03.2020 року за №722 «Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба»»
2. Наказ МОЗ України від від 16.06.2020 року за №1411 «Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба»»; дод. 3,4
3. Leape LL. Errors in medicine. Clin Chim Acta 2009;404:2–5
4. М. Плебани. Выявление и предотвращение ошибок в лабораторной медицине. Annals of Clinical Biochemistry. - 2010, № 47.- С. 101-110.

References:

1. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 28, 2020, №722 "Standards of medical care" Coronavirus disease ""
2. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 16.06.2020, №1411 "On amendments to the Standards of medical care" Coronavirus disease ""; Suppl.. 3.4
3. Leape LL. Errors in medicine. Clin Chim Acta 2009;404:2–5
4. M. Plebani. Identifying and preventing errors in laboratory medicine. Annals of Clinical Biochemistry. – 2010.- No. 47.- P. 101-110

Робота надійшла в редакцію 05.03.2021 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 617-089:378.018.43:616.98:578.834.1]-036.21

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4688076>

*В. Ю. Ільїна-Стогнієнко, А. О. Колотвін, В. П. Майданюк, О. А. Квасневський,
Н. М. Каштальян, Є. А. Квасневський*

НАШ ДОСВІД ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ КОРОНАВІРУСУ

Одеський національний медичний університет

Ільїна-Стогнієнко В. Ю. - ORCID - 0000-0002-0564-9621

Колотвін А. О. - ORCID -0000-0001-6384-9687

Майданюк В. П. - ORCID - 0000-0002-3351-1515

Квасневський О. А. - ORCID -0000-0001-6630-0143

Каштальян Н. М. - ORCID - 00000-0003-1386-3668

Summary. Pyina-Stohniienko V. Yu., Kolotvin A. O., Maydanyuk V. P., Kvasnevsky A. A., Kashtalyan N. M., Kvasnevsky E. A. **OUR EXPERIENCE OF DISTANCE TRAINING OF GENERAL SURGERY UNDER THE CONDITIONS OF THE CORONAVIRUS PANDEMIC.** - *Odessa National Medical University – e-mail:*

Background. The main principles of distance learning are interactive interaction in the process of work, providing students with the opportunity to independently master the educational material.

Aim. Improving the effectiveness of distance learning of general surgery in the context of the coronavirus pandemic. **Discussion.** The relevance of the process of distance education is considered on the example of educational work of the Department of General and Military Medicine. The main types of theoretical and practical classes for 2nd and 3rd year students of medical, pediatric, pharmaceutical and international faculties, conducted using the Microsoft Teams system, as well as stimulating classes, are analyzed.

The main positive qualities of distance learning of general surgery are revealed, contributes to the formation of professional competencies of future doctors.

Key words: medical education, distance training, general surgery.

Реферат. Ильина-Стогниенко В. Ю., Колотвин А. О., Майданюк В. П., Квасневский А. А., Каштальян Н. М., Квасневський Е. А. **НАШ ОПЫТ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ ОБЩЕЙ ХИРУРГИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСА.** - *Одесский национальный медицинский университет.*

Обоснование. Основными принципами дистанционного обучения является интерактивное взаимодействие в процессе работы, предоставление студентам возможности самостоятельного освоения учебного материала. **Цель.** Повышение эффективности дистанционного изучения общей хирургии в условиях пандемии коронавируса.

Обсуждение. Рассмотрены актуальность процесса дистанционного образования на примере учебной работы кафедры общей и военной медицины. Проанализированы основные виды теоретических и практических занятий для студентов 2 и 3 курсов медицинских, педиатрического, фармацевтического и международного факультетов, проводимых с помощью системы Microsoft Teams, а также стимулирующих занятий. Выявлены основные положительные качества дистанционного изучения общей хирургии, способствует формированию профессиональных компетенций будущих врачей.

Ключевые слова: медицинское образование, дистанционное обучение, общая хирургия.

Реферат. Ільїна-Стогнієнко В. Ю., Колотвін А. О., Майданюк В. П., Квасневський О. А., Каштальян Н. М., Квасневський Є. А. **НАШ ДОСВІД ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ КОРОНАВІРУСУ** *Обгунтування.* Основними принципами дистанційного навчання є інтерактивна взаємодія у процесі роботи, надання студентам можливості самостійного освоєння навчального матеріалу. **Мета.** Підвищення ефективності дистанційного вивчення загальної хірургії в умовах пандемії коронавірусу. **Обговорення.** Розглянуто актуальність процесу дистанційної освіти на прикладі навчальної роботи кафедри загальної та військової медицини. Проаналізовані основні види теоретичних та практичних занять для студентів 2 та 3 курсів медичних, педіатричного, фармацевтичного та міжнародного факультетів, які проводяться за допомогою системи Microsoft Teams, а також стимуляційних занять. Виявлено основні позитивні якості дистанційного вивчення загальної хірургії, що сприяє формуванню професійних компетентностей майбутніх лікарів.

Ключові слова: медична освіта, дистанційне навчання, загальна хірургія.

Актуальність проблеми. Пандемія COVID-19 привела до найбільшого за всю історію збою у функціонуванні систем освіти, яка торкнулася майже 1,6 мільярда учнів в більш ніж 190 країнах і на всіх континентах. Закриття шкіл та інших освітніх установ торкнулося 94 відсотків світового контингенту учнів. У той же час не можна не відзначити, що криза стала стимулом для інновацій в сфері освіти [3].

Однією з основних сучасних телемедичних технологій в навчанні, що з'явилася останнім часом стало дистанційне навчання. В даний час дистанційне навчання (навчання на відстані) отримує в світі все більшого поширення. Цей тип навчання охоплює найбільшою мірою вищу освіту, в тому числі і медицину [1, 6, 7].

Дистанційне навчання - сукупність технологій, що забезпечують доставку студентам основного обсягу навчального матеріалу, інтерактивна взаємодія студентів і викладачів у процесі навчання, надання студентам можливості самостійної роботи з навчальними матеріалами, а також у процесі навчання [4, 8, 9].

До викладання онлайн застосовується та ж сама стратегія викладання, що й в аудиторії: встановлення мети курсу, опис конкретних цілей, визначення і розробка необхідних завдань [7, 8].

Мета дослідження. Підвищення ефективності дистанційного вивчення загальної хірургії в умовах пандемії коронавірусу.

Обговорення отриманих результатів. В традиційній аудиторії викладач завжди може почути своїх студентів і побачити їх реакцію. В режимі онлайн, взаємодія зі студентами відбувається лише тоді, коли він входить на свій сайт, у той час, як студенти можуть писати повідомлення в будь-який час доби. Такі обставини змінюють роль викладача, яку він грає, перетворюючи його більше на модератора, а не на експерта, який випромінює знання [5]. Справді, онлайн курси сильно залежать від участі студентів. Ймовірно, викладачеві необхідно буде вступити лише тоді, коли потік спілкування надто далеко відійде від потрібної точки або коли йому необхідно буде підвести підсумок спілкування для переходу до іншої теми. І навпаки, онлайн участь так само важлива для студента, як і для викладача. Вся привабливість мережі Інтернет як засобу спілкування полягає в здатності миттєво спілкуватися з будь-ким у світі. І саме тому студенти віддають перевагу Інтернету перед традиційною аудиторією [2].

В даний час сформувався цілий комплекс освітніх послуг, заснованих на інформаційно-телекомунікаційних технологіях, що включає відеолекції, вебінари, дистанційні навчальні курси, розміщення навчальних матеріалів на Web-сайтах, обмін даними між викладачами й учнями по електронній пошті, дистанційне тестування та інші.

Згідно затвердженому графіку на кафедрі загальної та військової хірургії Одеського національного медичного університету проводяться дистанційні онлайн-заняття для студентів 2 та 3 курсів медичних, педіатричного, фармацевтичного та міжнародного факультетів. Заняття проводяться за допомогою системи Microsoft Teams, яка забезпечує онлайн-клас із віртуальним спілкуванням один на один, завданнями, файлами й розмовами в єдиному рішенні, доступному на мобільному, планшеті, комп'ютері або в браузері.

Під час дистанційного навчання використовуються наступні основні елементи:

- дистанційні курси;
- веб - сторінки й сайт кафедри;
- електронна пошта;
- форуми й блоги;
- чат і ICQ;
- теле - і відеоконференції;
- лекції;
- віртуальні класні кімнати;
- та інше.

Основна частина курсу розміщена з можливістю послідовного освоєння матеріалу за темами всередині курсу з контролем знань шляхом проведення тестування всередині курсу після кожної теми. За кожною темою закріплені тестові завдання для оцінки засвоєння матеріалу. Досвід проведення відеоконференцій засвідчив, що студентам необхідна робота в групі та безпосередній контакт із викладачем.

База Teams має багато позитивних моментів, таких як самостійна перевірка відповідей студентів при виконанні домашніх завдань, повідомлення викладача про їх виконання. Але для кафедр хірургічного профілю вона має великий мінус, тому що не дозволяє навчити студента практичним навичкам, які є вкрай важливими для майбутнього лікаря. Тому на кафедрі студенти проходять курс симуляційного навчання.

В умовах on-line навчання використання можливостей суміжних кафедр для відпрацювання практичних навичок дозволяє підтримувати процес навчання на якісному рівні. Так в умовах карантину, симуляційні заняття за темою «Серцево-легенева реанімація та зупинка кровотеч» проводяться на базі Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (411 військовий клінічний шпиталь).

Також студенти на муляжах закріплюють отримані теоретичні знання і освоюють заплановані загальноклінічні та лабораторні навички (визначення груп крові, резус-фактора, пункція та катетеризація периферичних вен, здійснення забору крові, накладання хірургічних швів, навички по іммобілізації переломів і обробці ран та інші.).

Особливу увагу в процесі дистанційного навчання викладачі кафедри приділяють підготовці студентів до ліцензійного тестового іспиту КРОК-1, яка здійснюється з розбором тестових завдань за темою «Догляд за хірургічними хворими» у всіх доступних базах і банках тестів кафедри, спеціально розробленого програмного забезпечення, мультимедійного обладнання, Інтернет-систем дистанційної підготовки та контролю рівня знань, онлайн-консультування викладачами з питань підготовки до КРОК протягом усього

періоду вивчення дисципліни з рівномірним розподілом тестового навантаження на студентів. Підготовлені кафедрою методичні матеріали доступні студентам в електронному вигляді онлайн.

Таким чином, під дистанційним навчанням розуміється організація освітньої діяльності із застосуванням дистанційних освітніх технологій, які передбачають використання інформаційно-телекомунікаційної інфраструктури для передачі інформації і опосередкованого синхронної або асинхронної взаємодії учнів і педагогічних працівників.

Використання дистанційного навчання в сполученні з інтерактивними технологіями та стимуляційним навчанням сприятиме підвищенню ефективності освітнього процесу (рис. 1):

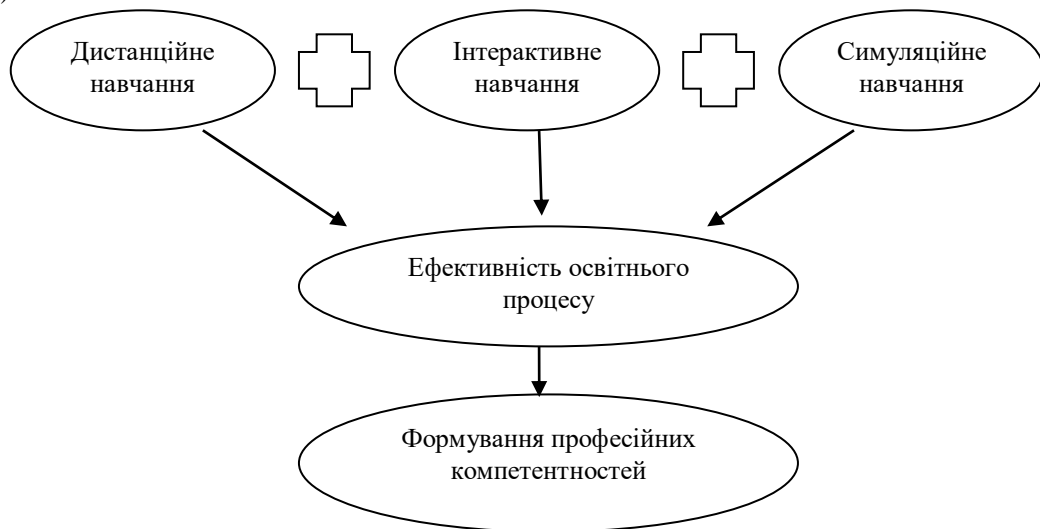


Рис. 1. Блок-схема системи дистанційного медичного навчання

Древнє китайське прислів'я говорить: «Розкажи мені, і я забуду. Покажи мені, і я запам'ятаю. Дай мені спробувати, і я навчуся». У цих чудових словах показані нові можливості самостійної дистанційної навчальної роботи.

Висновок. У сучасному світі онлайн-навчання стає не просто зручністю, а необхідністю. Через пандемію COVID-19 знаходження в закритих приміщеннях групами перетворилося у велику проблему, чому в усьому світі виникла потреба в соціальному дистанціюванні і примусовому карантині. З цієї причини дистанційне навчання стає як ніколи актуальним і вводиться в усіх освітніх установах.

Дистанційна освіта має властивості: доступність, модульність, високий ступінь інтерактивності, динамічність доступу до інформації, можливість самоконтролю, активна довідкова система, мультимедійність подання інформації, можливість багаторазових повторень, посилення мотивації, висока наочність, розвиток в процесі навчання, вибір особистої освітньої траєкторії, можливість проходження матеріалу в індивідуальному темпі, конфіденційність. Все наведене вище сприяє формуванню професійних компетентностей майбутніх лікарів.

Література

1. Впровадження системи дистанційного навчання в робочій практиці лікаря загальної практики-сімейної медицини / Гринь В. К., Бассов О. І., Соболев Д. В., Воробйов А. С. [Електронний ресурс]. *Український журнал хірургії*. 2013. № 2 (29). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36339>.

2. Ефимов Е. В., Шапкин Ю. Г. Симуляционное обучение хирургии на младших курсах медицинского вуза: чему учить, как, когда. *Виртуальные технологии в медицине*. 2016. № 2. С.39-42.

3. Концепція розвитку дистанційної освіти в Україні. Постанова МОН України від 20.12.2020. [Електронний ресурс]. URL: www.osvita.org.ua.

4. Корбут О. Г. Дистанційне навчання: моделі, технології, перспективи: матер. наук.-практ. конф. «Новітні освітні технології» [Електронний ресурс]. URL: <http://www.confesp.fl.kpi.ua/ru/node/1123>.
5. Лотоцька А., Пасічник О. Організація дистанційного навчання в школі. Методичні рекомендації. 2020. 71 с. [Електронний ресурс]. URL: <https://mon.gov.ua/storage/app/media/zagalna%20serednya/metodichni%20recomendazii/2020/metodichni%20recomendazii-dustanciyna%20osvita-2020.pdf>.
6. Медична освіта дистанційно в розрізі сучасних умов / Лятаго Г. В., Черноуський В. Г., Водолажський М. Л., Говаленкова О. Л. *Проблеми безперервної медичної науки та освіти*. 2020. № 3 (39). С. 24-28.
7. Скрипник Л. М. Дистанційна медична освіта: сучасні реалії та проблеми. *Архів клінічної медицини*. 2012. № 2. С. 116-118.
8. С'юзан Ко, Стів Россен. Онлайн викладання. Практичний посібник, 3-тє видання [Електронний ресурс]. URL: https://drive.google.com/file/d/1CLj08sSDIB-99FP-vrnodHN29os5_AtG/view.
9. Microsoft Teams для освіти [Електронний ресурс]. URL: <https://www.microsoft.com/uk-ua/education/products/teams>.

References

1. Implementation of the distance learning system in the working practice of a general practitioner-family medicine / Grin V.K., Bassov O.I., Sobolev D.V., Vorobyov A.S. [Electronic resource]. *Ukrainian Journal of Surgery*. 2013. № 2 (29). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36339>.
2. Efimov E.V., Shapkin Yu.G. Simulation training in surgery at junior years of medical university: what to teach, how, when. *Virtual technologies in medicine*. 2016. № 2. P.39-42.
3. The concept of distance education development in Ukraine. Resolution of the Ministry of Education and Science of Ukraine of December 20, 2020. [Electronic resource]. URL: www.osvita.org.ua.
4. Korbut O.G. Distance learning: models, technologies, prospects: mater. scientific-practical conf. "Latest educational technologies" [Electronic resource]. URL: <http://www.confesp.fl.kpi.ua/ru/node/1123>.
5. Lototska A., Pasichnyk O. Organization of distance learning at school. Guidelines. 2020. 71 p. [Electronic resource]. URL: <https://mon.gov.ua/storage/app/media/zagalna%20serednya/metodichni%20recomendazii/2020/metodichni%20recomendazii-dustanciyna%20osvita-2020.pdf>.
6. Medical education remotely in the context of modern conditions / Letyago G.V., Chernousky V.G., Vodolazhsky M.L., Govalenkova O.L. *Problems of continuous medical science and education*. 2020. № 3 (39). P. 24-28.
7. Skrypnyk L.M. Distance medical education: modern realities and problems. *Archive of clinical medicine*. 2012. № 2. P. 116-118.
8. Susan Co., Steve Rossen. Online teaching. Practical manual, 3rd edition [Electronic resource]. URL: https://drive.google.com/file/d/1CLj08sSDIB-99FP-vrnodHN29os5_AtG/view.
9. Microsoft Teams for Education [Electronic resource]. URL: <https://www.microsoft.com/uk-ua/education/products/teams>.

Робота надійшла в редакцію 15.03.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 613.68: 661.16.032.3

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4688080>

*Е. П. Белобров^{1,4}, Н. И. Голубятников³, В. Г. Торский⁴, В. А. Колоденко^{3,4}
Сидоренко С. Г.², А. А. Рангаева^{5,4}*

МЕДИКО-САНИТАРНЫЕ АСПЕКТЫ АВАРИЙНЫХ МОРСКИХ ПРОИСШЕСТВИЙ ПРИ ПЕРЕВОЗКЕ ФУМИГИРОВАННЫХ ГРУЗОВ

¹Центр «Медицинская безопасность технологий морской фумигации и перевозки опасных грузов» ГП «УкрНИИ медицины транспорта МЗ Украины», Одесса,

²Донецкий национальный медицинский университет, Кропивницкий

³Всеукраинская Ассоциация морской медицины, Одесса

⁴Морской Институт Украины отделение Морского Института Великобритании, Одесса, Лондон

⁵Морская фумигационная компания «Скаллопс-Украина», Черноморск

Summary. Belobrov E. P., Sudarev V. A., Golubiatnikov N. I., Torskiy V. G., Kolodenko V. A., Rangaeva A. A. **MEDICAL – AND -SANITARY ASPECTS OF MARINE ACCIDENTS DURING TRANSPORTATION OF FUMIGATED CARGOES.** The article presents an analysis of marine accidents associated with the constantly growing export of grain fumigated by phosphine and transported on ships of the “river-sea” type and bulker fleet, and accidental leaks of toxic fumigation gases (phosphine) accompanied by mass cases (54) of poisoning with the death (9) of crew members and huge financial costs. In accordance with the requirements of Resolution IMO MSC 255 (84) are comparative materials of the investigation into the causes of deadly incidents of seafarers on ships belonging to various countries while transporting fumigated goods. Among the main causes of accidents and poisoning of seafarers are: insufficient or lack of professional training and competence of officers of ships, cargo fumigators and port supervision, poor professional supervision of the fumigation activities of “chance” fumigation teams operating in ports without the required IMO documents, as well as failure in regulating the legislative, administrative and legal responsibility of managers at various levels. Practical conclusions have been made and a set of preventive measures to prevent accidents, acute poisoning of seafarers and the exclusion of unreasonable financial losses are given.

Key words: fumigation of goods, grain export, phosphine poisoning.

Реферат. Белобров Е. П., Сударев В. А., Голубятников Н. И., Торский В. Г., Колоденко В. А., Рангаева А. А. **МЕДИКО-САНИТАРНЫЕ АСПЕКТЫ АВАРИЙНЫХ МОРСКИХ ПРОИСШЕСТВИЙ ПРИ ПЕРЕВОЗКЕ ФУМИГИРОВАННЫХ ГРУЗОВ.** В статье представлен анализ морских аварий, связанных с постоянно растущим экспортом зерна и его все возрастающей фумигацией фосфином. Зерно перевозится на судах типа «река-море» и балкерами. Имеющие место аварийные утечки токсичных фумигационных газов (фосфин), сопровождаются массовыми (54) отравлениями, вплоть до смерти (9) членов экипажа и огромными финансовыми затратами. В соответствии с требованиями Резолюции ИМО MSC 255 (84) представлены сравнительные материалы расследования причин происшествий со смертельным исходом на судах, принадлежащих разным странам, имевшим место при транспортировке фумигированных грузов. К основным причинам несчастных случаев и отравлений моряков относятся: недостаточная профессиональная подготовка и компетентность офицеров судов, фумигаторов грузов и портового надзора, плохой профессиональный надзор за фумигационной деятельностью «случайных»

фумигационных групп, работающих в портах без необходимых документов ИМО, а также несостоятельность регулирования административной и юридической ответственности менеджеров различного уровня. Сделаны практические выводы и перечислен комплекс превентивных мер по предотвращению несчастных случаев, острых отравлений моряков и исключению необоснованных финансовых потерь.

Ключевые слова: фумигация грузов, экспорт зерна, отравления фосфином.

Реферат. Белобров Є. П., Сударев В. О., Голуб'ятников М. І., Торський В. Г., Колоденко В. О., Рангаєва Г. О. **МЕДИКО-САНІТАРНІ АСПЕКТИ АВАРІЙНИХ МОРСЬКИХ ПОДІЙ ПРИ ПЕРЕВЕЗЕННІ ФУМІГОВАНИХ ВАНТАЖІВ.** У статті представлений аналіз морських аварій, пов'язаних з постійно зростаючим експортом зерна і його все зростаючої фумігації фосфіном. Зерно перевозиться на судах типу «річка-море» і балкерамі. Аварійні витрати токсичних фумігаційних газів (фосфін), супроводжуються масовими (54) отруєннями, аж до смерті (9) членів екіпажу і величезними фінансовими витратами. Відповідно до вимог Резолюції ІМО МСC 255 (84) представлені порівняльні матеріали розслідування причин подій зі смертельними наслідками на судах, що належать різним країнам, імеючи місце при транспортуванні фумігованих вантажів. До основних причин нещасних випадків і отруєнь моряків відносяться: недостатня професійна підготовка і компетентність офіцерів судів, фумігаторів вантажів і портового нагляду, поганий професійний нагляд за фумігаційною діяльністю «випадкових» фумігаційних груп, що працюють в портах без необхідних документів ІМО, а також неспроможність регулювання адміністративної та юридичної відповідальності менеджерів різного рівня. Зроблені практичні висновки і надан комплекс превентивних заходів щодо запобігання нещасним випадкам, гострих отруєнь моряків і виключення необґрунтованих фінансових втрат.

Ключові слова: фумігація вантажів, експорт зерна, отруєння фосфіном.

Вступлення. Труд моряков торгового флота всегда был органически связан со специфическими изменяющимися условиями дальнего плавания, когда члены экипажа, согласно исследованиям подвергаются постоянному риску воздействию вредных и опасных факторов производственной судовой среды: физическими, химическими, биологическими, психофизиологическими и социальными её компонентами и часто являются причинами несчастных случаев, травм, отравлений и заболеваний (ILO, 2014) Число рисков профессиональных отравлений со смертельным исходом моряков значительно, во много раз, возрастает в связи с увеличением перевозок на судах опасных и подкарантинных грузов при фумигации в трюмах в среде чрезвычайно токсичных и ядовитых пестицидов, 4.3 6,1 класса опасности по ИМО IMSBC CODE. Это особенно проявляется, при аварийных ситуациях и неконтролируемых утечках фумигационного газа фосфина из трюмов (Nielsen, 1996; Belobrov, 2007; Golikov & Reprtey, 2013). Многолетнее участие в работе в морских следственных комиссиях Украины при расследовании случаев аварий с фосфинсодержащими и фумигиро--ванными грузами на судах и массовыми отравлениями фосфином моряков со смертельным исходом, позволили не только выявить явные, но и установить скрытые стороны несостоятельности законодательных, правовых, организационных, сторон регулирования безопасности морской фумигации грузов и разработать меры профилактики аварий (Belobrov & Repetey, 2006; Belobrov, 2017-2019) и безопасности перевозки фумигированных грузов, включая ледовые условия (Torskiy, Nezavitin, 2012).

Однако на настоящий момент отсутствуют не только документы, но и методические подходы к организации контроля исполнения участникам морского фумигационного бизнеса единых требований (Рекомендаций ИМО MSC,2008; MLC-2006) регулирования безопасности морской фумигации, предупреждения аварий, профессиональной безопасности и здоровья моряков. (ILO, 2014). Особенно это касается морских фумигаторов, судоводителей и инспекторов PSC.

Цель исследования - на основании результатов проведенных научно- практических работ по анализу причин риска аварий при перевозке на судах фумигированных грузов, разработать комплекс мероприятий для внедрения на торговых судах по предупреждению

аварий и острых отравлений моряков, сохранению их жизни и здоровья.

Материалы и методы. Материалы исследования включали проведение НИР с 2006 по 2016 год и анализ несчастных производственных случаев моряков, всегда связанных с аварийной утечкой из грузовых трюмов ядовитого фумигационного газа фосфина, что вызывало массовые отравления членов экипажей судов со смертельными исходами на борту судна. Инциденты с фумигированными грузами происходили в 4 украинских и 4 иностранных портах на 11 старых судах под иностранным флагом смешанного плавания типа «река-море» («river-sea») и новых судов-зерновозов (ships grain-carrier) балкерного (bulker) флота (fleet): «коастры» - (Coaster), «хендисайз» (hendysize) и «панамакс» (panamax) на рейдах портов и в плавании. Все суда (merchant ships) отличались по грузоподъемности от 2500 до 60 000 gross registered tons, количеству holds 2-7, числу членов экипажа crew 10-42 человек. Изучались данные расследования причин аварий, на судах которые были заняты транспортировкой подкарантинных зерновых, зерно-бобовых, масличных и кормовых фумигированных грузов, и были в рейсе подвергнуты обеззараживанию фосфином (PH₃), который в толще грузов трюмов образовывался из таблеток взрывопожароопасных фумигационных препаратов «Фосфид Алюминия» (AIP) или «Фосфида Магния» (Mg₃P₂) – пестицидов 4.3 и 6.1 класам опасности по IMO IMDG CODE, количествах от 2 до 700 кг на одно судно.

Научно-исследовательские работы включали поэтапный сбор информации, поиск литературных данных и сравнительный анализ полученных материалов, изучение причин несчастных профессиональных случаев массовых отравлений фосфином моряков при перевозках фумигированных подкарантинных грузов. За основу исследований взяты «Отчеты Государственной Комиссии по расследованию и анализу аварийных морских происшествий Министерства инфраструктуры Украины», «Отчеты Комиссий Служб Капитанов морских портов Украины по расследованию аварийных морских происшествий», «Report of the State Marine Accident Investigation Commission of the Poland» и др. Данные Таблицы 1 свидетельствуют, о том, что в качестве основных материалов исследований использованы документы следственных комиссий Украины (63,6%), другие материалы комиссии по расследованию аварийных морских происшествий с фосфином использованы в качестве сравнительных Польша, Норвегия, Россия и др. (36,46%).

Таблица 1.

Распределение материалов по изучению причин аварийных морских происшествий при перевозках фумигированных грузов

Страна	Род аварийных фумигированных и опасных грузов	Количество отчетов, %
Украина	Зерновые, кормовые масличные грузы (4), ферросилиций (3)	7 (63,6)
Польша	Орехи Ши (1)	1 (9,1)
Норвегия	Зерновые (2)	2 (18,2)
Россия	Зерновые (1)	1 (9,1)
Всего		11 (100)

Методы исследований. Основываясь на данных публикаций авторов (1992-2017), материалов собственных исследований по расследованию инцидентов и отчетов аварийных морских происшествий при перевозках фумигированных фосфином подкарантинных грузов, анализа отчетов государственных морских комиссий в рамках Резолюции IMO MSC.255 (84) с использованием: методов: нормативно-поискового, сравнительно-экспертной оценки, статистической обработки материалов. Вариабельные величины были разделены на следующие группы: 1) группа судов, фумигационных грузов и ядохимикатов, включающая тип, флаг, размеры, грузовместимость, количество трюмов, число членов экипажа; название фумигированных зерновых, кормовых, масличных и сельскохозяйственных грузов пшеница, ячмень, кукуруза (corn), гранулированный

пшеничный шрот, орехи Ши (shea nut, karite); название ядохимикаты в таблетках, торговая марка, доза и общее количество пестицида в трюмах, способ распределения пестицида в грузе таблетки, фумисливы, пелетты; 2) группа обучения и специальной профессиональной подготовки судоводителей, плавсостав и фумигаторов морской фумигации грузов; 3) группа организационных, конструкционных и технико-технологических составляющих; 4) группа переменных величин, характеризующая причины и серьёзность аварии, классификация и тяжесть отравлений фосфином с гибелью моряков на судне, вид и эффективность оказания экстренной медицинской помощи в рейсе, осложнения и отдаленные последствия отравлений моряков, обеспеченность специальными аптечками при отравлении фосфином на судне.

Результаты исследований и их обсуждения. Как видно из данных таблицы 2, все суда на которых произошла аварийная утечка фосфина с отравлением моряков существенно отличались между собой по типу, количеству трюмов, грузместимости, роду перевозимых подкарантинных грузов и общему количеству вносимых ядохимикатов в трюма судна перед рейсом. Несмотря на видимое многократное, более чем в 70 раз, превышение доставляемых на судно ядохимикатов между судами «река-море» и балкерами «панамакс» (10 и 700 кг!), определяющим значением риска опасного контакта и отравления моряков пестицидами определяет доза ядовитых препаратов, варьирующая от 1,0 до 10 грамм на 1 м³. В исследованиях не было обнаружено логичной взаимосвязи между изучаемыми характеристиками судов, родом перевозимых грузов, использованием ядохимикатов при морской фумигации и числом случаев отравлений моряков фосфином со смертельным исходом.

Однако следует отметить, что число несчастных случаев и гибели членов экипажа при отравлении фосфином при перевозке морем фумигированных грузов больше всего определяется в группе старых технически не подготовленных судах типа «река-море», на которых общее количество применяемых пестицидов не так уж высоко. Проведенный анализ случаев обращений пострадавших моряков за медицинской помощью, которые были, заняты перевозкой фумигированных фосфином зерновых, кормовых и сельскохозяйственных (орехи Ши) показал, что, несмотря на факт наличия на борту груза, перевозимого в трюмах в среде ядовитого газа фосфина, у 5 моряков (45,4% случаев) поставили ошибочный диагноз и проводили лечение как при пищевом отравлении (food toxic infection), т.к. ведущими симптомами при отравлении фосфином являются тошнота (nausea), рвота (vomiting), понос (diarrhea).

Таблица 2.

Сравнительные данные характеристик различных типов судов на которых произошли аварии с отравлением фосфином экипажа

Флаг судна	Тип	Кол-во трюмов	Род и кол-во груза, т	Кол-во фумиганта, кг	Экипаж, чел.
Белиз	«река-море»	2	отруби гранулы 2 450	10-15	9/9/2*
Панама	панамакс	9	кукуруза 51 000	250 -700	28/7/2
Маршалловы острова	хендисайз	6	ячмень 42 000	150-450	42/12/0
Россия	«река-море»	3	пшеница 5 000	15-20	12/12/1
Мальта	коастры	4	Орехи Ши 7 250	22	17/15/2
Либерия	«река-море»	3	кукуруза 4 250	25-30	12/11/2

* - Число экипажа / всего отравлений / смертельный исход

Например, по данным SMAIC – 2015 при отравлении 17 моряков фосфином при перевозке фумигированных орехов Ши первоначально морскими офицерами судна был

поставлен диагноз пищевое отравление 3 морякам. Этот же диагноз по радио-медицинской помощи подтвержден врачом-консультантом экстренной радио-медицинской помощи, а также врачом госпиталя другого порта экстренного захода судна. Истинный диагноз отравления фосфином был установлен только на 5 день – за этот период обратилось с подобными симптомами еще 12 человек и 2 моряка скончались. При дальнейшем рассмотрении таблицы 2 - в одном случае (9,6%) оказывали помощь по поводу острого респираторного заболевания и бронхита, у двух моряков (18,1%) вообще не был поставлен диагноз и оказывали помощь как отравление неизвестным газом, и только 3 морякам (27,8% случаев) был поставлен правильный диагноз – отравление фумигационным газом фосфином. Обнаруженные факты некачественного оказания домедицинской и медицинской помощи пострадавшим при авариях с фумигированными грузами и отравлениями моряков фосфином, свидетельствуют о недостаточном обучении и отсутствии компетенции судовых офицеров и работников береговых лечебных учреждений по вопросам оказания медицинской помощи и другим разделам знаний и опыта в морской фумигации грузов (Belobrov. E. & Torskiy. 2014).

Результаты исследований, представленные в таблице 3, показывают не только объём большого репрезентативного материала, посвященного изучению причин аварийных морских происшествий и острых отравлений ядовитым фумигационным газом при перевозке фумигированных грузов на судах, но и побуждают к разработкам более эффективных профилактических мероприятий предупреждения аварий, отравлений, сохранения жизни и здоровья работников фумигационных и морских профессий. Полученные ответы на причины несчастных случаев, связанных с перевозкой возкой фумигированных грузов побудили: во-первых, научно обосновать разработку практических решений проблемы, во-вторых, произвести изучение позитивных и негативных отзывов судоводителей, специалистов морской фумигации грузов, инспекторов портнадзора и ученых профилактической медицины транспорта (Golikov, V. & Repetey V. 2013). В таблице 3, в качестве главной проблемы аварий и несчастных случаев при перевозках фумигированных грузов, определено отсутствие обучения судоводителей, их экипажей и фумигаторов по международным правилам и нормам безопасности морской фумигации грузов.

Поэтому все, 86 респондентов, в 100% случаев положительно отнеслись к рекомендациям обязательного повышения квалификации на курсах по программе IMO с получением Сертификатов, подтверждаемых компетенцию судоводителей и фумигаторов по морской фумигации грузов, как важного решения предупреждения аварий и несчастных случаев, отравлений и гибели людей на судах (SOLAS, IMO MSC 1264, IMFO, BIMCO).

Одной из существенных причин аварий с грузами, перевозимых в трюмах ядовитого газа фосфина, является отсутствие в практике морской фумигации грузов знаний скрытых процессов аварийных утечек фосфина из трюмов, миграции и опасного проникновение его в жилую надстройку судна. Решение этой проблемы, прежде всего, заключалось в отсутствии способов предрейсового контроля надежности герметизации грузовых трюмов, а главное, невозможность применения существующих рутинных методов поиска и устранения водотечности и газопроницаемости трюмов в состоянии загруженных и обработанных фосфином зерновых грузов перед выходом судна в рейс. Согласно требований SOLAS, IMO MSC. 79/23/ (2014), в судоходстве тестирование герметизации пустых трюмов проводится при помощи: воды, света, мела, дыма, ультразвука (Vervloesem W., 2013:). Однако существующие пробы невозможно применить в практике перевозки фумигированных грузов. Эффективность практического решения вопроса, с использованием разработанного авторами нового способа «тест-детектора-фосфина» поддержана специалистами торгового флота в 87 - 96% случаев (Belobrov E., 2016-2019).

Анализ причин отравлений моряков - 84 респондента (95,3% случаев) фосфином выявил отсутствие, на период перевозки конкретного опасного фумигированного груза, специальных аптечек по оказанию медицинской помощи при отравлении фосфином, как обязательного дополнения к штатной аптеке судна на период рейса. Специалисты морского флота и грузоперевозчики однозначно оценили важность проблемы и положительно оценили рекомендации об обязательном предрейсовом снабжении штатного судового оборудования средств оказания медицинской помощи (SOLAS-74/78) и обеспечении экипажа специальной аптечкой при отравлении фосфином на борту судна (Belobrov, 2019).

Таблица 3

Основные причины аварий и отравлений фосфина моряков и предлагаемые решения проблемы безопасности при перевозках фумигированных грузов

Причины аварий	Практические решения проблемы аварий	Число респондентов	Отзывы позитивно, %	Отзывы негативно, %
Отсутствие обучения по морской фумигации грузов фумигаторов	Обязательное обучение на курсах ИМО Морская фумигация грузов	86	86 (100)	-
Отсутствие обучения по морской фумигации грузов судоводителей	Обязательное обучение на курсах ИМО Морская фумигация грузов	82	76 (92,7)	6 (7,3)
Отсутствие практики контроля сертификатов компетенции фумигаторов, прибывших на судно для фумигации	Обязательное требование проверки сертификатов об обучении на курсах по морской фумигации грузов	86	86 (100)	-
Отсутствие классификации зерновых грузов, перевозимых в среде фосфина к 6.1 классу опасности	Рекомендовано на период перевозки подкарантинных грузов в среде ядовитых газов отнесение к 6.1 классу опасности	78	71 (91,0)	7 (9,0)
Отсутствие надёжного способа контроля герметичности трюмов с фумигированными грузами перед рейсом	Обязательное применение тест – газ детектора фосфина при проверке надежности герметизации трюмов с фумигированными грузами перед рейсом	85	81 (95,3)	4 (4,7)
Отсутствие практики проведения надежности герметизации трюмов с фумигированными грузами перед рейсом	Введение обязательной практики контроля надежности герметизации трюмов с фумигированными грузами отсутствия фосфина в помещениях надстройки перед рейсом	76	66 (86,8)	10 (13,2)
Отсутствие способов герметизации и одновременного слива конденсата дренажных трубок при перевозке фумигированных грузов	Рекомендовано применение устройства позволяющего герметизировать дренажные клапана и трубки комингсов трюмов и одновременно сливать конденсат	80	68 (85,0)	12 (15)
Отсутствие практики предрейсовой проверки фумигаторами воздуха надстройки судна на наличие газа фосфина	Рекомендована практика обязательной проверки фумигаторами наличия яда в воздухе надстройки после завершения фумигационных работ на судне	86	86 (100)	-
Отсутствие в штатном оборудовании судна в дополнение к общесудовой аптеке специальной аптечки на рейс по оказанию помощи при отравлении фосфином на борту судна	Обязательное наличие в штатном судовом оборудовании специальной аптечки на рейс при отравлении фосфином на период перевозки фумигированных грузов	84	80 (95,3)	4 (4,7)

Выводы и рекомендации. Полученные результаты исследований причин аварий и случаев отравлений фумигационным газом фосфином со смертельным исходом моряков, занятых перевозкой зерновых и кормовых грузов в трюмах судна в среде чрезвычайно опасных и ядовитых фумигантов 4.3, 6.1 классов опасности по IMO IMDG в рейсе, позволили сделать следующие выводы и рекомендации:

1. При перевозке морем фумигированных грузов больше всего инцидентов, вплоть до гибели членов экипажа, происходит в группе старых, технически не подготовленных судов типа «река-море».

2. Несмотря на предупреждение судоводителей о наличии в трюмах судна груза, который перевозится в среде ядовитого газа фосфина, офицеры-судоводители, при отравлении экипажа в период «атаки фумигационным газом», во многих случаях не в состоянии правильно поставить диагноз и оказать медицинскую помощь. При этом они нередко путают симптомы отравления фосфином с пищевым отравлением, острым респираторным заболеванием или отравлением «неизвестным газом».

3. Основной причиной аварий и острых отравлений моряков при перевозках фумигированных грузов является отсутствие соответствующей квалификации у судоводителей, и, особенно, береговых фумигаторов, беспрепятственно пропускаемых с ядохимикатами на борт судна и не имеющих свидетельств, подтверждающих их компетенцию в области безопасности морской фумигации грузов.

4. Для профилактики аварийных утечек фосфина и загрязнения ядом надстройки, предложен обязательный алгоритм проведения силами фумотряда, контроля надежности герметизации трюмов, выявления утечек фосфина посредством изобретенного нами «тест - детектора фосфина» (Патент Украины № 116604) и проверка ядовитых веществ в надстройке судна перед рейсом с составлением соответствующего акта.

5. Рекомендован способ и герметизации и слива конденсата из тренажных невозвратных клапанов и дренажных трубок комингса трюма во время перевозки фумигированных грузов на судах в рейсе (Патент Украины № 128846).

6. С целью повышения эффективности оказания домедицинской помощи при отравлении фосфином на борту судна разработана и предложена для применения морским фумигаторам и морякам «Специальная аптечка домедицинской помощи при отравлении фосфином на борту судна» (Special Medical Chest at Phosphine Poisoning on Board the Ship) (Патент Украины № 111028).

7. В соответствии с новыми международными требованиями по обеспечению безопасности моряков, докеров и морских фумигаторов возродить и реорганизовать деятельность СКО морских портов, создать нормативно - правовые документы, разработать санитарно - эпидемиологические требования безопасности морской фумигации грузов на судах и в портах.

Литература/References:

1. Belobrov E. P., Zakladnoy G. A., Vacquer B., et al.1992. A Descriptive model for the behavior of phosphine where vessels are damaged while carrying fumigated grain. *Proc. Int. Conf. Controlled Atmosphere and Fumigation in Grain Storages, Winnipeg, Canada, June 1992, Caspitt Press Ltd., Jerusalem, 503-509.*

2. Белобров Е. П., Репетей В. Д. 2006. Авария на т/х «Одиск» - нетехнологическая утечка чрезвычайно токсического газа фосфина из трюма и гибель моряков при перевозке ферросилиция навалом // Бюллетень Госфлотинспекции Украины.- 2006, № (43), 117-120 [Belobrov, E., Repeteu, V., 2006. The accident on the m/v «Odisk» - non-technological leakage of toxic gas phosphine from the holds and the death of sailors during transportation of ferrosilicon. *Bulletin of the State Fleet Inspectorate of Ukraine, 2006, № (43), 117-120*].

3. Belobrov E., Rangaev A., Kurbanov V. 2016. Technology of mandatory control of holds sealing and phosphine effluxes. *Abstr. of the 10th Inter. Conf. on Controlled Atmosphere and Fumigation in Stored Products, (CAF -2016), New Delhi, India, 6-11 November 2016, CAF Permanent Committee Secretariat, Winnipeg, Canada, 110-111.*

4. Belobrov E., 2007. *Medical and environmental –hygienic problems of life safety during transshipment in port and transportation of dangerous and fumigated goods on ships under operation conditions and emergency situation* (PhD Thesis), Inter. Academy of Ecology and Life Protection Sciences, Sankt-Petersburg, Russia, 2007, 86 p.

5. Белобров Е. П., Курбанов В. М., Рангаев А. В. 2007. Фосфин как тест – детектор контроля надежности герметизации грузовых трюмов перед рейсом// «Морское обозрение». Междунар. Морской Журнал Морского института Украины, № 4 (68) 2017, 7-8 [Belobrov, E., Kurbanov, V. Rangaev, A., 2017. Phosphine as a test-detector monitoring the reliability of the sealing of cargo holds before the flight. "Sea Review" The Inter. Maritime Journal of the Nautical Institute of Ukraine, № 4 (68) 2017, 7-8].
6. Belobrov, E. 2016. Efficacy of use of international special chest and its national at poisoning with phosphine at board ship. *Journal «Bulletin of Marine Medicine»*, № 1 (70), 2016, 15-19.
7. Belobrov, E., Sidorenko S. 2015. Hygienic features of the working conditions of workers in marine and agricultural fumigation units. *Journal «Bulletin of Marine Medicine»*, № 4 (69), 2015, 101-111.
8. Belobrov, E., Torskiy, V., Oleshko, A. 2014. Instruction for the provision of medical assistance using a special first-aid kit for phosphine poisoning on board a ship. Odessa- Kiev, "Passage", 2014, 16.
9. ILO- International Labour Organization. 2014. *Guideless for implementing the occupational safety and health provisions of the Maritime Labour Convention, 2006*.
10. IMO International Maritime Organization. 2008. *Adoption of the code of the international standards and recommended practices for a safety investigation into a marine incident (casualty investigation code)*. Resolution MSC.255 (84). (adopted on May 2008).
11. IMO International Maritime Organization. 2008. *Recommendation on the safe use of pesticides in ships application to the fumigation of cargo holds*. MSC. 1/ Circ. 1264. 27.05. 2008.
12. IMO International Maritime Organization. 2014. *Maintenance of Bulk Carrier Hatch Covers Standards for Owners Inspection*. MSC. 79/23/ Annex 2 27.11.2014.
13. Голиков В.В., Репетей В.Д. 2013. Аварийное морское происшествие с отравлением экипажа т/х «Роксолана-1» на внешнем рейде порта Ялта/ В кн. Национальная морская система поиска и спасения // Одесса, ОНМА –2013, 83-84 [Golikov, V., Repetey V. 2013. Emergency marine accident with the crew poisoning of the m/v «Roksolana-1». *National Maritime Search and Rescue System. Odessa, ONMA*, 83-84].
14. SMAIC – 2015. *Poisoning of the ship crew after the fumigation of cargo in the port Abidjan on 25 and 26 September 2015*. Final report 47/15 m/v "Nefrit" (Poland).
15. Торский В.Г., Белобров Е.П., Незавитин С.Я. 2012. Практические рекомендации безопасности перевозки опасных фумигированных грузов при плавании в ледовых условиях плавания (Под ред. проф. Белоброва Е. П.). –Одесса, 2012. С. 8 -16 [Torskiy, V., Belobrov, E., Nezavityn, S. 2012. Practical recommendation for the safe transportation of dangerous and fumigated goods in ice navigation conditions (*Edited by prof. E. Belobrov*) *Odessa*, 8-16.
16. Verveloese, W. 2013. Risk & quality throughout the Maritime Logistic Chain. *The Inter. Journal of the Nautical Institute "Seaway"*, November 2013, 13-14.
17. Belobrov E., Torskiy V., Rangaeva G. *Analysis of Accidents During Maritime Transportation of Cargo Fumigated by Phosphine: Causes, Consequences, Prevention*.// *Advances in Marine Navigation and Safety of Sea Transportation / Edited by Adam Weintrit, Tomasz Neumann*. Published June 4, 2019 by CRC Press, 152 p.
18. Белобров Е. П., Бадюк Н. С., Рангаева А. А. Условия труда и риски морских фумигаторов и членов экипажей при фумигации грузов в трюмах судов // Вісник морської медицини. 2019. №2 (83). – С.11-19. [Belobrov E. P., Badiuk N. S., Rangaeva A. A. *Working conditions and risks of marine fumigators and crew members during fumigation of cargo in the holds of ships // Bulletin of Marine Medicine*. 2019. No. 2 (83). - С.11-19.]

Робота надійшла в редакцію 22.02.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

А. А. Авраменко

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСОБЕННОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ УРЕАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ И УРОВНЯ КИСЛОТНОСТИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА У БОЛЬНЫХ С ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ «ДЕПО» ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЭРАДИКАЦИИ

Международный классический университет имени Пилипа Орлика, г. Николаев, Украина

Summary. Avramenko A. A. **PATHOGENETIC FEATURES OF CHANGES IN THE UREASE ACTIVITY OF HELICOBACTER INFECTION AND THE LEVEL OF GASTRIC ACIDITY IN PATIENTS WITH INTRACELLULAR "DEPOT" BEFORE AND AFTER ERADICATION.** - *International Classical University named after Pylyp Orlik, Nikolaev; e-mail: aaahelic@gmail.com.* Eradication of *Helicobacter pylori* infection (HP) is a complex process, given the numerous factors that affect its effectiveness. One of the protective properties of HP is its ability to form an intracellular "depot" in the parietal cells of the gastric mucosa, but there is no data on how HP-infection behaves in the presence of such "depots" during the eradication period and how the pH of gastric juice changes at the same time. **Purpose of the study:** to analyze changes in the urease activity of *Helicobacter pylori* infection and the level of acidity of gastric juice in 30 patients with intracellular "depots" before and after eradication. **Contingent and methods.** The examination of the patients was carried out at the Center for Progressive Medicine "Rea + Med" (Nikolaev). Examination methods: clinical and anamnestic, instrumental, histological, bacteriological. **Results.** It was found that after treatment, the level of ammonia during the control HELIK test increased by 4 times due to the release of bacteria from the "depot", which was confirmed by a 6.5-fold increase in the positive results of the stool test, and due to the phenomenon of "rebound" (an increase in acidity immediately after treatment). After 2 weeks, the urease activity of bacteria decreased at the same concentration on the gastric mucosa (stool test was positive) after stabilization of the acidity level at the level of normalcy. **Conclusion.** An increase in the level of ammonia during the HELIK test immediately after the primary eradication with bismuth preparations is a consequence of the release of HP infection from the intracellular "depot" and the phenomenon of "recoil" (an increase in the acidity of gastric juice). A decrease in the level of ammonia 2 weeks after eradication with a retained high concentration of HP infection on the mucous membrane is associated with the stabilization of the acidity level both naturally and due to the active neutralization of hydrochloric acid by bacteria released from the intracellular "depot". Control of the HELIK test and stool-test should be carried out immediately after eradication in order to determine the need to continue treatment using regimens that include not only bismuth preparations, but also antibiotics.

Key words: chronic non-atrophic gastritis, HELIK-test, stool-test, acidity level of gastric juice, intracellular "depot" of HP-infections.

Реферат. Авраменко А. А. **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСОБЕННОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ УРЕАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ И УРОВНЯ КИСЛОТНОСТИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА У БОЛЬНЫХ С ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ «ДЕПО» ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЭРАДИКАЦИИ.** Проведение эрадикации хеликобактерной инфекции (HP) является сложным процессом, учитывая многочисленные факторы, влияющие на её эффективность.

Одним из защитных свойств НР является её способность формировать внутриклеточное «депо» в париетальных клетках слизистой желудка, однако данные о том, как ведёт себя НР-инфекция при наличии таких «депо» в период проведения эрадикации и как меняется при этом рН желудочного сока – отсутствуют. **Цель исследования:** проанализировать изменения уреазной активности хеликобактерной инфекции и уровня кислотности желудочного сока у 30 больных с внутриклеточными «депо» до и после проведения эрадикации. **Контингент и методы.** Исследование пациентов было проведено на базе Центра прогрессивной медицины «Rea+Med» (г. Николаев). Методы обследования: клинико-anamnestический, инструментальный, гистологический, бактериологический. **Результаты.** Было выяснено, что после лечения уровень аммиака при проведении контрольного ХЕЛИК-теста вырос в 4 раза за счёт выхода бактерий из «депо», что подтверждалось и увеличением в 6,5 раза положительных результатов стул-теста, и за счёт феномена «отдачи» (повышения уровня кислотности сразу после лечения). Через 2 недели уреазная активность бактерий снизилась при той же концентрации их на слизистой желудка (стул-тест был положительный) после стабилизации уровня кислотности на уровне нормальности. **Вывод.** Повышение уровня аммиака при проведении ХЕЛИК-теста сразу после проведения первичной эрадикации препаратами висмута является следствием выхода НР-инфекции из внутриклеточного «депо» и феномена «отдачи» (повышения уровня кислотности желудочного сока). Снижения уровня аммиака через 2 недели после эрадикации при сохранённой высокой концентрации НР-инфекции на слизистой связано со стабилизацией уровня кислотности как естественным путём, так и за счёт активной нейтрализации соляной кислоты бактериями, вышедшими из внутриклеточного «депо». Контроль ХЕЛИК-теста и стул-теста надо проводить сразу после эрадикации с целью определения необходимости продолжения лечения с использованием схем, которые включают не только препараты висмута, но и антибиотики.

Ключевые слова: хронический неатрофический гастрит, ХЕЛИК-тест, стул-тест, уровень кислотности желудочного сока, внутриклеточные «депо» НР-инфекции.

Реферат. Авраменко А. О. ПАТОГЕНЕТИЧНА ОСОБЛИВІСТЬ ЗМІНИ УРЕАЗНИЙ АКТИВНОСТІ ГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ І РІВНЯ КИСЛОТНОСТІ ШЛУНКОВОГО СОКУ У ХВОРИХ ІЗ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИМИ «ДЕПО» ДО І ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ЕРАДИКАЦІЇ.

Проведення ерадикації гелікобактерної інфекції (НР) є складним процесом з огляду на численні фактори, що впливають на її ефективність. Одним з захисних властивостей НР є її здатність формувати внутрішньоклітинних «депо» в паріетальних клітинах слизової шлунка, проте дані про те, як поводить ся НР-інфекція при наявності таких «депо» в період проведення ерадикації і як змінюється при цьому рН шлункового соку - відсутні. **Мета дослідження:** проаналізувати зміни уреазної активності гелікобактерної інфекції і рівня кислотності шлункового соку у 30 хворих з внутрішньоклітинними «депо» до і після проведення ерадикації. **Контингент та методи.** Обстеження пацієнтів було проведено на базі Центру прогресивної медицини «Rea + Med» (м. Миколаїв). **Методи обстеження:** клініко-анамнестичний, інструментальний, гістологічний, бактеріологічний. **Результати.** Було з'ясовано, що після лікування рівень аміаку при проведенні контрольного ХЕЛІК-тесту виріс в 4 рази за рахунок виходу бактерій з «депо», що підтверджувалося і збільшенням в 6,5 рази позитивних результатів випорожнення-тестів, і за рахунок феномена «віддачі» (підвищення рівня кислотності відразу після лікування). Через 2 тижні уреазна активність бактерій знизилася при тій же концентрації їх на слизовій шлунка (стілець-тест був позитивний) після стабілізації рівня кислотності на рівні нормальності. **Висновок.** Підвищення рівня аміаку при проведенні ХЕЛІК-тесту відразу після проведення первинної ерадикації препаратами вісмуту є наслідком виходу НР-інфекції з внутрішньоклітинного «депо» і феномена «віддачі» (підвищення рівня кислотності шлункового соку). Зниження рівня аміаку через 2 тижні після ерадикації при збереженій високій концентрації НР-інфекції на слизовій пов'язано зі стабілізацією рівня кислотності як природним шляхом, так і за рахунок активної нейтралізації соляної кислоти бактеріями, що вийшли з внутрішньоклітинного «депо». Контроль ХЕЛІК-тесту і випорожнення-тесту треба проводити відразу після ерадикації з метою визначення необхідності продовження лікування з використанням схем, які включають не тільки препарати вісмуту, але й

антибіотики.

Ключові слова: хронічний неатрофічний гастрит, ХЕЛІК-тест, випорожнення-тест, рівень кислотності шлункового соку, внутрішньоклітинні «депо» НР-інфекції.

Вступлення. Проведення ерадикації хеликобактерної інфекції (НР) являється складним процесом, учитываючи багаточисленні фактори, впливаючі на її ефективність [1, 2, 3]. При цьому НР проявляє завидну живучість: навіть при її низкій концентрації на слизистій шлунка, яка може залишитися при неповній ерадикації, бактерія умудряється за рахунок феномену «гіперуреазної активності» протистояти феномену «отдачі» - різкому підвищенню рівня кислотності після проведення ерадикації [4]. Одним із захисних властивостей НР являється її здатність формувати внутриклеточне «депо» в парієтальних клітках слизистої шлунка [5], однак дані про те, як веде себе НР-інфекція при наявності таких «депо» в період проведення ерадикації і як змінюється при цьому рН шлункового соку - відсутні, що і стало приводом для наших досліджень.

Ціль дослідження: проаналізувати зміни уреазної активності хеликобактерної інфекції і рівня кислотності шлункового соку у 30 хворих з внутриклеточними «депо» до і після проведення ерадикації.

Контингент і методи. Групу, за даними дослідження якої проводилося дослідження, склали 30 пацієнтів, у яких при первинному комплексному дослідженні були виявлені внутриклеточні «депо» НР-інфекції. Вік пацієнтів коливався від 34-х до 57-ми років, чоловіків було 16 (53,3%), жінок - 14 (46,7%). Дослідження пацієнтів було проведено на базі Центру прогресивної медицини «Rea+Med» (г. Ніколаєв). Методи первинного дослідження включали збір анамнезу, а також комплексне дослідження: поетапну рН-метрію, езофагогастроуденоскопію, подвійне тестування на хеликобактерну інфекцію (уреазний тест і мікроскопіювання окрашених мазків-отпечатків) з використанням біопатів слизистої із 4-х топографічних зон шлунка, що дозволяло не тільки виявити НР, але і внутриклеточні «депо» цієї інфекції; гистологічні дослідження слизистої шлунка, матеріал для яких брався із тих же зон за загальноприйнятою методикою з урахуванням останніх класифікацій [6]. Паралельно всім пацієнтам до лікування, одразу після лікування і через 2 тижні після лікування проводилася діагностика на НР-інфекції з використанням дихального тесту (ХЕЛІК-тест) і стул-тесту в нашій модифікації [7, 8]. Для розрахунку середнього рівня кислотності використовували умовні одиниці (УЕ) [9].

Послідовність первинного дослідження: після збору анамнезу хворим проводилася рН-метрія, а після - ЕГДС з заборою біопсійного матеріалу для проведення тестування на НР і гистологічних досліджень. Дослідження проводилося вранці, натощак, через 12-14 годин після останнього прийому їжі. ХЕЛІК-тест і стул-тест проводилися за 2-3 дні до комплексного дослідження. Контрольні ХЕЛІК-тест і стул-тест проводилися одразу і через 2 тижні після проведення ерадикації. Лікування складалося з 2-х тижневих курсів препарату Де-нол (висмут субцитрат) (по 1 таб. х 3 рази в день за 30 хвилин до їжі, 4-я таблетка - перед сном).

Результати і їх обговорення. При зборі анамнезу у пацієнтів було встановлено, що 13 (43,3%) із них піддавалися тривалому (від 5-ти місяців до 3-х років) психоемоціональному стресу, а 17 (56,7%) - регулярно (від 7-ми місяців до 4-х років) приймали інгібітори протонної помпи (ІПП).

Дані, отримані при проведенні рН-метрії до лікування, одразу після лікування і через 2 тижні після закінчення антихеликобактерної терапії, відображені в таблиці 1.

При порівняльному аналізі отриманих даних середній рівень кислотності шлункового соку до лікування склав $6,1 \pm 0,43$ УЕ, що відповідає базальній гіпоацидності помірно мінімальної; після лікування - $23,1 \pm 0,37$ УЕ, що відповідає базальній гіперацидності вираженої абсолютної і було достовірно ($p < 0,05$) вище, ніж до лікування. Через 2 тижні після закінчення курсу лікування середній рівень кислотності склав $14,1 \pm 0,37$ УЕ, що відповідає базальній нормацидності субтотальної і було достовірно ($p < 0,05$) вище, ніж до початку лікування, і достовірно ($p < 0,05$) нижче, ніж одразу після лікування.

Таблица 1

Уровень кислотности у больных хроническим неатрофическим гастритом до, сразу после окончания и через 2 недели после проведения антихеликобактерной терапии

Уровень кислотности	Частота выявленных различных уровней кислотности у больных хроническим неатрофическим гастритом до, сразу после окончания и через 2 недели после проведения антихеликобактерной терапии					
	до лечения		сразу после лечения		через 2 недели после лечения	
	n = 30	%	n = 30	%	n = 30	%
Гиперацидность выраженная	0	0	14	46,7	0	0
Гиперацидность умеренная	0	0	12	40	2	6,7
Нормацидность	2	6,7	4	13,3	28	93,3
Гипоацидность умеренная	11	36,7	0	0	0	0
Гипоацидность выраженная	17	56,6	0	0	0	0
Анацидность	0	0	0	0	0	0

Примечания: n - количество исследований

При проведении ЭГДС до лечения активный язвенный процесс выявлен не был, у 3-х (10%) пациентов имелись проявления перенесенных в прошлом язв луковицы двенадцатиперстной кишки в виде рубцовой деформации.

При анализе данных гистологических исследований у всех больных в 100% случаев было подтверждено наличие хронического неатрофического гастрита как в активной, так и в неактивной стадии разной степени выраженности.

Данные по выявлению и степени обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией по топографическим зонам желудка у больных хроническим неатрофическим гастритом до лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2

Частота выявления и степень обсеменения слизистой желудка активной формой НР-инфекции по топографически зонам у больных хроническим неатрофическим гастритом до лечения (n = 30)

Топографические зоны желудка	Частота выявления, %	Степень обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией по топографическим зонам желудка (+) / (M±m)
1. Антральный отдел желудка, средняя треть, большая кривизна	10 (33,3%)	1,21 ± 0,11
2. Антральный отдел желудка, средняя треть, малая кривизна	13 (43,3%)	1,53 ± 0,11
3. Тело желудка, средняя треть, большая кривизна	30 (100%)	2,57 ± 0,11
4. Тело желудка, средняя треть, малая кривизна	30 (100%)	2,83 ± 0,11

Примечания: n - количество исследований

При анализе полученных данных было выявлено, что концентрация активных форм НР-инфекции достоверно ($p < 0,05$) больше на слизистой тела желудка, чем на слизистой антрального отдела желудка.

Данные по выявлению внутриклеточных «депо» НР-инфекции по топографическим зонам желудка у больных хроническим неатрофическим гастритом до лечения

представлены в таблице 3.

Таблица 3

Частота выявления внутриклеточных «депо» НР-инфекции по топографически зонам у больных хроническим неатрофическим гастритом до лечения (n = 30)

Топографические зоны желудка	Частота выявления	%
1. Антральный отдел желудка, средняя треть, большая кривизна	0	0
2. Антральный отдел желудка, средняя треть, малая кривизна	0	0
3. Тело желудка, средняя треть, большая кривизна	18	60
4. Тело желудка, средняя треть, малая кривизна	25	83,3

Примечания: n - количество исследований

При анализе результатов было выяснено, что все внутриклеточные «депо» НР-инфекции были сосредоточены в слизистой тела желудка, причём у 9-ти (30%) пациентов – и по большой, и по малой кривизне.

Данные по результатам проведения ХЕЛИК-теста до лечения, сразу после лечения и через 2 недели после окончания лечения представлены в таблице 4.

Таблица 4

Уровень выдыхаемого аммиака у больных хроническим неатрофическим гастритом до, сразу после окончания и через 2 недели после проведения антихеликобактерной терапии (n = 30)

Уровень аммиака в выдыхаемом воздухе мм / (M±m)		
до лечения	сразу после лечения	Через 2 недели после лечения
4,2 ± 0,13	17,3 ± 0,13	11,5 ± 0,13

Примечания: n - количество исследований

При проведении сравнительном анализе полученных данных выявляется достоверное ($p < 0,05$) повышение аммиака в выдыхаемом воздухе у больных хроническим неатрофическим гастритом сразу после проведения эрадикации хеликобактерной инфекции (почти в 4 раза) и через 2 недели после лечения; уровень выдыхаемого аммиака через 2 недели после лечения также достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем сразу после лечения. При количественном анализе положительных и отрицательных результатов до лечения число положительных реакций составило 5 (16,6%) случаев, тогда как сразу после лечения и через 2 недели после лечения число положительных результатов составило 26 (86,7%).

Данные по результатам проведения стул-теста до лечения, сразу после лечения и через 2 недели после окончания лечения представлены в таблице 5.

Таблица 5

Частота выявления НР-инфекции по стул-тесту у больных хроническим неатрофическим гастритом до, сразу после окончания и через 2 недели после проведения антихеликобактерной терапии (n = 30)

до лечения		сразу после лечения		через 2 недели после лечения	
Частота выявления	%	Частота выявления	%	Частота выявления	%
4	13,3	26	86,7	25	83,3

Примечания: n - количество исследований

При анализе полученных данных было выяснено, что число положительных стул-тестов сразу после лечения выросло в 6,5 раза.

Полученные данные можно трактовать с точки зрения свойств хеликобактерной инфекции. Формирование внутриклеточного «депо» НР-инфекции происходит как естественным путём на фоне длительного психоэмоционального стресса, когда возникает синдром «усталости париетальной клетки» и НР проникает внутрь клетки, которая не может продуцировать соляную кислоту, так и искусственным путём за счёт блокировки кислотопродуцирующей функции париетальных клеток (ПК) при использовании ингибиторов протонной помпы (ИПП), при этом в обоих случаях бактерии сами начинают влиять на уровень выработки соляной кислоты в ПК, быстро её нейтрализуя за счёт аммиака, образующегося под воздействием фермента уреазы, как в клетке, так и за её пределами [5, 9]. После проведения эрадикации препаратом висмута – Де-нолом, который является поверхностным антибактериальным препаратом, так как не может глубоко проникать в слизистую желудка, бактерии на поверхности погибают, что освобождает от их воздействия часть вырабатываемой соляной кислоты и способствует повышению кислотности. Хеликобактерная инфекция лучше развивается на поверхности слизистой, чем в замкнутом пространстве клетки, так как остаточный аммиак (ОА), который не был использован для нейтрализации соляной кислоты, легко эвакуируется дальше в кишечник [9]. Кроме того, обладая выраженным хемотаксисом в отношении соляной кислоты, НР стремится в сторону более высокой кислотности. Это, с нашей точки зрения, и способствует выходу бактерий из клетки на поверхность, где её легче уничтожить, так как применение антибиотиков, которые накапливаются внутри слизистой, сразу для эрадикации при наличии внутриклеточных «депо» может способствовать формированию длительных внутриклеточных «депо», но только из неактивных форм НР [10], и эти «депо» могут сохраняться столько, сколько функционирует париетальная клетка – около 1 года [9]. Такой тактике расформирования внутриклеточных «депо», с нашей точки зрения, подходит название «дудочка крысолова». Это является важным моментом в профилактике рака желудка, так как наличие длительного внутриклеточного «депо» активных форм НР-инфекции может повлиять на генетический код клетки и способствовать её мутации [9].

После выхода на поверхность бактерии сталкиваются с феноменом «отдачи» - резким повышением уровня кислотности после проведения поверхностной эрадикации - уничтожения той части бактерий, которые первоначально были на поверхности слизистой, что приводит к усилению уреазной активности вышедших бактерий и повышению уровня аммиака. Снижения уровня аммиака через 2 недели после эрадикации при сохранённой высокой концентрации НР-инфекции на слизистой связано со стабилизацией уровня кислотности как естественным путём, так и за счёт активной нейтрализации соляной кислоты бактериями, вышедшими из внутриклеточного «депо» [9].

Выводы:

1. Повышение уровня аммиака при проведении ХЕЛИК-теста сразу после проведения первичной эрадикации препаратами висмута является следствием выхода НР-инфекции из внутриклеточного «депо» и феномена «отдачи» (повышения уровня кислотности желудочного сока).

2. Снижения уровня аммиака через 2 недели после эрадикации при сохранённой высокой концентрации НР-инфекции на слизистой связано со стабилизацией уровня кислотности как естественным путём, так и за счёт активной нейтрализации соляной кислоты бактериями, вышедшими из внутриклеточного «депо».

3. Контроль ХЕЛИК-теста и стул-теста надо проводить сразу после эрадикации с целью определения необходимости продолжения лечения с использованием схем, которые включают не только препараты висмута, но и антибиотики.

Література/References:

1. Степанов Ю.М., Будзак И.Я. Маастрихтский консенсус – 5: аналитический обзор положений // Гастроэнтерологія. – 2017. – Том 51, № 1. – С. 36 – 45. [Stepanov Yu.M., Budzak I.Ya. Maastricht consensus - 5: an analytical review of the provisions // Gastroenterology. - 2017. - Volume 51, No. 1. - P. 36 - 45.]
2. Ильчишина Т.А. Комплаенс при эрадикации *Helicobacter pylori*: современные подходы к повышению приверженности и результаты собственного

исследования // Лечащий врач. – 2019. - № 5. – С. 71-77. [*Ilchishina T.A. Compliance with Helicobacter pylori eradication: modern approaches to increasing adherence and the results of our own research // Attending physician. - 2019. - No. 5. - P. 71-77.*]

3. Евсютина Ю.В. Эрадикация *H. pylori*: современный взгляд на старую проблему// Российский медицинский журнал. – 2016. - № 11. – С. 673-677. [*Yevsyutina Yu.V. H. pylori eradication: a modern view of an old problem // Russian medical journal. - 2016. - No. 11. - P. 673-677.*]

4. Авраменко А.А. Патогенетическая обоснованность появления феномена «гиперуреазной активности» при низкой концентрации хеликобактерной инфекции после проведения неполной эрадикации // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2020. - № 4 (62). – С.45 – 50. [*Avramenko A.A. Pathogenetic substantiation of the appearance of the phenomenon of "hyperurease activity" at a low concentration of Helicobacter pylori infection after incomplete eradication // Actual problems of transport medicine. - 2020. - No. 4 (62). - P. 45 - 50.*]

5. Авраменко А.А. Влияние внутриклеточных «депо» хеликобактерной инфекции на сроки обострения хронического неатрофического гастрита // Клінічна та експериментальна патологія. - 2016.- Том XV, № 2 (56) (Ч.1). - С.8 – 11. [*Avramenko A.A. Influence of intracellular "depots" of Helicobacter pylori infection on the timing of exacerbation of chronic non-atrophic gastritis // Klinichna and experimental pathology. - 2016.- Volume XV, No. 2 (56) (Part 1). - P.8 - 11.*]

6. Авраменко А. А. Достоверность стул-теста при тестировании больных хроническим хеликобактериозом при наличии активных и неактивных форм хеликобактерной инфекции на слизистой оболочке желудка // Сучасна гастроентерологія. - 2014. - № 3 (77). – С. 22 – 26. [*Avramenko A.A. The reliability of the stool test when testing patients with chronic Helicobacter pylori in the presence of active and inactive forms of H. pylori infection on the gastric mucosa // Modern gastroenterology. - 2014. - No. 3 (77). - P. 22 - 26.*]

7. Патент на корисну модель № 128945 Україна, UA, МПК GO1N 33/497(2006.01), A61B 5/091(2006.01) Спосіб тестування гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз за допомогою ХЕЛІК-тесту / А.О. Авраменко, О.А.Авраменко – у 2018 05050; Заявл. 07.05.2018; Опубл. 10.10.2018; Бюл. № 19.–3 с. [*Patent for corysna model № 128945 Ukraine, UA, IPC GO1N 33/497 (2006.01), A61B 5/091 (2006.01) Method of testing gel bacterial infections in ailments for chronic gel bacteriosis for an additional test HELIK-A. Avramenko, O. A. Avramenko - u 2018 05050; Appl. 05/07/2018; Publ. 10/10/2018; Bul. No. 19. – 3 p.*]

8. Патент на корисну модель № 112 840 Україна, UA, МПК GO1N 33/48 (2006.01) Спосіб тестування гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз за допомогою випорожнення-тесту за Авраменком А.О. /А.О. Авраменко. - у 2016 08013; Заявл. 19.07.2016; Опубл.26.12.2016.; Бюл. № 24. – 3 с. [*Patent for corysna model № 112 840 Ukraine, UA, IPC GO1N 33/48 (2006.01) Method of testing gel bacterial infections in ailments for chronic gel bacteriosis due to the additional vip test for Avramenko A.O. / A.O. Avramenko. - u 2016 08013; Appl. 07/19/2016; Publ. 26.12.2016; Bul. No. 24. - 3 p.*]

9. Авраменко А. А., Гоженко А. И., Гойдык В. С. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии). - Одесса: ООО «РА «АРТ-В», 2008. - 304 с. [*Avramenko A.A., Gozhenko A.I., Goydyk V.S. Peptic ulcer (essays on clinical pathophysiology). - Odessa: ООО "RA" ART-V ", 2008. - 304 p.*]

10. Авраменко А. А. Влияние антибиотиков на формирование долгосрочных внутриклеточных «депо» хеликобактерной инфекции у больных хроническим неатрофическим гастритом // Клінічна та експериментальна патологія. - 2016. - Т. XV, № 3 (57).– С. 3 – 6. [*Avramenko A.A. The effect of antibiotics on the formation of long-term intracellular "depots" of Helicobacter pylori infection in patients with chronic non-atrophic gastritis // Clinical and experimental pathology. - 2016. - T. XV, No. 3 (57). - P. 3 - 6.*]

Робота надійшла в редакцію 26.02.2021 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

А. Г. Кириченко

НЕЙРОНАЛЬНИЙ ЦЕРОИДНИЙ ЛІПОФУСЦИНОЗ: ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Дніпровський інститут традиційної і нетрадиційної медицини;
«Дніпропетровська обласна клінічна дитяча лікарня» ДОР», м. Дніпро

Summary. Kyrychenko A. G. **NEURAL CEROID LIPOFUSCINOSIS: FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT.** - *Institution for Traditional and Alternative Medicine; Regional Clinical Pediatric Hospital (c. Dnepr, Ukraine).* – e-mail: grial2401@gmail.com. Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL), or Batten's disease, is a group of hereditary neurodegenerative diseases characterized by age-dependent onset, epilepsy, visual impairment, progressive intellectual and movement disorders. The disease is autosomal recessive. There are more than seven types, depending on the age and clinical deformities. The article describes a clinical case of a progressive course of NCL 2 with a debut at the age of 3 y.o. in the form of epileptic tonic-clonic seizures with further addition of pyramidal and cerebellar disorders, cognitive and speech disorders. The presented clinical case demonstrates the difficulties not only in the diagnosis of neurodegenerative diseases at the onset, due to the absence of pathognomonic signs of the disease during neurophysiological and neuroimaging examinations, but also the problems of treating this pathology. The need for additional molecular genetic research and the solution of socio-economic problems regarding modern methods of treatment, a combination of enzymatic and genetic variants is actualized.

Key words: neuronal ceroid lipofuscinosis, mutation in the tripeptylpeptidase (TPP 1) gene, epilepsy.

Реферат. Кириченко А. Г. **НЕЙРОНАЛЬНИЙ ЦЕРОИДНИЙ ЛІПОФУСЦИНОЗ (НЦЛ): ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.** - Днепропетровский институт традиционной и нетрадиционной медицины; Днепропетровская областная клиническая детская больница» ДОР», г. Днепр. Нейрональный цероидный липофусциноз (НЦЛ), или болезнь Баттена – группа наследственных нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся возраст - зависимым дебютом, эпилепсией, зрительными нарушениями, прогрессирующими интеллектуальными и двигательными расстройствами. Заболевание аутосомно - рецессивное. Выделяют более семи типов в зависимости от возрастных и клинических дефиниций. В статье описан клинический случай прогрессирующего течения НЦЛ 2 с дебютом в возрасте 3 года в виде эпилептических тонико-клонических припадков с дальнейшим присоединением пирамидных и мозжечковых нарушений, когнитивных и речевых расстройств. Представленный клинический случай демонстрирует трудности не только в диагностике нейродегенеративных заболеваний в дебюте, обусловленные отсутствием патогномоничных признаков болезни при нейрофизиологическом и нейровизуализационном обследовании, но и проблемы лечения данной патологии. Актуализирует необходимость проведения дополнительного молекулярно-генетического исследования и решения социально-экономических проблем относительно современных методов лечения, сочетания ферментного и генетического вариантов.

Ключевые слова: нейрональный цероидный липофусциноз, мутация в гене трипептилпептидазы (TPP 1), эпилепсия.

Реферат. Кириченко А. Г. **НЕЙРОНАЛЬНИЙ ЦЕРОЇДНИЙ ЛІПОФУСЦИНОЗ: ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ.** Нейрональний цероїдний ліпофусциноз (НЦЛ), або хвороба Баттена – група спадкових нейродегенеративних захворювань, що характеризуються вік-залежним дебютом, епілепсією, зоровими порушеннями, прогресуючими інтелектуальними і руховими розладами. Захворювання аутосомно - рецесивне. Виділяють більше семи типів, залежно від вікових та клінічних дефеніцій. У статті описаний клінічний випадок прогресуючого перебігу НЦЛ 2 з дебютом у віці 3 роки у вигляді епілептичних тоніко-клонічних нападів з подальшим приєднанням пірамідних і мозочкових порушень, когнітивних тамовних розладів. Наведений клінічний випадок демонструє труднощі не тільки під час діагностики нейродегенеративних захворювань в дебюті, обумовлені відсутністю патогномонічних ознак хвороби під час нейрофізіологічному й нейровізуалізаційному обстеженнях, а й проблеми лікування даної патології. Актуалізує необхідність проведення додаткового молекулярно-генетичного дослідження і вирішення соціально-економічних проблем щодо сучасних методів лікування, поєднання ферментного і генетичного варіантів.

Ключові слова: нейрональний цероїдний ліпофусциноз, мутація в гені трипептидлпептидази (TRP 1), епілепсія.

Актуальність. Нейрональний цероїдний ліпофусциноз (НЦЛ) – це група генетичних захворювань обміну речовин під назвою лізосомні хвороби накопичення (ЛХН), в основі яких є накопичення в клітинних структурах нейронів й інших тканин токсичного пігменту – ліпофусцину. Насьогодні описано 14 генетичних форм НЦЛ [1–4], повідомляється про більш ніж 360 етіологічних мутацій НЦЛ [8]. НЦЛ (2-, 5-, 6-, 7-го типів) – генетично гетерогенна група, що характеризується подібним віком дебюту. Залежно від клінічної картини хвороби та молекулярно-генетичного дефекту виділяють класичний НЦЛ (2-й тип), фінський фНЦЛ (5-й тип), циганський/індійський або ранній ювенільний цНЦЛ (6-й тип), турецький варіант (7-й тип) [3]. У США і деяких країнах Європи всі типи нейронального цероїдного ліпофусцинозу об'єднані під загальною назвою – хвороба Баттена (МКБ-10: E75.4) [14, 15]. Це захворювання в основному зачіпає дітей і підлітків, проте є рідкісні форми НЦЛ, які проявляються у дорослих. Залежно від клінічної картини і маніфестації симптомів НЦЛ 2 підрозділяється на три форми: вроджену, пізню дитячу, юнацьку форми. Класична форма пізньої дитячої форми НЦЛ широко поширена в усьому світі [10,11].

Частота народження НЦЛ у світі складає 1:25000. Залежно від типу або форми НЦЛ, це захворювання може проявлятися в різний час розвитку дитини чи підлітка. Так НЦЛ 1 типу дає про себе знати до кінця першого року життя малюка, НЦЛ 2 – приблизно в 2–4 роки, НЦЛ 3 типу – в 8–10 років [1, 4].

Як правило, такі діти народжуються здоровими і в перші роки свого життя, до початку захворювання, добре розвинені у фізичному і психологічному аспектах. Хоча в деяких випадках може спостерігатися невелике відставання в розвитку мови або деяких навичок. Для захворювання характерний поступовий початок і наявність одного з трьох ознак: судоми, атаксія (незграбність ходи) і зниження зору. У зв'язку з тим, що ці симптоми можуть бути проявом будь-якої іншої патології ЦНС, а хвороба Баттена настільки рідко зустрічається, що призводить до неправильної та несвоєчасної діагностики даного захворювання [7, 16].

Проте, у міру прогресування захворювання, незабаром діагноз стає очевидним, що призводить до більш серйозного обстеження хворої дитини та її батьків. Підтверджується захворювання визначенням активності ферментів в лейкоцитах крові або культурі клітин шкірних фіброblastів, даними дослідження біоптатів під час електронної мікроскопії та даними генетичного аналізу крові дитини та її батьків.

Тип успадкування – аутосомно - рецесивний, це свідчить, що здорові батьки є носіями нормального і дефектного гена NCL та ймовірність успадкування дефектних генів у майбутньої дитини становить 25 %, тобто дитина успадковує дві копії дефектного гену, по одному від кожного з батьків. Коли обоє батьків несуть один дефектний ген, кожна їхня дитина стикається з одним із чотирьох шансів на розвиток ліпофусцинозу нейронів [13], що розвивається через відсутність нормального гену NCL, який відповідає за синтез ферменту TRP1 (трипептидлпептидаза 1 лізосом), що призводить до накопичення цероїду в нейронах з

подальшим розвитком атрофії великих півкуль мозку і мозочка. У той же час кожна дитина має шанс один з двох успадкувати тільки одну копію дефектного гена. Люди, у яких є тільки один дефектний ген, відомі як носії, тобто у них не розвивається хвороба, але вони можуть передати ген своїм власним дітям. Найчастіше виявляються мутації в гені CLN3, який розташований на короткому плечі хромосоми 16 (16p12.1) [5, 6, 17].

Примітно, що мутації в гені TPP1 є причиною ще одного захворювання – спиноцеребелярної атаксії 7-го типу (SCAR7). При SCAR7 також спостерігають недостатність функції TPP1, хоча активність ферменту здебільшого зберігається, що пов'язано з більш м'якими проявами [17].

Хвороба CLN2 – це переважно пізня дитяча форма нейронального цероїдного ліпофусцинозу й одна з багатьох генетичних ізоформ хвороби Баттена, яка широко поширена в усьому світі, але з найбільшою частотою в західній Фінляндії [8, 9].

Зазвичай перші симптоми НЦЛ2 проявляються у віці 2–4 років (частіше в 3 роки). Маніфестними симптомами є епілептичні напади, затримка мовного розвитку, атаксія. У міру розвитку захворювання спостерігається прогресуюча атрофія головного мозку, з чим пов'язані інтелектуальні порушення, втрата раніше набутих навичок, поступове зниження зору, сліпота, повне знерухомлення, порушення прийому їжі, кома і летальний результат.

Отже, актуальність проведеного дослідження обумовлена тим, що НЦЛ-2 – рідкісне (орфане) генетичне захворювання. В Україні хворіють на це захворювання трохи більше десятка дітей. Хвороба звичайно виявляється в 2–4 роки і до перших ознак регресу розвитку дитини в поєднанні з нападами епілепсії, практично не діагностується. Але після того, як хвороба проявилася, на порятунок дітей залишаються лічені місяці. Без лікування дитина протягом кількох років втрачає зір, навички мовлення, можливість ходити і через кілька років помирає в підлітковому віці.

В даний час не розроблено ефективного лікування НЦЛ. Підбір антиепілептичних препаратів починають з препаратів вальпроєвої кислоти. Засвідчено високу ефективність ламотриджину. Препаратом вибору також є бензодіазепіни, які не тільки знижують частоту епілептичних нападів, але й покращують м'язовий тонус. Препаратами другої черги є антиепілептичні препарати нового покоління: левітірацетам, сабріл, окскарбазепін, топіромат. Препарати з групи карбамазепіну і фенітоїну, в деяких випадках, сприяють почастішанню нападів і з загальним клінічним погіршення стану. Препарат трихексфеніділ (Trihexyphenydidil) призначають для корекції м'язового тонусу і зниження гіперсаливації. Також проводиться нейрометаболична, нейротрофічна терапія (вітаміни групи В, Е).

Лікування є симптоматичним, проте останнім часом були розроблені нові методи, як замісна ферментна і генна терапія тощо. Прогноз даного захворювання несприятливий.

Мета дослідження – розробити тактику своєчасної діагностики нейродегенеративних захворювань (НЦЛ) у дебюті та профілактики ранньої дитячої смертності за даної патології.

Матеріали та методи. Дослідження містило аналіз медичної документації, даних неврологічного статусу, молекулярно-генетичного, електроенцефалографічного і нейровізуалізаційного обстеження [2].

Результати та обговорення. Проведено соматичне і неврологічне обстеження хлопчика К., 2011 р. н., який надійшов до неврологічного відділення КП «Обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради» через погіршення самопочуття дитини і почастішання епілептичних нападів.

Хлопчик народився на 40 тижні, вага при народженні 4150 г, Апгар 7/8, постнатальний період: в нормі. Почав ходити самостійно в 10 місяців. Щеплення: згідно з програмою щеплень. Шкірна алергія після однієї з щеплень проти дифтерії, коклюшу та поліомієліту. За словами мами, без судом після цього щеплення. Вагітність у мами: спонтанна, без ліків, без захворювань матері. Дослідження під час вагітності: без генетичних тестів. Між батьками немає кровного споріднення. Сиблінги: відсутні. Викидні: один. Пологи – кесарів розтин. Розвиток дитини в цілому нормальне до 3 років, зазначалося легке відставання в розвитку мови. Дитина має вроджену аневризму міжпередсердної перегородки (тип R) з функціонуючим відкритим овальним вікном і двома вторинними дефектами.

Анамнез медичної документації показав, що вперше в 3 роки у дитини розвинувся генералізований тоніко - клонічний напад під час гри вдома. Звернулися до невролога. Було

проведено ЕЕГ - дослідження (лютий, 2014 р.) і виявлена епілептична активність у вигляді гострої-повільної хвилі праворуч в лобно-скроневій області у вигляді поодиноких комплексів за типом «пік-хвиля» з тенденцією до білатеральної синхронізації після фотостимуляції. Після консультації невролога дитині був призначений карбамазепін, після чого напади у дитини почастишали і з'явилися різного типу, включаючи генералізовані тоніко - клонічні, міоклонічні судоми, тонічноклонічні односторонні рухи з оромандибулярними автоматизмами. Частота нападів була 1–2 рази на місяць. Призначені протисудомні препарати: кепсра з травня 2014 року, конвулекс (вересень, 2014 року).

Через рефрактерність захворювання і агравацією нападів диференціальна діагностика проводилася між епілепсією, хворобою Вандер - Кнаппа (прогресуючою лейкоенцефалопатією) і прогресуючими міоклонус - епілепсіями, зумовленими нейродегенеративними захворюваннями – гангліозидами та мітохондропатіями. У квітня 2015 року хлопчик почав нестійко ходити, іноді падати. Потім приєдналася атаксія, мовні розлади і елементи аутичної поведінки. З серпня 2015 р. самостійно перестав ходити, сидіти і розмовляти. Наросла частота нападів до 3-х разів на добу, тривалістю до 2-х хвилин. У зв'язку з почастишенням нападів в липні 2015 року кеппру замінили на сабріл (максимальні дози), потім на фелбамат і фрізіум з подальшим скасуванням вальпроєвої кислоти. На тлі прийому фелбамату зазначалося тимчасове припинення нападів. Зі слів матері, дитина була в ідеальному стані при комбінованій терапії препаратами фрізіум (10 мг два рази на день), фелбамат (600 мг вранці і 300 мг ввечері) і сабріл (500 мг два рази на день). Слід зазначити, що доза препарату фелбамату була зменшена до 375 мг два рази на день (замість 600 мг два рази на день) внаслідок побічних ефектів у вигляді зупинок дихання уві сні. Через зменшення дози антиконвульсантів (фелбамату) епілептичні напади відновилися.

При імунологічному дослідженні було виявлено підвищення кількості антитіл IgG до капсульного і ядерного антигенів вірусу Епштейна - Барр (в 2 рази) і до цитомегаловірусу – в 50 разів. ЕЕГ - дослідження показало багатовогнещеву епілептичну активність, поліспайкові й хвильові комплекси (міоклонічні). МРТ мозку (вересень 2015) показала генералізовану атрофію паренхіми, включаючи атрофію мозочка, дилатацію шлуночків.

Через регрес розвитку дитини і наявність фармакорезистентної епілепсії було проведене хромосомне мікроматричне дослідження (включаючи втрату гетерозигітності) і тест на ламку X - хромосому з подальшим повним секвенуванням екзону для дитини та її батьків, а також дослідження очного дна, креатинінкінази і генетична консультація батьків з результатами тестів перед плануванням наступної вагітності.

Проведений хромосомний мікроматричний аналіз (2015 р.) у дитини і його батьків не виявив ознак хромосомної нестачі або надлишку в локалізаціях, відомих як патогенні і/або викликають відомий специфічний генетичний синдром, але виявив додавання 763 kb ДНК у хромосомі 5p13.2, яке відповідне 8 генам, з яких 1 – типу OMIM_Morbid. Генетичний чіп складає arr (1-22) x2, (XY) x1 чоловіча стать (табл. 1).

Таблиця 1 – Кількісні зміни генетичного чіпа (клінічне значення яких невідомо)

Хромосомна область	Тип порушення	Розмір	Координати	Число генів	Гени типу OMIM_Morbid	Класифікація
5p13.2	додавання	763 kb	chr5:33,991,267-34,753,794	8	<u>AMACR</u>	невідомо

В таблиці 1 відображена геномна локалізація згідно Genomebuild GRCh37. Отримані результати, на підставі сучасної медичної літератури, неможливо класифікувати як патогенні або поліморфні. Зміни, що класифіковані в цій таблиці як «схожі на доброякісні», були перевірені та підтверджені, як доброякісні з високою ймовірністю.

Таким чином, проведене генетичне дослідження не вказало на хромосомні зміни, пов'язані з високою ймовірністю з будь-яким відомим порушенням, генетичним або неврологічним синдромом. Разом з тим знайдено додавання приблизно 0,8 Мб ДНК у хромосомі 5p13.2, значення якого невідомо.

На підставі наявності фармакорезистентної епілепсії, порушення розвитку і змін головного мозку під час МРТ дослідження був зроблений висновок, що у дитини

прогресуюче нейрогенетичне захворювання з мозковою і мозочковою атрофією, для діагностики якого необхідне проведення генетичного дослідження (секвенування екзону).

У лютому 2016 року дитині і його батькам проведено секвенування екзону. Були виявлені варіанти, які були також підтверджені секвенуванням по Сангеру: в екзоні 6 гетерозиготний патогенний варіант гена TPP-1, який викликає розвиток нейронального цероїдного ліпофусцинозу в пізньому дитячому віці. Виявлений варіант був також виявлений в гетерозиготному стані у батька пробанда.

Також в екзоні 7 був виявлений гетерозиготний варіант гена TPP-1, який теж викликає розвиток нейронального цероїдного ліпофусцинозу в пізньому дитячому віці. Слід зазначити, що в літературі була описана інша нуклеотидна зміна тієї ж локалізації, що викликає іншу амінокислотну зміну. Зазначений варіант був також виявлений в гетерозиготному стані у матері пробанда (див. табл. 2).

Таблиця 2 – Клінічно значущі варіанти зі значним перекриттям фенотипу у даного пацієнта

Ген (транскрипт)	Нуклеотид (протеїн)	Зиготність			Ким описано	Параметри insilico	Частота рецесивного алеля	Класифікація Варіанту	Розлади (OMIM#, спадковість)
		пацієнт	мати	батько					
TPP-1 (NM_000391.3)	c.622C>T (p.Arg208)	гетеро		гетеро	Sleat та ін., 1997 (PMID: 9295267)	збережено	0,00017	Патогенний (клас 1)	Нейрональний цероїдний ліпофусциноз, тип 2 (AR, 204500)
	c.833A>C (p.Gln278Pro)	гетеро	гетеро		Ju та ін., 2002 (PMID: 12414822)	3/4 пошкоджено	-	Вірогідно патогенний (клас 2)	

Отримані генетичні результати виявилися сумісними з діагнозом «Нейрональний цероїдний ліпофусциноз, тип 2». Ризик повторної патології при майбутніх вагітностях у батьків – 25%. Тому батькам була рекомендована генетична консультація перед плануванням нової вагітності: проведення пренатальної діагностики тестування мутацій в хоріонічних ворсинах (10–12 тижень) або в амніотичній рідині (починаючи з 16 тижня). Також можливо провести передімплантаційне генетичне тестування під час процедури ЕКО.

Крім наявності НЦІ 2 типу у даної дитини, випадково виявлений ще один генетичний варіант, що відноситься до синдрому подовженого інтервалу QT (Таблиця 3).

Таблиця 3 – Випадкові виявлення

Ген (транскрипт)	Нуклеотид (протеїн)	Зиготність	Ким описано	Параметри insilico	Частота рецесивного алеля	Класифікація Варіанта	Розлади (OMIM#, спадковість)
KCNH2 (NM_000238.3)	c.3107G>A (p.Gly1036Asp)	гетеро	Tester DJ та ін., 2005 (PMID: 15840476)	3/4 пошкоджено	0,000085	Патогенний (клас 1)	Синдром подовженого інтервалу QT (AD, 613688, 609620, 613688)

Отримані генетичні результати свідчать про те, що у однієї дитини можлива комбінація різноманітних хромосомних порушень.

Визначені данні останнього МРТ (вересень 2020 року) показали прогресуюче зниження обсягу тканини мозку в інфра- та супратенторіальній областях, значне розширення борозн мозку, бічних шлуночків і екстрааксіального простору. Задня черепна ямка не збільшена, але значно знизився рівень обсягу півкуль мозочка, особливо листків мозочка. Оперкулум щодо відкритий з обох сторін.

Заключення: МР - ознаки атрофії головного мозку і мозочка.

Зараз дитина повністю знерухомлена, ваги не набирає, кахектична. Визначається гіперсалівація. Дихання самостійне, періодично відзначається скупчення слизу у верхніх відділах дихальних шляхів.

Серце – тони в нормі, тахікардія, систолічний шум на верхівці, периферичний пульс промацуються добре. Живіт м'який, не роздутий, без збільшення печінки або селезінки. Хребет – без шкірного дефекту на середній лінії, без гіперчутливості під час постукування по хребту. В свідомості. Звернену мову не розуміє. Завдання не виконує, продуктивному контакту недоступний. Вербальна і невербальна комунікація (усмішка, протягування рук та ін.) відсутні. Очні щілини D = S. Зіниці округлої форми, D = S. Рухи очних яблук у повному обсязі. Стежить за молотком недовго. Ністагму немає. Реакція зіниць на світло збережена. Носогубні складки симетричні. Жвавий глотковий рефлекс. М'язовий тонус кінцівок підвищено за екстрапірамідним типом. Обсяг активних рухів в кінцівках відсутній, пасивні обмежені під час випрямлення та порушені в стопах. Рефлекси колінні і ахіллові високі, рівні. Патологічні рефлекси Бабинського з двох сторін. Відзначаються постійні міоклонії в кінцівках і тулубі.

Отже, проведене дослідження розвитку даного захворювання у вигляді дебюту фармакорезистентної епілепсії у віці 3 років, з подальшим приєднанням рухових, мовних і когнітивних порушень у вигляді повної втрати самостійної вербальної і невербальної комунікації і навичок ходьби, на підставі проведеного МРТ - дослідження (атрофія кори головного мозку і мозочка) і молекулярно-генетичного аналізу секвестрування екзонів дозволило діагностувати у даної дитини НЦЛ 2 типу.

Висновки:

1. Нейрональний цероїдний ліпофусциноз – це група генетичних захворювань обміну речовин під назвою лізосомні хвороби накопичення, в основі яких є накопичення в клітинних структурах нейронів й інших тканин токсичного пігменту –ліпофусцину.

2. При наявності фармакорезистентної епілепсії з прогресуванням частоти і аггравації нападів необхідно проводити не тільки ЕЕГ і нейровізуалізаційне дослідження, але і молекулярно-генетичне, як у дитини, так і у його батьків для виключення нейрогенетичних захворювань.

3. Наведений клінічний випадок демонструє труднощі в діагностиці орфаних захворювань у дебюті, а також відсутність патогномічних ознак захворювання. Актуалізує необхідність вирішення соціально-економічних проблем для запобігання ранньої дитячої смертності за допомогою своєчасного призначення коштовного лікування, як генна та ферментна терапія.

Література:

1. Краева Л. С. Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа. Клинический случай / Л. С. Краева, В. М. Алифирова, Е. С. Королева [и др.] //Бюллетень Сибирской медицины. – Том 18 (4). – 2019. – С . 244–248. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-244-248>.

2. Краснопольская К. Д. Наследственные болезни обмена веществ: справочное пособие для врачей. – М.: РОО Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005. – 364 с.

3. Михайлова С. В. Нейрональные цероидные липофусцинозы. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей; под ред. К. Ю. Мухина. – М.: АртСервисЛтд., 2011. – 608 с.

4. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению/ С. В. Михайлова, Е. Ю. Захарова, А. С. Петрухин. –2015. – 352 с.

5. Офтальмоневрология [Электронный ресурс] / А. С. Никифоров, М. Р. Гусева – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428177.htm>
6. Рисунок. МРТ головного мозга больной Ш.: а – сагиттальный срез, б – аксиальный срез. // Бюллетень сибирской медицины. 2019. – Том 18 (4). – С. 244–248.
7. Cerliponasealfafor CLN2 disease, a promising therapy /Aylward, S. C., Pindrik, J., Abreu, N. J., Cherny, W. B. (etal.) //Expert Opinionon Orphan Drugs. – 2020. – Vol. 8(11). – pp. 445–454. <https://doi.org/10.1080/21678707.2020.1856654>
8. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses/ Kohlschütter, A., Schulz, A., Bartsch, U., &Storch, S. // CNS Drugs. – 2019. – Vol. 33(4). – pp. 315–325. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00620-8>
9. Disease characteristics and progression on patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosistype 2 (CLN2) disease: on observational cohort study/ Nickel M., Simonati A., Jacoby D., Lezius S.(etal.)// LancetChild. Adolesc. Health. – 2018. – Vol. 2 (8). – pp. 582–590. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30179-2.
10. Diagnosis on neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis /Fietz, M., AlSayed, M., Burke, D., Cohen-Pfeffer, J.(etal.)// Molecular Genetics and Metabolism, 2016 – Vol.119 (1–2). – pp. 160–167. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.07.011>
11. Genetics on the neuronal ceroid lipofuscinoses (batten disease) / Mole S. E., Cotman S. L. // Biochim. Biophys. Acta. – 2015. –pp. 2237–2241. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.05.011.
12. Gemfibrozil, food and drug administration - approvedlipid-lowering drug, increases longevity on mouse model on late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis /Ghosh, A., Rangasamy, S. B., Modi, K. K., Pahan, K. //Journal on Neurochemistry. – 2017.– Vol. 141(3). – pp. 423–435. <https://doi.org/10.1111/jnc.13987>
13. Late-onset childhood neuronal ceroid lipofuscinosis: Early clinical and electroencephalographic markers /Beltrán L., Valenzuela G.R., Loos M. (etal.) //Epilepsy Res. – 2018. – pp. 49–52. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.05.005.
14. Neuronal ceroid lipofuscinoses /Nita, D. A., Mole, S. E., Minassian, B. A. // Epileptic Disorders. – 2016, 18(S2). – pp. 73–88. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0844>
15. The neuronal ceroid - lipofuscinoses (Batten disease) /Mole, S. E., Schulz, A., &Haltia, M. //In Rosenberg’s Molecular and Genetic Basis on Neurological and Psychiatric Disease. – 2020. –pp. 53–71. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813866-3.00004-7>
16. Therapeutic landscape for Batten disease: current treatments and future prospects/ Johnson, T. B., Cain, J. T., White, K. A., Ramirez-Montealegre, D. (etal.)//Nature Reviews Neurology. – 2019. – Vol. 15(3). – pp. 161–178. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0138-8>
17. PP1 deficiency: Rare cause on isolated childhood-onset progressive ataxia: Table 1. / Dy, M. E., Sims, K. B., Friedman, J. //Neurology. – 2015. – Vol. 85(14). – pp. 1259–1261. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001876>

References:

1. Kraeva L.S., Koroleva E.S., Alifirova V.M., Kuzmina A.V. A clinical case on neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. Bulletin Siberian Medicine. 2019; 18 (4): 244–248. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-244-248> (in Russ.).
2. Krasnopol’skaya K.D. Hereditary metabolic diseases: Handbook for doctors. Moscow: ROO Center for social adaptation and rehabilitation on children “Fokhat” Publ., 2005: 364 (in Russ.).
3. Drawing. MRI on the brain on patient S.: a – sagittal section, b – axial section. // Bulletin Siberian Medicine. 2019; 18 (4): 244–248 248 (in Russ.)
4. Mikhaylova S.V. Neuronal ceroid lipofuscinoses. Epileptic encephalopathy and similar syndromes on children; edited by K.Yu. Mukhina. Moscow: ArtServis Ltd. Publ., 2011: 608 (in Russ.).
5. Neurometabolic diseases on children and adolescents: diagnostics and approaches to treatment / S.V. Mikhailova, E.Yu. Zakharova, A.S. Petrukhin. – 2015. – 352 с.

6. Ophthalmoneurology [Electronic resource] / A. S. Nikiforov, M. R. Guseva– M.: GEOTAR-Media. <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428177.html>.
7. Cerliponasealfafor CLN2 disease, a promising therapy /Aylward, S. C., Pindrik, J., Abreu, N. J., Cherny, W. B. (et al.) //Expert Opinion on Orphan Drugs. – 2020. – Vol. 8(11). – pp. 445–454. <https://doi.org/10.1080/21678707.2020.1856654>
8. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses/ Kohlschütter, A., Schulz, A., Bartsch, U., &Storch, S. // CNS Drugs. – 2019. – Vol. 33(4). – pp. 315–325. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00620-8>
9. Disease characteristics and progression on patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: on observational cohort study/ Nickel M., Simonati A., Jacoby D., Lezius S.(etal.)// Lancet Child. Adolesc. Health. – 2018. – Vol. 2 (8). – pp. 582–590. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30179-2.
10. Diagnosis on neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis /Fietz, M., Al Sayed, M., Burke, D., Cohen-Pfeffer, J.(et al.)// Molecular Genetics and Metabolism, 2016 – Vol.119 (1–2). – pp. 160–167. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.07.011>
11. Geneticsoftheneuronalceroidlipofuscinoses (battendisease) / Mole S. E., Cotman S. L. // Biochim. Biophys. Acta. – 2015. –pp. 2237–2241. DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.05.011.
12. Gemfibrozil, food and drug administration – approved lipid-lowering drug, increases longevity on mouse model on late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis /Ghosh, A., Rangasamy, S. B., Modi, K. K., Pahan, K. //Journal Neurochemistry. – 2017.– Vol. 141(3). – pp. 423–435. <https://doi.org/10.1111/jnc.13987>
13. Late-on set childhood neuronal ceroid lipofuscinosis: Early clinical and electroencephalographic markers /Beltrán L., Valenzuela G.R., Loos M. (et al.) //Epilepsy Res. – 2018. – pp. 49–52. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.05.005.
14. Neuronal ceroid lipofuscinoses /Nita, D. A., Mole, S. E., Minassian, B. A. // Epileptic Disorders. – 2016, 18(S2). – pp. 73–88. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0844>
15. The neuronal ceroid - lipofuscinoses (Batten disease) /Mole, S. E., Schulz, A., & Haltia, M. //In Rosenberg’s Molecular and Genetic Basis on Neurological and Psychiatric Disease. – 2020. –pp. 53–71. Else vier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813866-3.00004-7>
16. Therapeuticl and scape for Batten disease: current treatments and future prospects/ Johnson, T. B., Cain, J. T., White, K. A., Ramirez-Montealegre, D. (et al.) // Nature Reviews Neurology. – 2019. – Vol. 15(3). – pp. 161–178. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0138-8>
17. PP1 deficiency: Rare cause of isolated childhood-onset progressive ataxia: Table 1. / Dy, M. E., Sims, K. B., Friedman, J. //Neurology. – 2015. – Vol. 85(14). – pp. 1259–1261. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001876>

Робота надійшла в редакцію 01.02.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Л. С. Бабінець¹, Н. О. Шевченко²

ВІКОВИЙ ТРЕНД ПАРАМЕТРІВ ЕНДОТОКСИКОЗУ, ЛПЕРОКСИДАЦІЇ ТА ФЕРМЕНТНИХ І НЕФЕРМЕНТНИХ АНТИОКСИДАНТІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТИ

¹ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ
України», Тернопіль

²Одеський Національний медичний університет, Одеса

Summary. Liliya Babinets¹, Nataliya Shevchenko². **AGE TREND OF THE PARAMETERS OF ENDOTOXICOSIS, LIPID OXIDATION, ENZYMAL AND NON-ENZYMAL ANTIOXIDANTS IN CHRONIC PANCREATITIS.** - *I. Ya. Gorbachevsky Higher Educational Institution "Ternopil State Medical University of Ministry of Health of Ukraine"*¹; *Odessa National Medical University, Ukraine*²; e-mail: natusua9@gmail.com. **The objective:** to assess the indicators of lipid peroxidation, endogenous intoxication and the antioxidant defense system in chronic pancreatitis (CP) in terms of age. **Materials and methods.** 247 patients of different ages (from 21 to 75 years old) with a diagnosis of CP were examined. The control group consisted of 30 apparently healthy patients of different ages without clinical signs of CP. LPO was assessed by the level of malonic aldehyde (MA) and was determined by the reaction with thiobarbituric acid according to the method of V.B. Gavrilova et al. Work antioxidant defense systems (AOD) were determined by the level of SOD; CB in blood serum (according to Rovinj); free glutathione (SH-groups) was determined by the Boyer method with sodium p-mercurbenzoate; catalase (according to the level of splitting of hydrogen peroxide and determination of the ratio of the catalase number to the number of erythrocytes. Statistical processing of the results obtained during the study was carried out using a personal computer using standard Microsoft Excel and Statistica 6.0 software packages. and evaluated by Student's criteria (t-test). **Results.** It was found that in patients of different age categories of CP, there was a significant activation of LPO in terms of MDA, an increase in endogenous intoxication (EI) in terms of SM levels and EI reactions, as well as a decrease in enzymatic (in terms of SOD, catalase levels) and nonenzymatic (in terms of free glutathione, retinol tocopherol) the composition of the AOD system ($p < 0.05$). It was found that LPO activation in terms of MDA, SM and EI reactions significantly increased in the middle age category ($p < 0.05$) and in CP patients older than 66 years ($p < 0.001$). It was found that with an increase in the biological age of patients with CP, the body's defense mechanisms are depleted with an increase in the phenomena of oxidative stress and endotoxycosis according to the data of a decrease in the SOD indicator ($p < 0.05$) and ($p < 0.001$) and catalase ($p < 0.001$) in patients of average and elderly, respectively. The study of the vitamin balance showed a different degree of reliability of a decrease in the level of retinol and tocopherol in the groups of patients with CP of older age, and in the group of elderly patients the levels of vitamins were below normal ($p < 0.001$). **Conclusion:** It has been established that it is possible to allow the development of differentiations of children before the dispensary care for ailments on the CP in the fallowness of certain peculiarities, and the prognosis of polyinternal damages is more accurate and timeless.

Key words: chronic pancreatitis, ailments of the disease, antioxidant system, lipid peroxidation, endotoxycosis

Реферат. Бабинец Л. С¹, Шевченко Н. А². **ВОЗРАСТНОЙ ТРЕНД ПАРАМЕТРОВ ЭНДОТОКСИКОЗА, ОКСИДАЦИИ ЛИПИДОВ, ФЕРМЕНТНЫХ И НЕФЕРМЕНТНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ.** - *Тернопольский Национальный Медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины*¹; *Одесский Национальный Медицинский университет*². Хронический панкреатит (ХП) относят к наиболее распространенным заболеваниям пищеварительной системы. В статье проанализированы результаты показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), эндогенной интоксикации (ЭИ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у больных ХП разных возрастных групп. **Цель.** Оценить показатели ПОЛ, ЭИ и системы АОЗ при ХП в возрастном аспекте. **Материалы и методы.** Обследовано 247 пациентов разного возраста (от 21 до 75 лет) с диагнозом ХП. Группу контроля составили 30 практически здоровых пациентов разного возраста без клинических признаков ХП. Оценку ПОЛ проводили по уровню малонового альдегида (МА) по реакции с тиобарбитуровой кислотой по методу В. Б. Гаврилова с соавт. АОЗ определяли по уровню СОД; ЦП в сыворотке крови (по Равин); глутатион свободный (SH-группы) определяли методом Вуег с п-меркурбензоатом натрия; каталазу - по уровню расщепления перекиси водорода и определением соотношения каталазного числа с количеством эритроцитов. Статистическая обработка результатов, полученных в ходе исследования, проводилась с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. по критериям Стьюдента (t - критерий). **Результаты.** Установлено, что у больных ХП разных возрастных групп имеет место достоверная активизация ПОЛ по МДА, СМ и реакции ЭИ, а также ослабление ферментного (СОД, каталаза) и неферментного (по состоянию свободного глутатиона, ретинола и токоферола) состава системы АОЗ (p<0,05). Данные показатели достоверно увеличиваются в средней возрастной категории (p<0,05) и у пациентов ХП старше 66 лет (p<0,001). У пациентов с ХП среднего и пожилого возраста происходит истощение защитных механизмов при нарастании явлений окислительного стресса и эндотоксикоза и уменьшении показателей СОД (p<0,05) и (p<0,001) и каталазы (p<0,001). Исследование витаминного баланса показало разную степени достоверности снижение уровня ретинола и токоферола в группах больных ХП более старшего возраста, причем в группе пациентов пожилого возраста уровни витаминов были ниже нормы (p<0,001). **Выводы.** Установленные факты позволяют разработать дифференцированный подход к диспансеризации больных ХП в зависимости от возрастных особенностей течения заболевания, а также прогнозировать полинутриентные нарушения.

Ключевые слова: хронический панкреатит, больные разного возраста, антиоксидантная система, перекисное окисление липидов, эндотоксикоз

Реферат. Бабінець Л. С., Шевченко Н. О. **ВІКОВИЙ ТРЕНД ПАРАМЕТРІВ ЕНДОТОКСИКОЗУ, ЛПЕРОКСИДАЦІЇ ТА ФЕРМЕНТНИХ І НЕФЕРМЕНТНИХ АНТИОКСИДАНТІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ.** Хронічний панкреатит (ХП) відносять до найбільш розповсюджених захворювань травної системи. У статті проаналізовано результати показників синдрому перекисного окислення ліпідів, ендогенної інтоксикації та системи антиоксидантного захисту у хворих різного віку на ХП. **Мета.** дослідити показники пероксидації ліпідів, ендогенної інтоксикації та системи антиоксидантного захисту при хронічному панкреатиті у віковому аспекті. **Матеріали та методи.** Обстежено 247 пацієнтів різного віку (від 21 до 75 років) з діагнозом ХП. Групу контролю склали 30 практично здорових пацієнтів різного віку без клінічних ознак ХП. Оцінку ПОЛ проводили за рівнем малонового альдегіду (МА) по реакції з тиобарбітуровою кислотою за методом В. Б. Гаврилова з співавт. АОЗ визначали за рівнем СОД; ЦП в сироватці крові (по Равин); глутатіон вільний (SH-групи) визначали методом Вуег з п-меркурбензоатом натрію; каталазу - за рівнем розщеплення перекису водню і визначенням співвідношення каталазного числа з кількістю еритроцитів. Статистична обробка результатів, отриманих в ході дослідження, проводилася з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel і Statistica 6.0. за критеріями Стьюдента (t - критерій). **Результати.** Встановлено, що у хворих ХП різних вікових груп має місце достовірна активізація ПОЛ по МДА, СМ і реакції ЕІ, а також ослаблення ферментного (СОД, каталаза) і неферментного (за станом вільного глутатіону, ретинолу і токоферолу) складу системи АОЗ (p <0,05). Дані показники достовірно збільшуються в середній віковій

категорії ($p < 0,05$) і у пацієнтів ХП старше 66 років ($p < 0,001$). У пацієнтів з ХП середнього та похилого віку відбувається виснаження захисних механізмів при наростанні явищ оксидативного стресу і ендотоксикозу і зменшенні показників СОД ($p < 0,05$) і ($p < 0,001$) і каталази ($p < 0,001$). Дослідження вітамінного балансу показало різного ступеня достовірності зниження рівня ретинолу та токоферолу в групах хворих ХП більш старшого віку, причому в групі пацієнтів похилого віку рівні вітамінів були нижче норми ($p < 0,001$).

Висновки. Встановлені факти дозволять розробити диференційований підхід до диспансеризації хворих ХП в залежності від вікових особливостей перебігу захворювання, а також прогнозувати полінутрієнтні порушення.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хворі різного віку, антиоксидантна система, перекисне окислення ліпідів, ендотоксикоз

Актуальність. Серед усіх захворювань шлунково-кишкового тракту хронічний панкреатит (ХП) викликає чи не найбільше запитань, оскільки належить до поліетіологічних і поліморбідних захворювань, яке характеризується запальними та дегенеративними змінами у підшлунковій залозі (ПЗ), часто протікає тяжко і безперервно рецидивує і з віком призводить до низки ускладнень [2, 3].

Згідно із віковою класифікацією ВООЗ (2015) виділяють наступні вікові періоди: від 25 до 45 років - молодий вік, 46 - 65 років - середній, 66 - 75 років - похилий, 75 - 90 років - старечий і після 90 років - вік довгожителів. За даними цієї класифікації, похилий вік починається з 65 років, що пов'язано з тим, що в більшості розвинутих країн пенсійний вік встановлюють саме в цей період, а не в 60 років, як у нашій державі. Спроби розподілу за віковими групами певною мірою визначаються середньою тривалістю життя людини, зміни якої напряму залежать від терміну настання старості. Найбільш значимі зміни, що свідчать про старіння, спостерігаються у середньому віці та пов'язані з фізіологічними особливостями організму [8, 9, 13].

За останніми даними, середня тривалість життя в Україні для жінок становить 73 роки, а для чоловіків - 58 років. Суттєво, що по всьому світі простежується процес збільшення кількості людей похилого і старечого віку. За прогнозами ООН, на 2025 рік чисельність людей, старших за 60 років, перевищить 600 млн і становитиме понад 15 % всього дорослого населення планети [9, 11]. На сьогодні спостерігається чітке зростання поширеності патології ПЗ в осіб молодого працездатного віку, однак загострення хронічного процесу у разі певних умов відбувається у всіх вікових категоріях. Маніфестація запального процесу у ПЗ починається з ушкоджувальної дії на залозу одного або сукупності декількох етіологічних чинників. Це також потребує урахування при вивченні вікових характеристик ХП.

Слід наголосити на тому, що за наявності екзогенних та ендогенних дестабілізуючих факторів, що нерідко призводить до захворювань шлунково-кишкового тракту, розвивається гострий або хронічний стрес [1]. Одним із проявів сили та тривалості стресорного впливу є активація процесів вільнорадикального окиснення ненасичених жирних кислот, які безпосередньо регулюють фізико-хімічні процеси, що протікають на клітинному та субклітинному рівнях. У фізіологічних умовах при відсутності патології антиоксидантна система (АОС) захищає цілісність клітинних мембран від руйнівальної дії окиснювальних реакцій і контролює процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і білків [7, 10]. Віковий тренд даних процесів при ХП потребує поглибленого вивчення, що й мотивувало до проведення даного дослідження

Мета: дослідити показники пероксидації ліпідів, ендогенної інтоксикації та системи антиоксидантного захисту при хронічному панкреатиті у віковому аспекті.

Матеріали та методи. На базі поліклініки НКП «Тернопільська міська комунальна лікарня №2» та НКП «Одеський обласний клінічний медичний центр ООР» було обстежено 247 хворих різного віку на ХП. Об'єкт дослідження - «Медична карта амбулаторного хворого» (ф. 025/о) та «Медична карта стаціонарного хворого» (ф. 003/о) пацієнтів різного віку з ХП впродовж 2014 -2020 р.р. Діагноз «хронічний панкреатит» було встановлено на підставі клінічного протоколу, прийнятого у відповідності до Наказу № 638 МОЗ України від 10.09.2014 р [5].

Критерії включення у дослідження: пацієнти віком від 21 до 75 років, яким

встановлено діагноз ХП поза загостренням (часто неповна ремісія), середній вік - (53,2±1,4) роки; чоловіків – 133 (53,8 %), жінок – 114 (46,2 %).

Критерії виключення: захворювання крові та онкологічні процеси, гострі інфекційні захворювання впродовж останніх 3-х місяців, загострення хронічної патології, стан декомпенсації життєво важливих органів, вагітність.

Групу контролю склали 30 практично здорових пацієнтів різного віку без клінічних ознак ХП, співставних за статтю і соціальним статусом.

Оцінку ПОЛ проводили за рівнем малонового альдегіду (МА) і визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за методом В. Б. Гаврилова із співавт. [4], параметри АОС - за вмістом у крові супероксиддисмутази (СОД), що визначали за здатністю конкурувати з нітротетразолоєм синім за супероксидні аніони; зі вмістом церулоплазміну (ЦП), що визначали за [4]; пулом вільного глутатіону (SH-групи), що визначали методом Воуег з п-меркурбензоатом натрію; вмістом каталази, що визначали за розщепленням перекису водню і співвідношенням каталазного числа до кількості еритроцитів (у млн в 1 мкл крові). Вміст ретинолу в плазмі крові визначали методом гідролізу й екстракції його з плазми за допомогою органічних розчинників і наступною спектрофотометрією. Визначення токоферолу проводили за окисненням токоферолів хлорним залізом і визначенням двовалентного заліза із наступним комплексуванням із 2-2-дипіридиллом. Оцінювання ендогенної інтоксикації (ЕІ) проводили за вмістом молекул середньої маси (МСМ1 і МСМ2) за методикою Габрієляна [13] із визначенням оптичних густин сироватки крові, звільненої від високомолекулярних білків і ліпідів, при довжинах хвиль 254 і 280 нм. Індекс ЕІ (ІЕІ) оцінювали за сорбційною здатністю еритроцитів (за методикою А.А. Тогайбаєва і співавт.) [6]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням стандартних пакетів Microsoft Excel та Statistica 6.0 й оцінювали за критеріями Стюдента (t-критерій).

Обговорення результатів

Аналіз ПОЛ, а саме ненасичених жирних кислот, ендотоксикозу та АОС у хворих з ХП різного віку представлено в табл. 1. У рамках дослідження встановлено наявність у хворих на ХП достовірної активізації ПОЛ за показником МА, посилення ЕІ за рівнями МСМ та ІЕІ, а також ослаблення ферментних (за рівнями СОД, каталази) та неферментних (за станом пулу вільного глутатіону, ретинолу та токоферолу) АОС. Достовірне зростання вмісту ЦП у загальній групі стосовно з показником групи контролю, на нашу думку, обумовлено наявністю незначної активності запального процесу в організмі пацієнтів з ХП навіть поза загостренням.

Таблиця 1 – Стан параметрів ПОЛ-АОС та ендотоксикозу при ХП, n=247

Параметри ЕІ, ПОЛ-АОС	Група порівняння	
	Контрольна група (n=30)	Пацієнти з ХП (n=247)
МСМ1, ум.од.	332,10±2,63	476,41±7,32*
МСМ2, ум.од.	149,50±1,22	228,51±2,96*
ІЕІ, %	28,23±1,21	54,35±0,98*
МА, ммоль/л	2,798±0,094	5,221±0,099*
SH-групи, ммоль/л	71,20±2,13	60,93±1,34*
СОД, ум.од.	64,21±2,85	43,35±0,68*
Каталаза, %	18,38±0,87	14,46±0,99*
ЦП, мг/л	239,60±2,60	319,26±6,62*
Токоферол, мкмоль/л	114,05±0,35	62,74±1,73*
Ретинол, мкмоль/л	1,64±0,02	0,71±0,01*

Примітка: * - достовірна вірогідність зміну порівнянні з показниками групи контролю.

У табл.2 наведено параметри ПОЛ-АОС та ЕІ у пацієнтів різних вікових груп з ХП. Встановлено посилення явищ оксидативного стресу при ХП із збільшенням біологічного віку. З різним ступенем достовірності це положення доведено стосовно показників МА, МСМ та ІЕІ, що засвідчило активацію ПОЛ і накопичення токсичних продуктів в організмі

хворих на ХП навіть поза загостренням, яке прогресує із віком. В той же час встановлено, що зі збільшенням біологічного віку хворих на ХП відбувається зниження показників системи АОС.

Таблиця 2 – Віковий тренд параметрів ЕІ, ПОЛ-АОС при ХП

Показник ЕІ, ПОЛ, АОСЗ	Група контролю (n=30)	Хворі різного віку на ХП, n=247		
		до 45 р. (n=83)	46-65 р. (n=86)	старші 66 р. (n=78)
СМ, ум.од., при 254 нм	332,10±2,63	448,92±13,04*	569,91±8,47** p<0,001	642,40±12,76** p<0,001
СМ, ум.од., при 280 нм	149,50±1,22	176,81±5,12*	224,66±2,95** p<0,001	261,59±3,12** p<0,001
РЕІ, %	28,23±1,21	43,11±0,96*	57,71±1,58** p<0,05	64,16±1,86** p<0,01
МДА, ммоль/л	2,798±0,094	4,68±0,07*	5,73±0,06** p<0,05	6,34±0,09** p<0,001
SH-групи, ммоль/л	71,20±2,13	63,34±0,21*	54,67±0,52** p<0,001	51,58±0,66** p<0,05
СОД, ум.од.	64,21±2,85	52,76±1,12*	44,22±0,58** p<0,05	36,41±1,13** p<0,001
Каталаза, %	18,38±0,87	17,47±1,96	15,03±1,06*	12,89±1,14*
Церуло-плазмін, мг/л	239,60±2,60	347,76±8,89*	312,45±2,19** p<0,001	296,74±2,03** p<0,001
Токоферол, мкмоль/л	114,05±0,35	71,26±3,56*	56,42±1,34** p<0,001	39,09±2,11** p<0,001
Ретинол, мкмоль/л	1,64±0,02	0,78±0,03*	0,56±0,01** p<0,001	0,45±0,02** p<0,001

Примітки:
* - достовірність різниць стосовно групи контролю (p<0,001);
** - достовірність різниць стосовно хворих на ХП до 45 р. (p<0,001);
p – достовірність різниць стосовно попередньої групи хворих.

Слід наголосити про вірогідне зниження ЦП в хворих на ХП більш старшого віку (понад 66 років) на тлі загального підвищення цього показника при ХП. Встановлення даної тенденції дозволяє зробити висновок про виснаження захисних механізмів організму при настанні явищ оксидативного стресу та ендотоксикозу, що посилюється із віком.

Дослідження вітамінного балансу показало різного ступеня достовірності зниження рівня вітамінів в групах хворих на ХП більш старшого віку, причому в групі пацієнтів похилого віку рівні вітамінів були нижчими за норму, тому в цій віковій групі констатовано достовірний гіповітаміноз ретинолу і токоферолу. Таким чином, зниження вмісту токоферолу і ретинолу із постарінням хворих на ХП свідчить про зниження вітамінного статусу хворих із віком і виснаження системи АОС, що є патогенетичним чинником прогресування ХП.

Встановлені факти дозволять розробити диференційований підхід до ведення пацієнтів із ХП різних вікових груп, а також запропонувати диференційовані програми комплексного лікування пацієнтів із ХП із урахуванням вікового тренду ЕІ, ПОЛ-АОС.

Висновки:

1. Встановлено наявність достовірної активації перекисного окиснення ліпідів за показником МА, посилення ендогенної інтоксикації за рівнями МСМ та ІЕІ, а також ослаблення ферментної (за вмістом СОД і каталази у сироватці крові) та неферментної (за вмістом вільного глутатіону, ретинолу і токоферолу у сироватці крові) ланок системи антиоксидантного захисту (p<0,05), що вірогідно поглиблюються із збільшенням біологічного віку.

2. Встановлено активацію церулоплазміну в молодшій і середній вікових групах ($p < 0,05$) стосовно групи контролю і зниження його активності у пацієнтів на ХП віком понад 66 років ($p < 0,001$), що свідчить про зниження захисного потенціалу системи церулоплазміну у старшій віковій групі.

3. Зниження вмісту токоферолу і ретинолу у старшій віковій групі пацієнтів із ХП досягає рівня гіповітамінозу даних вітамінів - антиоксидантів і доводить наявність трофолаєтної вітамінної недостатності, яка прогресує з віком, що є одним із чинників зниження функціональної здатності підшлункової залози із постарінням.

У перспективі подальших досліджень – запропонувати і науково обґрунтувати диференційовані програми комплексного лікування ХП із урахуванням віку пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бабінець Л. С. Оксидативний стрес і система антиоксидантного захисту в патогенезі формування терапевтичної патології / Л. С. Бабінець, І. М. Галабицька // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. - 2013. – №1 (18) – С. 7–10.

2. Бабінец Л. С., Шевченко Н. А., Цибульская Л. С. Проблема минеральной недостаточности при хроническом панкреатите в зависимости от возраста / Вопросы питания / М.: «ГЭОТАР-Медиа». - 2019. - Т.88, №2. - С. 60 - 65.

3. Губергриц Н. Б., Крылова Е. А., Гайдар Ю. А. Проапоптотические протеазы поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(3):49-57. [<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-49-57>]

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

5. Степанов Ю. М. Болезни поджелудочной железы как одна из ведущих проблем гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии (современная эпидемиология) / Ю. М. Степанов, Н. Г. Гравировская, И. Ю. Скирда, О. П. Петишко // Гастроэнтерология. – 2014. – № 3. – С. 7–14.

6. Azzia A., Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles // Prog. Lipid Res. 2000. Vol. 39, №3. P.231-255.

7. Babinets L.S., Kryskiv.O.I., Koval Ju.V., Kotsaba Ju.Ja., Lytvyniuk T.S. Evaluation of clinical symptomatology and general condition of patients with chronic pancreatitis in outpatient practice // Achievements of Clinical and Experimental Medicine. - 2011. - №2. - P. 8-12.

8. Babinets L.S., Pinkevich Z.Ja. Clinical and pathogenetic substantiation of the influence of tobacco smoking on the clinical course of chronic pancreatitis // Health of Ukraine. - 2013. - №4. - P. 46–48.

9. Dampousse V, Mailhot M, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Plasma zinc in adults with cystic fibrosis: correlations with clinical outcomes. J Trace Elem Med Biol. 2014; 28(1): 60-64. [[PMID: 24268877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24268877/)]; [[DOI: 10.1016/j.jtemb.2013.10.003](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.10.003)]

10. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26 Suppl 2: 12-16. [[PMID: 21323992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323992/)]; [[DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x)]

11. Schrader H. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis. / H. Schrader, B.A. Menge, C. Zeidler, P.R. Ritter [et al.]// Diabetologia, 2010. P. 43-47.

12. Struyvenberg M.R., Martin C.R., Freedman S.D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. In: BMC Med. Vol 15. England 2017: [[PMID: 28183317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28183317/)]; [[PMCID: PMC5301368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5301368/)]; [[DOI: 10.1186/s12916-017-0783-y](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0783-y)]

13. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Савостьянова О.А., и др. Сред- ние молекулы и уровень эндогенной интоксикации у реанима- ционных больных // Анест. и реан. — 1985. — № 1. — С. 36–43

REFERENCES:

1. Babinecz` L. S. Oksidativnij stres i sistema antioksidantnogo zakhistu v patogenezi formuvannya terapeutichnoyi patologiyi / L.S. Babinecz, I.M. Galabiczka // Zdobutki klinichnoyi ta eksperimental'noyi mediczini. – 2013. – №1 (18) – S. 7–10.

2. Babinecz L. S., Shevchenko N. A., Czibul`skaya L.S. Problema mineralnoj nedostatocznosti pri khronicheskom pankreatite v zavisimosti ot vozrasta / Voprosy pitaniya /

«GE`OTAR-Media». Moskva. – 2019. – T.88. №2. – S.60–65.

3. Gubergricz N.B., Krylova E.A., Gajdar Yu.A. Proapoptoticheskie proteazy podzheludochnoj zhelezy u bol'nykh khronicheskim pankreatitom. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019; 29(3):49-57. [<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-49-57>]

4. Kishkun A.A. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: [ucheb. posob.] / A.A. Kishkun. - M. : GEOTAR-Media, 2008.-720 s.

5. Stepanov Yu. M. Bolezni podzheludochnoj zhelezy kak odna iz vedushhikh problem gastroenterologii i abdominalnoj khirurgii (sovremennaya epidemiologiya) / Yu. M. Stepanov, N. G. Gravirovskaya, I. Yu. Skirda, O. P. Petishko // Gastroenterologiya. – 2014. – № 3. – S. 7–14.

6. Azzia A., Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles // Prog. Lipid Res. 2000. Vol. 39, №3. P.231–255.

7. Babinets L.S., Kryskiv.O.I., Koval Ju.V., Kotsaba Ju.Ja., Lytvyniuk T.S. Evaluation of clinical symptomatology and general condition of patients with chronic pancreatitis in outpatient practice // Achievements of Clinical and Experimental Medicine. – 2011. – №2. – P. 8–12.

8. Babinets L.S., Pinkevich Z.Ja. Clinical and pathogenetic substantiation of the influence of tobacco smoking on the clinical course of chronic pancreatitis // Health of Ukraine. – 2013. – №4. – P. 46–48.

9. Dampousse V, Mailhot M, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Plasma zinc in adults with cystic fibrosis: correlations with clinical outcomes. J Trace Elem Med Biol. 2014; 28(1): 60-64. [[PMID: 24268877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24268877/)]; [[DOI: 10.1016/j.jtemb.2013.10.003](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.10.003)]

10. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26 Suppl 2: 12–16. [[PMID: 21323992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323992/)]; [[DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x)]

11. Schrader H. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis./ H. Schrader, B.A. Menge, C. Zeidler, P.R. Ritter [et al.] // Diabetologia, 2010. P. 43–47.

12. Struyvenberg M.R., Martin C.R., Freedman S.D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. In: BMC Med. Vol 15. England 2017: [[PMID: 28183317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28183317/)]; [[PMCID: PMC5301368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5301368/)]; [[DOI: 10.1186/s12916-017-0783-y](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0783-y)]

13. Gabrielyan NI, Dmitriev AA, Savostyanova OA, et al. Average molecules and the level of endogenous intoxication in intensive care patients // Anest. and rean. - 1985. - No. 1. - P. 36-43

Робота надійшла в редакцію 03.03.2021 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

В. В. Скиба^{1,3,4}, В. Ф. Рибальченко^{2,3}, О. В. Іванько^{1,3,4}, Ахмед Дар Ясін³.

ДІГНОСТИКА ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ІНТРААБДОМІНАЛЬНИХ ІНФІЛЬТРАТІВ ТА АБСЦЕСІВ

¹Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця

²Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика,

³ПВНЗ «Київський медичний університет»,

⁴КНП «Київська міська клінічна лікарня №1».

Summary. Skiba V. V., Rybalchenko V. F., Ivanko A. V., Dar Yasinya Ahmed. **DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF POSTOPERATIVE INTRA-ABDOMINAL INFILTRATES AND ABSCESES IN PATIENTS.** – O. O. Bogomolets National Mmmedical University; e-mail: pedsurgery_ua@ukr.net. **Objective:** to improve the treatment of patients with postoperative complications through new technologies. **Material:** 52 patients with postoperative complications. **The results.** In 36 patients of the control group: Re treatment - relaparotomy, complications in 36 out of 52, abscesses in 25 out of 36, infiltrates in 11 out of 36, failure of sutures in 11 out of 36, resection of the intestine with stoma in 8 out of 36. In the study group: in 16 visualizations Re, CT, ultrasound. Treatment: relaparotomy, laparoscopy, the latest technologies. Complications: abscesses in 3 of 16, infiltrates in 6 of 16, insolvency of sutures in 7 of 16, ileostomy in 7 of 16. **Conclusions.** The introduction of innovative technologies - a hydrojet scalpel and endovideoscopic technique - made it possible to reduce relaparotomies and reduce mortality from 6.84% to 3.96%.

Key words: intra-abdominal abscesses and infiltrates

Реферат. Скиба В. В., Рибальченко В. Ф., Іванько А. В., Дар Ясиня Ахмед. **ДИГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТОВ И АБСЦЕССОВ.** **Цель:** улучшить лечение больных с послеоперационными осложнениями за счет использования новых технологий. **Материал:** 52 больных с послеоперационными осложнениями. **Результаты.** У 36 больных контрольной группы: Ре лечение - релапаротомия, осложнения - у 36 из 52, абсцессы - у 25 из 36, инфильтраты - у 11 из 36, несостоятельность швов - у 11 из 36, резекция кишки с наложением стомы - у 8 из 36. В исследуемой группе у 16 визуализации Ре, КТ, УЗИ. Лечение: релапаротомия, лапароскопия, новейшие технологии. Осложнения: абсцессы - у 3 из 16, инфильтраты - у 6 из 16, несостоятельность швов - у 7 из 16, илеостомия - у 7 из 16. **Выводы.** Внедрение инновационных технологий - гидроструйного скальпеля и эндовидеоскопической техники - позволило уменьшить релапаротомии и снизить летальность с 6,84% до 3,96%.

Ключевые слова: интраабдоминальные абсцессы и инфильтраты.

Реферат. Скиба В. В., Рибальченко В. Ф., Іванько О. В., Дар Ясін Ахмед. **ДИГНОСТИКА ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ІНТРААБДОМІНАЛЬНИХ ІНФІЛЬТРАТІВ ТА АБСЦЕСІВ.** **Мета:** покращити лікування хворих з післяопераційними ускладненнями за рахунок нових технологій. **Матеріал:** Лікувалось 52 хворих з післяопераційними ускладненнями. **Результати дослідження.** У 36 хворих контрольної групи обстеження: Ре, лікування - релапаротомія, ускладнення у 36 з 52, абсцеси у 25 з 36, інфільтрати у 11 з 36, неспроможність швів у 11 з 36, резекція кишки з накладенням стоми у 8 з 36. В досліджуваній групі у 16, візуалізації Ре, КТ, УЗД, лікування: релапаротомія, лапароскопія, новітні технології, ускладнення: абсцеси у 3 з 16, інфільтрати у 6 з 16, неспроможність швів у 7 з 16, ілеостомія у 7 з 16.

Висновки. Впровадження інноваційних технологій - гідроструменевого скальпеля і ендовідеоскопічної техніки - дозволило зменшити релапаротомії і знизити летальність з 6,84% до 3,96%.

Ключові слова: інтраабдомінальні абсцеси і інфільтрати.

Актуальність. Внутрішньоочеревинні абсцеси та інфільтрати представляють одну з найбільш складних і невирішених проблем ургентної абдомінальної хірургії. За даними різних авторів при деструктивній інтраабдомінальній патології частота ускладнень, як первинних так і післяопераційних, складає від 10% до 30% та не має тенденції до зменшення. Це зумовлено як затримкою в діагностиці недуги, так і в лікуванні, тобто проведенні повторної операції [4, 10, 11]. Chamisa I. [12] вказує, що після апендектомії частота локалізованого та генералізованого перитоніту складає відповідно 26,4% та 14,0%, а Томнюк Н. Д. [10] звертає увагу на виникнення евентерації у 20% хворих цієї групи. Внутрішньоочеревні абсцеси і інфільтрати знаходяться на другому місці серед причин релапаротомій в ранньому післяопераційному періоді і складають від 4 % до 9% [4, 8, 10].

За даними Фоміна П. Д. [6] з деструктивним апендицитом (ДА) в Україні госпіталізуються пізніше 24 годин від початку захворювання 20,9% пацієнтів при післяопераційній летальності 0,15%; з гострим холециститом - 38,1 - 39,2% з післяопераційної летальністю в середньому 16,3 - 19,7%; з перфоративної гастродуоденальної виразкою - 12,5% з післяопераційної летальністю 13,73%; грижі живота складають 3 - 4% серед гострих хірургічних захворювань черевної порожнини з частотою ускладнень (утисків) 3 - 27%. Післяопераційні абсцеси розвиваються в 0,8 - 2% оперованих хворих, при летальності від 10,5 до 26%. При цьому внутрішньоочеревні абсцеси і інфільтрати стоять на другому місці серед причин релапаротомій в ранньому післяопераційному періоді [1, 6, 11].

Saverio D. I. et al. (2020) вказують, що частота ДА та перфорації коливається від 16% до 70% та змінюється з віком, при цьому летальність складає 0,1 - 5%. Гострий холецистит з клінічною картиною мають від 10–15% пацієнтів, а перфоративна виразка шлунка та 12 палой кишки складає до 5 -10% з різними ускладненнями до 10–20% [17, 19].

З метою візуалізації як ДА так і ускладнень використовують УЗД, КТ [17]. При оглядовій рентгенографії органів черевної порожнини при перфоративних виразках шлунка та 12 палой кишки зміни відсутні у 15%, тому доцільно проводити КТ [14]. Стосовно летальності вказано, що при ДА вона складає від 0,1%, до 5% [17], а при перфоративній виразці шлунка та 12 палой кишки - 10–20% [14].

Оскільки патологія, що розглядається, нерідко виникає раптово і, як правило, має прогресуючий перебіг, то саме своєчасне надання хірургічної допомоги є істотним в зниженні ускладнень та летальності [6, 8].

Таким чином, діагностика та прогнозування виникнення післяопераційних ускладнень є вкрай актуальною проблемою. За звичай, це обумовлено, в першу чергу, характером і тяжкістю основного захворювання, яке має перебіг на тлі супутніх захворювань, пізнім та завуалізованим проявом, а також наслідками проведення операції - до якого доцільно віднести неадекватний хірургічний доступ та необґрунтований об'єм резекції, недостатньо ретельну ревізію органів черевної порожнини, неповноцінну санацію та адекватне дренування черевної порожнини.

Мета роботи: покращити результати лікування хворих з післяопераційними інтраабдомінальними ускладненнями за рахунок впровадження новітніх інформативних методів візуалізації та лікування.

Матеріал та методи дослідження: В клініці кафедри хірургічних хвороб № 1 НМУ на базі центру хірургії Київської міської клінічної лікарні № 1 з 2006 по 2019 р.р. знаходилися на лікуванні 218 пацієнтів з первинними та вторинними інтраабдомінальними інфільтратами, абсцесами та рідинними утворами. Усі були госпіталізованих пізніше 24 годин. Вік пацієнтів складав 16 - 85 років. Чоловіків було 107 (49,08%), жінок - 111 (50,92%). Післяопераційні вторинні інтраабдомінальні інфільтрати і абсцеси було діагностовано у 52 хворих. В залежності від часу госпіталізації (по рокам) хворі з первинними абдомінальними ускладненнями розділені на дві групи: контрольну групу склали 36 (69,23%) пацієнтів, що були госпіталізовані у 2006 – 2012 р. р.; досліджувана

група складалася з 16 (30,77%) хворих, які були госпіталізовані в 2013 – 2019 р. р. Обґрунтуванням до розділення на групи є використання новітніх візуалізаційних технологій з метою діагностики (УЗД + кольорове дуплексне картування, КТ, СКТ, термометрія) недуги та новітніх та вдосконалених методик хірургічного лікування в досліджуваній групі.

При госпіталізації проводилося загально клінічне всіх хворих. Оглядова рентгенографія органів черевної порожнини у вертикальному та поліпозиційному положенні проведена у 52 хворих, КТ – у 16 (30,77%), УЗД органів черевної порожнини з дослідженням стану кровотоку запального утворення та еластографія проведена у 23 (44,23%) хворих. Вимірювання наскірної температури передньої черевної стінки проведена у 39 (75,0%) пацієнтів.

Результати дослідження. Післяопераційні ускладнення, що розвинулись після видалення ДА (10 з 74), перфоративної виразки шлунка та 12 палої кишки (6 з 48), деструктивного холециститу (9 з 69), хірургічного відновлення спайкової непрохідності (13 з 70), хірургічної ліквідації защемлених гриж (14 з 79), представлені в таблиці.

Таблиця

Кількість хворих та чинники виникнення післяопераційних ускладнень

Групи Причини	Всього хворих	З них ус- кладнення	Контрольна група		Досліджувана група	
			абсцеси	інфільтрати	абсцеси	інфільтрати
Деструктивні форми апендицита	74	10	4	3	2	1
Перфоративна виразка шлунка та 12 палої кишки	48	6	3	1	1	1
Деструктивні форми холецистита	69	9	4	2	2	1
Спайкова непрохідність	70	13	6	3	3	1
Защемлені та ускладнені грижі	79	14	8	2	2	2
Разом:	340	52 (15,29%)	25 (7,35%)	11 (3,23%)	10 (2,94)	6 (1,77%)

За результатами аналізу післяопераційні ускладнення діагностовано серед хворих контрольної групи у 36 (10,58%) пацієнтів, із яких абсцеси діагностовано у 25 (7,35%), а інфільтрати - у 11 (3,23%) хворих. В досліджуваній групі ускладнення діагностовано у 16 (4,71%) хворих, із яких абсцеси та інфільтрати мали 10 (2,94) та у 6 (1,77%) пацієнтів, відповідно.

У 36 (69,23%) хворих контрольної групи основними методами діагностика був моніторинг наступних показників: температури тіла, загальноклінічних показників крові (Нв, Нт, Тг, L, лейкоцитарна формула, ШОЕ), рентгенологічне дослідження черевної та грудної порожнини (вертикальне положення), а також власний досвід ведення таких пацієнтів. Хірургічне лікування включало релапаротомію та програмовану санаційну лапаротомію.

В післяопераційному періоді на тлі антибактеріальної терапії всі хворі лихоманили до 38,0⁰ С. Моніторинг загального аналізу крові вказував на прогресування інтраабдомінального запального процесу. Наприклад, лейкоцити в продовж 3-х діб збільшились з 8,6±1,3Ч10⁹ до 19,9±1,5Ч10⁹ у всіх хворих. Зсув формули вліво та палочкоядерні гранулоцити з 6±1,12 (на 2-й день після операції) до 23±2,38 на 4-й післяопераційний день мав місце у всіх хворих. В післяопераційному періоді, починаючи з 2 доби, 15 з 36 хворих скаржились на відсутність апетиту та нудоту, блювання мало місце у 21 з 36 хворих. Живіт мав збільшений вид у всіх хворих. Пальпаторно визначалась болючість в області післяопераційної рани, а також локальна болючість у 25 з 36 пацієнтів. Інфільтративне утворення, що займає більше двох анатомічних відділів, було у 11 з 36

хворих. При ректальному дослідженні болючість та нависання передньої стінки встановлено у 14 з 36 хворих. На 3 добу після операції аускультативно перистальтика не визначалась у 24 з 36 хворих, а у 11 з 36 мали місце поодинокі кишечні шуми. У 17 з 35 хворих починаючи з 2 доби виділення відсутні. З 4 - 5 доби мало місце наростання здуття черевної порожнини при відсутності перистальтики та кишечних шумів у всіх хворих, а також кишковий вміст по шлунковому зонду. Прорізання швів лапаротомної рани мало місце у 19 з 36 хворих з просочуванням крізь рану серозно-гнійного виділення у 13 з 19 та з домішками кишкового вмісту (зеленого кольору) у 6 з 19.

Незважаючи на дренування черевної порожнини, мінімальне відходження по дренажам вмісту черевної порожнини встановлено у 17 з 36 хворих, у 12 з 17 хворих встановлено виділення гнійного вмісту повз дренаж, у 5 з 17 хворих кишковий вміст був зеленого кольору. Оглядова рентгенографія у вертикальному положенні підтвердила парез та непрохідність кишечника на тлі не купованого перитоніту з множинними рівнями рідини як в просвіті кишечника, так і в черевній порожнині. Всі вищевказані дані слугували до проведення релапаротомії.

Так у 7 хворих, які перенесли першу операцію з причини ускладненого ДА, при релапаротомії встановлено в черевній порожнині: кишковий вміст у 2 з 7, гнійний вміст у 2 з 7, інфільтративне утворення у 3 з 7. Детальною ревізією встановлено неспроможність швів купола сліпої кишки після апендектомії у 2 з 7, множинні міжпетлеві абсцеси та абсцес правої здухвинної ділянки у 2 з 7, а у 3 з 7 верифіковано інфільтративне утворення з залученням великого чіпця та петель кишечника. У 5 з 7 пацієнтів прошиті нитки на великому чіпці були залучені до формування як абсцесу, так і інфільтрату. У 5 хворих, які мали міжпетлеві абсцеси та інфільтративне утворення, проведена сегментарна резекція великого чіпця, санація та дренування черевної порожнини. Поміж тим, у 2 з 5 хворих, що мали міжпетлеві абсцеси, проведені 3 програмовані санаційні релапаротомії. На тлі калового перитоніту у 1 хворого накладена цекостома, у 1 -ілеостома. В подальшому проведено від 3 до 6 програмованих санаційних релапаротомій. На тлі тромбозу мезентеріальних судин та проведення етапних резекцій тонкої кишки один хворий з супутнім цукровим діабетом помер. Хворий з цекостоною одужав та через місяць закрита цекостома.

За даними ревізії черевної порожнини у 4 хворих, що перенесли операцію з причини перфоративної виразки шлунка та 12 палої кишки, абсцеси великого чіпця встановлені у 3 з 4. Інфільтрат, як великого чіпця так і залученням стінок кишечника, був у 1 з 4 хворих на тлі серозного вмісту в черевній порожнині. Проведена сегментарна резекція великого чіпця в межах здорових тканин з абсцесами та інфільтративними утвореннями з подальшою санацією черевної порожнини. На третю добу після релапаротомії зменшився шлунковий стаз, а в подальшому відновилась перистальтика та видалені дренажі.

Дані ревізії черевної порожнини у 6 хворих, що перенесли операцію з причини деструктивного холецистити показали, що абсцеси великого чіпця малі місце у 4 з 6 пацієнтів, а інфільтративне утворення - у 2 з 6 хворих на тлі серозного перитоніту. Ревізією встановлена спроможність швів кульги кукси жовчного протока. Проведена сегментарна резекція великого чіпця, що мав як абсцедуючі утворення, так і інфільтративні зміни з подальшою санацією та дренуванням черевної порожнини. Відновлення перистальтики почалося з 4 доби після релапаротомії, а на 5 добу видалені дренажі.

Ревізія черевної порожнини у 9 хворих, що перенесли операцію з причини спайкової непрохідності, констатувала наявність перитоніту (як гнійного так і з домішками кишкового вмісту) та не спроможність швів анастомозу у 2 з 9, множинні тонкокишкові перфорації малі місце у 2 з 9 хворих, а міжпетлеві абсцеси були діагностовано у 2 з 9. Інфільтративні утворення мали місце у 3 з 9 пацієнтів з локалізацією в ділянках пошкодження серозної оболонки, а основним утворюючим складовим інфільтрату був великий чепець. Сегментарна резекція тонкої кишки проведена у 4 з 9 хворих та накладена ілеостома, а в подальшому вони перенесли від 5 до 7 програмованих санаційних лапаротомій. У 3 з 4 хворих розвинувся тромбоз брижових судин з етапним реілеостомуванням та поліорганною недостатністю з летальним результатом. На томість у одного з 4 хворих після 2-х санаційних програмованих релапаротомій, через місяць проведена операція закриття ілеостоми з накладенням прямого тонкокишкового анастомозу «кінець в кінець». Всім хворим на етапах оперативного лікування – релапаротомії проведена сегментарна резекція

великого чіпця в межах здорових тканин та санація і дренування черевної порожнини.

За даними ревізії черевної порожнини у 10 хворих, що перенесли попередню операцію з причини защемлених та ускладнених гриж з резекцією ділянки тонкої кишки та накладання прямого анастомозу у 6, а при повторній ревізії – релапаротомії у 5 з 10 – встановлено неспроможність анастомозу з виходом кризь дефект кишкового вмісту, а як наслідок каловий перитоніт та множинні міжпетлеві абсцеси у 3 з 10 та інфільтративні утворення у 2 з 10 хворих. Наявність калового перитоніту слугувала показом до накладання ілеостомії у 6 з 10 хворих з подальшим проведенням програмованої санаційної релапаротомії від 4 до 6, а їх кількість визначалась станом та вмістом черевної порожнини. Незважаючи на тлі програмованих санаційних релапаротомій - у 3 з 10 хворих розвинулась клініка тромбозу мезентеріальних судин, що потребувало етапного реілеостомування. На тлі поліорганної недостатності померли 4 пацієнта. Двум з 6 хворих після купування перитоніту шляхом програмованих санаційних релапаротомій та дренування черевної порожнини, через місяць накладений тонко-тонко кишковий анастомоз «кінець в кінець», пацієнти одужали та виписані з клініки.

Після резекції великого чіпця, що мав зміни запального характеру (множинні мікроабсцеси та інфільтративні утворення), запалення в черевній порожнині мало регресивний характер. Перистальтика відновились в кожному випадку індивідуально на 4 – 5 добу, після цього видалені як дренажі з черевної порожнини, так і шлунковий зонд.

В контрольній групі хворих ускладнення встановлені у 36 з 52 хворих, із яких абсцеси черевної порожнини та великого чіпця були у 25 з 36, інфільтративні утворення - у 11 з 36, а неспроможність кишкових швів встановлена у 11 з 36 пацієнтів. Повторна резекція тонкої кишки з накладенням ілеостоми проведена у 7 хворих, а цекостоми - у 1 з 36. Власне в контрольній групі померло 8 хворих на тлі як тромбозу мезентеріальних судин, так і поліорганної недостатності.

Досліджувану групу склали 16 (30,77%) хворих з 52. Основними методами діагностика був моніторинг наступних показників: температури тіла, загальноклінічних показників крові (Hb, Ht, Tr, L, лейкоцитарна формула, ШОЕ), рентгенологічне дослідження черевної та грудної порожнини (вертикальне положення), а також КТ та УЗД черевної порожнини з доплерографією судин. Хірургічне лікування включало лапаротомію і лапароскопію, а також програмовану санаційну лапароскопію. З метою розділення інфільтративно запальних утворень (інфільтратів та абсцесів) використовували гідроструменевий скальпель (струмінь фізіологічного розчину безкровно розділяє тканини) та біполярну коагуляцію і зшиваючі апарати. В післяопераційному періоді на тлі поліантибактеріальної терапії 8 з 16 хворих лихоманили до 38,0°C, а у 8 з 16 показники температури були вищими за 38,5°C. Моніторинг загального аналізу крові вказував на прогресування інтраабдомінального запального процесу: лейкоцити з $9,8 \pm 0,6 \cdot 10^9$ в продовж 3-х діб збільшились до $18,2 \pm 1,02 \cdot 10^9$ у всіх 8 хворих. Зсув формули вліво та палочкоядерних гранулоцитів з $8 \pm 0,5$ (на 2-й день після операції) до $21 \pm 1,8$ на 4-й після операційний день мав місце у всіх 8 хворих. В післяопераційному періоді, починаючи з 2 доби, відсутність апетиту та нудоту мали 6 з 16 хворих, а блювання було зафіксовано у 10 з 16 хворих. Живіт мав збільшений вид у всіх хворих. Пальпаторно визначалась різка болючість в області післяопераційної рани, а також локальна болючість у 10 з 16 хворих. Інфільтративне утворення, що займало більше двох анатомічних відділів, було встановлено у 6 з 16 хворих. Прорізання швів лапаротомної рани мало місце у 11 з 16 хворих з просочуванням серозно-гнійного виділення у 3 з 16, а з домішками кишкового вмісту (зеленого кольору) у 7 з 16. Ректальне дослідження було інформативним - болючість та нависання передньої стінки встановлено у 10 з 16 хворих. На 3 добу післяопераційного періоду аускультативно перистальтика не визначалась у 11 з 16, а у 5 з 16 мали місце поодинокі кишечні шуми в лівій половині черевної порожнини. З 4 - 5 доби наростання здуття черевної порожнини при відсутності перистальтики та кишечних шумів мало місце у всіх хворих, а також спостерігали кишковий застійний вміст по шлунковому зонду. Незважаючи на адекватне дренування черевної порожнини в першу добу, в подальшому мінімальне відходження по дренажам вмісту черевної порожнини було зафіксоване у 13 з 16 хворих. З третьої доби встановлено виділення повз дренаж серозно-гнійного вмісту у 9 з 16 та кишкового вмісту (зеленого кольору) у 7 з 16 хворих. Всім 16 хворим проведена оглядова рентгенографія у вертикальному положенні на третю добу, що підтвердила парез

кишечника на тлі перитоніту з множинними рівнями рідини, як в просвіті кишечника, так і в черевній порожнині. Починаючи з другої післяопераційної доби на тлі затримки відновлення перистальтики проводили щоденний УЗД моніторинг органів черевної порожнини на наявність відновлення та локалізації перистальтики кишечника, локалізації вмісту та встановлення його характеру, локалізації інфільтративних утворень та їх щоденний моніторинг, а також стан печінки, селезінки, нирок. Поміж тим, наявність парезу кишечника унеможливило повноцінно проведення УЗД, що потребувало проведення КТ в 3D форматі, яке було проведено на 4 добу у 7 з 16, а на 5-6 добу - у 9 з 16 хворих. За даними 3D КТ встановлена неспроможність швів та анастомозів, що потребувало проведення релапаротомії на 4 добу у 7 з 16, на 5 добу - у 3 з 16, а на 7 - 8 добу у 6 з 16. Таким чином, всі вищевказані методики комплексного обстеження: оглядова рентгенографія, УЗД та 3D КТ слугували до проведення релапаротомії. Релапаротомія на 7-8 добу проводилась за результатами комплексного обстеження як на тлі інфільтративного утворення без тенденції до розриву, так і при виникненні абсцедування.

З метою розділення інфільтративного процесу у всіх 16 хворих використовували скальпель гідроструменевий, а з метою коагуляції використовували біполярний коагулятор.

У 3 з 16 хворих, які перенесли першу операцію з причини ускладненого ДА при релапаротомії в черевній порожнині у 2 з 3 встановлено кишковий вміст, а 1 з 3 пацієнтів - інфільтративне утворення. Обсяг операції включав проведення санації з накладенням окремих швів на дефект в ділянці культі апендикулярного паростка та накладення кінцевої ілеостоми. В подальшому з метою санації цим хворим проведено санаційну лапароскопію, а через 3 доби повторну релапароскопію з санацією черевної порожнини. В цілому проведено від 3 до 5 релапароскопічних санацій. Незважаючи на поліантибактеріальну та інфузійну терапію на тлі поліорганної недостатності 1 пацієнт помер. У другого пацієнта запальний процес в черевній порожнині мав зворотній характер та через 3 тижні після виписки з клініки накладений тонко-тонкокишковий анастомоз «кінець в кінець». У хворого, що мав інфільтративне утворення, під час проведення релапаротомії, мобілізовано інфільтративне утворення з залученням великого чіпця (за допомогою гідроструменевого скальпеля) та проведена його сегментарна резекція.

За даними діагностичної лапароскопії, при ревізії черевної порожнини у 3 з 9 хворих, що перенесли операцію з причини перфоративної виразки шлунка та 12 палої кишки, міжпетлеві абсцеси (3) встановлені у 1 з 2, а інфільтративне утворення великого чіпця у 1 з 2 пацієнтів. Лапароскопічно видалено інфільтративне утворення. Через 3 дні виконана повторна санаційна релапароскопія двом пацієнтам, а через ще три дні - у одного, що мав абсцеси. Черевна порожнина без гнійно - запальних утворень. Всі хворі одужали та виписані з клініки.

Дані лапароскопічної ревізії черевної порожнини у 3 з 9 хворих, що перенесли операцію з причини деструктивного холецистита показали наявність міжпетлевих абсцесів у 2 з 3 пацієнтів та інфільтративне утворення у 1 з 3 пацієнтів. Інфільтративне утворення видалено лапароскопічно. Хворим, що мали абсцеси, проведено по 3 санаційні релапароскопії до повного припинення запального процесу. Всі хворі одужали та виписані з клініки.

Лапароскопічна ревізія черевної порожнини у 3 з 13 хворих, що перенесли операцію з причини спайкової непрохідності констатувала наявність перитоніту на тлі неспроможності міжкишкового анастомозу всіх хворих та інфільтративне утворення з залученням великого чіпця, що одночасно і видалено. Наявність неспроможності міжкишкового анастомозу слугувала показом до конверсії та релапаротомії. Інтраопераційно у 3 хворих проведена сегментарна резекція з ілеостомією на тлі тотального гнійного та калового перитоніту. В подальшому проводилися санаційні лапароскопії, а кількість визначалася індивідуально - від 3 до 5. У 1 з 3 хворих після санаційної релапароскопії зберігався серозний вміст в черевній порожнині, а тому проведена пункція під контролем УЗД – без ускладнень. Поміж тим, у 2 з 3 пацієнтів на тлі поліантибактеріальної та інфузійної терапії розвинулась поліорганна недостатність та 2 хворих померли. У одного з 3 хворих після 5 санаційних релапароскопій, а також після відновного лікування через 4 тижні закрита ілеостома шляхом накладення тонко-тонкокишкового анастомозу «кінець в кінець».

За даними лапароскопічної ревізії черевної порожнини у 4 з 14 хворих, що перенесли

операцію з причини защемлених та ускладнених гриж, встановлено інфільтративне утворення у 2-х хворих, яке лапароскопічно видалено, а також кишковий вміст у 2 з 4-х хворих - проведена конверсія та релaparотомія. Причинами наявності кишкового вмісту був сегментарний некроз у одного та множинні мікроперфорації тонкої кишки у другого хворого. Проведена сегментарна резекція, а на тлі гнійного перитоніту накладена ілеостома. В подальшому проведені 4 санаційні лапароскопії з метою припинення поширення гнійного вмісту. У 1 з 2 хворих зберігався серозний вміст в черевній порожнині – проведена пункція під контролем УЗД – ускладнень не зафіксовано. У 1 з 2-х хворих по при комплексне лікування виник тромбоз мезентеріальних судин з проведенням етапних операцій та летальним наслідком. У другого хворого, що мав ілеостому, остання закрита через місяць шляхом накладання анастомозу «кінець в кінець».

Таким чином, в контрольній групі хворих ускладнення встановлені у 16 з 52 хворих, із яких абсцеси черевної порожнини та великого чіпця мали 3 з 16 та інфільтративні утворення 6 з 16 хворих, а неспроможність кишкових швів встановлена у 7 з 16 пацієнтів. Резекція тонкої кишки з накладанням ілеостоми проведено у 7 з 16. Померло 4 хворих на тлі продовжуваного перитоніту, тромбозу мезентеріальних судин і поліорганної недостатності.

Обговорення. На сьогодні діагностика та моніторинг перебігу інтраабдомінальної патології в післяопераційному періоді має значення при визначенні хірургічної тактики. Використання УЗД при гострому та деструктивному апендициті має загальну чутливість та специфічність 76% та 95% [18], а для КТ, відповідно, 99% та 84%. Післяопераційні ускладнення з боку черевної порожнини, такі як абсцеси та кишкова непрохідність, так і з боку ранового каналу, складають до 11,1% [12, 16, 17].

Що стосується УЗД холецистити, [15] підтвердили неоднорідність діагностичних значень та вказали широкі діапазони чутливості (від 26 до 100%), специфічності (від 62 до 88,1%), позитивне та негативне прогнозне значення (від 35% до 93,7% та від 52% до 97,1% відповідно). Глобальна точність УЗД діагностики, як первинних захворювань та і їх ускладнень, коливалась від 70,1 до 79% [2, 3, 6, 15]

Прогнозування тачасне виявлення перфоративних виразок шлунка та 12 палой кишки є складною проблемою, оскільки ускладнення складають 10–20% [19], при цьому показники летальності залишаються досить високими від 10% до 20% [14], при відсутності змін при оглядовій рентгенографії органів черевної та грудної порожнини - 15% [16, 28].

З метою верифікації інтраабдомінальних інфільтратів та абсцесів [17] віддавали переваги тим методам, які доступні в ургентній ситуації - УЗД та дослідження кровотоку, а в подальшому вирішували питання про проведення КТ чи СКТ. Вказані методи є високоінформативними, їх можливо проводити в приймальному відділенні з подальшим прийняттям рішень стосовно хірургічного чи консервативного лікування [7, 8].

Підводячи підсумок діагностиці та хірургічному лікуванню вторинних інтраабдомінальних ускладнень, як абсцесів так і інфільтратів, доцільно акцентувати, що на сьогодні в приймальному відділенні діагностику слід починати з УЗД дослідження, доповнюючи його кольоровим дуплексним картуванням та еластографією, а за результатами вирішувати про необхідність та доцільність КТ чи СКТ (безконтрастного чи контрастного). Поміж тим, обґрунтовуючи показання до променевих методів обстеження черевної порожнини, доцільно пам'ятати, чи не затягуємо ми час до проведення екстреної операції, так як це дослідження потребує певної підготовки.

Висновки:

1. Післяопераційні інтраабдомінальні ускладнення, які потребували релaparотомії чи лапароскопії, встановлені при деструктивному апендициті у 13,51%, перфоративній виразці шлунка та 12 палой кишки у 12,5%, деструктивному холециститі у 13,04%, спайковій кишковій непрохідності у 18,57% та при защемлених та ускладнених грижах у 17,72% обстежених хворих.

2. Верифікація інтраабдомінальної патології за допомогою УЗД була інформативною у 48,1% - 73,5% випадків з чутливістю 58 - 84,5% та специфічністю 69 - 89,3%.

3. Впровадження інноваційних технологій - гідроструменевого скальпеля та прецезійної ендовідеоскопічної техніки - дозволило зменшити кількість релaparотомій та знизити післяопераційну летальність з 6,84% до 3,96%, при середніх показниках 5,5% .

Література:

1. Гострий апендицит (2016). Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. МОЗ України. м. Київ. 2016. 75 с.
2. Заремба Є. Х., Заремба В. С., Рак Н. О., Гірняк О. Т., Заремба О. В., Бурмай С. В. (2020). Перивезикальний інфільтрат жовчного міхура з поширенням на підпечінковий простір (клінічний випадок) // Практикуючий лікар, № 3-4, С. 10 - 15.
3. Косаєва С. Б. (2018). Современный взгляд на диагностику и лечение острого холецистита у лиц старше 60 лет // Наука и здравоохранение. — 2018. — Т. 20, № 20. — С. 1 - 20.
4. Маркович А. А. (2011). Современные проблемы диагностики и лечения внутрибрюшных абсцессов // Таврический медико-биологический вестник. - 2011, Т. 14, № 1 (53). - С. 178 - 185
5. Маркович А. А. (2012). Комплексне лікування післяопераційних інфільтратів черевної порожнини // Харківська хірургічна школа. - № 2(53). - С. 104 - 107. Невідкладна хірургія органів черевної порожнини (стандарти організації та професійно орієнтовані алгоритми надання медичної допомоги) / За ред. Фоміна П.Д., Усенко О. Ю., Березницького Я. С. – К.: Бібліотека Здоров'я України», 2018. — 354 с.
- Рибальченко В. Ф., Демиденко Ю. Г. (2016) Діагностика та лікування інфільтратів черевної порожнини в дітей // [Здоровье ребенка](#). - 2016. - № 7. - С. 143-148.
6. Скиба В. В. (2017). Хирургическое лечение инфильтратов брюшной полости у подростков с использованием струйного гидроскальпеля / Скиба В. В., Рибальченко В. Ф., Іванько О. В., Зінчук О. Г., Бадах В. М., Бочаров В. П. // Хирургия детского возраста. - 2017. - №1. - С. 32 - 38
7. Скиба В.В. (2017). Хірургічне лікування запальних і спайкових процесів черевної порожнини у підлітків із використанням струменевого гидроскальпеля / В. В. Скиба, В. Ф. Рибальченко, О. В. Іванько, Ю. Г. Демиденко, В. М. Бадах, В. П. Бочаров // [Здоровье ребенка](#). - 2017. - Т. 12, № 1. - С. 68-74. - http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2017_12_1_14
8. Томнюк Н. Д., Рябков И. А., Давыдова Е. Н. (2008) Структура послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии и ранние повторные операции // Успехи современного естествознания. - 2008. - № 2. - С. 32 - 34
9. Фаллер А. П. (2008). Послеоперационные внутрибрюшные осложнения в неотложной хирургии: диагностика, лечение, возможности профилактики: Автореф. дис...д-ра мед. наук: спец. 14.00.27/ А. П. Фаллер. - Российский государственный медицинский университет, М., 2008.-36 с.
10. Chamisa I. A clinicopathological review of 324 appendices removed for acute appendicitis in Durban, South Africa: a retrospective analysis. Ann R Coll Surg Engl. 2009 Nov 91(8): 688 - 92.
11. Dhurve A. S., Bodade R. M., Bugga R. R., Nandu V. V., Meshram M. M. (2018) Clinical study of intra-abdominal abscess and its management by percutaneous US guided drainage. International Surgery Journal 2018 Jun; 5 (6): 2211-2216 <http://www.ijurgery.com> DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20182224>.
12. Kin Tong Chung, Vishalkumar G Shelat. Perforated peptic ulcer - an update. World J Gastrointest Surg. 2017 Jan 27; 9(1): 1–12. doi: 10.4240/wjgs.v9.i1.1
13. Pisano, M., Allievi, N., Gurusamy, K. (2020). World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. World J Emerg Surg 15, 61. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00336-x>.
14. Rud B, Olafsson L, Vejborg TS. Diagnostic accuracy of computed tomography for appendicitis in adults. Cochrane Database Syst Rev. Epub ahead of print 2019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009977>.
15. Salomone D. I., Saverio Mauro Podda, Fausto Catena. (2020) Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. World Journal of Emergency Surgery volume 15, Article number: 27 (2020) <https://wjeb.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-020-00306-3#citeas>

16. Sartelli M., Chichom-Mefire A., Labricciosa F. M. (2017) The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 12, 29.
17. Tarasconi A., Coccolini F., Biffl W. L. (2020). Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg* 15, 3. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0283-9>.

References:

1. Acute appendicitis (2016). Unified clinical protocol of emergency, primary and secondary (specialized) medical care. Ministry of Health of Ukraine.- Kyiv, 2016. - 75 p.
2. Zaremba EH, Zaremba VS, Cancer NO, Girnyak OT, Zaremba OV, Burmai SV (2020). Perivesical infiltrate of the gallbladder with spread to the subhepatic space (clinical case) // *Practitioner*. - № 3-4. - P. 10 - 15.
3. Kosaeva S. B. (2018). Modern view of the diagnosis and treatment of acute cholecystitis in persons over 60 years old // *Science and Health*. - 2018. - T. 20, No. 20. - P. 1 - 20.
4. Markovich A. A. (2011). Modern problems of diagnosis and treatment of intra-abdominal abscesses // *Tavrichesky medico-biological bulletin*. - 2011, T. 14, No. 1 (53). - P. 178 – 185
5. Markovic A. A. (2012). Complex treatment of postoperative infiltrates of the abdominal cavity // *Kharkiv Surgical School*. - № 2 (53). - P. 104 - 107.
6. Emergency surgery of the abdominal cavity (standards of organization and professionally oriented algorithms for medical care) / Ed. Fomina PD, Usenko O. Yu., Berezhnytskoho Ya. S. - K.: Health Library of Ukraine, 2018. - 354 p.
7. Rybalchenko V. F., Demidenko Y. G. (2016) Diagnosis and treatment of abdominal infiltrates in children // *Child Health*. - 2016. - № 7. - P. 143-148.
8. Skiba V.V. (2017). Surgical treatment of abdominal infiltrates in adolescents using a jet hydroscaelpel / Skiba V.V., Ribalchenko V.F., Ivanko O.V., Zinchuk O.G., Badakh V.M., Bocharov V.P. // *Surgery childhood*. - 2017. - No. 1. - S. 32 – 38
9. Skiba V. V., Rybalchenko V. F., OV Ivanko O.V., Demidenko Yu. G., Badakh V. M., Bocharov V. P. (2017). Surgical treatment of inflammatory and adhesive processes of the abdominal cavity in adolescents using a jet hydroscaelpel. // *Child health*. - 2017. - V. 12, № 1. - P. 68-74. - http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2017_12_1_14
10. Tomnyuk N. D., Ryabkov I. A., Davydova E. N. (2008) The structure of postoperative complications in abdominal surgery and early reoperations // *Successes of modern natural science*. - 2008. - No. 2. - P. 32 - 34
11. Faller A. P. (2008). Postoperative intra-abdominal complications in emergency surgery: diagnosis, treatment, prevention options: Synopsis thesis ... Dr. med. sciences: spec. 14. 00. 27 / A. P. Faller. - Russian State Medical University. - M., 2008. - 36 p.
12. Chamisa I. A clinicopathological review of 324 appendices removed for acute appendicitis in Durban, South Africa: a retrospective analysis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009 Nov 91(8): 688 - 92.
13. Dhurve A. S., Bodade R. M., Bugga R. R., Nandu V. V., Meshram M. M. (2018) Clinical study of intra-abdominal abscess and its management by percutaneous US guided drainage. *International Surgery Journal* 2018 Jun; 5 (6): 2211-2216 <http://www.ijurgery.com> DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20182224>.
14. Kin Tong Chung, Vishalkumar G Shelat. Perforated peptic ulcer - an update. *World J Gastrointest Surg*. 2017 Jan 27; 9(1): 1–12. doi: 10.4240/wjgs.v9.i1.1
15. Pisano, M., Allievi, N., Gurusamy, K. (2020). World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World J Emerg Surg* 15, 61. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00336-x>.
16. Rud B, Olafsson L, Vejborg TS. Diagnostic accuracy of computed tomography for appendicitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. Epub ahead of print 2019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009977>.
17. Salomone D. I., Saverio Mauro Podda, Fausto Catena. (2020) Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World Journal of Emergency Surgery* volume 15, Article number: 27 (2020) <https://wjeb.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-020-00306-3#citeas>

18. Sartelli M., Chichom-Mefire A., Labricciosa F. M. (2017) The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 12, 29.

19. Tarasconi A., Coccolini F., Biffi W. L. (2020). Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg* 15, 3. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0283-9>.

Робота надійшла в редакцію 11.03.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.6-002-022-053.2

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4688122>О. П. Никитенко¹, Т. В. Стоєва¹, С. Г. Котюжинська¹, Л. В. Васюк², Н. С. Бадюк³**ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБНОГО СПЕКТРУ СЕЧІ У ДІТЕЙ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ НИРОК**¹Одеський національний медичний університет²Буковинський державний медичний університет³Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України

Summary. Nykytenko O. P., Stoeva T. V., Kotyuzhinskaya S. G., Vasiuk L. V., Badiuk N. S. **PECULIARITIES OF THE MICROBIAL SPECTRUM OF URINE IN CHILDREN WITH KIDNEY DISEASES.**—*Odessa National Medical University; State Enterprise Ukrainian Scientific Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health of Ukraine; e-mail: badiuk_ns@ukr.net.* The recurrent course of UTI leads to an increase in the frequency of repeated episodes, which leads to an increased risk of sclerosis in the kidneys with the subsequent formation of chronic kidney disease (CKD). The aim of our study was to study and analyze the state of the microbial spectrum of urine and the presence of antibiotic resistance in children of different ages with kidney disease. **Materials and research methods.** The object of our study was 67 patients undergoing inpatient treatment at the Children's City Hospital №2 in Odessa. The age of the children ranged from 4 to 17 years, and on average 8.05 ± 3.2 years. In all patients in the dynamics of observations, a general analysis of blood and urine, bacteriological examination with the definition of an antibioticogram, and ultrasound of the kidneys were performed. All patients were diagnosed with UTI and the recurrence rate was 2 times in 6 months or 3 times in 12 months. The main manifestations of UTI were: pyelonephritis – 54 (80.6%) patients and cystitis – 13 patients (19.4%). **Results.** UTI in children developed against the background: CAUS– doubling – 10 (14.93%) people, VUR – 17 patients (25.37%), dysmetabolic nephropathy – 10 patients (14.93%), CKD – 7 children (10.45%), polycystic disease – 2 children (2.99%). The average recurrence rate in children was 3.38 ± 0.48 times. In the study of urine flora in children, *E. coli* (61.19%), *S. Aureus* (10.45%), *S. Haemolyticus* (10.45%) and *e. Faecalis* (10.45%). **Conclusions.** We note the need for mandatory registration of microbiological examination of urine in children when drawing up a plan for therapy and prevention of UTI in children.

Key words: urine microbial spectrum, children, kidney disease, UTI, antibiotic resistance.

Реферат. Никитенко О. П., Стоєва Т.В., Котюжинская С. Г., Васюк Л. В., Бадюк Н. С. **ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО СПЕКТРА МОЧИ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК.** - *Одесский национальный медицинский университет; Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины.* Рецидивирующее течение ИМВП вызывает к увеличению частоты повторных эпизодов, что приводит к увеличению риска развития процессов склерозирования в почках с последующим формированием хронической болезни почек (ХБП). **Целью** нашего исследования было изучить и проанализировать состояние микробного спектра мочи и наличие антибиотикорезистентности у детей разного возраста с заболеваниями почек. **Материалы и методы исследования.** Объектом нашего исследования было 67 пациентов, находящихся на стационарном лечении в детской городской больнице №2 г. Одессы. Возраст детей составил от 4 до 17 лет, и в среднем $8,05 \pm 3,2$ лет.

У всех пациентов в динамике наблюдений проводили общий анализ крови и мочи, бактериологическое исследование с определением антибиотикограммы, УЗИ почек. У всех пациентов была диагностирована ИМВП и частота рецидивов составила 2 раза за 6 месяцев или 3 раза за 12 месяцев. Основными проявлениями ИМВП отмечали пиелонефрит – 54 (80,6%) больных и цистит – 13 пациентов (19,4%). **Результаты.** ИМВП у детей развивалась на фоне: ВАРМС – удвоение – 10 (14,93%) человек, ПМР – 17 пациентов (25,37%), дисметаболическая нефропатия – 10 больных (14,93%), ХБП – 7 детей (10,45%), поликистоз – 2 ребенка (2,99%). Средняя частота рецидивов у детей составила $3,38 \pm 0,48$ раз. При исследовании флоры мочи у детей чаще отмечалась E.coli (61,19%), S. Aureus (10,45%), S. Haemolyticus (10,45%) и e. Faecalis (10,45%). **Выводы.** Отмечаем необходимость обязательного учета микробиологического исследования мочи у детей при составлении плана терапии и профилактики ИМВП у детей.

Ключевые слова: микробный спектр мочи, дети, заболевания почек, ИМВП, антибиотикорезистентность.

Реферат. Никитенко О.П., Стоева Т. В., Котюжинська С. Г., Васюк Л. В., Бадюк Н. С. **ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБНОГО СПЕКТРУ СЕЧІ У ДІТЕЙ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ НИРОК.** Рецидивуючий перебіг ІСВШ викликає до збільшення частоти повторних епізодів, що призводить до збільшення ризику розвитку процесів склерозування в нирках з подальшим формуванням хронічної хвороби нирок (ХХН). **Метою** нашого дослідження було вивчити та проаналізувати стан микробного спектру сечі та наявність антибіотикорезистентності у дітей різного віку з захворюваннями нирок. **Матеріали та методи дослідження.** Об'єктом нашого дослідження було 67 пацієнтів, що знаходились на стаціонарному лікуванні в дитячій міській лікарні №2 м. Одеса. Вік дітей склав від 4 до 17 років, і в середньому становив $8,05 \pm 3,2$ років. У всіх пацієнтів у динаміці спостережень проводили загальний аналіз крові та сечі, бактеріологічне дослідження з визначенням антибіотикограмми, УЗД нирок. У всіх пацієнтів була діагностована ІСВШ і частота рецидивів склала 2 рази за 6 місяців або 3 рази за 12 місяців. Основними проявами ІСВШ відмічали піелонефрит – 54 (80,6%) хворих та цистит – 13 пацієнтів (19,4%). **Результати.** ІСВШ у дітей розвивалась на фоні: ВАРСС – подвоєння – 10 (14,93%) чоловік, ПСР – 17 пацієнтів (25,37%), дисметаболическа нефропатия – 10 хворих (14,93%), ХХН – 7 дітей (10,45%), полікістоз – 2 дитини (2,99%). Середня частота рецидивів у дітей склала $3,38 \pm 0,48$ разів. При дослідженні флори сечі у дітей найчастіше відзначалась E.coli (61,19%), S. Aureus (10,45%), S. Haemolyticus (10,45%) та e. Faecalis (10,45%). **Висновки.** Відмічаємо необхідність обов'язкового урахування микробиологічного дослідження сечі у дітей при складанні плану терапії та профілактики ІСШ у дітей.

Ключові слова: микробний спектр сечі, діти, захворювання нирок, ІСВШ, антибіотикорезистентність.

Як відомо, проблема поширеності захворювань інфекції сечових шляхів (ІСШ) у дітей, особливо останнім часом, охоплює все більше коло дітей різного віку. Згідно з даними світової статистики, в країнах, що розвиваються ІСШ у дітей зустрічаються приблизно у 37% випадків. У кожній третій дитини до 1 року діагностується ІСШ, та протягом трьох років спостерігається рецидив, а у 18 % дітей він відзначається навіть протягом декількох місяців. На сьогоднішній день, захворювання нирок у дітей являють собою одну з найважливіших проблем та займають одне із перших місць у світі [1, 2, 3].

Згідно з міжнародними даними, за останні чотири роки патологія нирок і сечової системи у дітей значно зросла від 12 до 24 на 1000 дитячого населення. В Україні поширеність захворювань нирок і сечової системи у дітей впродовж останніх 5 років збільшилась з 40 до 56 на 1000 дитячого населення [3, 4].

Найбільш частими бактеріальними ізолятами, які були виділені з культур сечі при ІСВШ є грамнегативні коліформні організми, переважно Escherichiacoli. Також, згідно з даними досліджень, окрім E. coli ІСВШ викликає в 10,6% випадків Proteusspp., Klebsielaspp. та Enterobacterspp. [5,6].

Однак, останнім часом все частіше зустрічаються дані про збільшення стійкості до антибактеріальних препаратів, а також про часті випадки рецидиву

інфекції. Рецидивуючий перебіг ІСВШ викликає до збільшення частоти повторних епізодів, що призводить до збільшення ризику розвитку процесів склерозування в нирках зподальшим формуванням хронічної хвороби нирок (ХХН) [7, 8].

На теперішній час антибіотикорезистентність стає однією з найбільш важких проблем при вирішенні питань з антибактеріальної терапії, особливо у дітей. Уся світова медична спільнота веде активну боротьбу проти виникнення стійкості до антибактеріальних препаратів. Та, незважаючи на це, проблема лишається та продовжує надалі рости [5, 6, 7, 9, 10].

У зв'язку з цим метою нашого дослідження було вивчити та проаналізувати стан мікробного спектру сечі та наявність антибіотикорезистентності у дітей різного віку з захворюваннями нирок.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом нашого дослідження було 67 пацієнтів, що знаходились на стаціонарному лікуванні в дитячій міській лікарні №2 міста Одеса. Вік дітей склав від 4 до 17 років, і в середньому становив $8,05 \pm 3,2$ років. У всіх пацієнтів у динаміці спостережень проводили загальний аналіз крові та сечі, бактеріологічне дослідження з визначенням антибіотикограми, УЗД нирок.

У всіх пацієнтів була діагностована ІСВШ і частота рецидивів складала 2 рази за 6 місяців або 3 рази за 12 місяців. Основними проявами ІСВШ відмічали пієлонефрит – 54 (80,6%) хворих та цистит – 13 пацієнтів (19,4%).

Діти отримували лікування згідно з Міжнародними Європейськими рекомендаціями.

Статистичний аналіз виконали за допомогою програми Statistica (StatSoft, Inc. (2001). STATISTICA (data analysis software system), version 6. www.statsoft.com).

Результати

Загальна характеристика пацієнтів була наступною: віком від 2 до 4 років спостерігали 13 дітей від загальної кількості хворих (19,4%), з 5 до 7 років – 9 пацієнтів (13,43%), від 8 до 10 років – 22 (32,84%), від 11 до 13 років – 11 пацієнтів, що складало 16,42% та від 14 до 17 років – 12 (17,91%). Серед обстежених дітей хлопчиків було 10 (14,93%) та дівчаток – 57 (85,03%). Вік дітей в середньому становив $8,05 \pm 3,2$ років.

ІСВШ у дітей розвивалась на фоні: ВАРСС – подвоєння – 10 (14,93%) чоловік, ПСР – 17 пацієнтів (25,37%), дисметаболічна нефропатія – 10 хворих (14,93%), ХХН – 7 дітей (10,45%), полікістоз – 2 дитини (2,99%).

Середня частота рецидивів у дітей складала $3,38 \pm 0,48$ разів.

Сечовий синдром у дітей характеризувався наявністю: протеїнурія була виявлена у 29 пацієнтів, що складало 43,28%; у 29 (43,28%) хворих виявлялася лейкоцитурія, кількість лейкоцитів була в межах 5-8-10 в полі зору; еритроцити в сечі були у 15 хворих (22,39%), їх кількість коливалася в межах 2-3-5 в полі зору; циліндрурія виявлена у 7 хворих (10,45%). Бактеріурія була визначена у 29 хворих, що складає 43,28% (рис. 1).

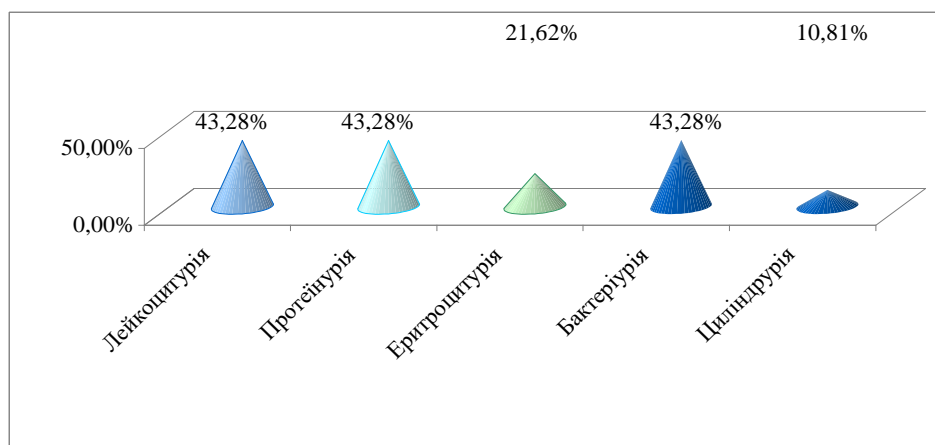


Рис. 1. Характеристика сечового синдрому у дітей

При аналізі мікробного спектру сечі в залежності від віку дітей встановили, що *E.coli* у дітей найчастіше відзначалась з 2 до 10 років, *S. Aureus* – з 8 до 10 років, *S. Haemolyticus* – з 14-17 років, *e. Faecalis* (2-4роки), та полівалентна флора – 2-4 роки (таблиця 1).

Таблиця 1

Дослідження мікробного спектру сечі у дітей в залежності від віку

Вік, роки/ Збудник, кількість дітей	<i>E. coli</i>	<i>e. Faecalis</i>	<i>e. Faecalis</i> + <i>E.coli</i>	<i>S. Aureus</i> + <i>E.coli</i>	<i>S. Aureus</i>	<i>S. Haemolyticus</i>	<i>Entero</i> <i>bacteraerogenes</i>	<i>P. Mira</i> <i>bilis</i>	<i>P. Vulgaris</i>	<i>K. Pneumo</i> <i>niae</i>
2-4	11	3	2	2	2	0	2	2	0	0
5-7	11	2	0	0	0	0	0	0	2	2
8-10	9	0	0	0	3	2	0	0	0	0
11-13	5	2	0	0	2	0	0	0	0	0
14-17	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0

При дослідженні флори сечі у дітей *E.coli* відзначалась у 41 випадку, що склало 61,19%, *S. Aureus*, *S. Haemolyticus* і *e.Faecalis* спостерігались у 7 (10,45%) пацієнтів та *Enterobacteraerogenes*, *K. Pneumoniae*, *P. Mirabilis* і *P. Vulgaris* – у 2 (2,99%) дітей (рис. 2).

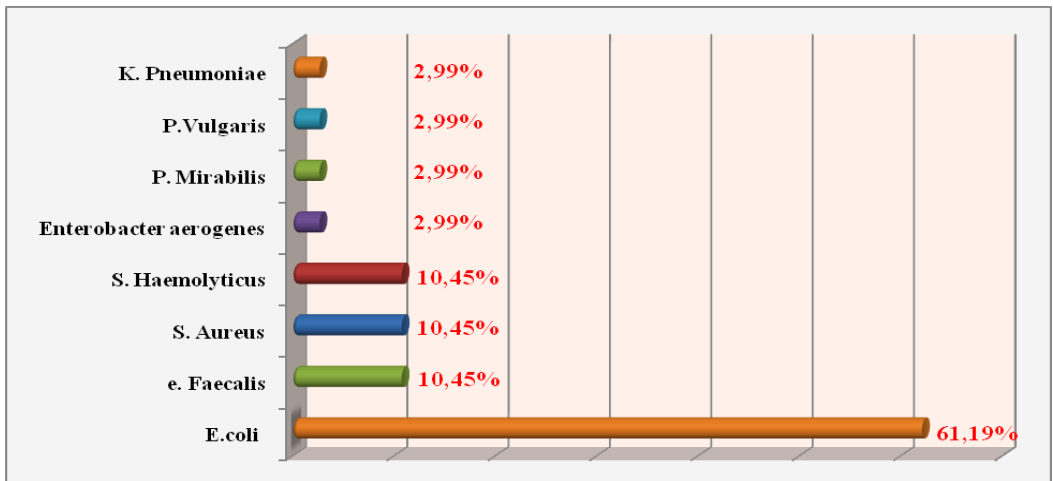


Рис. 2. Дослідження мікробного спектру сечі у дітей

При цьому, при пієлонефриті найчастіше спостерігалась *E.coli* (61,19%), у 3 випадках в комбінації з *S. Aureus* (4,48%), *e. Faecalis* (13,43%) (рис. 3).

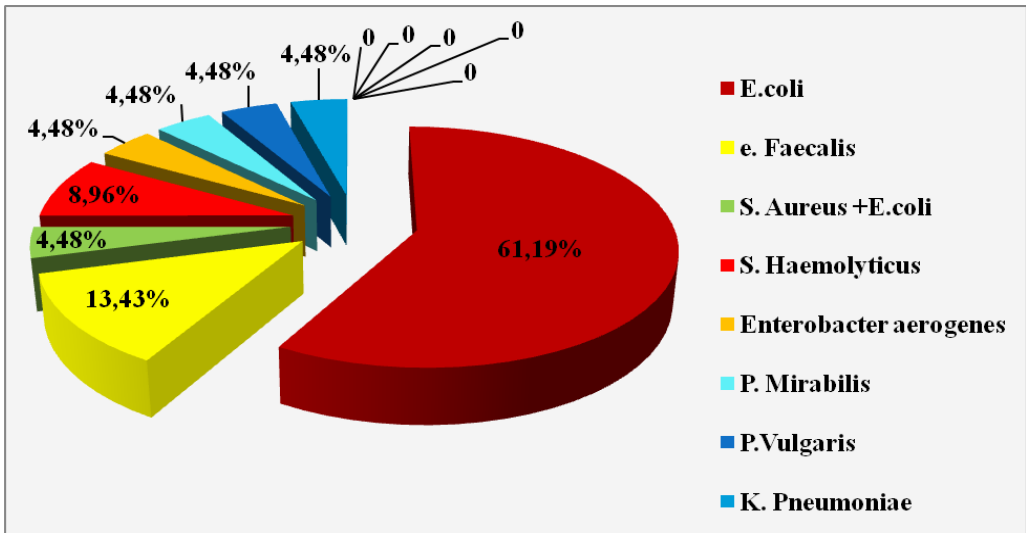


Рис. 3. Дослідження мікробного спектру сечі у дітей при пієлонефриті.

При циститі також найчастіше зустрічалась E.coli (74,63%) та S. Haemolyticus (25,37%), а при ВАРСС – E.coli (59,7%), у 1 випадку в комбінації з e. Faecalis (10%), S. Aureus (30%) та S. Haemolyticus (10%) (рис. 4).

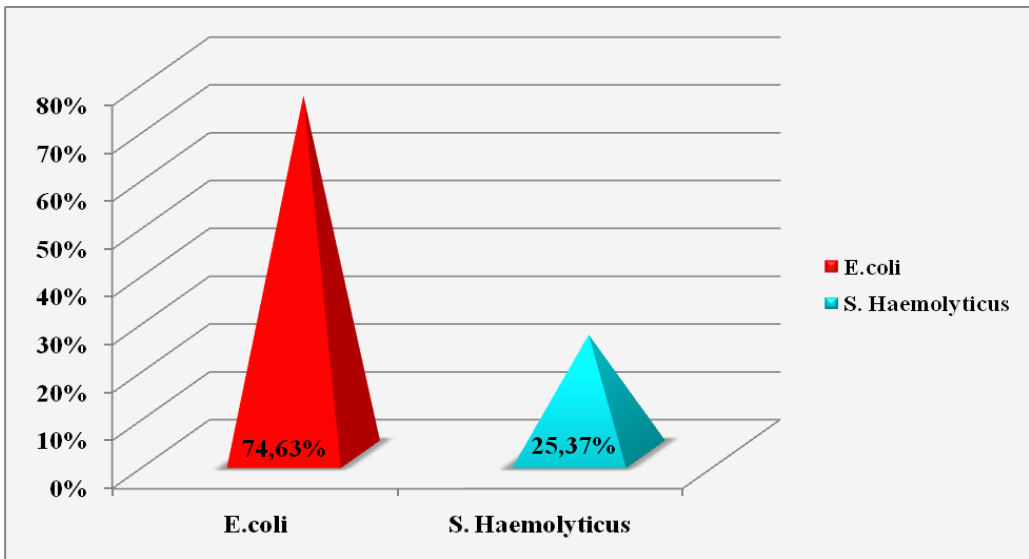


Рис. 4. Дослідження мікробного спектру сечі у дітей при циститі

При бактеріальному дослідженні сечі була виявлена антибіотикорезистентність до наступних препаратів: аміноглікозиди – 18 чоловік (26,87%), карбапенеми – 22 (32,84%), цефалоспорини – 18 (26,87%), фторхінолони – 9 (13,43%), захищені пеніциліни – 13 (19,4%), макроліди – 11 (16,42%), пеніциліни – 31 (46,27%) та інші (табл. 2).

Стійкість збудників інфекцій сечових шляхів до антибіотиків

Антибіотик	E. coli	E. Faecalis	S. Aureus	S. Haemolyticus	Enterobacteriaceae	K. Pneumoniae
Пеніциліни	21 (31,34%)	3 (4,48%)	3 (4,48%)	2 (2,99%)	1 (1,49%)	1 (1,49%)
Захищені пеніциліни	7 (10,45%)	3 (4,48%)		2 (2,99%)	1 (1,49%)	
Макроліди	5 (7,46%)	3 (4,48%)	2 (2,99%)		1 (1,49%)	
Фторхінолони	4 (5,97%)	1 (1,49%)	2 (2,99%)	1 (1,49%)		1 (1,49%)
Цефалоспори́ни	15 (22,39%)	1 (1,49%)		2 (2,99%)		
Карбапенеми	16 (23,88%)	3 (4,48%)		2 (2,99%)	1 (1,49%)	
Аміноглікозиди	14 (20,9%)	1 (1,49%)	1 (1,49%)	2 (2,99%)		
Тетрацикліни	12 (17,9%)	2 (2,99%)	3 (4,48%)	2 (2,99%)		
Лінкозаміди	10 (14,93%)		2 (2,99%)	1 (1,49%)		
Хлорамфенікол	7 (10,45%)		2 (2,99%)			
Ванкоміцин	7 (10,45%)		1 (1,49%)	1 (1,49%)		
Рифампіцин	7 (10,45%)		2 (2,99%)	1 (1,49%)		

Висновки

При дослідженні флори сечі у дітей найчастіше відзначалась E.coli (61,19%), S. Aureus (10,45%), S. Haemolyticus (10,45%) та e. Faecalis (10,45%).

При пієлонефриті найчастіше спостерігалась E.coli (61,19%), у 3 випадках в комбінації з S. Aureus (4,48%), e. Faecalis (13,43%); при циститі – E.coli (74,63%) та S. Haemolyticus (24,37%); при ВАРСС– E.coli (59,7 %), у 1 випадку в комбінації з e. Faecalis (10%), S. Aureus (30%) та S. Haemolyticus (10%).

В залежності від віку, E.coli у дітей найчастіше відзначалась з 2 до 10 років, S. Aureus – з 8 до 10 років, S. Haemolyticus – з 14-17 років, e. Faecalis (2-4 роки), та полівалентна флора – 2-4 роки.

Таким чином, відмічаємо необхідність обов'язкового урахування мікробіологічного дослідження сечі у дітей при складанні плану терапії та профілактики ІСШ у дітей. Також, з урахуванням нашого дослідження мікробного спектру сечі і наявністю антибіотикорезистентності в більшості випадків у дітей з ІСВШ, вважаємо, що доцільно проводити вакцинопрофілактику ІСВШ ліофілізованим препаратом, наприклад, Уривак, який у своєму складі містить штами Klebsiellapneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis, Escherichiacoli, Proteus mirabilis та Propionobacterium acnes, що найчастіше зустрічаються при дослідженні мікробного спектру сечі у дітей.

Література/references:

1. Svante Swerkeresson, Ulf Jodal, Rune Sixt, Eira Stokland, Sverker Hansson (2017). Urinary tract infection in small children: the evolution of renal damage over time. *Pediatr Nephrol.* 32, 1907–1913. Doi. 10.1007/s00467-017-3705-5
2. Geback C, Hansson S, Martinell J, Sandberg T, Sixt R, Jodal U. (2015). Renal function in adult women with urinary tract infection in childhood. *Pediatr Nephrol.* 30, 1493–1499
3. Swerkeresson S., Jodal U., Sixt R., et al. (2017). Urinary tract infection in small children: the evolution of renal damage over time. *Pediatr Nephrol.* 32, 1907. Doi.org/10.1007/s00467-017-3705-5
4. Матеріали «Статистика МОЗ України». Розділ «Дитяча нефрологія» 26.09.2015 р. Medstat.com.ua
5. Toffolo A, Ammenti A, Montini G. (2012). Long-term clinical consequences of urinary tract infections during childhood: a review. *Acta Paediatr.* 101, 1018–1031
6. Uwaezuoke SN. (2016). The prevalence of urinary tract infection in children with severe acute malnutrition a narrative review. *J. Pediatric Health, Medicine and Therapeutics.* 7, 121–127. Doi.org/10.2147/PHMT.S107421

7. Bertram J.F., Goldstein S.L., Pape L., Schaefer F., Shroff R.C., Warady B.A. (2016). Kidney disease in children: latest advances and remaining challenges. *Nat Rev Nephrol.* 12, 182–191
8. Чугунова О.Л., Шумихина М.В. (2015). Инфекция мочевой системы у детей: актуальные вопросы. Эффективная фармакотерапия. 22, 10-20.
9. Иванов Д. Д. (2018). Антибіотикорезистентність і вакцинація при інфекції сечового тракту. *Почки.* 1(7), 2-5. Doi. 10.22141/2307-1257.7.1.2018.122213
10. Hanuš M, Matoušková M, Králová V. (2015). Immunostimulation with polybacterial lysate (Urivac®) in preventing current lower urinary tract infections. *Cesurool.* 19(1), 33-43.

Робота надійшла в редакцію 26.02.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

М. А. Колишецька

**ДИНАМІКА ЗМІН ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ В ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ
ШЛУНКА**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Summary. Kolishetska M. A. **DYNAMICS OF CHANGES IN CYTOKINE STATUS IN THE PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL BRONCHIAL ASTHMA AND STOMACH ULCER.** - *Danylo Halytsky Lviv National Medical University; e-mail:*

The urgency of study of bronchial asthma and peptic ulcer disease is determined by high morbidity and mortality, increased incidence of complicated course, significant economic losses from temporary disability. Therefore, the aim of our study is to elucidate changes in the content of proinflammatory interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) and anti-inflammatory cytokines interleukin-10 (IL-10) in the blood serum of guinea pigs in the dynamics of development of experimental bronchial asthma (EBA) and experimental stomach ulcer (ESU). Experimental studies were performed on 55 guinea pigs (males) weighing 180 - 220 g, divided into 5 groups of 9 animals each, except the first (10 animals). Group I (control) included intact guinea pigs, group II - animals with experimental asthma and ESU (5th day), to III - guinea pigs on the 19th day of the combined model process, to IV - animals with EBA and ESU (26th day), to V - guinea-pigs on the 33rd day of EBA and ESU. For the purpose of detailed analysis two periods of development of EBA and ESU were conditionally distinguished: early (5th and 19th days of experiment) and late (26th and 33rd days). The experimental asthma model reproduced in guinea pigs by the method VI Babich, stomach ulcer was simulated according to the method of VI Komarov. The study material was collected under ether anesthesia. The IL-6, IL-10 and TNF- α concentration in the blood serum was defined for all groups of guinea-pigs. It was made using hard-phase immune-enzyme analysis (ELISA), by means of the test-system "Diaclone" (France). Numerical results were adapted with static method using Student's criteria. Thus, immunological studies of cytokine status showed that the experimental combined pathology is accompanied by a gradual and significant increase in the content of proinflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) in the blood with the highest degree of manifestation on the 33rd day of the experiment. Summing up the changes in IL-10 in the blood of guinea pigs in EBA and ESU, we see its fluctuations depending on the duration of the inflammatory process, which indicated initially a compensatory increase in blood interleukin-10, and later, its significant depletion, indicating a significant advantage of proinflammatory cytokine activity.

Key words: bronchial asthma, stomach ulcer, cytokines.

Реферат. Колишецька М. А. **ДИНАМІКА ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА.** - *Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого.* Актуальность изучения бронхиальной астмы и язвенной болезни желудка определяется высокой заболеваемостью и смертностью, увеличением частоты осложненного течения, существенными экономическими потерями от временной нетрудоспособности и инвалидности. Поэтому целью нашего исследования является выяснение изменений содержания уровня

провоспалительных интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке крови морских свинок в динамике развития экспериментальной бронхиальной астмы (ЭБА) и экспериментальной язвенной болезни желудка (ЭЯБЖ). Экспериментальные исследования проводились на 55 морских свинках (самцах) массой 180 - 220 г, разделенных на 5 групп по 9 животных в каждой, кроме первой (10 животных). К I группе (контроль) относили интактные морские свинки, к II-животные с экспериментальной БА и ЭЯБЖ (5-е сутки), в III - морские свинки на 19-е сутки нашего модельного процесса, в IV - животные с ЭБА и ЭЯБЖ (26-е сутки), в V - морских свинок на 33-е сутки ЭБА и ЭЯБЖ. С целью детального анализа условно выделяли два периода развития ЭБА и ЭЯБЖ: ранний (5 и 19 дни эксперимента) и поздний (26 и 33-е сутки). Экспериментальная модель БА воспроизводилась на морских свинках по методу В.И. Бабича, язвенной болезнью желудка моделировали по методу В. И. Комарова. Всем группам морских свинок осуществляли определение концентрации цитокинов: ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест-систем фирмы «Diacclone» (Франция). Цифровые результаты обработаны статистическим методом с использованием критерия Стюдента. Таким образом, проведенные иммунологические исследования цитокинового статуса показали, что экспериментальная комбинированная патология сопровождается постепенным и весомым ростом содержания провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) в крови с наибольшей степенью проявления на 33-е сутки эксперимента. Проводя итог изменений ИЛ-10 в крови морских свинок при ЭБА и ЭЯБЖ, видим его колебания в зависимости от продолжительности воспалительного процесса, что указывало сначала компенсаторное повышение содержания в крови интерлейкина-10, а впоследствии, его существенное истощение, что свидетельствует о существенном преимуществе провоспалительной активности цитокинов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, язва желудка, цитокины.

Реферат. Колішецька М. А. ДИНАМІКА ЗМІН ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ В ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА. Актуальність вивчення бронхіальної астми та виразкової хвороби шлунка визначається високою захворюваністю та смертністю, збільшенням частоти ускладненого перебігу, суттєвими економічними втратами від тимчасової непрацездатності та інвалідності. Тому метою нашого дослідження є з'ясування змін вмісту рівня прозапальних інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) та прогизапальних цитокінів інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у сироватці крові морських свинок у динаміці розвитку експериментальної бронхіальної астми (ЕБА) та експериментальної виразкової хвороби шлунка (ЕВХШ). Експериментальні дослідження проводились на 55 морських свинках (самцях) масою 180 – 220 г, поділених на 5 груп по 9 тварин у кожній, крім першої (10 тварин). До I групи (контроль) відносили інтактні морські свинки, до II-тварини з експериментальним БА та ЕВХШ (5-а доба), до III – морські свинки на 19-у добу поєднаного модельного процесу, до IV - тварини з ЕБА та ЕВХШ (26-а доба), до V - мурчаки на 33-ю добу ЕБА та ЕВХШ. З метою детального аналізу виділяли умовно два періоди розвитку ЕБА та ЕВХШ: ранній (5-а та 19-а доби експерименту) і пізній (26-а та 33-я доби). Експериментальна модель БА відтворювалась на морських свинках за методом В.І. Бабича, виразкову хворобу шлунка моделювали за методом В. І. Комарова. Усім групам морських свинок здійснювали визначення концентрації цитокінів: ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-10 в сироватці крові за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням тест-систем фірми «Diacclone» (Франція). Цифрові результати опрацьовані статистичним методом з використанням критерію Стюдента. Таким чином, проведені імунологічні дослідження цитокинового статусу показали, що експериментальна комбінована патологія супроводжується поступовим та вагомим зростанням вмісту прозапальних цитокінів (ФНП- α і ІЛ-6) у крові з найбільшим ступенем прояву на 33-ю добу експерименту. Проводячи підсумок змін ІЛ-10 у крові морських свинок при ЕБА та ЕВХШ, бачимо його коливання в залежності від тривалості запального процесу, що вказувало спочатку компенсаторне підвищення вмісту в крові інтерлейкіну-10, а згодом, його суттєве виснаження, що свідчить про суттєву перевагу прозапальної активності цитокінів.

Ключові слова: бронхіальна астма, виразкова хвороба, цитокіни.

Вступ. Цитокини - велика група біологічно активних пептидів, яким властива гормоноподібна дія, яка полягає у забезпеченні взаємодії клітин імунної, кровотворної, ендокринної та нервової систем [1]. ЦК продукуються клітинами у відповідь на молекулярні стимули. Вони відіграють важливу роль в патогенезі багатьох захворювань. Індукторами підвищеного синтезу ЦК є інфекційні мікроорганізми (віруси, бактерії, паразити, грибки), продукти їх життєдіяльності, токсини, метаболіти, харчові, лікарські, рослинні алергени, а також змінні, модифіковані білки, клітини власного організму. Відомо, що на початку запальних процесів зростає рівень як прозапальних, так і антизапальних цитокинів, а далі здебільшого вміст в крові прозапальних цитокинів може знижуватися, що свідчить про порушення рівноваги між про- та протизапальними цитокинами [2].

І бронхіальна астма, і виразкова хвороба є складними в лікуванні й мають свої особливості у діагностичних підходах [3, 4]. Їх патогенез не до кінця вивчено. Актуальність бронхіальної астми та виразкової хвороби шлунка визначається високою захворюваністю та смертністю, збільшенням частоти ускладненого перебігу, суттєвими економічними втратами від тимчасової непрацездатності та інвалідності [5, 6].

Тому метою нашого дослідження є з'ясування змін вмісту рівня прозапальних інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) та протизапальних цитокинів інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у сироватці крові морських свинок у динаміці розвитку експериментальної бронхіальної астми (ЕБА) та експериментальної виразкової хвороби шлунка (ЕВХШ).

Матеріал і методи дослідження. Експериментальні дослідження проводились на 55 морських свинках (самцях) масою 180 – 220 г, поділених на 5 груп по 9 тварин у кожній, крім першої (10 тварин). До I групи (контроль) відносили інтактні морські свинки, до II-тварини з експериментальною БА та ЕВХШ (5-а доба), до III – морські свинки на 19-у добу поєданого модельного процесу, до IV - тварини з ЕБА та ЕВХШ (26-а доба), до V - мурчаки на 33-ю добу ЕБА та ЕВХШ. З метою детального аналізу та інтерпретації цитокинового статусу в різні доби експерименту виділяли умовно два періоди розвитку ЕБА та ЕВХШ: ранній (5-а та 19-а доби експерименту) і пізній (26-а та 33-я доби).

Експериментальна модель БА відтворювалась на морських свинках за методом В.І. Бабича, виразкову хворобу шлунка моделювали за методом В. І. Комарова. Усіх експериментальних тварин утримували в стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації з дотриманням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Усім групам морських свинок здійснювали визначення концентрації цитокинів: ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-10 в сироватці крові за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням тест-систем фірми «Diacclone» (Франція). Цифрові результати опрацьовані статистичним методом з використанням критерію Стюдента.

Результати досліджень та їх обговорення. Протягом усіх періодів розвитку комбінованого модельного процесу спостерігаємо поступове і доволі значне підвищення прозапальних цитокинів. Так, рівень ІЛ-6 зростає вже з раннього періоду експерименту, а саме на 5-у та 19-у доби, відповідно, на 42,5% ($p \leq 0,05$) та 60,7% ($p \leq 0,05$) у порівнянні з першою групою тварин. Подібна картина відмічається і на кінцевому етапі розвитку комбінованої патології, зокрема збільшення рівня інтерлейкіну-6 на 83,2 % ($p \leq 0,05$) та 120,5 % ($p \leq 0,05$), відповідно, на 26-у та 33-ю доби у порівнянні з контрольними величинами.

Аналогічний вектор змін фіксуємо щодо визначення в крові наступного прозапального цитокіну ФНП- α , який на 5-у і 19-у доби був підвищений на 41,0% ($p \leq 0,05$) та 60,8% ($p \leq 0,05$) проти першої групи тварин. Пізніше, на 26-у добу експерименту відмічалось ще більше зростання досліджуваного маркера на 80,6 % ($p \leq 0,05$) проти групи контролю, яке досягало максимуму на 33-ю добу ЕБА та ЕВХШ (на 112,5 % ($p \leq 0,05$)) відносно інтактних тварин.

Таким чином, аналізуючи проведені дослідження із визначенням прозапальних цитокинів - ФНП- α , ІЛ-6 у сироватці крові морських свинок при ЕБА та ЕВХШ, можна зробити висновок про суттєву інтенсифікацію запального процесу при даній коморбідній патології (рис. 1).

Для більш повноцінної характеристики цитокинового статусу ми проводили дослідження також протизапального фактора ІЛ-10 у сироватці крові морських свинок при ЕБА та ЕВХШ. Нами встановлено його зростання на 17,8% ($p \leq 0,05$) на 5-у добу експерименту порівняно з I групою тварин, що може свідчити про включення компенсаторних механізмів захисту. Зате, пізніше, на 19-у добу, відбувалося його помірне зниження на 10,2% ($p \leq 0,05$), і в подальшому ще вираженіший спад на 26-у і 33-ю доби, відповідно, на 39,6% ($p \leq 0,05$) і на 59,5% ($p \leq 0,05$) проти інтактної групи морських свинок (рис. 1).

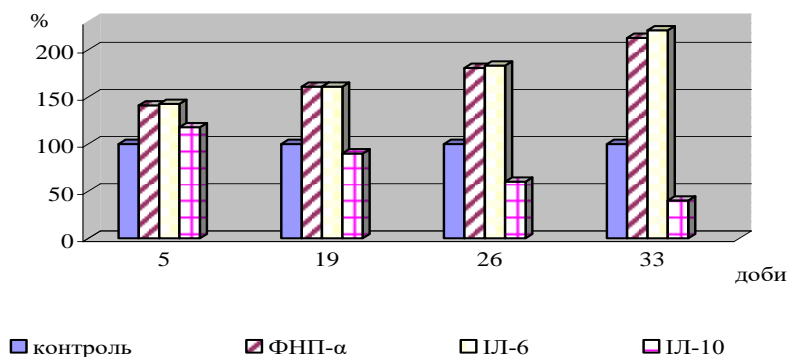


Рис.1. Рівень ФНП-α, ІЛ-6 та ІЛ -10 у крові в динаміці формування ЕБА та ЕВХШ (% від контролю)

Одержані дані дають підставу стверджувати про пригнічення прозапального показника цитокинів у крові у динаміці розвитку ЕБА та ЕВХШ.

Висновки. Таким чином, проведені імунологічні дослідження цитокинового статусу показали, що експериментальна комбінована патологія супроводжується поступовим та вагомим зростанням вмісту прозапальних цитокинів (ФНП-α і ІЛ-6) у крові з найбільшим ступенем прояву на 33-ю добу експерименту.

Проводячи підсумок змін ІЛ-10 у крові морських свинок при ЕБА та ЕВХШ, бачимо його коливання в залежності від тривалості запального процесу, що вказувало спочатку компенсаторне підвищення вмісту в крові інтерлейкіну-10, а згодом, його суттєве виснаження, що свідчить про суттєву перевагу прозапальної активності цитокинів.

Література:

1. Palomo J, Dietrich D, Martin P, Palmer G, Gabay C. The interleukin (IL)-1 cytokine family—balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. *Cytokine* 2015;6:25-37.
2. Moudgil KD Interplay among cytokines and T cell subsets in the progression and control of immune-mediated diseases. *Br J Biomed Sci.* 2015 Jul;74(1):1-4. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.006. Epub 2015 May 27.
3. O'Byrne P, FitzGerald M, Bateman E, et al. Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. *NEJM.* 2018;(378):1865–1876.
4. GINA 2018. Updated 2018. Available at: www.ginasthma.org
5. Гоженко А. І. Клініко-патогенетичне обґрунтування комплексної терапії ХОЗЛ і супутніх гастропатологій / А. І. Гоженко, Л. А. Ковальська, О. В. Кучер // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2013. – № 3 (33). – С. 88–94.
6. The background of approaches to the health care preventiv component strengthening in Ukraine / O. G. Shekera, N. V. Medvedovska, D. V. Melnyk, A. V. Tsarenko // *Sanatate publica ekonomie si managemente in medicina.* – 2015. – Vol. 3 (60). – P. 143–146.

References::

1. Palomo J, Dietrich D, Martin P, Palmer G, Gabay C. The interleukin (IL)-1 cytokine family—balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. *Cytokine* 2015;6:25-37.
2. Moudgil KD Interplay among cytokines and T cell subsets in the progression and control of immune-mediated diseases. *Br J Biomed Sci.* 2015 Jul;74(1):1-4. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.006. Epub 2015 May 27.
3. O'Byrne P, FitzGerald M, Bateman E, et al. Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. *NEJM.* 2018;(378):1865–1876.
4. GINA 2018. Updated 2018. Available at: www.ginasthma.org
5. Hozhenko A.I., Kovalska L.A., Kucher O.V. Clinical and pathogenic grounds for complex therapy of ChOLD and concomitant gastropathology. *Aktualni problemy transportnoi medytyny* 2013; 3 (33): 88-94. [in Ukrainian]
6. The beckround of approaches to the health care preventiv component strengthening in Ukraine / O. G. Shekera, N. V. Medvedovska, D. V. Melnyk, A. V. Tsarenko // *Sanatate publica ekonomie si managemente in medicina.* – 2015. – Vol. 3 (60). – P. 143–146.

Робота надійшла в редакцію 10.03.2021 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.611 - 002 – 099 - 085.31: 546.46] – 092.9

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4688245>

¹Н. Н. Павлюк, ¹Н. С. Бадюк, ²С. Г. Гуца

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ МАГНИЙСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ РАЗНОГО ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА НА ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

¹Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины, Одесса

²НИИ медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины, Одесса

Summary. ¹Pavliuk N. N., ¹Badiuk N. S., ²Gushcha S. G. **COMPARATIVE ASSESSMENT OF MAGNIUM-CONTAINING DRUGS OF DIFFERENT CHEMICAL CONTENT ON THE FUNCTION OF KIDNEYS IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL TOXIC GLOMERULONEPHRITIS.**- ¹Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport of Ministry of Health of Ukraine, Odessa; ²Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology Of Ministry of Health Of Ukraine, Odessa; *e-mail: badiuk_ns:@ukr.net*. In an experiment on 45 white Wistar rats of autobred breeding, the authors conducted a comparative study of the effect of the MW source "Rogaška Slatina" and 4% bischofite solution on renal function in toxic glomerulonephritis. The research results revealed a unidirectional positive effect from the use of both samples. However, quantitative differences of this influence have been established. The authors believe that the different content of the specific agent and the different amount of trace elements in the studied samples determine the effectiveness of different metabolic reactions, which determines the differences in the severity of the correction of different components of renal function.

Key words: toxic glomerulonephritis, renal function, MV source "Rogaška Slatina", 4% solution of Poltava bischofite.

Реферат. Павлюк Н. Н., Бадюк Н. С., Гуца С. Г. **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ МАГНИЙСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ РАЗНОГО ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА НА ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ** Авторы в эксперименте на 45 белых крысах линии Вистар аутобредного разведения провели сравнительное исследование влияния МВ источника «Рогашка Слатина» и 4 % раствора бишофита на функцию почек при токсическом гломерулонефрите. Результаты исследований выявили одинаково направленный положительный эффект от применения обоих образцов. Однако установлены количественные различия этого влияния. Авторы полагают, что разное содержание специфического агента и разное количество микроэлементов в исследуемых образцах обуславливают действенность разных метаболических реакций, что и обуславливает различия в выраженности коррекции разных компонентов функции почек.

Ключевые слова: токсический гломерулонефрит, функция почек, МВ источника «Рогашка Слатина», 4% раствор Полтавского бишофита.

Реферат. Павлюк Н. М., Бадюк Н. С., Гуца С. Г. **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ДІЇ МАГНІЄВІСНИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОГО ХІМІЧНОГО СКЛАДУ НА ФУНКЦІЇ НИРОК У ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ТОКСИЧНИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ.** Авторы в експерименті на 45 білих щурах лінії Вістар аутобредного розведення провели порівняльне дослідження впливу МВ джерела «Рогашка Слатина» і 4 % розчину бішофіту на функцію нирок при токсичному гломерулонефриті. Результати досліджень виявили однаковий позитивний ефект від застосування обох зразків. Однак встановлені кількісні відмінності цього впливу. Автори вважають, що різний вміст специфічного агента і різна кількість мікроелементів в зразках, що досліджували, обумовлюють дієвість різних метаболічних реакцій, що й обумовлює відмінності у вираженості корекції різних компонентів функції нирок.

Ключові слова: токсичний гломерулонефрит, функція нирок, МВ джерела «Рогашка Слатина», 4% розчин Полтавського бішофіту.

Широкое распространение заболеваний почек (до 6% общей заболеваемости) [1, 2, 3], быстрый переход патологического процесса в хроническую фазу, высокая степень инвалидизации и трудности достижения стойкого позитивного эффекта от лечения, делают исследования патологических механизмов нарушения функционального состояния почек при их заболеваниях и возможность их коррекции является одной из важных проблем теоретической и практической медицины. Большую роль в этом направлении сохраняют экспериментальные исследования, т.к. они являются лучшим доказательством причинно-следственных связей заболевания и только с этими доказательствами клиническая наука может начинать новых методов лечения [4, 5].

Одним из важных патогенетических механизмов повреждения почек является нарушение их ионообменных функций и потеря многих ионов, в том числе и Mg. Магний, четвертый по общей массе ион, содержащийся в организме и участвующий во многих окислительно-восстановительных процессах и протекании процессов возбуждения-торможения в ЦНС. Однако в доступной литературе данные об изменении обмена магния при почечной патологии и возможность коррекции таких нарушений достаточно фрагментированы и разрознены.

Недостаточная эффективность применения только медикаментозных методов лечения обуславливает все более широкое применение природных лечебных факторов. Считается общепризнанным, что использование природных лечебных факторов запускает специфические механизмы реагирования, закрепленные на уровне генотипа [6]. Поэтому при поражении почек разной этиологии применение таких лечебных факторов оказывает модулирующий эффект, направленный на предупреждение возникновения и прогрессирования хронической почечной недостаточности и снижения риска развития осложнений [7-11]. При этом следует отметить, что если исследованию механизмов действия минеральных вод в зависимости от их химического состава, минерализации, молярности посвящено много работ, то работ такого плана в отношении минеральных вод с повышенным содержанием магния в доступной литературе недостаточно.

Исходя из вышесказанного, целью работы была сравнительная оценка действия минеральных вод разного химического состава с высоким содержанием магния на функциональную активность почек животных с токсическим нефритом.

Материалы и методы исследований

Материалом настоящего исследования послужили данные, полученные при исследовании 45 белых крыс линии Вистар аутобредного разведения массой тела 200-210 г. Содержание и работа с животными осуществлялись с учетом требований директивы Еврокомиссии и приказа Министерства образования, науки и молодежи и спорта Украины.

В соответствии с задачами работы животные были ранжированы на 4 группы:

I группа – 9 животных, которые в ходе работы не подвергались никаким воздействиям. Результаты, полученные при работе с ними, служили контролем;

II группа – 12 животных, которым моделировали токсический гломерулонефрит однократным введением 1 мл смеси из 1 мл 50% водного раствора глицерина и 1 мл уранил ацетата;

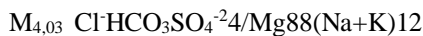
III группа – 12 животных, которые на фоне моделирования токсического гломерулонефрита, получали 4 % водный раствор Полтавского бишофита;

IV группа – 12 животных, которые на фоне токсического гломерулонефрита, получали минеральную, углекислую магниевую-натриево-гидрокарбонатно-сульфатную воду источника Рогашка Слатина.

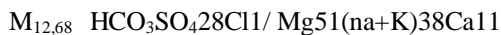
Продолжительность эксперимента 7 дней. В предпоследний день эксперимента животных помещали в специальные камеры и осуществляли сбор суточной мочи. Полученную мочу использовали для определения суточного диуреза, скорости клубочковой фильтрации, % канальцевой реабсорбции; выведения креатинина и мочевины, концентрации и экскреции ионов Na, K, Cl, Mg и концентрацию Mg^{+2} в крови.

В качестве средств коррекции использовали:

1. 4% раствор Полтавского бишофита, который приготавливали разведением исходного препарата с минерализацией 370,0 г/л питьевой водой с минерализацией 0,47 г/л в соотношении 1:90. Полученная разведенная минеральная вода имела минерализацию 4,03 г/л и отвечала формуле воды:



2. Минеральная углекислая магниевая-натриево-гидрокарбонатно-сульфатная вода источника Рогашка Слатина соответствовала формуле:



Таким образом, используемые средства коррекции отличались по минерализации в 3 раза, по содержанию Mg – в 1,72 раза; HCO_3 – почти в 20 раз; по SO_4^{-2} – в 7; (Na+K) – в три, т.е. разница по химическому составу очевидна.

Данные, полученные при проведении исследований, подвергали стандартной статистической обработке с использованием коэффициента Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Полученные в ходе эксперимента результаты (таблица 1) показали, что развитие токсического гломерулонефрита нарушает функции почек. Во-первых, имеет место резкое, более чем в три раза возрастание суточного диуреза, что обусловлено резким увеличением скорости клубочковой фильтрации и таким же падением канальцевой реабсорбции. Такое существенное усиление мочеобразования сопровождалось увеличением, в разы, выведения креатинина и мочевины.

Этот феномен, очевидно, связан с изменением проницаемости мембран капилляров почечных клубочков и усилением катаболизма азотсодержащих соединений. Изменений pH мочи при этом не наблюдается.

Что касается состояния ионообменной функции почек, то она как и мочеобразования, резко изменяется. Согласно данным таблицы 1, концентрация K, Cl в моче снижается, Na – возрастает почти в четыре раза. При этом экскреция хлора и K возрастает, т.е. наблюдается увеличение выведения этих ионов, очевидно, за счет повышения общего диуреза.

Таблица 1

Особенности влияния магнийсодержащих препаратов на функции почек при токсическом гломерулонефрите в зависимости от их химического состава

Группа Показатели	Контроль	Токсический нефрит	Токсический нефрит +Рогашка Слатина	Токсический нефрит +4% бишофита
Суточный диурез, мл/дм ³	1,03 ± 0,09	3,8 ± 0,12 p < 0,01	2,74 ± 0,05 p ₁ < 0,01	2,27 ± 0,02 p ₁ < 0,01
Клубочковая фильтрация, мл/дм ³ ·мин	0,04 ± 0,004	0,082 ± 0,002 p < 0,01	0,068 ± 0,001 p ₁ < 0,05	0,08 ± 0,003 p ₁ < 0,5
Канальцевая реабсорбция, %	98,16 ± 0,11	88,50 ± 0,04 p < 0,01	95,64 ± 0,075 p ₁ < 0,01	96,09 ± 0,04 p ₁ < 0,01
Выведение креатинина, моль	0,014 ± 0,004	0,062 ± 0,0001 p < 0,01	0,017 ± 0,007 p ₁ < 0,05	0,011 ± 0,0001 p ₁ < 0,01
Выведение мочевины, мкмоль	9,44 ± 0,54	23,47 ± 0,49 p < 0,01	14,6 ± 0,4 p ₁ < 0,01	16,0 ± 0,4 p ₁ < 0,02
pH мочи, усл.ед	6,65 ± 0,48	6,39 ± 0,055 p < 0,5	7,01 ± 0,09 p ₁ < 0,01	6,41 ± 0,04 p ₁ < 0,5
Концентрация K ⁺ в моче мкмоль/л	172,49 ± 33,1	76,0 ± 1,61 p < 0,01	111,25 ± 8,1 p ₁ < 0,02	149,07 ± 10,3 p ₁ < 0,01
Экскреция K ⁺ мочой в сутки, ммоль	0,15 ± 0,02	0,42 ± 0,03 p < 0,01	0,29 ± 0,008 p ₁ < 0,02	0,28 ± 0,007 p ₁ < 0,02
Концентрация Na ⁺ в моче, моль/л	37,13 ± 3,80	122,64 ± 4,55 p < 0,001	81,76 ± 4,17 p ₁ < 0,01	39,93 ± 4,77 p ₁ < 0,01
Суточная экскреция Na ⁺ , моль	0,3 ± 0,04	0,84 ± 0,09 p < 0,01	0,46 ± 0,02 p ₁ < 0,02	0,60 ± 0,02 p ₁ < 0,05
Концентрация Cl ⁻ в моче, моль/л	2,88 ± 0,47	1,71 ± 0,34 p < 0,05	1,593 ± 0,196 p ₁ < 0,5	2,14 ± 0,55 p ₁ < 0,5
Суточная экскреция Cl ⁻ , моль/л	0,24 ± 0,04	0,64 ± 0,01 p < 0,01	0,53 ± 0,04 p ₁ < 0,02	0,52 ± 0,03 p ₁ < 0,02
Концентрация Mg ⁺² в моче, моль/л	3,39 ± 0,02	4,15 ± 0,04 p < 0,02	3,65 ± 0,03 p ₁ < 0,02	3,80 ± 0,03 p ₁ < 0,05
Экскреция Mg ⁺² , ммоль	0,033 ± 0,0003	0,047 ± 0,0002 p < 0,01	0,008 ± 0,0004 p ₁ < 0,01	0,03 ± 0,0002 p ₁ < 0,05
Концентрация Mg ⁺² в крови, мкмоль/л	2304 ± 109	1844 ± 175 p < 0,051	2083 ± 132 p ₁ < 0,05	2034 ± 122 p ₁ < 0,005

p – относительно контроля

p₁ – относительно некорректируемого нефрита

Экскреция Na в отличие от них резко увеличивается, что в сочетании с возрастанием его концентрации в моче свидетельствует о значительной потере его организмом, что должно отражаться на водном балансе организма и на состоянии электрохимического потенциала на клеточных мембранах. Наблюдаемые изменения ионообменной функции происходят на фоне снижения концентрации магния в крови, что связано с усилением его выведения из организма – концентрация его в моче возрастает на 22 %, а экскреция с мочой на 41 %, т.е. нарушена реабсорбция магния в восходящей петле Генле за счет общего поражения канальцев. Утрата Na и Mg организмом обычно негативно отражается на окислительно-восстановительном обмене и соответственно на всех процессах жизнедеятельности организма.

Применение крысами углекислой магниевно-натриево-гидрокарбонатно-сульфатной воды оказывает положительный эффект на функциональную активность почек, хотя восстановление ее до исходного уровня не происходит.

Согласно данным таблицы 1 суточный диурез по отношению к некоррегированному нефриту снижается на 28 %. Это обусловлено снижением скорости клубочковой

фильтрации на 17 % и возрастания канальцевой реабсорбции на 8,1%. Улучшается выводящая функция почек, при этом выведение креатинина почти нормализуется, а выведение мочевины приближается к значениям нормы. рН мочи приобретает тенденцию к ощелачиванию, возможно за счет высокого содержания гидрокарбоната в ней.

Что касается ионообменной функции, то она значительно улучшается. Концентрация K^+ в моче возрастает по отношению к некорегированному нефриту на 46,4 %, а экскреция снижается на 30%, т.е. можно говорить о нивелировании утраты K^+ с мочой. Концентрация и экскреция Na^+ снижаются на 33% и 45% соответственно, т.е. мы наблюдаем не только прекращение утраты этих жизненно важных ионов, но и восстановление их баланса, а значит и клеточного электрохимического потенциала, который влияет на протекание процессов жизнедеятельности во всех функциональных системах организма. Влияние этой воды на выведение хлора положительно, но находится на уровне стойкой тенденции. Концентрация Mg^{+2} в моче снижается по отношению к некорректируемому нефриту на 12,1%. Его секрция становится ниже нормы, а концентрация в крови приближается к ней, т.е. можно говорить о позитивных сдвигах в протекании процессов жизнедеятельности за счет поступления Mg и других ионов, содержащихся в этой минеральной воде.

Применение крысами с токсическим гломерулонефритом 4% раствора Полтавского бишофита также оказывает положительное влияние на функциональную активность почек. Суточный диурез у животных этой группы снижается по отношению к некорректируемому патологическому процессу на 40 % и на 17 % по отношению к случаям применения МВ источника Рогашка Слатина. Связано это не с изменением скорости клубочковой фильтрации, а с более значительным, чем при применении МВ %% канальцевой реабсорбции, возможно причина этого большой % магния в растворе бишофита. При этом рН мочи остается на уровне контроля, что связано с очень небольшим количеством гидрокарбонат иона в бишофите.

Изменения в позитивную сторону отмечались и со стороны ионообменной функции почек, однако они не отличались от тех, что наблюдаются при применении МВ. Концентрация K^+ в крови повышается и по отношению к контролю и по отношению к некорректируемому нефриту, по отношению к последнему подъемом больше на 34 %, в то же время экскреция K^+ в обеих группах одинакова, можно полагать, что бишофит в меньшей степени влияет на фильтрацию K^+ . Концентрация Na^+ в моче при применении бишофита возвращается к норме, в то же время экскреция его выше, чем при применении МВ на 30 %, очевидно, к увеличению концентрации Na^+ причастны другие механизмы, чем при применении МВ.

Концентрация Cl^- в моче также приближается к норме, хотя экскреция его совпадает с той, что наблюдается при применении МВ.

Применение подопытными крысами 4% раствора бишофита повышает содержание Mg^{+2} в плазме крови. Однако это повышение меньше, чем при применении МВ, в последнем случае у яда животных имела место нормализация этого показателя. Что касается содержания Mg^{+2} в моче, то оно было ниже, чем при некорректированном нефрите, но недостоверно выше, чем при применении МВ. В то же время экскреция Mg^{+2} с мочой нормализовалась, но была выше, чем при применении МВ.

Сравнение результатов действия МВ источника Рогашка Слатина и 4% раствора бишофита показало их однонаправленный позитивный эффект для коррекции нарушений функциональной активности почек у животных с токсическим гломерулонефритом. При этом имели место качественные различия их действия.

Оба применяемых соединения снижали объем суточного диуреза, однако 4 % раствор бишофита делал это в большей степени, что связано с тем, что 4 % раствор бишофита нормализует канальцевую реабсорбцию, а МВ – скорость фильтрации. Очевидно, это обусловлено большим количеством Mg^{+2} в растворе бишофита. Под влиянием МВ имеет место сдвиг рН мочи в щелочную сторону, что, скорее всего, связано с высоким содержанием гидрокарбонат иона в ней. Оба применяемых препарата в близкой степени нормализуют выведение креатинина, что может быть обусловлено стимуляцией окислительно-восстановительных процессов магнием в них содержащихся. В то же время МВ источника Рогашка Слатина снижает содержание мочевины в большей мере, чем 4% бишофит. В МВ высокое содержание сульфат ионов, которые благотворно влияют на детоксикационную функцию печени, что снижает общее содержание мочевины в организме

и соответственно в моче. МВ оказывает более благотворное влияние на обмен Na^+ и K^+ в почках, что, наверное, связано с большим содержанием в ней этих ионов (больше, чем в три раза) по сравнению с раствором бишофита. Очевидно, что разница в химическом составе используемых препаратов обуславливает больший положительный эффект от применения МВ, на обмен Mg^{+2} , хотя его в 4% растворе бишофита больше.

References

1. Hill N.R., Fatoba S.T., Oka J.L. – Global prevalence of Chronic kidney Disease. – A Systematic Review and Meta-Analysis. Plos om. 2016, 11 (7); e 0158765. Published 2016 June 6. doi: 10.1371/Journale. Pone 0158765.
2. Sigitova O. N., Arkhipov E. V. Chronic kidney disease: new in the classification, diagnosis of nephroprotection. - Bulletin of modern clinical medicine. – 2014. – v. 7 (1). – p. 103-106. (in Russian)
3. Sigitova O.N., Arkhipov E.V. – Chronic kidney disease current state the question. –The bulletein of Contemporary clinical Medicine. – 2014.- V 7 (1), p. 103-106.
4. Grossman R.C. – Experimental models of renal disease and cardiavascular system. – Open cardiovas med. J. 2014. – № 4. – p. 257-264.
5. Munoz Abellan, Manglod-Gehring S.; Micus S., Beddies G etal. – Novel model of chronic kidney Disease in Rats: Dictary adenine in combination Withe Unilatreal Nephricfomy. – Kidney Dis. – 2019. - № 5. – p. 135-145.
6. Ponomarenko G.N. - Guide to physiotherapy / G.N. Ponomarenko, M.G. Vorobiev. - SPb., IITs Baltika, 2005. – 396 p. (in Russian)
7. Kucherenko M., Nasibullin B., Gushcha S., Bobro E., Badiuk N., Glushenko Vetal. – The influence of natural mineral water on structural and functional changes in the rate kidney under urolithiasis modeling. – Balneo Research Journal. – 2020. 11 (4). – p. 477-480.
8. Slobodyan E.I. - health resort potential in the treatment of patients at different stages of chronic kidney disease. - Child health.- 2014. - № 1 (52). – p. 110-114. (in Russian)
9. Gushcha S.G., Nasibullin B.A., Plakida A.L., Kalinichenko V.N. et al. – Pathogenetic and sanogenetic mechanisms of the influence of mineral water (siliconed and with increased organic sudstances) of different osmality of the exposure of +6xic nephritis. – Journal of Biotechnology and Bioenginereing. – 2018. – V 2, № 2. – p. 7-12.
10. Pavliuk N. N., Gushcha S. G., Badiuk N. S. The effect of changes in magnesium metabolism on the structural and functional state of the kidneys during stress-induced endogenous intoxication. Актуальні проблеми транспортної медицини / Actual problems of transport medicine / 2020;3(61):120-126.
11. Pavliuk NM, Badiuk NS, Vasiuk VL Influence of magnesium-containing compounds on rat kidney function with a model of toxic glomerulonephritis // Bulletin of Marine Medicine. 2020. №4 (89), 116-119.

Робота надійшла в редакцію 02.03.2021 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 546.28:613.31

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4688261>

А. В. Мокиенко, В. В. Бабиенко

**КРЕМНИЙ КАК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ
МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД**

Одесский национальный медицинский университет

Summary. A. V. Mokiienko, V. V. Babiyenko. **SILICON AS A BIOLOGICALLY ACTIVE COMPONENT OF MINERAL WATERS.** – *Odessa National medical University; e-mail: mokienkoav56@gmail.com.* The question of the biological role and hygienic significance of silicon as the most important element for the body is relevant. This is especially true for silicon-containing mineral waters, which are widespread on the territory of Ukraine and are successfully used in sanatorium-resort and out-of-resort practice. Purpose of the work: to summarize the literature data on the biological and therapeutic effects of silicon in mineral waters. Methods. Bibliometric, analytical. Results. Analysis of the literature on the biomedical application of silicon and its compounds indicates the existence of close attention to this problem. A special place is occupied by silicon natural mineral medicinal table waters, which are a promising contribution of silicon to human health. Silicon-containing mineral waters stabilize the LPO / AOD balance; when used prophylactically, they can prevent the development of diabetes mellitus and slow it down in the early stages; have a pronounced restorative effect on the urinary function of the kidneys and the elimination of chloride ions; are a possible factor in eliminating the risk of atherosclerosis (in experiment); form a state of adaptation to damaging factors. Analysis of the literature data on the study of the biological and medicinal effects of silicon in mineral waters indicates the advisability of continuing studies of the effect of silicon on the body.

Key words: silicon, mineral waters, biological role, spa treatment.

Реферат. Мокиенко А. В., Бабиенко В. В. **КРЕМНИЙ КАК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД.** Вопрос о биологической роли и гигиенической значимости кремния как важнейшего для организма элемента - актуален. Особенно это касается кремнийсодержащих минеральных вод, которые широко распространены на территории Украины и с успехом используются в санаторно-курортной и внекурортной практике. **Цель работы:** обобщить данные литературы о биологических и лечебных эффектах кремния в минеральных водах. **Методы.** Библиометрические, аналитические. **Результаты.** Анализ литературы о биомедицинском применении кремния и его соединений свидетельствует о существовании пристального внимания к этой проблеме. Особое место занимают кремниевые природные минеральные лечебно-столовые воды, которые являются в перспективном вкладе кремния в здоровье человека. Кремнийсодержащие минеральные воды стабилизируют баланс ПОЛ/АОЗ; при применении в профилактическом режиме могут препятствовать развитию сахарного диабета и замедлять его на ранних стадиях; оказывают выраженное восстановительное действие на мочеобразующую функцию почек и выведение хлорид - ионов; являются возможным фактором устранения риска атеросклероза (в эксперименте); формируют состояние

адаптации к повреждающим факторам. Анализ данных литературы, посвященных изучению биологических и лечебных эффектов кремния в минеральных водах, свидетельствует о целесообразности продолжения исследований влияния кремния на организм.

Ключевые слова: кремний, минеральные воды, биологическая роль, санаторно-курортное лечение.

Реферат. Мокієнко А. В., Бабієнко В. В. **КРЕМНІЙ ЯК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИЙ КОМПОНЕНТ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД.** – *Одеський національний медичний університет.* **Актуальність роботи.** Сьогодні продовжує залишатися актуальним питання

про біологічну роль і гігієнічну значущість кремнію як найважливішого для організму елементу. Особливо це стосується кремнійвмісних мінеральних вод, які широко поширені на території України і з успіхом використовуються в санаторно-курортній і позакурортній практиці. **Мета:** узагальнити дані літератури про біологічні та лікувальні ефекти кремнію в мінеральних водах. **Методи досліджень.** Бібліометричні, аналітичні. **Результати і їх обговорення.** Аналіз численних даних літератури про біомедичне застосування кремнію і його сполук свідчить про очевидність пильної уваги до цієї проблеми. В цьому відношенні особливе місце займають кремнієві природні мінеральні лікувально-столові води, які є вкрай перспективним вкладом кремнію в здоров'я людини. Мінеральні води із вмістом кремнію стабілізують баланс ПОЛ/АОЗ; при застосуванні в профілактичному режимі можуть перешкоджати розвитку цукрового діабету і гальмувати його розвиток на ранніх стадіях; чинять виражену відновну дію на сечотворювальну функцію нирок і виведення хлорид - іонів; є можливим чинником усунення ризику атеросклерозу в експерименті; формують стан адаптації до ушкоджуючих чинників. Аналіз даних літератури, присвячених вивченню біологічних і лікувальних ефектів кремнію в мінеральних водах, свідчить про доцільність продовження досліджень впливу кремнію на організм.

Ключові слова: кремний, мінеральні води, біологічна роль, санаторно-курортне лікування.

Введение. На территории Украины кремниевые воды встречаются в пределах Закарпатской, Хмельницкой, Черновицкой, Винницкой, Одесской, Днепропетровской областей. В гидрогеологическом отношении – это воды Вольно-Подольского артезианского бассейна, трещинные воды Украинского кристаллического щита, Причерноморского и Днепровско-Донецкого артезианских бассейнов. В пределах западной и центральной частей Украины воды связаны с образованиями неогенового и мелового периодов, кристаллическими породами докембрия, в восточных областях – наиболее распространены в отложениях палеогена.

Кремнийсодержащие воды имеют широкий спектр минерализации (от слабоминерализованных до рассолов), различный химический состав, в ряде случаев в лечебных концентрациях также содержат и другие биологически активные компоненты и соединения – йод, бром, бор, железо, диоксид углерода, органические вещества.

Цель работы: обобщить данные литературы о биологических и лечебных эффектах кремния в минеральных водах.

Результаты и их обсуждение. Содержание кремния в минеральных водах (МВ) оценивается по его терапевтическому влиянию на организм. Нижняя граница содержания в МВ метакремниевой кислоты (H_2SiO_3), как терапевтически активного компонента, составляет 50 мг/л. Верхняя граница лечебной концентрации кремниевых кислот в водах для внутреннего использования (питье и орошение) находится в пределах 120-130 мг/л, а для наружного - 250-300 мг/л [1]. В данном исследовании проведена оценка качества питьевой воды из различных источников водоснабжения по данным ее цитотоксического действия на культуры клеток человека и животных в условиях *in vitro*.

Во время исследования определяли цитотоксическую активность контрольной воды, которая получена согласно рекомендациям ДСТУ 4174:2003 в лаборатории Института коллоидной химии и химии воды НАН Украины им. А.В. Думанского, воды изводопровода этого института, воды из бювета г. Киева и фасованной кремниевой воды «Знаменовская». Выбранные образцы воды отличались по химическому составу. Исследования проведены на клетках линии НЕК-293 (эмбриональные клетки почки человека), линии L-929

(фибробласты мышцы) и РТР (перевиваемые клетки яичек поросят). Цитоксическую активность воды относительно культур клеток определяли в тестах с метилтетразолием (МТТ) и сульфородамином В (SRB) после 24 часов инкубации.

Установлено, что воды контрольная и «Знаменовская» существенно не влияли на синтез белка. Помимо этого, МВ «Знаменовская» не вызывала существенных изменений морфологии клеток L929 и структуру моношара самих клеток по сравнению с контролем.

Ниже приведены результаты экспериментальных исследований, подтверждающих несомненную бальнеологическую ценность кремниевых МВ.

Согласно экспериментальным данным, полученным при изучении слабоминерализованных кремниевых минеральных вод «Дана» и «Аква Вита плюс» [2], происходит увеличения суточного диуреза, что обусловлено активацией парциальных процессов – снижением реабсорбции воды в канальцах и увеличением скорости фильтрации первичной мочи. Кроме того, эти воды вызывают перераспределение тканевой воды и электролитов. В частности, отмечается депонирование тканевой воды и электролитов в органах-депо (например, печени), повышается концентрация натрия в плазме, калийурия и натрийурия, что обуславливает их салуретическое действие. Водам всех типов, которые содержат кремний, присуще диуретическое действие, более выраженное у слабоминерализованных МВ, которые, как гипотонические растворы, более интенсивно всасываются через желудочно-кишечный тракт и через час после приема увеличивают количество общей и циркулирующей жидкости, стимулируя осмо- и волюморцепторы с последующим торможением выделения антидиуретического гормона. Наличие в слабоминерализованных МВ кремниевой кислоты, особенно в количестве свыше 40 мг/л, повышает их диуретическое действие за счет кумулятивных свойств кремния и его сорбционных свойств.

Известно, что в динамике развития сахарного диабета снижается концентрация кремния в крови и ткани поджелудочной железе. В связи с этим, были проведены исследования на экспериментальных животных. Показано, что кремниевые МВ «Дана» и «Аква Вита плюс» предотвращают повышение уровня глюкозы в крови. При развитии патологического состояния применение МВ «Дана» было более эффективным [3]. Таким образом, эти воды при применении в профилактическом режиме могут препятствовать развитию сахарного диабета и тормозить его развитие на ранних стадиях [4].

У белых крыс на фоне развития токсического поражения почек установлена полиурия, увеличение суточной экскреции креатинина и мочевины, существенная потеря хлорид - ионов. С целью коррекции развития патологии использовали две кремниевые МВ (с различным содержанием метакремниевой кислоты и разной осмолярностью). Установлено однонаправленное по характеру корректирующее влияние, но МВ с большей осмолярностью и содержанием метакремниевой кислоты оказывали более выраженное восстановительное действие на мочеобразующую функцию почек и выведение хлорид - ионов. Полученные данные позволяют считать, что ведущее место в реализации лечебного эффекта МВ имеет наличие в их составе определенных биологически активных веществ (которые действуют в микродозах и совершают значительное влияние на метаболизм) и их соотношение с осмолярностью [5].

Участие эссенциальных микроэлементов в составе минеральных вод, в первую очередь кремния, является возможным фактором устранения риска атеросклероза в эксперименте [6].

Вышеупомянутые особенности биологического действия кремния на организм, очевидно, обуславливают эффективность минеральных вод, которые содержат кремний, при лечении различных патологических состояний. Например, слабоминерализованные воды, которые содержат кремний, успешно используются для коррекции нарушений водно-солевого обмена у женщин с гестозами [7], а курсовое использование кремниевых вод способствует нормализации баланса перекисного окисления липидов / антиоксидантной защиты (ПОЛ/АОЗ) у крыс в пострадиационном периоде [8]. Кремний входит в структуру супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы [9], поэтому изменение содержания кремния в организме будет отражаться на интенсивности, а главное, сбалансированности ПОЛ. Сбалансированное состояние ПОЛ при введении кремния наряду с коллоидным характером его растворимых соединений должно формировать условия для более благоприятного протекания процессов детоксикации в организме. Установлено, что

коллоидный диоксид кремния оказывает регулирующее влияние на активность сукцинатдегидрогеназы, ацетилхолинэстеразы, эстераз А и В в печени, что свидетельствует о системном действии кремния на организм и о возможности его влияния на регуляторные реакции. Показаны антигельминтное, фунгицидное и противовирусное действие кремнийорганических соединений [10].

Как известно, пусковым механизмом многих заболеваний является стресс. Даже небольшие хронические стрессорные влияния переходят из разряда адаптивных реакций в повреждающий фактор, представляющий угрозу для многих органов и систем. Анализ литературы показал, что нарушение баланса ПОЛ/АОЗ в организме может стать одной из начальных стадий развития стресс - индуцированной патологии [11, 12]. Подтверждением этого является экспериментальная работа [13]. Определено, что профилактическое применение питьевой сульфатной МВ, особенно в сочетании с другими адаптогенными средствами, в частности цинком и кремнием, ограничивает развитие стрессорных нарушений репродуктивной функции.

Способность кремниевых слабо -маломинерализованных МВ влиять на интенсивность процессов обмена и менять активность защитных реакций организма открывает большие перспективы использования этих МВ для профилактики и лечения разных заболеваний. Санаторно-курортное лечение направлено на улучшение функции гепатоцитов, регуляцию различных видов обмена (белкового, углеводного, пигментного), повышение желчеобразования и желчевыделения, стимуляцию гемодинамики печени, иммунной реактивности, функции эндокринных желез.

Согласно полученным результатам экспериментальных исследований разработаны медицинские показания к лечению этими водами: заболевания желудка и кишечника, печени, желчных путей и поджелудочной железы; мочеполовых органов и обмена веществ [14].

В работе [15] проведен сравнительный анализ влияния слабоминерализованных МВ с содержанием метакремниевой кислоты от 10 до 60 мг/дм³ при их внутреннем применении, на функциональное состояние нервной системы, почек и структурно-функциональную организацию внутренних органов здоровых животных. По мнению автора, кремниевые МВ являются стрессогенными факторами малой интенсивности, а при неконтролируемом, продолжительном использовании могут вызвать дистресс и привести к срыву защитно – приспособительных механизмов организма.

Однако, в более поздней работе этого же автора [16] установлена способность соединений кремния влиять на метаболизм клеточных мембран, снижать активность симпатической и повышать активность парасимпатической нервной системы, что соответствует данным литературы. Показано, что курсовое применение МВ скважины № 1-3Г с. Барвинок при внутреннем и наружном применении приводит к значительной стимуляции мочеобразующей и экскреторной функций почек, односторонне снижает активность АлТ и АсТн вызывает интенсификацию желчевыводящей функции печени. Оба режима применения МВ приводили к уменьшению активности окислительно – восстановительных ферментов в тканях органов здоровых крыс. Следует подчеркнуть, что установленные колебания показателей метаболизма у здоровых животных под влиянием МВ при ее внутреннем и внешнем применении не выходили за пределы физиологической нормы и не вызывали опасных или токсичных явлений. При этом, наружное применение МВ осуществляло не менее выраженное влияние на функциональное состояние систем организма крыс, чем ее традиционное внутреннее использование.

В другой работе [17] эти же авторы предполагают, что биологическая активность кремниевых МВ обусловлена не только наличием и количеством специфического компонента (метакремниевой кислоты), но и ее соотношением с макрокомпонентным составом МВ (общая минерализация и содержание ионов натрия и хлоридов). На фоне незначительной общей минерализации (или гипотоничности) МВ «Регина» и МВ скважины № 1062 с. Нижнее Солотвино проявлялось стимулирующее влияние метакремниевой кислоты на процессы мочеобразования в почках. Колебание наличия/отсутствия стимулирующего влияния на процессы мочеобразования в почках под влиянием кремниевых МВ малой минерализации объясняется в определенной степени преобладанием влияния именно солевой составляющей. Очевидно, макрокомпонентный состав является значительной составляющей многокомпонентного влияния на организм кремниевых

минеральных вод, которые в каждом конкретном случае характеризуются своей спецификой биологического действия.

Установлено, что кремниевые слабо- и маломинерализованные МВ обладают биологической активностью, характер которой в определенной степени определяется соотношением содержания метакремниевой кислоты к общей минерализации и содержанию ионов натрия и хлорид - ионов. С ростом общей минерализации и содержания натрия диуретический эффект метакремниевой кислоты в составе МВ снижается. Полученные данные расширяют представление о механизмах мочеобразующей и экскреторной функций почек млекопитающих под воздействием кремниевых МВ такого состава [18].

На основании полученных данных [19] сделан вывод относительно целесообразности использования кремниевой слабоминерализованной минерализованной воды скважина №2 с. Тростянички Винницкой области („Дана”) на ранних этапах развития патологии углеводного обмена, однако, когда уже существуют нарушения тканевых электролитов. По мнению авторов, влияние минеральных вод является неспецифическим, так как не зависит от химического состава и от режимов применения.

Изучено биологическое действие двух типов слабоминерализованных минеральных вод (СМВ) – с повышенным содержанием органических веществ ($C_{орг.}$) и кремниевых СМВ [20]. Моделью служили крысы-самки линии Вистар аутобредного разведения с токсическим поражением почек (экспериментальная модель с уранилацетатом и глицерином). СМВ отличались между собой осмолярностью, различным содержанием общего органического углерода ($C_{орг.}$) и метакремниевой кислоты. У крыс с патологией микроскопически установлены структурные повреждения почек воспалительного характера и снижение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) на 50 % ($p < 0,001$). Под влиянием СМВ с $C_{орг.}$ определено уменьшение воспалительного процесса в почках, однако полного восстановления их структуры не происходило, при этом умеренно восстанавливались активность СДГ и ЛДГ. Кремниевые СМВ оказывали еще большее корректирующее влияние: хотя восстановления погибших канальцев не наблюдалось, но в сохранившихся канальцах установлены признаки высокой функциональной активности. Установлено, что корректирующее действие СМВ обусловлено увеличением осмолярности и повышением концентрации биологически активных веществ, а именно – $C_{орг.}$ и в большей степени – соединений кремния, что имеет решающее значение для сохранения жизнедеятельности почек при острой фазе их токсического поражения.

В эксперименте на белых крысах с токсическим нефритом были определены патологические изменения в структурном и функциональном состоянии почек. Было обнаружено увеличение суточного диуреза ($p < 0,001$) вследствие увеличения скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,001$) и значительного снижения процента реабсорбции ($p < 0,001$). Экскреция креатинина и мочевины увеличилась ($p < 0,01$), а экскреция хлорид - ионов, наоборот, снизилась ($p < 0,01$). Внутреннее применение слабоминерализованной кремниевой воды приводило к частичной нормализации функции почек - объем диуреза умеренно восстанавливался за счет увеличения реабсорбции на фоне значительного увеличения скорости клубочковой фильтрации. Проявления воспаления в почках исчезали, но воспалительные изменения нефронов сохранялись. Установлено частичное восстановление активности окислительно - восстановительных ферментов [21].

Целью работы [22] было определение безопасности и биологической активности слабоминерализованной кремниевой воды (СКВ) для организма здоровых белых крыс при ее внутреннем и наружном применении. Влияние СКВ оценивали по функциональному состоянию нервной системы, почек, печени и структурно-функциональной организации внутренних органов. Использовали физиологические, биохимические, гистологические и статистические методы исследования. Установлено, что наружное применение СКВ оказывало более существенное седативное влияние на функциональное состояние центральной нервной системы. Внутреннее применение СКВ вызывало значительную стимуляцию мочевыделительной и экскреторной функции почек. В обеих опытных группах (при наружном и внутреннем применении) желчевыводящая функция печени усиливалась (снижалось общее содержание билирубина в крови за счет его фракций - прямого и непрямого билирубина) и снижалась активность окислительно - восстановительных ферментов в тканях желудка, печени и почек. Следовательно, использование СКВ не вызывает токсических явлений. Полученные гистологические

результаты показывают, что организм животных находится в состоянии сниженного энергообмена. Можно предположить, что СКВ формируют состояние адаптации к повреждающим факторам. При этом наружное применение СКВ оказывается не менее эффективным, чем традиционное внутреннее использование.

В работах [23, 24] приведены данные о влиянии кремнийсодержащих минеральных вод (КМВ) и их искусственных аналогов с соответствующим содержанием метакремниевой кислоты на состояние стенки желудка при моделировании гастрита у белых крыс. Установлено, что применение КМВ с различным содержанием метакремниевой кислоты оказывает однонаправленное, положительное влияние на течение гастрита. МВ с большей минерализацией, молярностью и высоким содержанием метакремниевой кислоты полностью устраняют воспаление и умеренно стимулируют репаративные процессы. При применении КМВ с меньшей минерализацией, молярностью и более низким содержанием метакремниевой кислоты имели место явные проявления воспаления, но проявления репаративных процессов были более выраженными. Такая же тенденция наблюдалась при использовании искусственных аналогов - модельных растворов на дистиллированной воде с соответствующим содержанием метакремниевой кислоты. Определялся тот же восстанавливающий по направлению, но значительно более слабый корректирующий эффект, чем у соответствующей КМВ. По мнению авторов, важная составляющая корректирующего действия этих кремниевых МВТ при использовании у животных с гастритом определяется особенностями макрокомпонентного состава и соотношением основных макрокомпонентов и, в меньшей степени, содержанием кремния.

Работа [25] проведена на 40 белых крысах с экспериментальной моделью нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Патологию вызывали путем подкожного одноразового введения крысам 5 % водного раствора аллоксана в дозе 7,5 мг на 100 г массы тела. Верификацию экспериментальной модели проводили с использованием метода теста толерантности к глюкозе на 7-е сутки после введения аллоксана. Внутривенную нагрузку 40 % раствора глюкозой проводили из расчета 0,4 г глюкозы на 100 г массы крысы. Для коррекции НТГ применяли кремниевую слабоминерализованную воду (КСВ), которую вводили животным ежедневно, на протяжении 7 дней в объеме 1 % массы тела, через зонд с мягкой оливкой непосредственно в пищевод. Развитие модели НТГ у крыс сопровождалось сохранением концентрации глюкозы на уровне нормы натощак после нагрузки глюкозой, резким подъемом кривой тощаковой пробы через 1 час и медленным снижением концентрации глюкозы на протяжении 2 и 3 часа исследования. При этом у здоровых крыс на 2 и 3 час наблюдалось резкое снижение уровня глюкозы до уровня нормы. У крыс, получавших КСВ, уровень глюкозы на 2-й и 3-й час исследований соответствовал группе здоровых животных, что свидетельствует о значительном корректирующем действии этой воды.

Заключение. Широкий диапазон содержания кремния как в активной среде организма – крови, так и в пассивной, депонирующей ткани – в волосах практически здоровых людей является подтверждением «условной эссенциальности» этого микроэлемента. Как известно, этим термином обозначают группу элементов, необходимых для существования организма, однако их низкое или повышенное содержание в соответствующих структурах организма не проявляется в выраженных формах болезни или характерного патологического синдрома. Авторы фундаментальной книги «Кремний и жизнь» [27] еще в 1978 году пророчески предрекли, что в XXI веке роль кремния в процессах жизни будет углубляться, а ее значимость станет безусловной и несомненной. Здесь, видимо, будет уместным смелое суждение, что наши потомки столкнутся с эссенциальностью, а именно жизненной необходимостью кремния в своей жизни.

Литература:

1. Мінеральні води України. За ред. Е.О. Колесника, К.Д. Бабова. К. Купріянова. 2005. 576 с.
2. Верголяс М.Р., Трахтенберг І.М., Дмитруха Н.М. Оцінка цитотоксичної активності води із різних систем водопостачання *Довкілля та здоров'я*. 2016. №4. С.19-22.
3. Алексеенко Н.А., Гуца С.Г., Тихоход Л.В. Влияние слабоминерализованных кремнийсодержащих минеральных вод Украины на водно-солевой

обмен в организме экспериментальных животных. *Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия*. 2005. №3(43). С.21-23.

4. Гуца С. Г. Особенности использования МВ с повышенным содержанием кремния при скрытых нарушениях углеводного обмена в эксперименте Бюлетень III читань В. В. Підвисоцького: тези доп. наук. конференції з міжнар. участю. Одеса. 2004. С. 88 — 89.

5. Алексєенко Н.О., Гуца С. Г. До механізму фізіологічної активності та протекторного впливу слабомінералізованих кремнієвих вод на зміни функції нирок та вмісту електролітів у тварин із експериментальною алоксановою інтоксикацією *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2007. Т. 5, № 2. С. 23 – 29.

6. Pathogenetic and sanogenetic mechanisms of the influence of mineral waters (siliconed and with increased organic substances) of different osmolarity on the exposure of toxic nephritis. Gushcha S.G. et al. *Journal of Biotechnology and Bioengineering*. 2018. V. 2, (№ 2). P. 7-12.

7. Участие эссенциальных микроэлементов минеральных вод в устранении факторов риска атеросклероза в эксперименте. Н.И.Зубкова и др. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2001. № 2. С. 8-9.

8. Бондаренко Н.П., Стеблюк В.В. Перспективи клінічного застосування природних мало мінералізованих хлоридних натрієвих вод в лікуванні та профілактиці ранніх гестозів. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2003. № 1 (33). С.37-39.

9. Зубкова С.М., Михайлик Л.В., Любимова Н.Н. Особенности действия питьевых минеральных вод на пострадиационные восстановительные процессы у крыс при различных дозах γ -облучения. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 1995. № 2. С. 27-28.

10. Антонюк М.В., Иванов И.Л. Антиатерогенные свойства различных типов углекислых минеральных вод при внутреннем их применении. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2002. № 1. С. 20-23.

11. Биологическая активность кремнийорганических соединений. Е.А. Клещинова и др. *Химико-фармацевтический журнал*. 1989. Т. 23, № 8. С. 956-959

12. Насибуллин Б. А., Гуца С. Г. Современные представления о биологической роли кремния в организме человека и животных. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2006. № (45). С. 29-32.

13. Репс В. Ф. Метаболические механизмы лечебно-профилактического действия питьевых минеральных вод. *Пятигорск*, 2001. 176 с.

14. Королев Ю. Н., Гениатулина М. С., Никулина Л. А. Ультраструктурные изменения клеток Сертоли семенников крыс при применении питьевой минеральной воды в сочетании с микроэлементами цинком и кремнием в условиях стресса *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2012. № 5. С. 49-53.

15. Іванюк О.С., Кудик В.Г. Медико-біологічна оцінка якості та цінності мінеральних вод свердловини № 32-т с. Нижнє Солотвино Ужгородського району Закарпатської області. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2009. № 1 (57). С. 35.

16. Гуца С. Г. До механізму фізіологічної активності кремнієвмісних слабкомінералізованих мінеральних вод. *Вода: гігієна і екологія*. 2015. №1-2. С. 157-172

17. Порівняльна оцінка біологічної активності кремнієвої маломінералізованої гідрокарбонатної кальцієво - натрієвої мінеральної води при її зовнішньому та внутрішньому застосуванні. С.Г. Гуца та ін. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2016, № 4. С. 29-33.

18. Визначення змін функціонального стану нирок під впливом кремнієвих слабо- та маломінералізованих мінеральних вод в експерименті *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. Насібуллін Б. А. та ін. 2016. № 4. С. 34-38.

19. Physiological of the functional state of the kidneys under the influence of silicon mineral waters of Ukraine in the experiment. S.G. Gushcha et al. «Traditional and experimental methods of studying and overcoming the medical and biological problems in ensuring the optimal vital functions of human beings and the wildlife» Peer-reviewed materials digest (collective monograph) published following the results of the CXLII International Research and Practice

Conference and I stage of the Championship in Medicine and Pharmaceutics, Biology, Veterinary Medicine and Agriculture. (London, April 13 – April 21, 2017). International Academy of Science and Higher Education. London: IASHE, 2017. P. 47-50.

20. Гуща С.Г. Мінеральні води як засіб корекції змін тканинних електролітів при розвитку алоксанової інтоксикації. *Вісник морської медицини*. 2008. №2(40). С. 92-95.

21. Гуща С.Г. Щодо механізмів корегуючого впливу мінеральних вод різної осмолярності та мікроелементного складу на структурно-функціональний стан нирок щурів з експериментальним нефритом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Вип. 2 (144). С. 301-306.

22. Influence of mineral water of well no. 3 of semyanivka village of Poltava district of Poltava region (Ukraine) on the structural and functional state of the kidneys with experimental nephritis. Gushcha S. et al. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. V.9, N 11. P. 110-120.

23. Comprehensive assessment of functional changes in the organism of healthy rats in external and internal use of silicone malomineralized mineral water. Gushcha S.G. et al. *European Journal of Clinical and Biomedical Sciences*. 2018. V. 4 (1).P. 1-5.

24. Comparative evaluation of the effectiveness of natural silicon mineral waters and their artificial analogics on the current experimental pathology of sleeve-surface tract. Gushcha S.G. et al. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. V. 9, № 4. P. 600-610.

25. Застосування кремнієвих мінеральних вод України та їх штучних аналогів у корекції експериментального гастриту. Б.А. Насібуллін та ін. *Вода: гігієна та екологія*. 2018. № 1-4. С. 40-45.

26. Исследование действия минеральной природной кремниевой лечебно-столовой воды на крыс с экспериментальным нарушением толерантности к глюкозе. С.Г. Гуща и др. *Вода: гігієна та екологія*. 2017. № 1-4. С. 50-53.

27. Воронков М. Г., Зелчан Г. И., Лукевиц Э. Я. Кремний и жизнь. Биохимия, фармакология и токсикология соединений кремния. Рига. ЗИНАТНЕ. 1978. 587 с.

Робота надійшла в редакцію 03.03.2021 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.12-008.3-06:616.7]-073

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4688442>

Н. А. Золотарьова, І. І. Гуненко

ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ШВИДКОСТІ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

Одеський національний медичний університет, Україна

Вступ. Захворювання опорно-рухового апарату за даними ВОЗ є однією серед провідних причин інвалідизації [1] і займають четверте місце в структурі захворюваності, поступаючись лише серцево-судинним, онкологічним захворюванням та цукровому діабету [2]. Саме тому рання діагностика та проблема ефективного й безпечного лікування даної категорії хворих є пріоритетними напрямками як в медицині взагалі, так і в ревматології зокрема.

В останні роки все більше привертає увагу науковців поєднання ревматологічної патології та серцево-судинних уражень, оскільки більшість таких захворювань, окрім їх головних симптомів, супроводжуються також залученням патології судин. Загальновідомо, що усі ревматологічні захворювання поділяють на запальні, які супроводжуються

ураженням суглобів та/або хребта запального характеру та незапальні. Найбільш розповсюдженими серед запальних захворювань варто відзначити ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, реактивний артрит та системні захворювання сполучної тканини. Серед незапальних найбільш частими є дегенеративні захворювання хребта, остеоартроз, остеопороз, фіброміалгія. Такі поширені захворювання серцево-судинної системи як інфаркт міокарда, інсульт, раптова серцева смерть можна трактувати як ускладнення, обумовлені раннім розвитком і швидким прогресуванням атеросклеротичного ураження судин, що є основною причиною летальності також і при аутоімунних захворюваннях [3, 4]. Також дослідження останніх років показали, що кардіоваскулярні ускладнення є провідною причиною зниження тривалості життя у ревматологічних хворих [5]. Отже, оцінка доклінічних форм ураження судин (дисфункція ендотелію, потовщення комплексу інтима-медіа, підвищення жорсткості судинної стінки) є досить важливим моментом у хворих даної категорії і, перш за все тому, що дозволяє виявити пацієнтів з високим ризиком розвитку серцево-судинних катастроф.

Ураження судинної системи при ревматичних захворюваннях багато в чому пов'язані з «імунним запаленням». Адже встановлено, що запалення сприяє відкладанню ліпідів в судинній стінці, «дестабілізації» атеросклеротичної бляшки і гіперкоагуляції [6]. Хронічне запалення при системних захворюваннях сполучної тканини протікає по типу васкуліту, розвиток якого патогенетично пов'язаний з погано контрольованим запаленням і дефектами імунітету [7, 8].

В основі розвитку патології судин лежить їх старіння, яке характеризується поступовою зміною структури і функції судин, а саме - зниження еластичності і підвищення жорсткості стінки артерій. Патоморфологічні субстратом артеріального старіння є артеріосклероз - процес, що залежить від віку та характеризується поступовим зменшенням в судинній стінці змісту еластину і підвищенням вмісту колагену [9, 10, 11]. Даний процес охоплює два різних ураження: 1) фіброзно-м'язову проліферацію інтими, «гіперпластичний тип» і 2) осадження аморфного матеріалу в стінці артеріол, «гіаліновий тип». В результаті подібних перетворень, пов'язаних зі зміною структури і функції судин, відбувається зниження артеріального комплаєнсу і підвищення артеріальної жорсткості. Але, незважаючи на зростаючий інтерес до оцінки судинного віку, наразі немає єдиної думки щодо його визначення [12]. Також на сьогоднішній час в літературі представлена недостатня кількість робіт, присвячених вивченню жорсткості судин при різних патологіях. Найбільша кількість досліджень в цьому напрямку – у хворих на серцево-судинні захворювання, а саме – на гіпертонічну та ішемічну хворобу серця [13]. Значно менше робіт в цьому напрямку у хворих ревматологічного профілю, причому переважна їх кількість стосується запальних ревматологічних захворювань [14]. Але ж давно відомо, що найбільш раннім і характерним проявом субклінічного ураження органів-мішеней у хворих аутоімунними запальними захворюваннями є ремоделювання судинної стінки, що може призводити до прискореного прогресування атеросклеротичного процесу і, можливо, обумовлено впливом не тільки традиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань, але й медіаторів запального процесу і специфічних чинників на судинну стінку [15].

Іншими авторами також відзначалися зміни еластичних властивостей артеріальної стінки, функціонального стану ендотелію, морфологічного стану стінки каротидної артерії у хворих ревматоїдним артритом, анкілозуючим спондилітом, системним червоним вовчаком, системною склеродермією [16]. Так одним із основних проявів ревматоїдного артриту є ангіопатія [17- 20], яка за міжнародною Чепел-Хілською класифікацією характеризується як «васкуліт, пов'язаний з системним захворюванням», однак клініко-патогенетичні особливості даного стану вивчені недостатньо [21, 22].

Також слід відзначити, що серед запальних захворювань суглобів анкілозуючий артрит займає друге місце після ревматоїдного артриту [23]. До його позаскелетних проявів відносяться запальні ураження очей, шкіри, кишечника, серця, аорти, порушення серцевої провідності [24]. В даний час показано, що ці позаскелетні прояви, будучи факторами несприятливого прогнозу, обтяжують перебіг хвороби, прискорюють інвалідизацію і значно скорочують тривалість життя пацієнта [25]. Як вже зазначалося, системне запалення при більшості ревматологічних захворювань тісно пов'язано з прискореним прогресуванням атеросклерозу, що і веде до ураження серцево-судинної системи і розвитку інсульту,

інфаркту міокарда та інших судинних катастроф [26]. Механізми взаємодії судинних уражень та системного запалення при анкілозуючому артриті наразі до кінця не зрозумілі, відомо лише, що запалення у даній категорії хворих асоційовано з розвитком гіпер- та дисліпидемії, дисфункції ендотелію та артеріальної гіпертензії [27], однак дані щодо розповсюдженості даних процесів у хворих спондилоартритом відсутні. До того ж роботи, присвячені вивченню артеріальної жорсткості при даній патології поодинокі та включають в себе доволі суперечливі висновки. Так, ряд дослідників виявляли підвищення швидкості поширення пульсової хвилі при цьому захворюванні та її зниження під час терапії інгібіторами фактора некрозу пухлини α [28], в інших дана закономірність не була зареєстрована, проте, був припущений взаємозв'язок артеріальної ригідності з активністю системного запалення, властивого для спондилоартриту [29, 30]. Тож вивчення такого параметру ураження судин, як швидкість поширення пульсової хвилі, у хворих з даною ревматологічною хворобою на сьогодні є доволі актуальним.

Згадуючи зазначені вище незапальні ревматологічні захворювання, треба зазначити, що досліджень з жорсткості судин у хворих цієї категорії також майже немає [31, 32]. Найбільшої уваги дослідників, на наш погляд, заслуговує деформуючий артроз, адже дана патологія зустрічається у кожного третього пацієнта віком від 45 до 64 років і у 60-70% - старше 65 років, значно погіршуючи якість життя, і є однією з основних причин тимчасової та стійкої втрати працездатності [33]. Відповідно до сучасних уявлень остеоартроз розглядається як гетерогенна група захворювань різної етіології, але з подібними біологічними, морфологічними і клінічними результатами, при яких в патологічний процес залучається не тільки суглобовий хрящ, але і всі структури суглоба - субхондральна кістка, зв'язки, суглобова капсула, синовіальна оболонка і периартикулярні м'язи [34]. Поступова дегенерація і деструкція суглобового хряща призводить до формування хондритів, синовіту та остейту [35]. До того ж прозапальні фактори, що секретуються синовіальною оболонкою, можуть не тільки посилювати деструкцію суглобового хряща, але й активувати систему згортання крові, в результаті чого утворюються мікротромби в судинному руслі субхондральної кістки. Пошкодження судинної мережі сприяє розвитку внутрішньокісткової гіпертензії з осередковою гіпоксією та ішемією кістки. Виникаючі порушення локального кровотоку можуть стати додатковою причиною розвитку ішемічних некрозів і посилення больового синдрому. Тож, як бачимо, дослідження локальних судинних уражень у хворих на деформуючий остеоартроз є актуальним на сучасному етапі розвитку науки.

Як вже було сказано вище, підвищення жорсткості артеріальних судин супроводжує як фізіологічний процес старіння людського організму, так і цілий ряд патологічних станів, що супроводжують розвиток багатьох захворювань опорно-рухового апарату. Саме тому важливим і цікавим є аналіз параметрів, що характеризують артеріальну ригідність. Разом з тим, робіт, присвячених вивченню доклінічних уражень судин у таких хворих вкрай мало, а питання асоціації прогресування патології опорно-рухового апарату з артеріальною жорсткістю залишається спірним.

В даний час перспективним параметром для визначення порушень структурно-функціональних властивостей судинної жорсткості на ранніх етапах є швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ), яку також можна використовувати з метою профілактики судинних катастроф [36 - 40]. Цей показник в останні роки є найбільш достовірним і простим методом вивчення стану судинної стінки, а швидкість каротидно-феморальної пульсової хвилі визнана "золотим стандартом" вимірювання артеріальної жорсткості [41, 42, 43].

За даними досліджень останніх років, швидкість поширення пульсової хвилі залежить від морфологічної будови судини (еластичний або м'язовий типи), його діаметра або поперечного перерізу просвіту, жорсткості судинної стінки, стану згортальної та протизгортальної систем крові, порушення ліпідного та вуглеводного обмінів, віку, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, антропометричних даних і ряду інших показників [44, 45, 46]. ШРПХ - параметр, що інтегрує геометрію і еластичні властивості судин та розраховується за рівнянням Моенса-Кортевега. Загальновідомо, що пульсова хвиля, яка генерується серцем, поширюється від аортальних клапанів до капілярного русла, при цьому швидкість її зростає від центру до периферії: від 5-6 м / с в аорті до 8-12 м / с - в артеріях м'язового типу [47].

Методологічні труднощі у вивченні артеріальної ригідності можливо пояснити тим, що до недавнього часу використовувалися лише інвазивні методи. Це наштовхнуло науковців до пошуку нових методів дослідження. Тож, в останні роки з'явилася можливість застосування для оцінки структурно-функціонального стану великих судин неінвазивних методів: прямих візуалізуючих (ультразвукового дослідження, магнітнорезонансної томографії та ін.) і непрямих (модифікованої сфiгмографії, плетизмографії, осцилометрії). Методи першої групи не отримали широкого поширення через травматичність, у другій виникли деякі труднощі внаслідок трудомісткості процесу та високої вартості.

Для пошуку нового методу оцінки жорсткості судин нами було досліджено фотоплетизмографічний метод, за допомогою якого було оцінено швидкість розповсюдження пульсової хвилі на сегментах «аорта-кисть», «аорта-стопа» і контурний аналіз фотоплетизмографічних (ФП) кривих на апараті Mindrey IPM-9800. Одночасно проводився запис електрокардіограми (ЕКГ) і двох ФП кривих. Початок комплексу QRS на ЕКГ відповідало проксимальній точці (початок пульсової хвилі на аорті). ФП-криві відображали пульсову хвилю на вказівному пальці правої кисті та великому пальці правої стопи, що відповідало дистальним точкам. Розраховували ШРПХ за стандартною формулою, а саме: $ШРПХ = L (м) / t (с)$, де L - довжина між двома досліджуваними точками, t - час запізнювання. Типи ФП-кривих оцінювали за характеристикою та співвідношенням прямої та відображеної хвилі згідно класифікації Dawber T.R. [48].

Було обстежено 42 особи, з яких I група - 20 умовно здорових студентів (вік - $24 \pm 1,4$ роки) та II група - 22 хворих на гіпертонічну хворобу (вік - $66 \pm 11,7$ років). В I групі артеріальний тиск становив: 100-140 - систолічний та 60-90 мм рт.ст. - діастолічний; у II групі: 160-190 - систолічний та 80-110 мм рт.ст. - діастолічний. Достовірних розбіжностей показників ШРПХ між групами отримано не було: I група - аорто-кистьова ШРПХ становила $2,91 \pm 0,25$, аорто-стопна ШРПХ - $3,90 \pm 0,49$ м/с; у II групі - $2,97 \pm 0,37$ та $4,48 \pm 0,51$ м/с відповідно ($p > 0,05$). Але одночасно треба зауважити, що при контурному аналізі форми ФП кривих між групами відзначалися достовірні розбіжності ($p < 0,05$). Так в I групі кистьова крива відображала такі показники: I та II клас - 86%, решта - III клас, IV клас - не простежувався; стопна крива: II клас - 14%, III та IV клас - 86%, I клас - не простежувався. В II групі отримали наступні показники кистьової кривої: II клас - 10%, III та IV класи склали 90%, I клас не простежувався; стопна крива: III та IV класи склали 100%.

На підставі отриманих даних у висновку маємо: у досліджувальних групах були отримані менші показники ШРПХ в порівнянні з загальноприйнятими нормами. Тож даний метод не може бути використаний для достовірного визначення ШРПХ. Проте інформативним при ФП методі, що корелює з рівнем артеріального тиску, є оцінка контурного аналізу кривої. Відомо, що достовірним маркером незадовільного стану судин є III та IV класи ФП кривої згідно класифікації Dawber T.R. [48]. В нашому дослідженні можна спостерігати, що у хворих на гіпертонічну хворобу показники гірші, ніж у умовно здорових осіб, при чому найбільші зміни у хворих спостерігаються в сегменті «аорта-стопа». Це можна пояснити тим, що у даній категорії хворих під впливом факторів ризику відбуваються судинні зміни атеросклеротичного, запального та альтеруючого ендотеліальну стінку характерів, що в подальшому відображається впливом периферійного судинного русла на зміни контурних кривих та переважанням III та IV класів. Якщо ж взяти до уваги ревматологічні захворювання з периферійним ураженням судин, такі як системний червоний вовчак, склеродермія, хвороба Рейно, антифосфоліпідний синдром, то даний метод оцінки ураження судин міг би слугувати прогностичним маркером як перебігу даних захворювань, так і якості їх лікування.

Тож, як бачимо, протягом останнього часу накопичено достатньо матеріалу, аби розглядати жорсткість артерій як предиктор судинних ускладнень. Однак мало уваги приділяється вивченню їх уражень у групи хворих з патологією опорно-рухового апарату, ще менше - при дегенеративно-дистрофічних ураженнях суглобів. Це спонукає до детальнішого вивчення даної проблеми та пошуку нових, більш простих в експлуатації, методів діагностики судинної жорсткості, що в перспективі дасть змогу покращити життя таких хворих і зменшити витрати на лікування.

Література:

1. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>.
2. Демографія і стан здоров'я народу України та регіональні особливості: аналітично-статистичний посібник/ [Т.С. Манойленко, А.Г. Кириченко, І.Л. Ревенько], під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – Київ, 2012р. – 211с.
3. Клинические рекомендации. Ревматология. 2-е изд. / Под ред. Е. Л. Насонова. – 2010. – 738 с.
4. Современная ревматология / Е. В. Удачкина, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова и др. // – 2013. – № 3. – С. 25–29.
5. Баженов А.Н., Баженова О.П. Внезапная сердечная смерть при системных ревматических заболеваниях // Бюл. Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. - 2012.- № 2.- С. 21–27.
6. Гусева Н.Г. Значение нарушения микроциркуляции при некоторых ревматических заболеваниях // Ревматология.- 2001.-№2.- с.42-4.
7. Насонов Е.Л. Международная декада, посвященная костно-суставным нарушениям // Рус.мед.журнал. -2002. -Т 22 №10.- с.991.
8. Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии.- Ярославль, 2002.- с.74.
9. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification / M. Tesaro, A. Mauriello, V. Rovella [et al.] // J. Intern. Med. 2017. 281(5).- P. 471–482.
10. Влияние электромагнитных полей на тонус церебральных сосудов и артериальное давление/ Разумов А.Н., Бобровницкий И.П., Колесникова И.В. и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2006. - № 2.- С. 3–5.
11. Комплексная оценка показателей ригидности артерий и традиционных факторов риска как предикторов синдрома раннего сосудистого старения/ Олейников В.Э., Хромова А.А., Бурко Н.В. и др. // Российский кардиологический журнал. - 2018. - №3. - С. 31–36.
12. Туктаров А.М., Филиппов А.Е., Обрезан А.А. Современные подходы к оценке сосудистого возраста // "Медико-фармацевтический журнал "Пульс". - 2019. - Vol. 21. - N 8.
13. Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска // Сердце. – 2010. - 9, № 3 (53). – С. 156–160.
14. Disease activity in ankylosing spondylitis and associations to markers of vascular pathology and traditional cardiovascular disease risk factors: a cross-sectional study/ Berg I.J. et al.// Rheumatol. - 2015. - 4. – P. 645–53.
15. Субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы у больных ревматологическими заболеваниями / Маслянский А.Л., Звартау Н.Э., Колесова Е.П. и др. // Российский кардиологический журнал 2015. - 5 (121). – С. 93–100.
16. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment / Soltesz P., Kerekes G., Der H., et al. // Autoimmun Rev. – 2011. - 10(7). – P. 416-25.
17. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis / Baerwald C., Kneitz C., Bach M., Licht M. // Rheumatol. – 2012. - 71(10). – P.841-9.
18. Khan M.A. Ankylosing spondylitis // Arthritis Rheum.-2004. - Vol.50, №9. - P.30, 47-48.
19. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis / Elshabrawy H.A., Chen Z., Volin M.V., Ravella S., Virupannavar S., Shahrara S. // Angiogenesis. - 2015. - 18(4). – P.433.
20. Influence of triple disease modifying anti-rheumatic drug therapy on carotid artery inflammation in drug-naive patients with recent onset of rheumatoid arthritis / Haavisto M., Saraste A., Piriälä L., Hannukainen J.C., Kalliokoski K.K., Kirjavainen A., Kemppainen J., Möttönen T., Knuuti J., Yli-Kerttula T., Roivainen A. // Rheumatology. – 2016. - 55(10). – P.1777- 85.
21. Anic B. New classification of vasculitis // Lijec Vjesn. – 2014. - 136(7-8). – P. 226-8.

22. Connective tissue disorder-associated vasculitis / Sharma A., Dhooria A., Aggarwal A., Rathi M., Chandran V. // *Curr Rheumatol Rep.* – 2016. – 18(6). – P.31-41.
23. Секреты ревматологии. Под ред. С.Дж. Уэста; пер. с англ. под ред. О.М. Лесняк. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2018. – С. 760.
24. Диагностика спондилоартрита: нужны ли нам новые критерии? / Гайдукова И.З., Акулова А.Н., Апаркина А.В., Ребров А.П. // *Современная ревматология.* – 2015. – №1. – С.24-29.
25. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study / Haroon N.N., Paterson J.M., Li P., et al. // *Ann Intern Med.* - 2015. -163. - P.409-16.
26. Поддубный Д.А., Ребров А.М. Кардиоваскулярный риск у больных анкилозирующим спондилитом: роль системного воспаления и дисфункции эндотелия // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* - 2008. - 5. – С. 71-6.
27. Disease activity in ankylosing spondylitis and associations to markers of vascular pathology and traditional cardiovascular disease risk factors: a cross-sectional study / Berg I.J. et al. // *Rheumatol.* – 2015. – 4. – P. 645-53.
28. Гуреева Н.А. Изменения параметров жесткости артериального русла у больных болезнью Бехтерева на фоне лечения инфликсимабом // *Вестн. новых медицинских технологий.* – 2012. - XIX (4).
29. Arterial Stiffness and Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy in Ankylosing Spondylitis: Results With Long-Term Two Year-Follow-Up / Karcucac M. et al. // *Arch Rheumatol.* – 2014. – 29. – P. 250-6.
30. The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis – a randomized, placebo-controlled pilot trial / Tam L.S. et al. // *Rheumatology (Oxford).* – 2014. - 53 (6). – P. 1065-74.
31. В.А. Милягин. Современные методы определения жесткости сосудов. Артериальная гипертензия / В.А.Милягин, В.Б.Комиссаров // *Кардиология.* - 2010. - №2. – С. 134-142.
32. Arida A. Systemic inflammatory response and atherosclerosis: the paradigm of chronic inflammatory rheumatic diseases. Review article. / A. Arida // *Int.J.Mol.Sci.* – 2018. – №3. – P. 67-78.
33. Arden N., Nevitt M.C. Osteoarthritis: Epidemiology // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* – 2006. – Vol. 20, №1.–P. 3-25.
34. Урясьев О.М., Заигрова Н.К. Остеоартрит: патогенез, диагностика, лечение// *Журнал "Земский Врач".* – 2016. - № 1-2. – С. 29-30.
35. Базисна терапія остеоартрозу: переваги хондроїтину та глюкозаміну. // Тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія. - 2019. -№ 2. - С. 63.
36. Комплексная оценка показателей ригидности артерий и традиционных факторов риска как предикторов синдрома раннего сосудистого старения / Олейников В.Э., Хромова А.А., Бурко Н.В. и др. // *Российский кардиологический журнал.* - 2018. - №3. - С. 31-36.
37. Хурса Р.В. Дисфункциональные типы кровообращения у практически здоровых молодых людей: особенности функционального состояния сосудов и центральной гемодинамики // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* - 2018. - Т. 6, №17. - С. 26-35.
38. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Васюк Ю.А., Галявич А.С., Иванова С.В. и др. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2016. – Т.15, №2. – С. 4-19.
39. Эластические свойства сосудистой стенки и их взаимосвязь с биохимическими маркерами сыворотки крови у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением / Петелина Т.И., Авдеева К.С., Гапон Л.И. и др. // *Врач.* – 2015. – №5. – С. 71-74.
40. Тучков А.А., Гоголашвили Н.Г., Яскевич Р.А. Особенности влияние кратковременной терапии высокими дозами статинов на характеристики пульсовой волны у пожилых больных с ИБС // *Клиническая геронтология.* – 2017. – Т. 23, № 9-10. – С. 68-70.
41. Лазаренко В.А. Методика измерения жесткости сосудистой стенки в практике кардиологического отделения // *Курск: КГМУ.* - 2014. - С. 9.

42. Маянская С.Д., Гребенкина И.А., Лукша Е.Б. Показатели жесткости сосудистой стенки у молодых лиц с наследственной предрасположенностью к артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 12-17.
43. Эластические свойства сосудистой стенки и их взаимосвязь с биохимическими маркерами сыворотки крови у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением / Петелина Т.И., Авдеева К.С., Гапон Л.И. и др. // Врач. – 2015. – №5. – С. 71–74.
44. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз. Патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. – Томск, 1998. – С. 655.
45. Титов В.И., Чорбинская С.А., Белова Б.А. // Кардиология. – 2002. – Т. 42. – № 3. – С. 95–98.
46. Blood Pressure / Asmar R., Benetos A., London G.M., et al. – 1995. – Vol. 4. – P. 48–54.
47. Илюхин О.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки // Вестник ВолГМУ. – 2006. – 1. – С. 3-8.
48. Dawber T.R., Thomas H.E., McNamara P.M. Characteristics of the dicrotic notch of the arterial pulse wave in coronary heart disease // Angiology. - 1973. – 24. – P. 244–255.

Робота надійшла в редакцію 19.02.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

COVID-19 AND SEAFARERS' RIGHTS TO SHORE LEAVE, REPATRIATION AND MEDICAL ASSISTANCE: A PILOT STUDY. Anish Arvind Hebbar, Nitin Mukesh. - *International Maritime Health* 2020;71(4):217-228. **ABSTRACT.BACKGROUND.** The well-being of the world's 1.65 million seafarers is expected to be secured by the rights established under the Maritime Labour Convention (MLC), 2006 with active monitoring of its implementation by the flag administrations through the International Maritime Organisation (IMO) and International Labour Organisation (ILO). However, the substantial gains achieved since entry into force of MLC in August 2013 appear to have been severely dented by the COVID-19 global pandemic. The aim of the study was to examine, on a pilot basis, the disruptions and challenges to the observance of seafarers' rights to shore leave, repatriation and medical assistance as an immediate consequence of COVID-19. **MATERIALS AND METHODS.** The impact of COVID-19 on seafarers' rights was examined in three dimensions — shore leave, repatriation and medical assistance. Questionnaires were administered online from June to August 2020 to 450 seafarers, top 10 ship-management companies, 35 shipping companies and maritime administrations of top 5 seafarer supplying countries. The paper discusses the results of the survey. **RESULTS.** The research revealed a previously unknown majority preference for shore leave, that diminished sharply during COVID-19. Impact on work-performance and well-being of seafarers was revealed with only a fifth of the seafarers having willingly agreed to an extension of contract. This study revealed incidence rates at 6 months into the pandemic of several parameters — delayed repatriations (21.44%) that includes crew with contract extensions (12.48%), crew with completed contract awaiting repatriation (8.96%) and crew that had exceeded 12-month continuous service (0.82%). Compensation, if provided, is meagre and was affecting ratings the most. Deprivation of medical assistance was also revealed. **Conclusions:** The well being of seafarers would likely remain vulnerable to breaches, unless measures are put in place to safeguard the rights assured under MLC in the face of uncertainties caused by a pandemic such as COVID-19.

Key words: seafarer; well-being; rights; shore leave; repatriation; medical assistance; MLC, COVID-19

TELEMEDICAL ASSISTANCE AT SEA IN THE TIME OF COVID-19 PANDEMIC. Getu Gamo Sagaro, Gopi Battineni, Nalini Chintalapudi, Marzio Di Canio, Francesco Amenta. - *International Maritime Health* 2020;71(4):229-236. **Abstract. Background:** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the aetiological factor of COVID-19 infection, poses problems in providing medical assistance at sea. Ships are in an isolated environment, and most of the merchant ships do not carry medical personnel or medical supplies. Telemedicine offers a real possibility to provide reasonable quality medical assistance to seagoing vessels. The fact that ships may touch ports in affected areas, the difficulties for seafarers to be assisted ashore due to quarantine measures and the crews' lack of turnover make medical assistance at sea difficult. This study has compared maritime telemedical assistance data before and during the COVID-19 pandemic to propose prevention measures. **Materials and methods:** The study was based on the data from medical records of Centro Internazionale Radio Medico (C.I.R.M.) database of seafarers assisted from January 1 to June 30, in the years 2017–2020. The data were collected separately for each year. Age, sex, rank, and pathologies affecting the assisted seafarers were considered. Common signs of COVID-19 infection such as fever, cough, sore throat, shortness of breath, and other respiratory symptoms were analysed. **Results:** From January 1, 2017, to December 31, 2019, C.I.R.M. assisted 15,888 patients on board ships. During the first 6 months of the years under evaluation, C.I.R.M. assisted 2,419 patients in 2017, 2,444 patients in 2018, 2,694 patients in 2019, and 3,924 in 2020. The number of assisted cases almost doubled in the first 6 months (from January to June) of 2020 compared to the same period of the previous years. Gastrointestinal disorders, injuries/traumas, and dermatological pathologies were the first, second, and third most often reported causes of illness on board over the 4-year study period. A higher number of seafarers with fever, cough, sore throat, and shortness of breath were assisted during the COVID-19 pandemic than before the coronavirus outbreak. Medical requests for fever increased significantly during the COVID-19 pandemic compared to

the same period from 2017 to 2019. **Conclusions:**The requests for medical advice for fever, sore throat, and shortness of breath were significantly more common during the coronavirus epidemic. Close follow-up, regular health education on preventing coronavirus transmission, personal protective equipment, adequate environmental hygiene, and applying other standard precautions could help minimise the risk factors for the spread of COVID-19.

Key words: COVID-19 pandemic; seafarers; medical advice; infection

POOR SLEEP QUALITY, LONG WORKING HOURS AND FATIGUE IN COASTAL AREAS: A DANGEROUS COMBINATION OF SILENT RISK FACTORS FOR DECK OFFICERS ON OIL TANKERS.

- Farhad Azimi Yancheshmeh, S. Hossain Mousavizadegan, Amin Amini, Andrew P. Smith, Reza Kazemi. - *International Maritime Health 2020;71(4):237-248*

Background: The high number of marine incidents in port and coastal areas due to the tired deck officers' erroneous actions are one of the major challenges of marine transportation. Approaching, berthing, and cargo handling (ABC) are the most stressful and exhausting operations of the ship in these areas, which are carried out consecutively and uninterruptedly. **Materials and methods:**This study examined Psychomotor Vigilance Task (PVT) performance, Arrow Flanker Task performance and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) of 70 deck officers of ocean-going oil tankers with 4on–8 off shifts at the end of the first shift of cargo-handling operations. In this case, they had worked more than 14 hours continuously. Also, their level of sleepiness was assessed using the Karolinska Sleepiness Scale (KSS) at the beginning, middle, and end of their first shift of handling operation. **Results:**The results were analysed according to the duration at sea and deck officers rank. PSQI, KSS, PVT mean reaction times and lapses, and also Flanker's variables were higher among the chief and second officers who were present on board between 0–30 days. The state of officers who were present on board between 31 to 60 days was better than the officers with 0–30 and 61–90 days' duration at sea. In addition, the results show that sleep quality during tour of duty affects cognitive performance and sleepiness of officers during cargo handling operations. **Conclusions:**The paper concludes by discussing possible solutions for reducing fatigue and human error among seafarers.

Key words: deck officers; fatigue; cognitive performance; sleepiness; sleep quality; approaching; berthing; cargo handling operation; oil tankers

OPTOKINETIC STIMULATION EFFICIENCY FOR SEA SICKNESS TREATMENT.

- Alexis Maffert, Barbara Aupy. *International Maritime Health 2020;71(4):249-252*. Abstract.

Background: Sea sickness is the type of motion sickness induced by maritime transport. Its prevention through optokinetic exercises is efficient. The object of this study is to evaluate the efficiency experienced by the patients as well as the impact on other motion sicknesses. **Materials and methods:** One hundred and forty-one patients underwent optokinetic treatment methods between 2006 and 2014. The following parameters were studied and scored on a numeric scale: sea sickness, intensity of vomiting and ability to hold position and duties on board. **Results:** Study parameters significantly improved by optokinetic reeducation method. Sea sickness was reduced by a factor of 2. Study settings were also stable over years. Other motion sicknesses were also improved with this optokinetic stimulation. **Conclusions:** Treating sea sickness by optokinetic stimulation reeducation gives good results particularly improving its related clinical manifestations, therefore allowing seamen to properly hold their functions on board. Its efficiency lasts in time and seems promising for the management of other motion sicknesses.

Key words: sea sickness; motion sickness; optokinetic stimulation; sensory conflict

EFFECTS OF COVID-19 ON MARITIME INDUSTRY: A REVIEW.

Devran Yazir, Bekir Şahin, Tsz Leung Yip, Po-Hsing Tseng. *International Maritime Health 2020;71(4):253-264*.

COVID-19 is a global disease that has quickly shaken the world economy since the beginning of 2020 and consequently has significantly affected the shipping industries development (including shipping operators, port operators, government authorities, shippers, seafarers, passengers, supply chain operators, etc.). Currently, the clinical management of COVID-19 remains unclear. In order to understand the newest challenges and figure out potential solutions for the maritime industries post COVID-19, this paper selected four shipping industries (including dry bulk, tanker, container, and cruiser sector) and reviewed these industries' newest development. The research findings can

strengthen the awareness of COVID-19 and reduce operational risk and further improve business performance for the maritime related industries and authorities.

Key words: COVID-19; coronavirus; shipping industry; tanker, cruise

PREVALENCE OF ALCOHOL CONSUMPTION AMONG SEAFARERS AND FISHERMEN. Elisabeth Stoll, Klaus Püschel, Volker Harth, Marcus Oldenburg. *International Maritime Health* 2020;71(4):265-274. **Abstract. Background:** Over the decades, several published studies showing the relevance of alcohol use among seafarers/fishermen have highlighted the dangers of alcohol consumption during working time. The present study aims to provide an up-to-date overview of the prevalence of alcohol consumption among seafarers/fishermen. It also points out their consumption behaviour, depending on socio-demographic and job-related factors. **Materials and methods:** To detect relevant studies for this systematic review, the electronic database PubMed was searched. All identified studies published between January 2014 and September 2019 were included using the subsequent terms: (alcohol OR ethanol) AND (seafarer OR fishermen OR ship crew OR merchant ship). **Results:** According to the applied search string, 18 studies were identified. Thirteen of them were selected for this review. The results of the studies about alcohol consumption among seafarers and fishermen showed a wide range of prevalence, from 11.5% to 89.5% (median 53.0%). Concerning seafarers no stratified data were available for further analyses. Among fishermen alcohol consumption has decreased over the period examined (56.9% [2010–2014] vs. 42.3% [2015–2018]). The evaluation of socio-demographic factors showed alcohol consumption was less prevalent in fishermen > 60 years (15.0%). Furthermore, a higher prevalence of alcohol intake was found in those with a lower education (63.9%). In respect of job-related data, 61.0% of the alcohol consuming fishermen reported they had been involved in an accident due to alcohol consumption. **Conclusions:** The consumption of alcohol among fishermen has declined over time. Compared with the landbased European population, seafarers and fishermen show a lower prevalence of alcohol use, at least during their stay on board. Due to the limited data available — especially concerning seafarers — further studies on the prevalence of alcohol consumption among shipboard crews are recommended. In particular, these should provide more data on alcohol consumption related to socio-demographic and job-related factors.

Key words: seafarer; fishermen; alcohol; drugs; dependence

WORK PROFILE OF MARITIME PILOTS IN GERMANY. Marcus Oldenburg, Lukas Belz, Filip Barbarewicz, Volker Harth, Hans-Joachim Jensen. *International Maritime Health* 2020;71(4):275-277. **Abstract.** Long and irregular shifts, unforeseeable operations and high responsibility are still prominent in the job of a pilot and pose high psycho-physical demands. Furthermore, there is a disturbed work-family balance. Working hours of pilots are highly variable and not bound by regulations due to irregularities of vessel traffic. The pilots have to work in a shifting rotation system. This paper demonstrates the stressors during their work routine and shows the usual working profile of a pilot during their service.

Key words: pilot; work profile; stressors

A CASE OF NEUROCYSTICERCOSIS WITH AN UNUSUAL PRESENTATION ON HIGH SEAS. Ajit C. Kulkarni. *International Maritime Health* 2020;71(4):278-280. **Abstract.** Every seafarer undergoes a medical examination prior to joining a ship. Some disorders cannot be detected and they may appear while at sea. Diagnosing and managing them becomes extremely difficult for the Master being the caregiver on board. Large crude carriers often perform long voyages and due to their sheer size, do not enter any port. Helicopter evacuation of a sick or injured crew is the norm. They operate under strict chartering time lines which do not permit deviation from course. A case of hemiparesis on left side of body in a young hitherto healthy seafarer which was later diagnosed as a case of neurocysticercosis is described.

Key words: medical examination of seafarers; Radio Medical Advice; neurocysticercosis; seizure; *Taenia solium*

EXTREME TRAVELER. Krzysztof Korzeniewski. *International Maritime Health* 2020;71(4):281-290. **Abstract.** Although they may pose a serious health risk or may even turn out to be life-threatening, extreme sports, i.e. high-risk physical activities of varied difficulty, are

growing in popularity among international travelers in recent years. Extreme sports encompass a wide range of activities such as scuba diving, rafting, surfing, bungee jumping and mountaineering. It is not unusual for travelers to engage in extreme sports far off the beaten path, in destinations where environmental conditions are difficult and specialist healthcare is not easily available. Therefore, before taking the decision to engage in any form of adventurous activity, travelers should be encouraged to take certain precautionary measures. The most important are: identification of potential health risk factors related to travel or the activity itself, physical conditioning and fitness training prior to travel (depending on the type of activity) and prophylaxis (a travel health kit, mandatory and recommended vaccinations, a pre-travel consultation to assess a person's fitness to travel and identify any potential contraindications for certain types of adventure sports, a comprehensive travel insurance policy). The article focuses on popular extreme sports, common risk factors associated with extreme activities as well as the recommended prophylaxis and precautionary measures.

Key words: travelers; extreme sports; health hazards; prevention

TELEPHARMASEA: PROPOSING A NOVEL APPROACH TO AUTOMATE, ORGANIZE AND SIMPLIFY MANAGEMENT OF MEDICAL CHEST ON BOARD COMMERCIAL VESSELS. Giulio Nittari, Graziano Pallotta, Ravjyot Singh Khuman, Francesco Amenta. *International Maritime Health* 2020;71(4):291-295. Abstract. **Background:** The on-board pharmacy is the kit that allows the implementation healthcare on board ships, since it should contain everything that may be needed to guarantee proper and efficient health care interventions for seafarers. There are several problems that can lead to a difficult and non-optimal management of the on-board pharmacy. This work illustrates the "TelePharmaSea" software, specifically developed to optimise the management of the on-board pharmacy of commercial vessels without medical personnel. **Materials and methods:** We collected the Medical Scales of the various Flag States and brought them all into a standardised format which could be used. The Active Ingredients and Pharmaceutical form of each medicine is linked with the ATC Codes. Active Ingredients having similar effect are linked by ATC codes. Items that did not have an ATC code were given a unique system-generated code. Due to the proprietary nature of the software of which the database structure and functioning is unique, we cannot share the exact structure; however, the approach regarding the same has been highlighted. **Results and Conclusions:** The proposal of the TelePharmaSea software can be an effective tool capable of a significant improvement of the overall quality of medical and pharmacological assistance provided on ships without a doctor on board. The system can guarantee a better management of the on-board pharmacy's inventory, and it may also reduce the risks of mistakes in drugs administration.

Key words: digital health; seafarers; health; safety; drug; monitoring

ADEQUATE MEASURES TO PREVENT MEDICAL PERSONNEL FROM CONTRACTING COVID-19 SHOULD BE PROMPTLY IMPLEMENTED: SUPPORT FROM NUMEROUS AGENCIES IS NEEDED. Ken Inoue, Nursultan Seksenbayev, Timur Moldagaliyev, Yoshihiro Noso, Nobuo Takeichi, Yoshiyuki Ohira, Zhannat Sarsembina, Nargul Ospanova, Noriyuki Kawano, Haruo Takeshita, Masaharu Hoshi. *International Maritime Health* 2020;71(4):296.

Key words: COVID-19; medical personnel; workplace

CHANGES IN UNIVERSITY CLASSES AS COVID-19 CONTINUES AND NEW FINDINGS REGARDING FUTURE UNIVERSITY INSTRUCTION METHODS: FROM THE PERSPECTIVE OF JAPAN AND SEMEY, REPUBLIC OF KAZAKHSTAN. Ken Inoue, Nursultan Seksenbayev, Timur Moldagaliyev, Nobuo Takeichi, Yoshihiro Noso, Zhannat Sarsembina, Nargul Ospanova, Haruo Takeshita, Yoshiyuki Ohira, Noriyuki Kawano, Masaharu Hoshi. *International Maritime Health* 2020;71(4):297.

ABOUT THE RELATIONSHIP BETWEEN SHIP NOISE AND THE OCCURRENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN SEAFARERS. Dominique Jégaden, David Lucas. *International Maritime Health* 2020;71(4):301.

SEXUALLY TRANSMITTED INFECTION AND SEAFARERS: RAISING AWARENESS ON PREVENTING PROSTITUTION? Richard Pougnet, Pol Bleunven, Brice Loddé, David Lucas, Jean-Dominique Dewitte, Laurence Pougnet. *International Maritime Health* 2020;71(4):303.

- Абдуллаєва Н. А. – 4(62)
 Авдосєєв Ю. В. – 4(35)
 Авраменко А. А.- 4(18)
 Андронік А. В. – 1(37)
 Антонян І. М. -1(41,100)
 Антропова Н. В. – 3(110)
 Анчев А. С. – 2(116), 4(120)
 Бадюк Н. С. -4(116)
 Белобров Е. П. – 2(31)
 Біленко О. А. - 3(45)
 Білий Є. Є. – 4(88)
 Бєсєда Я. В. – 2(76)
 Богату С. І. - 4(127)
 Бойченко А. І. - 3(45)
 Бойко М.А. – 3(91)
 Боллох О.О. -3(51)
 Боржєєвський А. Ц. – 2(18)
 Варуха К.В. – 3(8)
 Васюк В. Л. – 4(1160)
 Вастьянов Р. С. – 2(26)
 Велигоцкий А. Н. – 4(56)
 Вербицька Т.Г. – 1(86), 2(48)
 Веретельник О. В. - 1(60)
 Вишнеєвський А.А. – 2(86)
 Волобуєв О.Є.- 3(8)
 Гайдей В. Р. – 3(3)
 Гарагатій А.І. - 1(100)
 Гарагатій А.І. – 1(41)
 Гаргин В.В. – 3(77)
 Гоженко А.І. – 2 (18), 4(12, 102)
 Гоян А. В.-4(42)
 Граматюк С.М. -4(35)
 Грицан І. І. – 4(23)
 Гуменюк А. В. -4(12)
 Гуменюк Р. В. – 4(12)
 Гутарова Н. В. – 1(78), 2(109)
 Гуща С. Г. – 2(98)
 Давиденко І. С. -4(42)
 Давіденко О. М. – 2(76)
 Демченко В.І. – 1(100)
 Денефіль О.В. – 3(51)
 Деньга О. В. – 1(86,108), 2(48)
 Деньга А. Є. – 1(108)
 Дзигал О.Ф. – 2(26, 76)
 Дзигал А.Ф. – 3(84)
 Драгомирецька Н. В. – 2(98)
 Ермоленко Т. А. – 2 (127), 4(50)
 Єфременко Т. О. – 4(8)
 Заболотна І. Б. – 2(98)
 Загородня Л. І. – 1(37), 2(3), 4(8)
 Задерей О. В. – 4(98)
 Згура О.М. -3(45)
 Знаєровський С. Г. – 3(84)
 Зубченко С.О. – 4(71)'
 Зяблицев С.В. – 3(58)
 Иванов В. С. – 3(71)
 Иванюк А. В. – 3(16)
 Івченко Н.А. – 2(76)
 Іжа І. М. – 2(98)
 Ігнатєєв О. М. – 2(127), 4 (8)
 Ігнатєєв А.М. – 4(50)
 Ісаков Р. І. – 1(115)
 Канюра О.А. – 1(9), 3(16)
 Квашніна А. А. – 4(143)
 Кириченко А. Г. – 1(21)
 Книгавко О.В. – 4(35)
 Ковач І. В. – 1(78), 2(109)
 Комисаренко І. М. – 4(80)
 Косенко К.А. – 1(28)
 Кравченко Л.С. – 2(76)
 Кривоніс Т. Г. – 1(15)
 Кузнецова О. В. – 2(64)
 Кулинич М. О. – 3(23)
 Лаврюкова С.Я. – 3(3)
 Лазуренко В. В. – 2 (55), 4(62)
 Лекан О.Я – 3(103)
 Лєсовой В.Н. – 1(41)
 Лєсовая А. В. -1(100)
 Лісовий В. М. – 2(40)
 Личковський О. Е. – 2(18)
 Лурін А. Г. -3(45)
 Любченко О. А. – 4(127)
 Макаренко О. А. – 4(98)
 Максимовський В. Є – 2(64)
 Максимовський В.С. – 3(45)
 Марков А.В. -2(92)
 Маркова М. В. – 1(28)
 Машуков А.О. – 3(45)
 Мацєгора Н. А. – 3(103), 4(149)
 Мєклєш Ю.Ю. – 1(60)
 Мицик Ю. О. – 2 (18)
 Мовлянова Н.В. – 3(3)
 Мозжаков П.В. - 1(100)
 Мокиєнко А. В. – 4(136)
 Наговіцин О. П. – 2(26)
 Насібуллін Б.А. – 2(98)
 Насібуллін Б.А. – 3(98)
 Никитин О. Д. – 4(80)
 Никитенко О.П. 4(102)
 Оленович О.А. – 4(102)
 Омел'ян Л. П. – 3(103)
 Опаріна Т.П. – 4(8)
 Павленко О. В. -3(91)
 Павлюк І.М. – 4(116)
 Паламарчук А.Л. – 2(122)
 Панасовський Н. Л. – 1(125)
 Панасовський М. Л. – 4(76)
 Паніна С. О. – 1(95)

Панюта О. І.- 1(37), 2 (127), 4(8)
Пасієшвілі Т.М. – 3(30)
Пасічник М. С. – 2(18)
Пасічник С. М. – 2(18)
Поляков Н. Н. – 1(41)
Попадинець о. О. – 2(7)
Попов В.М.- 3(58)
Прейс Н.І. – 4(23)
Пинский Л.Л. -1(100)
Прутіян Т. Л. – 2(127)
Рашіборський Д. В. -3(45)
Регеда М. С. -4(112)
Регеда С.М.- 4(112)
Регеда-Фурдичко М.М. – 4(112)
Рибін А. І. – 2(64)
Рожко П. Д. – 3 (77), 2(48)
Рошин Ю. В. – 4(80)
Руснак С. В. – 2(26)
Рыбак И. М. – 1(75), 4(56)
Савіцький І. В. – 2 (26), 4(23)
Савицкий И. В. – 3(84)
Савчук А. И. – 3(3)
Сарахан В. М. – 4(23)
Сірман Я.В. – 4(23)
Сирбу В. М. - 3(45)
Скульская С. В. – 1(86)
Смольська І. М. – 3(103)
Сокрут В.М. – 3(58)
Солов'юк О. А. – 3(35)
Стецишин Р.В. – 2(70)
Страховецкий В. С. – 4(56)
Смехун С.И. – 4(80)
Сухаренко В. В. – 3(103), 4(149)
Тертишник Д. Ю. – 2(55)
Ткаченко О. І. - 3(45)
Ткаченко Е. К. – 3(71)
Ткачук М. А. - 1(60)
Турчін М. І. – 2 (127), 4(8)
Турчин Н.И. – 4(50)
Тюленева О.А. – 4(42)
Федоров О.А. – 3(8)
Фукусон А.С. – 4(80)
Фурдичко Л.О. -4(112)
Хареба Г. Г. – 1(41), 2(40)
Холодова М.І. – 3(8)
Хомицький М.С. – 1(52)
Циделко Т.А. – 1(129)
Цимбалюк О.Г. – 2(76)
Чайковська Е.Ф. – 4(29)
Чарнош С.М. – 3(51)
Чопчик В.Д. – 1(9)
Чулак О. Л. -3(98)
Чулак Л. Д. – 3(98)
Шафранський В.В. – 4(149)
Шимон В.М. – 1(60)
Шілін І.В. - 3(45)
Шнайдер С. А. – 2(48), 3(71)
Шмакова І. П. – 1(95)
Шпота О. Є. – 3(103)
Щукін Д.В. – 1 (41, 100), 2(40)
Щусь А.В. - 1(100)
Юрїїв К. Є. -3(51)
Яковенко Л.М. – 3(23)
Ямілова Т. М. – 1(37), 2(3), 4(8)
Ясніковська С.М. – 4(42)

**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 кожную 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	CONTENT
COVID-19	COVID-19
Голубятников Н. И., Белобров Е. П. Пасечник В. Я. СОСТОЯНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАБОТНИКОВ МОРСКОЙ ОТРАСЛИ УКРАИНЫ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-193	Golubyatnikov N. I., Belobrov E. P. Pasechnik V. Ya. THE STATE OF MEDICAL SUPPLY OF THE MARITIME INDUSTRY OF UKRAINE UNDER COVID-19 PANDEMIC3
Ігнат'єв О. М., Панюта О. І. Сичкар О. В., Романюк К. О. Єфременко Т. О. АНАЛІЗ ВИПАДКІВ ВПЛИВУ ЛАБО- РАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НА ПО- МИЛКИ У ДІАГНОСТИЦІ, ЛІКУВАН- НІ І ПРОВЕДЕННІ ЕКСПЕРТИЗИ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ6	Ignatiev A. M., Panyuta A.I. Sichkar A.V., Romanyuk K.A. Yefremenko T. A. INFLUENCE OF LABORATORY TESTS ON ERRORS IN DIAGNOSTICS, TREATMENT AND EXPERTISE OF MEDICAL WORKERS WITH COVID-196
Ільїна-Стогнієнко В. Ю., Колотвін А. О. Майданюк В. П., Квасневський О. А. Каштальян Н. М., Квасневський Є. А. НАШ ДОСВІД ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ КОРОНАВІРУСУ 12	Pyina-Stohnienko V. Yu., Kolotvin A. O. Maydanyuk V. P., Kvasnevsky A. A. Kashtalyan N. M., Kvasnevsky E. A. OUR EXPERIENCE OF DISTANCE TRAINING OF GENERAL SURGERY UNDER THE CONDITIONS OF THE CORONAVIRUS PANDEMIC12
ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО- ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ	ORGANIZATION OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC SERVICE
Белобров Е. П., Голубятников Н. И. Торский В. Г., Колоденко В. А. Сидоренко С. Г., Рангаева А. А. МЕДИКО-САНИТАРНЫЕ АСПЕКТЫ АВАРИЙНЫХ МОРСКИХ ПРОИСШЕСТВИЙ ПРИ ПЕРЕВОЗКЕ ФУМИГИРОВАННЫХ ГРУЗОВ 17	Belobrov E. P., Sudarev V. A. Golubiatnikov N. I., Torskiy V. G. Kolodenko V. A., Rangaeva A. A. MEDICAL – AND -SANITARY ASPECTS OF MARINE ACCIDENTS DURING TRANSPORTATION OF FUMIGATED CARGOES 17
КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА	CLINICAL MEDICINE
Авраменко А. А. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСОБЕН- НОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ УРЕАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ И УРОВНЯ КИСЛОТ- НОСТИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА У БОЛЬНЫХ С ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ «ДЕПО» ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЭРАДИКАЦИИ25	Avramenko A. A. PATHOGENETIC FEATURES OF CHANGES IN THE UREASE ACTIVITY OF HELICOBACTER INFECTION AND THE LEVEL OF GASTRIC ACIDITY IN PATIENTS WITH INTRACELLULAR "DEPOT" BEFORE AND AFTER ERADICATION25

Кириченко А. Г.
**НЕЙРОНАЛЬНИЙ ЦЕРОІДНИЙ
ЛІПОФУСЦИНОЗ: ОСОБЛИВОСТІ
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ..... 32**

Бабінець Л. С., Шевченко Н. О.
**ВІКОВИЙ ТРЕНД ПАРАМЕТРІВ
ЕНДОТОКСИКОЗУ, ЛІПЕРОКСИ-
ДАЦІЇ ТА ФЕРМЕНТНИХ І
НЕФЕРМЕНТНИХ
АНТИОКСИДАНТІВ ПРИ
ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ40**

Скиба В. В., Рибальченко В. Ф.
Іванко О. В., Дар Ясін Ахмед
**ДІАГНОСТИКА ТА ХІРУРГІЧНЕ
ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ
ІНТРААБДОМІНАЛЬНИХ
ІНФІЛЬТРАТІВ ТА АБСЦЕСІВ 47**

**МЕДИЧНІ ТА ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ
ПРИМОРСЬКИХ РЕГІОНІВ**

Никитенко О.П., Стоєва Т. В.
Котюжинська С. Г., Васиук Л. В.,
Бадюк Н. С.
**ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБНОГО
СПЕКТРУ СЕЧІ У ДІТЕЙ З
ЗАХВОРЮВАННЯМИ НИРОК 57**

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-
ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ
ТА МЕДИЦИНИ**

Колішецька М. А.
**ДИНАМІКА ЗМІН ЦИТОКІНОВОГО
СТАТУСУ В ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ БРОНХІ-
АЛЬНОЇ АСТМИ ТА ВИРАЗКОВОЇ
ХВОРОБИ ШЛУНКА 64**

Павлюк Н. Н., Бадюк Н. С.
Гуца С. Г.
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА
ДЕЙСТВИЯ МАГНИЙСОДЕРЖАЩИХ
ПРЕПАРАТОВ РАЗНОГО ХИМИЧЕС-
КОГО СОСТАВА НА ФУНКЦИИ
ПОЧЕК У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИ-
МЕНТАЛЬНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ68**

Kyrychenko A. G.
**NEURAL CEROID LIPOFUSCINOSIS:
FEATURES OF DIAGNOSTICS AND
TREATMENT32**

Liliya Babinets, Nataliya Shevchenko
**AGE TREND OF THE PARAMETERS
OF ENDOTOXICOSIS, LIPID
OXIDATION, ENZYMAL AND NON-
ENZYMAL ANTIOXIDANTS IN
CHRONIC PANCREATITIS
.....40**

Skiba V. V, Rybalchenko V. F.
Ivanko A. V., Dar Yasinya Ahmed.
**DIAGNOSIS AND SURGICAL
TREATMENT OF POSTOPERATIVE
INTRA-ABDOMINAL INFILTRATES
AND ABSCESSSES IN PATIENTS47**

**MEDICAL AND ECOLOGIC PROBLEMS
OF SEACOAST REGIONS**

Nykytenko O. P., Stoeva T. V.
Kotyuzhinskaya S. G., Vasiuk L. V.
Badiuk N. S.
**PECULIARITIES OF THE MICROBIAL
SPECTRUM OF URINE IN CHILDREN
WITH KIDNEY DISEASES 57**

**EXPERIMENTAL AND THEORETICAL
ASPECTS OF BIOLOGY AND
MEDICINE**

Kolishetska M. A.
**DYNAMICS OF CHANGES IN
CYTOKINE STATUS IN THE
PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL
BRONCHIAL ASTHMA AND STOMACH
ULCER64**

Pavliuk N. N., Badiuk N. S.
Gushcha S. G.
**COMPARATIVE ASSESMENT OF
MAGNIUM-CONTAINING DRUGS OF
DIFFERENT CHEMICAL CONTENT ON
THE FUNCTION OF KIDNEYS IN
ANIMALS WITH EXPERIMENTAL
TOXIC GLOMERULONEPHRITIS
.....68**

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Мокиєнко А. В., Бабиєнко В. В.
**КРЕМНИЙ КАК БИОЛОГИЧЕСКИ
 АКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ
 МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД**74

Золотарьова Н. А., Гуненко І. І.
**ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ
 ШВИДКОСТІ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ
 ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ
 ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОПОРНО-
 РУХОВОГО АПАРАТУ** 81

**СКОРОЧЕННИЙ ЗМІСТ СТАТЕЙ,
 ЩО НАДРУКОВАНІ В ЖУРНАЛІ
 «INTERNATIONAL MARITIME
 HEALTH»**

.....88

ІНФОРМАЦІЯ

.....93

REVIEWS

Mokiyenko A. V., Babiienko. V. V
**SILICON AS A BIOLOGICALLY
 ACTIVE COMPONENT OF MINERAL
 WATERS**74

Zolotarjeva N. A., Gunenko I. I.
**DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF
 PULSE WAVE SPREAD SPEED IN
 PATIENTS WITH DISEASES OF THE
 MUSCULOSKELETAL SYSTEM**81

**ABSTRACTS FROM
 «INTERNATIONAL
 MARITIME HEALTH» JORNAL**

.....88

INFORMATION

.....93